



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE TAKİPLİ
HASTALARDA ÖZOFAGUS VARİSLERİ DERECESESİ İLE
KARACİĞER FİBROZİS DERECESESİNİN TRANSİENT
ELASTOGRAFİ, FİBROZİS-4 SKORU VE APRI
SKORLARI İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice Kübra GÜN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat İSPIROĞLU

KAHRAMANMARAŞ-2022



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE TAKİPLİ
HASTALARDA ÖZOFAGUS VARİS DERECELERİ İLE
KARACİĞER FİBROZİS DERECESİNİN TRANSİENT
ELASTOGRAFİ, FİBROZİS-4 SKORU VE APRI
SKORLARI İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice Kübra GÜN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat İSPIROĞLU

KAHRAMANMARAŞ 2022

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca bilgisi, tecrübesi, hoşgörüsü, disipliniyle fikir ve tecrübelerinden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN' e

Hem asistanlık eğitimi süresince hem de tez çalışmalarım sırasında benden yardımını esirgemeyen, tez hocam Doç. Dr. Murat İSPIROĞLU'na

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek klinik gerek etik gerekse genel tıbbi yaklaşımla ilgili kendilerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocalarım Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN, Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR, Prof. Dr. Orçun ALTUNÖREN, Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN, Doç. Dr. Dilek TÜZÜN, Dr. Öğrt. Üy. Kadir GİŞİ, Doç. Dr. Gökmen AKTAŞ, Dr. Öğrt. Üy. Murat ŞAHİN, Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ,

Tezimin istatistiginin yapılmasında yardımcı olan Doç. Dr. Adem DOĞANER ve Dr. Şükran PEKER'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hastanemiz hemşire ve personellerine

Üzerimden emeğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bu günlere gelmemde fedakârlıklar gösteren annem Ayşe SAYLAK, babam Mustafa SAYLAK ve her daim yanımda hissettiğim abim Dr. Ali Osman SAYLAK ve kardeşlerim Dr. İlknur DAĞ SAYLAK, Bekir SAYLAK ve Müberra SAYLAK'a

Ve yine asistanlık hayatımın bana kattığı en değerli hediyem, desteğiyle de hayatıma değer katan kıymetli eşim Dr. Enes Süleyman GÜN'e sonsuz teşekkürler

Dr. Hatice Kübra GÜN

**KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE TAKİPLİ HASTALARDA
ÖZOFAGUS VARİS DERECELERİ İLE KARACİĞER FİBROZİS
DERECESİNİN TRANSİENT ELASTOGRAFİ, FİBROZİS-4 SKORU VE APRI
SKORLARI İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr.Hatice Kübra GÜN

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

EYLÜL 2022

ÖZET

Amaç: Karaciğer sirozu, hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulgularıyla seyreden ölümcül bir hastalıktır. Özofagus varisleri, siroz hastalarında portal hipertansiyonun ciddi bir sonucudur. Özofagus varislerini değerlendirmede endoskopi en sık kullanılan yöntemdir. Bu çalışmada, karaciğer siroz ile takipli hastalarda özofagus varislerinin varlığının ve derecesinin öngörülmesinde non invaziv parametlerin kullanılmasını amaçladık.

Gereç ve yöntem: Gastroenteroloji polikliniğinde kronik karaciğer hastalığı ile takipli 18-85 yaş arası, rutin olarak özofagogastroduodenoskopi, fibrozis açısından Fibroscan® yapılan hastalar alındı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastalardan rutin olarak istenmiş olan hemogram, AST, ALT, albümin, INR, bilirubin değerleri kaydedildi. Hastaların APRI, FIB-4 skorları hesaplandı. Laboratuvar ve TE verilerinin varis ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya siroz tanılı 91 kişi alındı. Hastaların %46,15'i (n=42) kadın, %53,85'i (n=49) erkek idi. Özofagus varis saptanan hastaların %42,6'sı (n=23) kadın, %57,4'ü (n=31) erkek idi. Özofagus varisi saptanan hastaların yaşlarının medyan değeri 61(50,0-67,0) idi. Özofagus varisi olmayan hastaların %51,4 'ü (n=19) kadın, %48,6'ı (n=18) erkek idi. Varis olmayan hastaların yaşlarının medyan değeri 57 (49,0-62,0) idi. Özofagus varisi olan ve olmayan hastalar arasında tam kan sayımı ve bakılan

biyokimyasal parametreler arasında PLT, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, INR değerleri düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken ($p<0.05$), AST ve ALT düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. APRI skoru, FIB-4 skoru ve TE değerleri incelendiğinde varis olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Özofagus varisleri endoskopik olarak varis olup olmadığı, şekli, boyutu Japon Portal Hipertansiyon Derneği sınıflandırmasına göre derecelendirildi. TE, APRI skoru, FIB-4 skoru ile varislerin derecesinin korele olduğu görülmüştür. Trombosit düşüklüğü, albümin düşüklüğü, total bilirubin, direkt bilirubin, INR yüksekliği ile varis dereceleri korele bulundu. AST ve ALT düzeyleri varis dereceleri ile korele olmadığı görüldü. Çalışmamızda belirlediğimiz cut-off değerlerinde TE'nin özofagus varislerini saptamada APRI ve FIB-4 skoruna göre sensitivitesi daha yüksek bulundu.

Sonuç: Siroz ile takipli hastalarda, özofageal varis varlığını predikte eden yöntemler içerisinde transient elastografi daha yüksek sensitivite gösterdi. Özofagus varisleri açısından TE 16,7 kPA üzerinde olması önemlidir. Siroz hastalarında varis varlığını tahmin etmede kullanılabilir noninvaziv bir belirteç olabilir.

Anahtar Sözcükler: Siroz, Portal Hipertansiyon, Özofagus Varisi, Fibroscan, Transient Elastografi

Sayfa adedi: 70

Danışman: Doç. Dr. Murat İSPİROĞLU

**EVALUATION OF THE CORRELATION OF ESOPHAGEAL VARICES
GRADE AND LIVER FIBROSIS GRADE WITH TRANSIENT
ELASTOGRAPHY, FIBROSIS-4 SCORE AND APRI SCORE IN PATIENT
FOLLOWED WITH CHRONIC LIVER DISEASE**

Hatice Kübra GÜN, MD.

(Medical Speciality Thessis)

**KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

SEPTEMBER 2022

ABSTRACT

Introduction : Liver cirrhosis is a fatal disease with hepatocellular insufficiency and portal hypertension symptoms. Esophageal varices are a serious consequence of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. Endoscopy is the most commonly used method for the evaluation of esophageal varices. The aim of this study is to evaluate noninvasive predictors of presence and size of esophageal varices in liver cirrhosis patients.

Material metod: Patients aged 18-85 who were followed up in our university gastroenterology clinic with chronic liver disease and routinely underwent esophagogastroduodenoscopy and transient elastography known as Fibroscan® in terms of fibrosis included in the study. Demographic features of the patients such as age, gender were recorded. Routine biochemical tests (CBC, AST, ALT, albumin, INR, bilirubin) were recorded. APRI and FIB-4 scores of the patients were calculated. The relationship between presence of varices and laboratory findings were assessed.

Results: A total of 91 patient were included. 46,15% (n=42) were female 53,85% (n=49) were male. Of the patient with esophageal varices, 42,6% (n=23) were female and 57% (n=31) were male. The median age of patients with esophageal varices was 61(50-67). Of the patients without esophageal varices 51,4% (n=19) were female and

48,6% (n=18) were male. The median age of patients without esophageal varices was 57 (49-62). While PLT, total bilirubin, direkt bilirubin, albumin, INR, hemogram were statistically significant difference in varices grup according to non varices grup ($p<0,05$), AST ALT were not. When the APRI score, FIB-4 score and TE values were examined, a significant difference was found between patients with and without varices ($p<0,05$). Esophageal varices are endoscopically graded according to the Japanese Research Society for Portal Hypertension classification, whether there is varicose or not, shape and size. TE, APRI score, FIB-4 score were found to be correlated with the degree of varices. While thrombocytopenia, hypoalbuminemia, total bilirubin, direct bilirubin, INR levels were found to be correlated with the degree of varices., AST ve ALT were not found to be correlated. In the cut-off values determined in our study, TE values were found to be more sensitive than APRI and FIB-4 scores in detecting esophageal varices.

Conclusion: Among the values that predict the presences of esophageal varices in the patient with cirrhosis, liver stiffness measurement obtained by TE was found with high sensitivity. The cut off 16,7 kPa is important for estimating presences of varices in liver cirrhosis patients. TE as non invasive method can be useful for estimating presence of varices in liver cirrhosis patients.

Key Words: Cirrhosis, Esophageal varices, Fibroscan, Portal Hypertension, Transient Elastography

Page number: 70

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Murat İSPİROĞLU

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer anatomisi.....	3
2.1.1. Karaciğerin arteriyel ve venöz drenajı	4
2.2. Karaciğer Histolojisi.....	5
2.3. Karaciğer Fonksiyonları	7
2.3.1. Metabolik fonksiyonları	7
2.4. Karaciğer Sirozu.....	8
2.4.1. Karaciğer sirozu sınıflandırması	8
2.4.1.1. Etiyolojik sınıflandırma (33)	8
2.4.1.2. Klinik evreye göre sınıflama	9
2.4.1.3. Fonksiyonel sınıflama	9
2.4.1.4. Morfolojik sınıflama.....	9
2.4.2. Semptom ve bulgular.....	10
2.4.3. Fizik muayene	10
2.4.4. Laboratuvar	11
2.4.5. Radyolojik bulgular	13
2.4.6. Tanı.....	13
2.4.7. Sirozun komplikasyonları.....	13
2.4.7.1. Portal hipertansiyon.....	14
2.4.7.2. Özofagus varisleri.....	14
2.4.7.3. Asit	16
2.4.7.4. Spontan bakteriyel peritonit (SBP).....	17
2.4.7.5. Hepatik ensefalopati	17
2.4.7.6. Hepatorenal sendrom (HRS)	19

2.4.7.7. Hepatosellüler karsinom (HCC).....	21
2.5. Karaciğerde Fibrozis Gelişmesi	21
2.5.1. Karaciğer fibrozisde dolaylı biyokimyasal markırlar.....	23
2.5.2. Karaciğer fibrozisinin elastografi ile değerlendirilmesi.....	25
2.6. Transient Elastografi Kullanım Alanları	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Etik Kurul.....	28
3.2. Çalışma Popülasyonu	28
3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	28
3.2.2. Çalışmadan dışlama kriterleri.....	28
3.3. Hastaların Transient Elastografi İle Değerlendirmesi.....	28
3.4. Hastaların Laboratuvar Testleri İle Değerlendirilmesi.....	30
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	40
6. KAYNAKLAR	46
7. ŞEKİLLER DİZİNİ	65
8.TABLolar DİZİNİ.....	66
9. EKLER DİZİNİ	67
10. EKLER.....	68

KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Alfa fetö protein
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AMA	: Anti mitekondrial antikor
ANA	: Anti nükleer antikor
ANTI-LKM-1	: Anti karaciğer böbrek mikrozomal tip 1 antikor
APRI	: AST platelet ratio index
ASMA	: Anti düz kas antikor
AST	: Aspartat transaminaz
AUROC	: Area under an ROC curve
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CBC	: Complete blood count
E-Cap	: Fibroscan cihazının hepatosteatoz ölçümü değeri
E-Median	: Fibrocan cihazının fibrozis ölçüm değeri
ESM	: Ektraselüler matriks
F	: Form
FIB-4	: Fibrozis-4
GGT	: Gama glutamil transferaz
Grade	: USG cihazının hepatosteatoz ölçüm değeri
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatoselüler kanser
HCV	: Hepatit C virüsü
HPS	: Hepatopulmoner sendrom
HRS	: Hepatorenal sendrom

HVPG	: Hepatik venöz basınç gradienti
INR	: International normalized ratio
kPa	: Kilopaskal
KYH	: Karaciğer yıldızsı hücreler
M	: Medium
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
NAYKH	: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
ÖGD	: Özofago gastro duodenoskopi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PZ	: Protrombin zamanı
USG	: Ultrasonografi
XL	: Xlarge

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, hepatositlerde nekroz ve inflamasyon süreciyle başlayan ve hücreler arası matriks materyalinin aşırı birikmesiyle oluşan yaygın fibrozis ve nodül oluşumu ile karakterize ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (1). Karaciğer sirozu kronik karaciğer hastalığının son evresidir ve portal hipertansiyonun en sık nedenidir. Portal hipertansiyon, portosistemik kollaterallerin gelişmesine neden olur. Siroz hastalarında portal hipertansiyona sekonder gelişen bu kollateraller, gastroözofagial bileşkede ve mide duvarındaki venlerde dilatasyona neden olur. Bu dilatasyon sonucu oluşan özofagus varisleri, etiyojiden bağımsız olarak kompanse ve dekompanse siroz hastalarında görülmektedir (2,3). Özofagus varislerinin kanama riski yüksektir. Özofagus varis kanamasının hastane içi mortalite oranı %14,2-%14,5 olup siroz tanılı hastalarda önde gelen ölüm nedenidir (4). Bu nedenle siroz tanısı konulan tüm hastalara üst gastrointestinal endoskopik inceleme önerilmektedir. Başlangıç endoskopisinde varis saptanmayan hastalara iki yılda bir, başlangıçta küçük varis saptanan hastalara ve dekompanse siroz ile takipli hastalara her yıl endoskopik inceleme önerilmektedir (5). Fakat endoskopi invaziv bir girişimdir, sedasyona veya yapılan işlemlere bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Lokal sedasyona bağlı flebit, genel anestezi sırasında bronkospazm gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. İşlem sırasında nadiren perforasyon, kanama, aspirasyon, retrofarengeal hematoma gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (6). Bununla birlikte genel anestezi veya sedasyon olmadan yapılan işlemler hasta için konforsuz olmaktadır. Bu durum siroz ile takipli hastalarda özofagus varis teşhisi gecikmesine, teşhis konulan hastaların ise tedavisinde ve takibinde uyumsuzluğa neden olmaktadır. Bununla birlikte siroz hastalarının yaklaşık %50'sinde ilk tanı konduktan itibaren 10 yıllık süreçte özofagus varisleri gelişmeyebilir (7). Siroz teşhisi konmuş hastalarda özofagus varisi için tarama yapıldığında hastaların çoğunda ya varis görülmemiş ya da profilaktik tedavi gerekmeyen küçük varisler görülmüştür. Orta ve ciddi varis tespit edilen hastaların takibinde ise kanama riskinin en fazla %15-%25 olduğu görülmüştür (8). Siroz teşhisinden hemen sonra yapılacak endoskopilerde varis görülemeyebilir, bu nedenle rutin endoskopinin gereksiz ekonomik yüke neden olabileceği düşünülmektedir. Tüm bu nedenler göz önüne alındığında kanama açısından yüksek riskli hastaların invaziv olmayan yöntemlerle seçimi amaçlanmaktadır. Bu

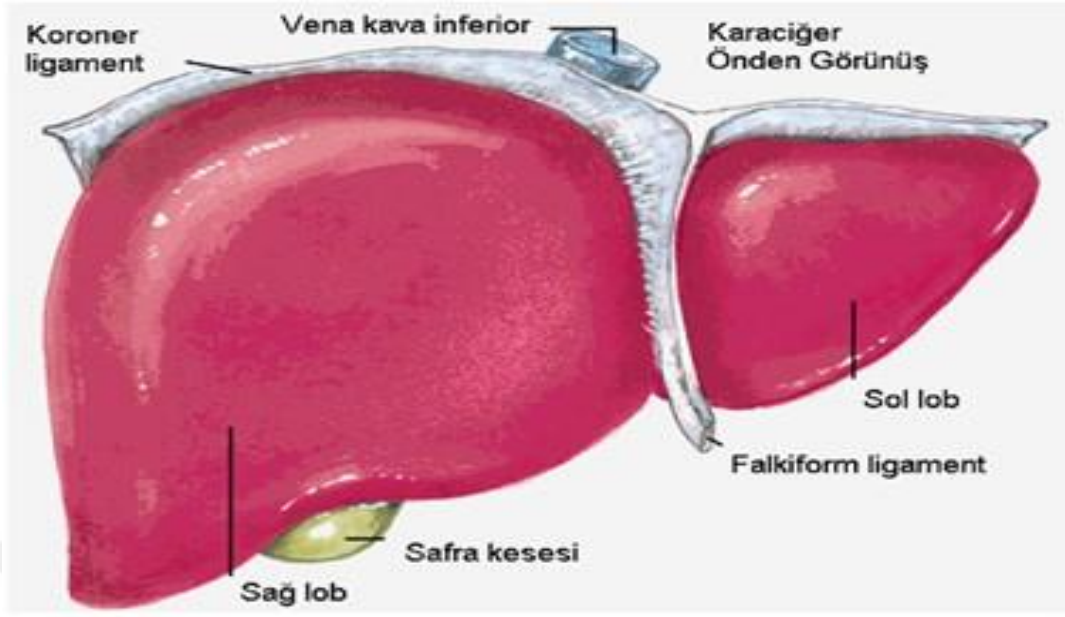
bağlamda endoskopiye alternatif olarak çeşitli klinik, biyolojik, ultrasonografik ve elastografik yöntemler önerilmiştir.

Portal hipertansiyonun ve özofagus varislerinin en sık nedeni karaciğer fibrozisidir. Karaciğer fibrozis tanısında kullanılan çeşitli noninvaziv yöntemlerin özofagus varislerinin saptanmasında etkinliği birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Klinik uygulamalarda, FibroScan, fibrozis-4 indeksi (FIB-4), AST/platelet oran indeksi (APRI) skoru dahil olmak üzere karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılan birçok invaziv olmayan, güvenilir yöntem mevcuttur (9–12). Bu araştırmada karaciğer sirozu ile takip edilen hastalarda özofagus varislerinin klinik, laboratuvar, transient elastografi ile tespit edilebilirliği amaçlanmıştır ve transient elastografi ile APRI ve FIB-4 skorlarının etkinliği kıyaslanmıştır.

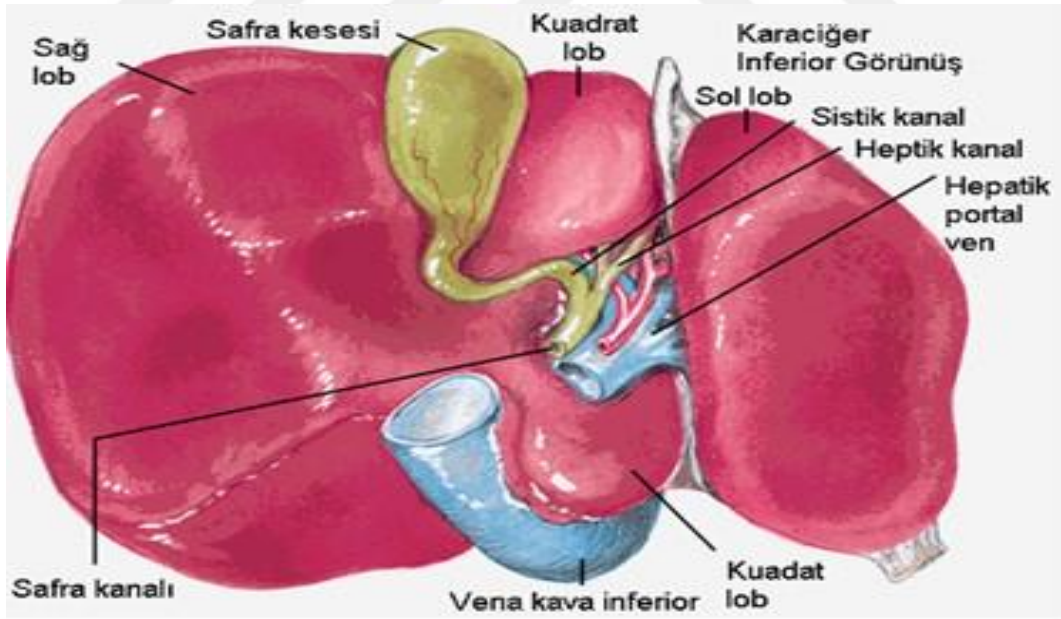
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer anatomisi

Karaciğer, insan vücudunun en büyük ikinci organıdır. Kadınlarda ortalama 1200-1400 gram, erkeklerde 1400-1800 gram ağırlığındadır. Karaciğer, sağ üst kadranda olup anatomik olarak sağ ve sol lob olmak üzere iki lobdan oluşur (13). Alt komşuluğunda sağ sürrenal bez, duodenum, transvers kolon ve sağ böbrek, medial komşuluğunda mide ve özofagus bulunmaktadır. Karaciğerin tüm yüzeyi ince bir bağ doku olan glisson kapsülü ile kaplıdır. Bu kapsül karaciğer parankimini ikiye böler, damar ve sinir kolları ile karaciğer parankimini destekler (14). Kapsül, karaciğerde anterior ve posterior koronal ligament adı altında iki yaprağa bölünerek diyafragma yapışır. Bu yapışma yerlerinde kalan alan karaciğerin peritonsuz alanıdır. Anterior ve posterior ligamentler sağda birleşerek sağ triangüler ligamenti, solda birleşerek sol trianguler ligamenti oluşturur, önde bir araya gelip görevi karaciğeri batın ön duvarına asmak olan falsiform ligamenti oluşturur (13). Sol umbilikal venin kalıntısı olan ligamentum teres hepatis karaciğerin en alt kısmında yer almaktadır. Ligamentum teres hepatis sol umbilikal venin kalıntısıdır ve karaciğerin altında bulunur. Karaciğer falsiform ligament, koronal ligamentler ve ligamentum teres hepatisle karın ön duvarına ve diafragmaya sabitlenmiştir. Hepatoduodenal ve hepatogastrik ligament de karaciğeri sabit tutan ligamentlerdir. Hepatoduodenal ligament hepatic arter, koledok ve vena portayı kaplar. Ligamentum teres hepatis ve falsiform ligament ile karaciğer yüzeysel olarak sağ lob ve sol lob olmak üzere ikiye ayrılır. Karaciğer transvers portal fissürü ile bu oluşumlar birleşerek fissür arkasında kaudat ve önde kuadrat lobu oluşturur (15–18).



Şekil 1. Karaciğerin önden görüntüsü (19)

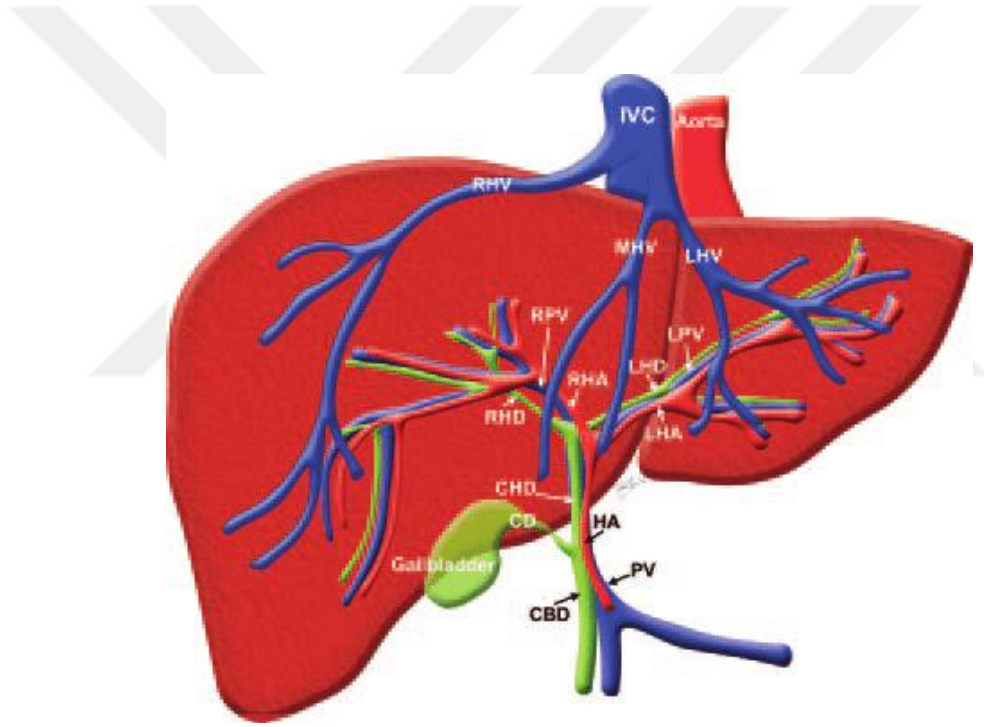


Şekil 2. Karaciğerin alttan görüntüsü ve komşulukları (19)

2.1.1. Karaciğerin arteriyel ve venöz drenajı

Karaciğer hem arteriyel hem venöz kanlanma ile beslenmektedir. Trunkus coeliacus'un a.hepaticus communis dalından ayrılan a.hepatica propria bu kanlanmanın yaklaşık

olarak %25'ini sağlamakta iken portal ven %75'ini sağlar (20). A. hepatica propria ve v. portae hepatis'in dalları omentum minus'un iki yaprağı arasında porta hepatis'e ulaşır ve karaciğere dağılım gösterir. A. hepatica propria'nın dalları arasında anastomoz yoktur (21). Karaciğere ait iki venöz yapıyı v. porta hepatis ve v. hepaticae oluşturmaktadır. V. mesenterica superior ve v. linealis birleşerek v. porta hepatis'i oluşturur. V. porta hepatis, a. hepatica propria ile beraber omentum minus içerisinde porta hepatis'e ulaşır sonrasında v. centralis'e dökülür. V. centralis'ler birleşerek v. hepatica'ları oluşturur. V. hepatica'lar, v. cava inferior'a dökülür (21). V. porta ise mide, bağırsak, dalak, pankreas, safra kesesinden gelen venöz kanın karaciğere ulaşmasını sağlar. Karaciğerin oksijen gereksinimini %50 oranda a. hepatica sağlar. V. portanın oksijen saturasyonu yaklaşık olarak %85'tir.

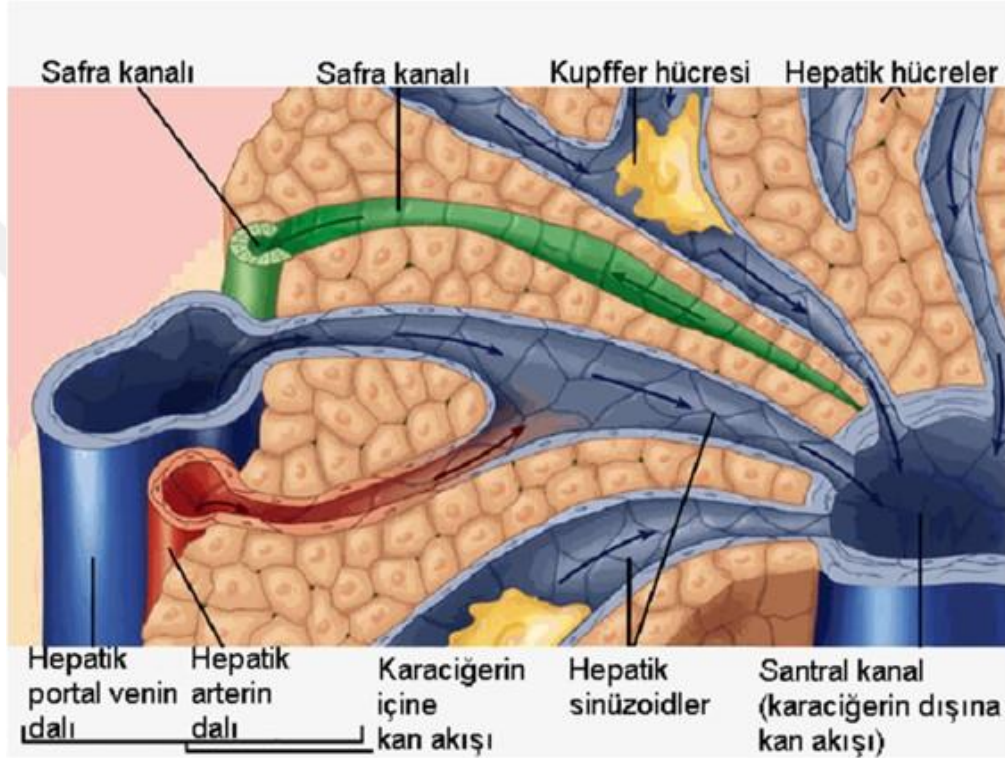


Şekil 3. Karaciğerin dolaşım anatomisi (22)

2.2. Karaciğer Histolojisi

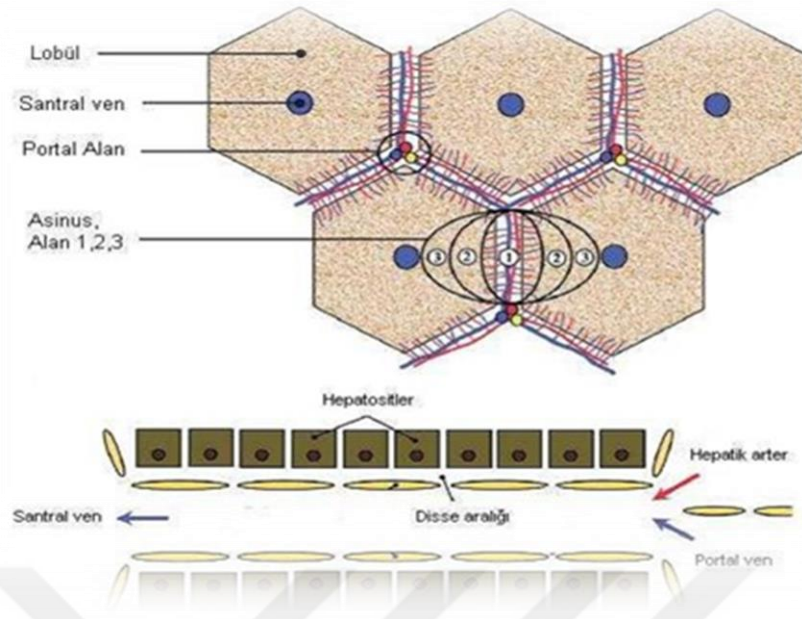
Hepatositler bir araya gelerek karaciğerin en küçük fonksiyonel birimi olan lobülleri oluşturur. Hepatositler, kordonlar halinde (remark kordonları) lobüller içerisinde portal venden santral vene uzanırlar. Kordonlar arasındaki mesafeye sinüzoid denir. Buradaki

kan akımının yönü portal alanlardan santral vene doğrudur. Sinüzoidler fenestralı bazal membrana yerleşen endotelial hücrelerle çevrilidirler. Hepatositlerin bazolateral membranı ile sinüzoidler arasındaki boşluğa disse aralığı denmektedir. Disse aralığında besinlerin, proteinlerin ve moleküllerin aktif ve pasif transportu sağlanır. Hepatositlerin apikal bölgesindeki kanaliküler membrandan safra komponentleri salgılanır (23). Karaciğerde kupffer hücreleri, stellat hücreler, endotelial hücreler, safra kanal hücreleri ve destek hücreler bulunmaktadır.



Şekil 4. Karaciğer kan ve safra akışı (24)

Hepatik asinus, portal alan ve komşu santral ven arasında yer alır. Portal alan; venül, arteriol, safra kanalı sistemi, lenfatik sistem ve destek bağ dokudan oluşmaktadır. Hepatik asinüs modelinde karaciğer hücreleri kan akım yönüne göre üç zona ayrılır. Periportal alan (zon I), portal alana en yakın ve en iyi kanlanan alandır. Santral ven komşuluğunda dar bir bölgeyi oluşturan santral zon (zon III), en az kanlanan ve dolayısıyla iskemiye en duyarlı alandır. Her iki alan arasında kalan alan ise zon II olarak adlandırılır (23,25,26).



Şekil 4. Karaciğer lobül zonlarının şematik görünümü (26)

Karaciğer sinir pleksusu; T7-10 sempatik gangliyonlar, sağ-sol vagus ve sağ frenik sinirden gelen dalların çölyak pleksus ile birleşiminden oluşur. Karaciğer vücudun en büyük lenf kaynaklarından birisidir ve total volümün %15-20'sini oluşturur.

2.3. Karaciğer Fonksiyonları

2.3.1. Metabolik fonksiyonları

Karaciğer, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasından sorumludur. Karbonhidrat metabolizması üzerinde görevleri; glikojen depo edilmesi ve yıkımı, glikoneogenez, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkımı, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi, glukozun diğer monosakkaritlere ve yağa dönüştürülmesidir (27,28). Lipit metabolizması üzerindeki görevleri; yağ asitlerinin sentez ve oksidasyonu, yağ asitlerinden trigliserid sentezi, fosfolipid, lipoprotein, keton cisimleri, kolesterol sentezi ve safra asitlerinin sentezidir. Protein metabolizması üzerindeki görevleri; transaminasyon, deaminasyon, endojen aminoasitler ile plazma proteinlerinin sentezi, üre, kreatinin, porfirin, safra asidi sentez edilmesidir (20). Karaciğerde aminoasitlerden deaminasyonla amino grubu açığa çıkar. Açığa çıkan amino grubu amonyağa çevrilir. Amonyak karaciğerde üreye dönüştürülerek vücuttan uzaklaştırılır. Karaciğer ayrıca

bilirubin sentezi, bilirubin hücre içerisine alınması, konjugasyonu ve hücre içerisinden atılmasında görevlidir. Karaciğerde yaklaşık olarak günde 500-1500 cc kadar safra salgılanmaktadır. Safra içeriğinde bilirubin, safra tuzları, safra pigmentleri (bilirubin, biliverdin), kolesterol, fosfolipid (lesitin), protein (albümin) ve plazma elektrolitleri yer alır. Safra salındıktan sonra büyük bir kısmı distal ileumdan olmak üzere ince bağırsaklardan geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Karaciğerde pıhtılaşma faktörleri; fibrinojen, protrombin, faktör V, VII, IX, X, XI, XII sentezlenmektedir. Embriyolojik dönemde hematopoetik sistem hücreleri olan miyelosit, megakaryosit, eritroblastlar karaciğerde üretilmektedir. Doğumla birlikte üretime ara verilir fakat kemik iliğinin yetersiz kaldığı durumlarda karaciğerde üretim tekrar başlar (29,30). Karaciğerde bulunan p450 enzim sistemi ile birçok ilaç metabolize edilmektedir. Karaciğer östrojen, kolesterol, aldosteron, tiroksin gibi hormonların ve kalsiyum gibi minerallerin fazlasının detoksifikasyonu veya safra ile atılmasını sağlar. Karaciğer fonksiyonunda bozukluk, bu hormonların kanda anormal düzeyde artışına neden olabilmektedir (31). Karaciğer ayrıca A, D, E, K ve B12 vitaminlerini depo eder. Demir molekülü karaciğerde ferritin olarak depolanır (28,29).

2.4. Karaciğer Sirozu

Karaciğer dokusunun hepatik hasar, fibrozis ve nodüler rejenerasyonu ile geri dönüşümsüz hasarlanmasına karaciğer sirozu denir. Klinikte hepatosellüler hasar ve portal hipertansiyon ile prezente olur. Karaciğer sirozunun mortalitesi yüksektir (32).

2.4.1. Karaciğer sirozu sınıflandırması

2.4.1.1. Etiyolojik sınıflandırma (33)

Gelişmiş ülkelerde sirozun yaygın sebepleri:

- Alkol
- Kronik hepatit B ve C enfeksiyonu
- Hemokromatozis
- NAYKH (non alkolik yağlı karaciğer hastalığı)
- Biliyer obstrüksiyonlar (biliyer atrezi, konjenital biliyer kist, kistik fibrozis)
- Primer veya sekonder biliyer siroz

Daha nadir sebepler:

- Otoimmün hepatit
- İlaçlar (Metotreksat, alfa metildopa, amiodoron, vitamin A)
- Wilson hastalığı
- Çölyak hastalığı
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Enfeksiyon (Brucella spp, Treponema pallidum, E.granulosus)
- Primer sklerozan kolanjit
- İdiyopatik erişkin duktopeni
- Granülomatöz karaciğer hastalığı
- İdiyopatik portal fibroz
- Polikistik karaciğer hastalığı
- Sağ kalp yetmezliği
- Herediter hemorajik telenjiektazi

2.4.1.2. Klinik evreye göre sınıflama

- Kompanse karaciğer sirozu
- Dekompanse karaciğer sirozu

Otopsi serilerinde karaciğer sirozu tanısı konulan hastaların %40'ında kriptojenik karaciğer sirozu saptanmıştır (34).

2.4.1.3. Fonksiyonel sınıflama

Karaciğer sirozu, fonksiyonel olarak ikiye ayrılır. Aktif karaciğer sirozunda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin değerlerinde yükseklik görülür. İnaktif karaciğer sirozunda bu değerler normal görülmektedir (35).

2.4.1.4. Morfolojik sınıflama

Siroz morfolojik olarak makronodüler, mikronodüler ve mikst olmak üzere üç şekilde incelenir. Makronodüler siroz, değişik çapta nodül ve fibrotik septumlarla karakterizedir. Nodül çapları 5 cm'e kadar ulaşabilmektedir ve fibrotik septumlar kalındır. Kronik viral hepatitlere bağlı gelişen siroz bu grupta yer alır. Mikronodüler sirozda nodüllerin çapı birbirine benzer ve boyut olarak 1 cm'den küçüktür. Fibrotik septumlar incedir. Alkolik siroz, mikronodüler siroz grubunda sınıflandırılmaktadır.

Miks nodüler sirozda ise makronodüler ve mikronoduler siroz özellikleri birlikte görülür. Hastaların çoğu bu grupta yer almaktadır (36).

2.4.2. Semptom ve bulgular

Karaciğer sirozunun bulguları etiyojiden bağımsız olarak kendini gösterir. Başlangıçta asemptomatik seyredebilir. Hepatoselüler hasar arttıkça ve portal hipertansiyon geliştikçe semptomlar ve bulgular görülmeye başlar. Sirozda kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar görülmekle birlikte özellikle dekompanse hastalarda kaşıntı, ikter, bilinç bulanıklığı, hematemez, melena, hematokezya gibi spesifik semptomlar görülebilir. Kadınlarda kronik anovulasyon, erkeklerde ise impotans, infertilite, testiküler atrofi, libido azalması ve hipogonadizm görülebilir. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, intestinal permeabilitede artma ve diare görülebilir (37). İstirahat sırasında nedeni bilinmeyen kas krampları görülebilir (38). Hepatit C virüsü (HCV) nedenli gelişen sirozda kriyoglobulinemiye bağlı vaskülitik döküntüler, hemakromatozise bağlı karaciğer sirozunda diyabetes mellitus ve artropati, otoimmün hepatite bağlı gelişen sirozda ise karaciğer dışı otoimmün hastalıklar siroza eşlik edebilir.

2.4.3. Fizik muayene

- Hipotansiyon
- Sarılık: Plazmada biriken bilirubinin deri, mukoza ve skleralayla sarıya boyamasıyla oluşur. Plazmada bilirubinin normal değeri 1 mg/dl'dir. Plazma bilirubin değerinin 2-3 mg/dl'yi geçmesi ile sarılık aşikâr hale gelir. Sadece sklerada sarılık varsa subikter, sklera ve ciltte sarılık varsa ikter olarak adlandırılır. Ayrıca hiperbilirubinemi nedeni ile idrar koyu kola rengini alır.
- Spider Anjiom: Özellikle alkolik sirozda daha sık görülmektedir. Santral arteriyolden perifere dağılan kapiller damarlardan oluşan vasküler lezyonlardır. Gövde, yüz ve üst ekstremitelerde daha sık görülmektedir. Pulsatildir, basınçla kaybolur. Patogeneğinde seks hormonu metabolizmasındaki değişikliklerin etken olduğu düşünülmektedir (39). Sayı ve büyüklüğü hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır (40,41).
- Testiküler atrofi
- Parotis bezi büyümesi: Bilateraldir. Alkolik sirozda daha sık görülmektedir.

- Dil: Dilin papillaları silinmiş ve kırmızı renktedir.
- Fetör Hepatikus: İleri evre karaciğer hastalığında nefesle yayılan çürük elma kokusudur. Kötü prognoz göstergesidir.
- Jinekomasti: Erkeklerde görülen ağrılı, palpabl, bening meme dokusudur. Siroz hastalığında androstenedion üretimi artar. Androstenedion östrodiol çevrilir. Artmış östrodiol etkisi ile jinekomasti görülür (42).
- Erkeklerde kıllanmada azalma görülür.
- Sarkopeni: Özellikle kollarda ve bacaklarda belirgin kas kaybı görülmektedir.
- Kayser Fleischer halkası: Wilson sirozunda iris kenarında bakır birikimi ile oluşan kahverengi halkadır. Wilson hastalığına spesifiktir.
- Palmar Eritem: Ellerde tenar ve hipotenar çıkıntılarda, parmak uçlarında, parmaklar arasındaki ciltte kapiller ve arteriol dilatasyona bağlı simetrik, yaygın, benekli eritemdir.
- Çomak parmak
- Dupuytren Kontraktürü: Palmar fasiyanın sertleşmesi ile görülen fleksiyon kontraktürüdür. Alkolik sirozda daha sıktır. Hipoksantin metabolizmasında defekt ile oluşan serbest oksijen radikalleri neden olmaktadır (43).
- Tırnak bozuklukları: Enine çizgilenme, beyaz tırnak, lunula kaybı olmak üzere 3 tip tırnak değişikliği görülür.
- Flapping tremor: Hepatik ensefalopati (HE) gelişen hastalarda elleri uzatmakla belirginleşen, kanat çırpması şeklinde görülen tremordur.
- Asit: Abdominal kavitede sıvı birikimidir.
- Herniler: Asitli hastalarda intraabdominal basınç yüksekliği nedeniyle daha sık görülür.
- Kaput Medusa: Periumbilikal venler ile umbilikal ven arasında oluşan kollaterallerdir. Portal hipertansiyona sekonder görülür.
- Cruveilhier Baumgarten üfürümü: Epigastrik bölgede duyulan üfürümdür. Portal hipertansiyona sekonder görülür.
- Splenomegali

2.4.4. Laboratuvar

ALT vücutta en çok karaciğerde bulunurken; AST karaciğer dışında beyinde, pankreasta, akciğerde, kalp kasında, iskelet kasında, böbrekte, lökositlerde ve

eritrositlerde bulunur. ALT sitozolik bir enzim iken AST hem sitozolik hem mitokondriyal bir enzimdir. Her iki enzim de siroz hastalarında ılımlı olarak yüksektir. Enzimlerin normal sınırlarda olması siroz hastalığını dışlamaz. Kronik viral hepatit ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığında AST/ALT<1'dir. Siroz gelişimi ile AST/ALT>1 olabilir. AST/ALT oranının artması karaciğer kan akımının bozulduğunu ve sinüzoidal AST salınımının azalmış olduğunu gösterir (44). AST/ALT> 2 ise alkolik karaciğer hasarını ön planda düşündürür (45). Alkalen fosfataz (ALP), karaciğer hücrelerinin kanaliküler yüzünde, safra epitelinde, böbrek proksimal tübülünde, plesenta ve ince bağırsağın fırçamsı kenarında bulunur. Siroz hastalığında ALP değerlerinde hafif bir artış görülürken, primer biliyer kolanjitte ve primer sklerozan kolanjitte yüksek değerler görülür (46). Gama glutamil transferaz (GGT), sirozda nonspesifiktir. AST/ALT>2 iken GGT yüksekliği de alkole bağlı karaciğer hastalığı tanısını destekler (47). Albümin, organizmada sadece karaciğerde sentezlendiği için karaciğer sentez fonksiyonunu en önemli göstergesidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda kanda azalır. Plazma yarı ömrü 9-21 gündür. Plazmada onkotik basıncı sağlar. Bilirubin, normal sınırlarda görülebilir.

K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri olarak bilinen Faktör II, VII, IX, X karaciğerde sentezlenmektedir. Bu faktörler siroz hastalığında karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak azalır. Bu faktörlerin eksikliği nedenli protrombin zamanı (PZ) uzar. Hepatoselüler hastalıklarda K vitamini tedavisi ile düzelme olmaz (48). Karaciğer sirozunda endotel disfonksiyonu, trombositopeni, koagülasyon faktörlerinde yetersizlik nedenli kanamalarda artış görülmektedir (49). Portal hipertansiyona sekonder görülen gastrik ve özofageal varisler kanamalara yatkın hale gelir. Yine portal hipertansiyona sekonder gelişen hipersplenizm nedenli hemoliz, plazma volüm artışı ile anemi görülebilmektedir. Alkol kronik karaciğer hastalığının sık görülen nedenlerindedir ve folik asit eksikliğine bağlı anemiye neden olabilmektedir. Kemik iliğinde trombosit sentezinin primer regülatörü olan trombopoetin karaciğerde üretilmektedir. Karaciğer yetersizliğinde trombopoetin üretimi azalır, trombositopeni görülür. Portal hipertansiyona sekonder gelişen hipersplenizmde ise trombositler dalakta göllenerek yıkılır (50).

Siroz hastalarında batında yaygın asit hipervolemik hiponatremi sık görülür. Dekompansasyon göstergesidir.

Hastalardan, etiyolojiye yönelik hepatit markerları, serum ve idrar bakır düzeyi, seruloplazmin düzeyi, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, serum alfa 1 antitripsin düzeyi, anti nükleer antikor (ANA), anti mitokontriyal antikor (AMA), anti düz kas antikor (ASMA), karaciğer-böbrek mikrozomal otoantikor tip 1 (LKM-1), Ig G, Ig M düzeylerine bakılmalıdır.

2.4.5. Radyolojik bulgular

Ultrasonografi (USG), karaciğer parankim değerlendirilmesinde, sirozun karaciğer dışı bulgularının değerlendirilmesinde ve HCC taranmasında ön planda kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Portal ven doppler ultrasonografisi ile portal ven çapı ölçülebilir, portal ven kan akım hızı değerlendirilebilir. Portal ven doppler ultrasonografisi ile portal ven trombozu tanısı konulabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasona benzer görüntüleme bilgilerini sağlar. Radyasyon maruziyeti ve kontrast madde kullanımı nedeniyle siroz tanısı ve takibinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Manyetik rezonans (MR), HCC'yi gösteren en iyi görüntüleme yöntemidir (51). Karaciğer parankimi ve portal ven değerlendirilmesi açısından USG ve BT ile benzerdir. Elastografi, karaciğer sertliğini ölçmekte kullanılır. Fibrozis tespitinde etkindir. Biyopsi, siroz tanısı için altın standarttır. İnvaziv işlem olması nedeniyle kanama başta olmak üzere ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Karaciğer fibrozis ve inflamasyonunu skorlamak için Ishak, Knodell ve Metavir skorlama sistemleri kullanılır.

2.4.6. Tanı

Siroz hastalığında tanı klinik bulgular, laboratuvar verileri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konur. Tanıda biyopsi altın standarttır. Hipoalbüminemi, trombositopeni, splenomegali, uzamış INR (Uluslararası Düzeltme Oranı), asit, özofagus varisleri ve karaciğerde nodüler rejenerasyon varlığında biyopsi yapılmadan da siroz tanısı konulabilir.

2.4.7. Sirozun komplikasyonları

Portosistemik venöz şant ve portal hipertansiyona bağlı

- Asit

- Spontan bakteriyel peritonit
- Sepsis
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)
- Splenomegali
- Hepatik ensefalopati
- Gastroözofageal varis
- İlaç hipersensitivitesi
- Hiperglisemi
- Hiperöstrojenemi
- Safra asit eksikliği ile birlikte yağda eriyen vitamin eksikliği

Hepatosit hasarına bağlı

- Hipoglisemi
- Pıhtılaşma faktörü eksikliğine sekonder koagülasyon bozukluğu
- Hipoalbüminemi ile birlikte periferik ödem

Diğer komplikasyonlar

- Hepatorenal sendrom (HRS)
- Hepatopulmoner sendrom (HPS)
- Hepatoselüler karsinom (HCC)

2.4.7.1. Portal hipertansiyon

Portal venden başlayıp karaciğerden vena cava inferiora ilerleyen sisteme portal dolaşım denir. Portal ven ve v. cava inferior arasındaki basınç farkına hepatik venöz basınç gradiyenti (HVPG) denmektedir. HVPG normal aralığı 3-5 mmHg'dır. HVPG 5 mmHg üzerindeki değerlerde portal hipertansiyondan bahsedilirken, siroz hastalarında bu değer 10-15 mmHg seviyesine çıkabilir. Kronik portal hipertansiyonda portal basıncı düşürmek amaçlı portosistemik kollateraller oluşur. Bu kollateraller ile portal sisteme gelen kan karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma katılır (52).

2.4.7.2. Özofagus varisleri

Siroz hastalarında portal hipertansiyona sekonder gelişen kollateraller gastroözofageal bileşkede ve mide duvarındaki venlerde dilatasyona neden olur. Özofagus varisleri,

özofagus distalinde görülen dilate venlerdir, portal hipertansiyon göstergesidir, etiyolojiden bağımsız olarak kompanse ve dekompanse siroz hastalarında görülmektedir (2,3). Siroz hastalarında gastroözofageal varis görülme sıklığı %5-8'dir, hastalığın şiddeti arttıkça varis görülme sıklığı ve derecesi artar. Özofagus varisi olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde kanama görülür. Önceden varis kanaması geçiren hastalarda ilk 1 yıl içerisinde tekrar kanama oranı %70'tir (53). Özofagus varis kanamasının mortalitesi yüksektir bu yüzden varislerin erken teşhis edilmesi önemlidir. Siroz tanısı alan her hasta özofageal ve gastrik varis açısından değerlendirilmelidir. Başlangıç endoskopisinde varis saptanmayan hastalara iki yılda bir kontrol amaçlı endoskopi yapılması önerilmektedir. Başlangıçta küçük varis saptanan hastalara ve dekompanse siroz ile takipli hastalara yıllık endoskopik inceleme önerilmektedir (5). Özofagus varisleri endoskopik olarak Japon Portal Hipertansiyon Derneği sınıflamasına göre sınıflandırılır (54).

Tablo 1. Özofagus varislerinin endoskopik olarak sınıflandırılması

Form (F)
F0: Varis yok
F1: Hava vermekle kaybolan düz küçük kalibreli varisler
F2: Lümenin üçte birinden az yer kaplayan, hava vermekle kaybolan orta büyüklükte varisler
F3: Belirgin genişlemiş lümenin üçte birinden fazlasını kaplayan büyük varisler

Siroz ile takipli hastalarda düzenli aralıklarla endoskopik muayene yapılarak varis varlığı tespit edilir. Varis tespit edilen hastalarda henüz kanama olmamış iken verilen tedavilere primer profilaksi denmektedir. Bu hastalarda HVPG düşürülerek varis gelişmesini ve mevcut varislerin kanama olasılığını azaltmak amaçlanır (55). Selektif olmayan beta blokerler, alfa adrenerjik blokasyon ile mezenterik arteriollerde vazokonstriksiyona neden olur. Böylelikle portal basınç düşer (56). Rutin profilakside non selektif beta blokerlere alternatif olarak karvedilol önerilir (57). Akut kanamada beta blokerlerin yeri yoktur.

Varis kanama şüphesi ile gelen hastalarda öncelikli amaç hemodinamik stabiliteyi sağlamak, kanama kontrolü sağlamak, yeterli oksijenizasyonu sağlamak ve komplikasyon gelişmesine engel olmaktır. Tedavide vazoaktif ajanlar kullanılır.

Vazoaktif ajanlar splanknik vazokonstriksiyonla portal kan akışını azaltarak mortaliteyi azaltırlar (58). Hastalara üst gastrointestinal kanama nedeni özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılır. ÖGD öncesinde proflaktik antibiyotik tedavi önerilmektedir. Amaç enfeksiyon ve mortaliteyi azaltmaktır. Enfeksiyon riskinde etkenlerin çoğu gram negatif bakterilerdir, bu yüzden profilaksizde seftriakson kullanılabilir (59). Aktif kanama sonrası hipovolemi gelişen hastalara kan transfüzyonu yapılır. Hemoglobün değeri 7-9 g/dl arasında tutmak amaçlanır. Trombosit sayısı 50.000 /mikroL altında olan hastalara trombosit replasmanı yapılması önerilir. Aktif varis kanaması olan hastalarda en iyi tedavi yöntemi endoskopik tedavidir (60). Acil TIPS operasyonu kanamayı durdurmada ve önlemede en etkin yöntemdir fakat %50 mortalite ile ilişkilidir (61).

2.4.7.3. Asit

Asit, siroz tanılı hastalarda portal hipertansiyon kaynaklı peritoneal boşlukta sıvı birikmesi ile oluşmaktadır. Sirozda görülen en yaygın komplikasyondur. Siroz tanısı konulan hastalarda 10 sene içerisinde %58 asit gelişmesi beklenir (62).

Asit miktarına göre:

- Grade 1: USG ile saptanan asit.
- Grade 2: Fizik muayene ile fark edilen karında simetrik şişlik oluşturan asit.
- Grade 3: Karında belirgin gerginlik ile şişlik oluşturan asit.

Asitli hastalarda tedavide amaç asit ve periferik ödemi azaltmak, hepatorenal sendrom ve bakteriyel peritoniti önlemek, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmektir. Tedavide alkolü bırakmak, diyetle alınan sodyumu kısıtlamak, etiyojolojiye yönelik tedavi ve diüretik tedavi başlamak, terapötik parasentez, TIPS, karaciğer transplantasyonu yer alır. Beta bloker tedavi ile portal basınç düşürülür, bakteriyel translokasyon azaltılarak asit oluşumu ve spontan bakteriyel peritonit riski azaltılır (63,64). Fakat non selektif beta bloker tedaviler düşük arter basıncına neden olarak sağkalımı olumsuz etkilemektedir. (65). Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) üst gis kanama riskini arttırırlar bu yüzden kullanılmaları önerilmez (66). Tuz kısıtlı diyet ve diüretik ilaçlar asit tedavisinde etkilidir. Diüretik tedavide spironolakton 100 mg, furosemid 40 mg ile başlanır, klinik yanıtı göre spironolaktin 400 mg, furosemid 160 mg a kadar tedavi verilebilir. Kalp yetmezliği ve pulmoner ödemi olan hastalarda

furosemid emilimi yetersiz olacağından intravenöz tedaviye geçilmelidir. Spironolaktonun jinekomasti yan etkisi görülebilir. Bu yan etki ile gelen hastalarda eplerenon tedavisine geçilebilir (67). Asitli hastalara boşaltıcı parasentez yapılırken hemodinamik stabiliteye dikkat edilmelidir. Hastalara 5 litreye kadar genellikle kolloid infüzyon gerekmeden parasentez yapılabilir. 5 litreden fazla parasentez yapılacak hastalarda hemadinamik instabiliteden kaçınmak amaçlı albümin infüzyonu ile eş zamanlı parasentez yapılmalıdır (68). Farmakolojik tedaviye yanıtızsız hastalara karaciğer nakli veya TIPS önerilir.

2.4.7.4. Spontan bakteriyel peritonit (SBP)

Spontan bakteriyel peritonit, asit sıvısında herhangi bir cerrahi müdahale ve bulaş olmadan gelişen enfeksiyondur. Patojenler bağırsak kaynaklı bakterilerdir. Asitten alınan örnekte milimetreküpte 250'den fazla polimorfonükleer lökosit (PMNL) görülmesi ve pozitif asit kültürü ile SBP tanısı konmaktadır. Karında hassasiyet, ateş, mental durum bozukluğu ve asit örneğinde PMNL sayısı milimetreküpte 250 üzerinde saptanması durumunda antibiyoterapi başlanmalıdır. SBP'de en yaygın etkenler escheria coli, klebsiella olmakla birlikte viridans streptokoklar, enterekoklar, pnömokoklar da etken olabilmektedir. Tedaviye ampirik olarak 3. kuşak sefalosporinler ile başlanmalıdır. Hasta kullanıyor ise beta bloker tedavi kesilmelidir. Tedaviden 5 gün sonra kontrol asit sıvısı bakılmalıdır. PMNL sayısı tedavi başlangıcına göre daha düşük fakat milimetreküpte 250'den fazla ise tedaviye devam edilir, 2 gün sonra tekrar kontrol bakılır. PMNL sayısı milimetreküpte 250'den az ise tedavi sonlandırılır. PMNL sayısı tedaviden öncekine göre daha da artmış ise cerrahi enfeksiyon kaynağı açısından hasta değerlendirilir. SBP ile takipli hastalarda hepatorenal sendrom gelişmesi mortalite lehinedir. Albümin replasmanı ile HRS önlenmesi amaçlanır (69).

2.4.7.5. Hepatik ensefalopati

Hafif bilinç bulanıklığından komaya kadar görülebilen reversibl bir durumdur. Akut veya son dönem karaciğer yetmezliği tanılı hastalarda önemli morbidite ve mortalite göstergesi olan ciddi bir komplikasyondur. Hepatik ensefalopati tanısı, klinik ve nörolojik muayene bulgularına dayanır. Bu muayeneler ile hastalar West Heaven kriterlerine göre evrenir. Klinik bulguların ciddiyetine göre hepatik ensefalopati, aşikar hepatik ensefalopati (West Heaven Evre 2-4) ve minimal hepatik ensefalopati (West Heaven Evre 1) olarak iki büyük gruba ayrılabilir (70). Siroz hastalarında %80

oranda minimal ensefalopati görülür. Minimal ensefalopati elektrofizyolojik ve psikomotor testler kullanılarak tespit edilebilir. Aşık ensefalopatide klinik bulgular daha belirgindir, asteriksiz ve dezoryantasyon ile başlar (71). Hepatik ensefalopati kliniğine bir nörotoksin olan amonyak neden olmaktadır. Tanı koymada amonyak seviyesi spesifik değildir, bu yüzden venöz amonyak konsantrasyonu bakmak ensefalopati taramasında anlamlı bulunmamıştır (72).

Tablo 2. Hepatik ensefalopatide West Heaven kriterleri (73)

West Heaven Kriterleri				
	Bilinç Düzeyi	Entelektüel Fonksiyonlar	Kişilik-Davranış Bozukluğu	Nöromusküler Bozukluklar
Evre 1	Normal uyku düzeninin bozulması	Yazının bozulması	Öfori, depresyon	Asteriksiz
Evre 2	Laterji	Zaman oryantasyonunda bozulma, amnezi	Uygunsuz davranış anksiyete	Konuşmada peltekleşme, hiperaktif refleksler
Evre 3	Somnolons-Stupor	Konfüzyon, yer, zaman, kişi, oryantasyonunun bozulması	Paronoya	Nistagmus, hipoaktif refleksi Babinski +
Evre 4	Koma			Deserebre postür

Minimal hepatic ensefalopatide olan hastalar ayaktan tedavi edilebilmektedir. Somnolans, stupor ve koma kliniği olan ileri evre hastalar yoğun bakımda takip edilmelidir. Gastrointestinal kanama, azotemi, kabızlık ve artmış protein alımı azot yükünü arttırmaktadır. Artan azot yükü, dolaşımdaki amonyak miktarını arttıracığından dikkatli olmak gerekir. Hipokalemi, alkaloz, hipoksi, hipovolemi, bazı ilaçlar (opioid, sedatif ilaçlar, diüretikler), enfeksiyon, cerrahi işlemler, hepatic ensefalopati için zemin oluşturabilmektedir. Dehidratasyondan kaçınılmalı ve elektrolit anormallikleri giderilmelidir. Hepatic ensefalopati ile takipli hastalarda ilk birkaç gün protein kısıtlanması gerekse bile uzun süre protein kısıtlı diyet önerilmemektedir (74). Çünkü siroz tanılı hastalarda, düşük protein alımı ile artan sarkopeni, vücutta yetersiz glikojen, yağ ve protein deposu artmış mortalite ile ilişkilidir. Hepatic ensefalopatide kullanılan

laktüloz ve laktilol bağırsaklar tarafından emilemeyen disakkaritlerdir. Kalın bağırsaklarda florada bulunan bakteriler tarafından fermente edilebilir. Fermantasyon sonrasında ortam asidik hale gelir ve amonyak emilimi engellenir. Aynı zamanda katartik etkisi de bulunduğundan dolayı amonyak ve diğer nitrojen bileşenlerinin elimine olmasını sağlar (75). Antibiyotik tedavisi ile amonyum üretimine neden olan bağırsak bakterilerinin eliminasyonu amaçlanmaktadır. Rifaksimın HE’de bu amaçla kullanılan bir ilaçtır. Rifaksimın absorbe edilmez, laktüloz benzeri etkisi de vardır (76). Neomisin rifaksimın ile benzer tedavi etkinliği gösterir fakat uzun süreli kullanımında nefrotoksik ve ototoksik yan etkiler görülmüştür (77). Metronidazol nörotoksiktir, HE tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. L-ornitin L-aspartat amonyağın glutamine metabolizmasında karbon kaynağı olarak kullanılmaktadır. Plazma amonyak konsantrasyonunu azaltarak etki gösterir. HE tedavisinde probiyotik ve prebiyotikler, üreaz üretmeyen bakterilerin bağırsak florasında artması ve üreaz pozitif bakterilerin florada azalmasını sağlanmaktadır. Böylelikle pro/prebiyotik tedavi ile kan amonyum seviyesi azalmaktadır.

2.4.7.6. Hepatorenal sendrom (HRS)

Sirozun ileri evresinde görülür. Kötü prognoz göstergesidir. Sirozda, splanknik arteriyel vazodilatasyon artar, sistemik vasküler direnç azalır. Hastalığın erken evresinde kardiyak debi artarak bu durum kompanse edilir. İlerleyen dönemde vazodilatör faktörlerin sentezi artar, kompensasyon mekanizması yetersiz kalır. Bunun sonucunda böbreklerde arteriyel kanlanma azalır. Renal perfüzyon azalması sonucunu renin anjiyotensin aldosteron sistem, sempatik sinir sistem ve arjinin vazopressin sistem aktive olur. Hastalığın en ileri evrelerinde ise bu kompensatuar mekanizma yetersiz kalır, böbrek fonksiyonlarında bozulma ile birlikte görülen hepatorenal sendrom gelişir (78). HRS tanısının spesifik testi bulunmadığı için siroz ile takipli hastalarda diğer akut böbrek yetmezliğine neden olan hastalıkların ekarte edilmesi ile tanı konmaktadır (79).

HRS majör tanı kriterleri: (80)

1. Karaciğer yetmezliği ve asit
2. Serum kreatinin seviyesinin 1,5 mg/dl üzerinde olması
3. Şok, bakteriyel enfeksiyon, sıvı kaybı ve nefrotoksik ajan kullanımının olmaması

4. Diüretik tedavi kesildikten sonra ve albümin tedavisinden en az 2 gün geçmesine rağmen kreatinin seviyesinin 1,5 mg/dl üzerinde seyretmesi
5. Renal parankimal hastalığı düşündüren bulguların olmaması (normal ultrason bulguları, idrarda >500 mg/gün proteinüri, mikroskopik hematüri: >50 eritrosit/yüksek büyüme alanında)

Hepatorenal sendrom glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) düşüşe ve prognoza bağlı olarak iki şekilde görülmektedir. Tip 1 HRS'de, 2 hafta veya daha kısa süre içerisinde serum kreatininin değeri 2,5 mg/dL üzerine çıkar veya GFR %50 azalarak 20 ml/dk altına iner. Tip 1 HRS agresif seyreder, kötü prognoz göstergesidir. Tip 2 HRS, diüretik tedaviye dirençli asiti olan sirotik hastalarda yavaş progresyon gösteren böbrek yetmezliği tablosudur.

Tedaviye en kısa sürede başlanması gerekmektedir. Ön planda albüminle eş zamanlı vazokonstriktör tedaviler önerilmektedir. Albümin plazma hacmi genişleticidir ve pozitif kardiyak inotropik etkiye sahiptir (81). Vazokonstriktörlerle birlikte kullanılmalıdır. Albümin tedavisine 1g/kg/gün ile başlanması, 2 gün sonrasında 25-50 gr/gün olarak devam edilmesi önerilmektedir. Vazokonstriktör ilaçlar, splanknik arterlerde vazokonstrüksiyon ile sistemik kan volümünü arttırır. Sonuç olarak renal kanlanma artarak renal fonksiyonlarda iyileşme sağlanır (82). Terlipressin hepatorenal sendrom tedavisinde kullanılan vazokonstriktör bir ilaçtır. Terlipressin, vazopressin 1A reseptörlerine baskın olmak üzere orta derecede vazopressin 2 reseptörlerine, hafif olarak da vazopressin 1B reseptörlerine etki eder. Vazopressin 1A reseptörlerini uyararak splanknik damarlarda vazokonstriksiyon sağlar, vazopressin 1B reseptörlerini uyararak adrenokortikotropik hormon ve kortizol salgılanmasını sağlar. Fakat vazopressin 2 reseptörlerini uyararak böbreklerden su tutulmasına ve dilüsyonel hiponatremiye neden olabilmektedir (83). Terlipressin tedavisi, intravenöz bolus veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilmektedir. İntravenöz bolus, dört altı saat aralıklarda 0,5 mg – 1 mg veya dört saatte bir 2 mg verilebilir. Sürekli infüzyon ise 2-12 mg/gün dozunda uygulanabilmektedir (84). Norepinefrin, vasküler düz kas hücrelerinde alfa-1 adrenerjik reseptörlerini aktive ederek sistemik vazokonstriksiyona neden olur. İntravenöz yoldan 0,5-3 mg/h dozda uygulanmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda norepinefrin ile terlipressin etkinliğinin benzer olduğu gösterilmiştir (85).

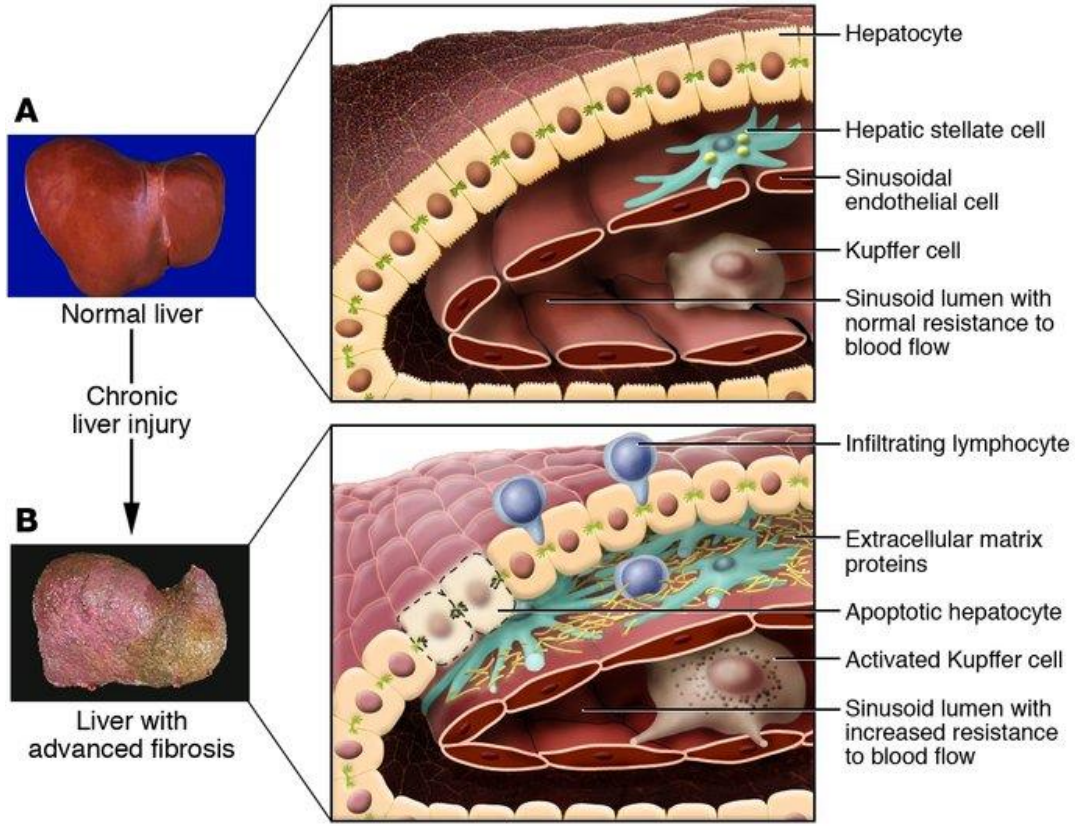
Karaciğer nakli, HRS tedavisinde en çok umut veren tedavidir (80). Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant (TIPS) uygulamasının ise kontrast nefropatisi, kanama ve ensefalopati gibi yan etkilerinden dolayı kullanımını sınırlıdır.

2.4.7.7. Hepatosellüler karsinom (HCC)

HCC hepatositlerden köken alır. Karaciğerin en sık görülen primer malign tümörü olup dünyada kanser nedeni ölümlerin dördüncü sebebidir (86). Erkeklerde en sık görülen beşinci kanserdir, kadınlarda ise en sık görülen dokuzuncu kanserdir (87). HBV, HCV enfeksiyonu olan hastalar, hemakromatozis, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlar ve etiyojiden bağımsız siroz hastalığı olanlar HCC için risk taşımaktadır (88). Klinik olarak hipoglisemi, üst karın ağrısı, kilo kaybı, ele gelen kitle, diyare, tümör rüptürüne bağlı kanama, hipotansiyon görülebilir. Hastalar asemptomatik olarak da saptanabilirler. HCC de hiperkolesterolemi, hipoglisemi, hiperkalsemi ve eritrositoz gibi paraneoplastik sendromlar görülebilir. Eritrositoz kötü prognoz göstergesidir (89). Tanıda koymak için görüntüleme yöntemleri, alfa fetoprotein (AFP) gibi tümör belirteçleri ve biyopsi kullanılmaktadır. Tedavide ise hastanın kliniğine uygun olarak adjuvan antiviral tedaviler, karaciğer rezeksiyonu, karaciğer transplantasyonu, termal ablasyon ve embolizasyon, radyoterapi, immunoterapi ve kemoterapi kararı verilir.

2.5. Karaciğerde Fibrozis Gelişmesi

Karaciğer fibrozisi, karaciğer hasarın sonrası hasarlı bölgenin ekstraselüler matriks ve skar ile çevrildiği iyileşme reaksiyonu sonucu gelişir. Fibrozis gelişme riski kronik karaciğer hastalığının nedenine ve konakçı faktörüne göre değişmektedir (90,91). Örneğin akut viral hepatitlerden sonra görülen akut karaciğer hasarında nekroza ve apoptozise uğrayan hücreler parankimal hücreler tarafından yenilenir. Bu yenilenme enflamatuvar yanıtla sınırlıdır ve ekstraselüler matriks birikimi ile ilişkilidir. Karaciğer hasarının devam ettiği durumlarda ise karaciğer rejenerasyon yeteneği hasar onarımını karşılayamaz ve fazla miktarda ekstraselüler matriks birikimi ve fibrozis görülür. Kronik viral hepatit ve kronik kolestatik bozukluklarda, fibrozis periportal alanlarda başlarken, kronik alkol kullanımına bağlı gelişen siroz hastalığında fibrozis perisinüzoidal alanlarda başlar (92). Fibrozis ilerledikçe kollajen bantlar fibrotik köprülere dönüşür ve sonuç olarak siroz gelişir.



Şekil 5. Hepatik yapıdaki değişiklikler (A), ileri hepatik fibrozis (B) (93)

Fibrozis sürecinde birçok farklı türde hücre ve faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (94). Karaciğer fibrozisine neden olan bu faktörler konjenital ve kazanılmış olmak üzere iki ana başlıkta incelenmektedir. Karaciğerde bakır metabolizma bozukluğu ile görülen Wilson hastalığı, demir emilim bozukluğu ile görülen hemakromatozis ve α -1 antitripsin eksikliği konjenital fibrozisin çok nadir görülen nedenleridir. Kazanılmış fibrozis ise bir dizi patojen ve toksik faktörlerin değişen seviye ve sürede maruziyeti sonucu görülmektedir. Sürekli alkol kullanımı, kronik viral hepatitler (HBV, HCV), kolestaz ve NAYKH kazanılmış fibrozis nedenleri arasında gösterilebilir (93,95,96).

Karaciğerin histolojik yapısı yaklaşık olarak %70 hepatositlerden, %30 parankim dışı hücrelerden oluşmaktadır. Parankim dışı hücrelerin %70'i endotelial hücrelerden, %20'si kupffer hücrelerden ve %10'u karaciğer yıldız hücrelerinden (KYH) oluşmaktadır. KYH'ler normalde A vitamini depolayan, bazal membran tipi gözenekli matriks sentezleyen ve ESM'nin başlıca üretiminden sorumlu hücrelerdir.

Aynı zamanda KYH'ler fibrozisin temel düzenleyicileridir. KYH aktivasyonu karaciğerde gelişen oksidatif stres, apoptotik cisimler, lipopolisakkaritler ve parakrin uyarı ile başlar. Uyarılan hücreler kısa süreli hasarda iyileşerek normale dönebilir. Uzun süreli hasar varlığında proliferasyon, kontraktilite, fibrojenesis, değişken matriks yıkımı, KYH kemotaksisi, lökositlerden sitokin salınımı gibi değişiklikler görülür. Fibrozis ilerler ve yoğun ESM birikimi olur. Fibrozisin amacı karaciğerdeki inflamasyonu sınırlandırmaktır. Hasar ortadan kalktığında fibrotik yapı matriks proteinazları ile yıkılır. Hepatoselüler hasarın devam ettiği durumlarda fibrozis ilerler, karaciğerin parankim yapısı bozulur ve nodüler oluşum gerçekleşir. Portal kan akımı bozularak portal hipertansiyon ve siroz ile sonuçlanır. ESM'in aşırı yapımı, perisinüzoidal bölgede kollajen I, III, IV, hyalüronik asit, undulin, fibronektin, elastin, laminin, proteoglikanlar gibi moleküllerin yoğunlaşmasına, skar dokusunun oluşumuna ve karaciğer fibrozisine neden olmaktadır (97–99).

2.5.1. Karaciğer fibrozisde dolaylı biyokimyasal markırlar

Karaciğer fibrozisinin belirlenmesinde (özellikle kronik HCV ile takipli hastalarda) birçok serum belirteci kullanılmıştır (100–102). Önerilen bu belirteçler doğrudan ve dolaylı belirteçler olarak incelenmektedir. Doğrudan belirteçler karaciğerde ESM birikimi ve karaciğerden ESM uzaklaştırılmasını yansıtmaktadır. Dolaylı belirteçler ise karaciğer fonksiyonlarını dolaylı olarak değerlendirmeyi amaçlar (Tablo 3). Direkt ve dolaylı belirteçlerden elde edilmiş verilerin kullanıldığı indeksler de mevcuttur. FibroTest bu amaçla oluşturulan ilk indekstir (25). İdeal bir belirteç, fibrozisin farklı evrelerini belirlemede duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmalı, diğer hastalıklara bağlı yanlış pozitif sonuçlara duyarlı olmamalıdır. Kolay ulaşılabilir olmalı, düşük maliyetli olmalı, tekrarlanabilir olmalıdır. Karaciğer hastalığında ve tedavi sürecinin izlenmesinde kullanışlı olmalıdır.

Tablo 3. Doğrudan ve dolaylı biyokimyasal serum belirteçleri(103)

Karaciğer Fibrozisinin Doğrudan Belirteçleri	Karaciğer Fibrozisinin Dolaylı Belirteçleri	
<p>Ekstraselüler Matiks Enzimleri: Prolil-hidroksilaz, monoaminooksidaz, lizil oksidaz, galaktoziltransferaz, kollajen peptidaz, N-Asetil-β-D-glukozaminidaz</p> <p>Kollajen Yıkım Parçaları: Prokollajen tip I ve III'e ait (N- terminal propeptid, C-terminal propeptid) kollajen tip IV'e ait (Domain NC1 ve 75), kollajen tip VI</p> <p>Glikoproteinler ve Matriksmetaloproteinler: Laminin, undulin, vitronektin, tenaskin, YKL-40, MMP-2, TIMP-1, TIMP-2, sICAM-1, sVCAM-1</p> <p>Glikozaminoglikanlar: Hyaluronan</p> <p>Sitokinler: TGF-β, CTGF</p>	<p>AAP</p> <p>AARP</p> <p>APRI</p> <p>AARPRI</p> <p>API</p> <p>CDS</p> <p>AGR</p> <p>FIB-4</p> <p>Pohl skoru</p> <p>Forn's indeksi</p>	<p>PI</p> <p>GUCI</p> <p>GAPI</p> <p>Hepaskor</p> <p>Fibroskor</p> <p>Lok's model</p> <p>APGA. İndeksi</p> <p>PAPAS indeksi</p> <p>Fibro-quotient (FibroQ)</p>

MMP: matriks metalloproteinaz, TIMP: metalloproteinaz doku inhibitörü sICAM: Hücrelerarası yapışma molekülü-1 sVCAM: vasküler hücre yapışma molekülü, TGF-β: transforme edici büyüme faktörü CTGF: Bağ doku büyüme faktörü

Tablo 4. Karaciğer biyopsisi ve invazif olmayan serum belirteçlerinin karşılaştırılması (103)

	Karaciğer biyopsisi	İnvazif olmayan serum belirteçleri
Avantajları	<p>-Tanısal belirsizlik durumunda direkt tanı koyma</p> <p>-Üst üste binen sendromlarda kesin tanı ve eşlik eden patolojilerin değerlendirilebilmesi</p> <p>-Kalıtsal hastalıkların kesin tanısı. -Semikantitatif</p> <p>-Bazı hastalıkların yönetiminde periyodik iğne biyopsisi önemlidir.</p>	Genel fibrozis ölçümü
Limitasyon	<p>-Örnekleme hatası, Değerlendiren kişiye bağımlı olması</p> <p>-Hospitalizasyon ihtiyacı</p>	Kullanılan belirteçlerin analizlerine bağlı kısıtlılıklar
Komplikasyon	Ağrı, pnömotoraks, hemotoraks, enfeksiyon, perforasyon	
Ulaşılabilirlik	Yüksek maliyet, Eğitimli personel ihtiyacı	Avantajları
Kontraendikasyon	<p>Kesin: Koagülopati, ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığı,</p> <p>Göreceli: asit, morbid obezite, vasküler patoloji, amiloidoz</p>	Sonuçları etkileyebilecek koşullar: hemoliz, böbrek yetmezliği, otoimmün trombositopeni, Gilbert sendromu

2.5.2. Karaciğer fibrozisinin elastografi ile değerlendirilmesi

Kronik karaciğer hastalığı, karaciğer fibrozisi ve fibrozis sonrası siroz oluşumu ile ortaya çıkar. Kronik karaciğer hastalığının tedavisinde fibrozisin evresinin bilinmesinin yararı büyüktür. Fibrozisin evresinin belirlenmesinde kullanılan en güvenilir yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak biyopsi materyalini inceleyen patoloji uzmanları arasında yorum farklarının olması, örnek alınması sırasında gelişen hatalar ve hayati tehdit oluşturabilecek komplikasyon risklerinin olması nedeniyle fibrozis tanısında kullanımı kısıtlanmaktadır (104–106). İntraoperatif incelemelerde ve otopsi sırasında karaciğer sirozu tanısı konulan hastaların yapılan karaciğer biyopsilerinde %30'a kadar tanı farklılıkları gösterilmiştir (107,108). Karaciğer fibrozisinde hastalığın seyri boyunca tedavi yanıtını değerlendirme ve izlem amacıyla birçok kez karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle karaciğer fibrozisini tanımda ve hastaların takibinde noninvaziv, tekrar edilebilir, komplikasyon riski düşük bir yöntem ihtiyacı duyulmuştur. Bu ihtiyaçtan dolayı transient elastografi yöntemiyle kullanılan bir cihaz geliştirilmiştir.

Transient elastografi “Fibroscan” ticari adıyla bulunan elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşan bir cihazdır. Problarda karaciğer parankimine 50 MHz gibi düşük frekanslarda titreşimler gönderen elektronik dönüştürücü bulunur. Frekanslarla oluşan elastik dalga doku içine doğru artarak yayılır. Bu elastik dalganın iletim hızı geçtiği dokunun elastikiyetine bağlı olarak değişmektedir. Doku sertliği ve dalganın yayılım oranı doğru orantılıdır. Problemlerle saptanan dalgalar kilopaskal cinsinden fibrozis derecesini yansıtır (109). Bu cihazla değerlendirilen karaciğer alanı, biyopsi ile değerlendirilen alandan en az 100 kat daha büyük olduğu için karaciğer fibrozisini biyopsiye kıyasla daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (9,110). Ölçüm derinliği, kullanılan probun cinsine bağlı olarak 15-75 mm arasında değişmektedir.

Fibroscan uygulaması 3-5 dakika arasında sürmektedir. Hasta supin pozisyonda yatar. Sağ kol başın altına alınarak interkostal aralık genişletilir. Hastanın kilosuna göre uygun prob seçilir. Prob kot aralığından cilde temas ettirilerek cihazın ekranında belirtilen değerlerde cilde temas uygulanır. Karaciğer bulunur ve prob üzerindeki buton ile karaciğere dalgalar gönderilir. Cihaz ekranında anlık olarak karaciğer parankimini ölçüp ölçmediği bu ölçümlerin geçerli olup olmadığı yansır. Başarılı ölçüm için %60 başarı oranında en az 10 ölçüm yapılmalıdır (111).

Fibroscan uygulamasının bazı kısıtlılıkları vardır. Asitli hastalarda batında asitli mayi dalga yayılım hızını değiştireceğinden doğru sonuç vermeyebilir. Üretici şirket tarafından gebelerde ve üzerinde tıbbi cihaz bulunanlarda kullanımı önerilmemektedir. İnterkostal aralığı dar olanlarda kullanımı sonuçları olumsuz etkilemektedir. Morbid obezlerde cilt altı yağ dokusu dalga hızını etkilemektedir (112). Vücut kitle indeksi 40 ve üzeri olan bireylerde XL prob kullanılmış ve doğru sonuçlar alınamamıştır. Ayrıca akut viral hepatitlerde nekroinflamatuvar aktivitenin artmış olması fibrozis derecesini yanlış olarak göstereceğinden evrelemede fibroscan kullanımı önerilmemektedir (113,114). Ekstrahepatik kolestazi olanlarda sonuçlar yanlış yüksek çıkabilmektedir. Bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir (115).

2.6. Transient Elastografi Kullanım Alanları

TE, yeni tanı karaciğer hastalığının araştırılmasında kullanılmaktadır. Buna yönelik sağlıklı kişilerde transient elastografi normal değer aralıkları belirlenmiştir. Avrupa’da sağlıklı kişilerde normal transient elastografi değeri kadın bireylerde 5.23 ± 1.59 [aralık, 3.3-7.8] kPa; erkek bireylerde ise 5.81 ± 1.54 [aralık, 3.8-8.0] kPa bulunmuştur (116). Asya’da iki farklı çalışmada sağlıklı kişilerde normal değerler 2.0-7.1 ve 3.9- 5.3 kPa aralığında bulunmuştur (113) (117). Aynı zamanda TE, fibrozis evresinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda transient elastografi değerlerinin histolojik fibrozis evresi ile korele olduğu ve fibrozisi göstermede FibroTest gibi diğer noninvaziv yöntemlerden daha üstün veya eşit olduğu saptanmıştır (11,118,119). Kronik hepatit B ve C’li hastalarda belirli sınır değerleri baz alındığında TE kullanılarak karaciğer fibrozisi ve siroz tanısı konulabilmektedir (110,120). Çeşitli çalışmalarda HCC gelişme riskini belirlemede de fibroscan verileri bağımsız risk faktörü olarak kullanılmıştır (121). NAYKH’nın hangi aşamada olduğunu belirlemede altın standart karaciğer histolojik incelemesidir ancak belirtilen kısıtlamalar nedeniyle rutin kullanımı sınırlıdır. NAYKH’nın basit yağlanmadan ileri karaciğer hastalığına dönüşmesini ön gören ana faktör karaciğer fibrozisidir. Transient elastografi NAYKH’de 2007 yılında Yoneda ve arkadaşları tarafından ilk defa kullanılmıştır ve karaciğer fibrozisi ve karaciğer sertliği arasında belirgin doğru bir ilişki ortaya konmuştur (122,123).

Transient elastografinin fibrozis belirlemede yetkinliği kanıt düzeyi yüksek meta analiz çalışmalarında grlmştr. 50 ayrı çalışmanın dahil olduğu meta analizde fibrozis derecesi F2 (nemli derecede fibrozis), F3 (ciddi derecede fibrozis), F4 (siroz) olarak sınıflandırılmıştır. Tanı koymada etkinliği ortalama Area Under Receiver Operative Characteristic (AUROC) sırası ile 0.84 (95% güven aralığı (confidence interval) [CI], 0.82-0.86), 0.89 (95% CI, 0.88- 0.91) ve 0.94 (95% CI, 0.93-0.95) olarak bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında kronik karaciğer hastalığının nedeninden bağımsız transient elastografinin F4 tanısı koymada mkemmел bir yeteneği olduğu, F3 fibrozis tanısında iyi olduğu, F2 fibrozis demek için ise etiyolojiye bağlı olarak çeşitli varyasyon gösterdiği belirtilmiştir. Meta analiz sonuçlarını destekleyen 246 hasta içeren tek merkezli bir kesitsel çalışmada F2, F3 ve F4 fibrozis için bulunan en iyi sınır değerler sırasıyla 6.9, 7.9 ve 9.6 kPa'dır (124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.03.2022 tarihinde 2022/11 oturum numarası, 06 karar numarası ve 80 protokol numarası ile etik kurulu onayı alındı.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinde kronik karaciğer hastalığı ile takipli 91 hasta dahil edildi.

3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18-85 yaş arası bireyler
- Siroz tanısı olmak
- BMI<40 kg/m²

3.2.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

- 18 yaş altı bireyler
- 85 yaş üstü bireyler
- Kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek ilaç kullanımı olması
- Gebelik durumu
- BMI >40 kg/m² olan hastalar
- Konjestif kalp yetmezliği tanısı olan hastalar
- Dar interkostal aralığı olan hastalar
- Batında masif asiti bulunan hastalar

3.3. Hastaların Transient Elastografi İle Değerlendirmesi

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Bilim Dalında siroz tanısı konulan hastalara, ilgili hekim tarafından

uygun görüldüğünde, karaciğerde fibrozis derecesini belirleme amaçlı transient elastografi ile bakılır. Hastalara rutin özofagogastroduodenoskopi işlemi planlanır.

Poliklinik şartlarında değerlendirilip siroz tanısı koyulan hastaların verileri arşiv kullanım izni alınarak tek tek tarandı. FibroScan-502-touch (Echosens, Paris, France) elastik doku ultrasonografi cihazı ile fibrozis araştırılmış olanlar dahil ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak çalışmamıza dahil edildi.

Hastalar fibroscan isteminden sonra fibroscan odasına yönlendirilir. Hastaların işlem öncesi en az 2 saat aç olmalarına özen gösterilir. Hastalar sırt üstü yatar batın bölgesi açılır. İnterkostal aralıkları genişletme amaçlı sağ el baş altı hizasına alınır. Cihaza hastanın kimlik bilgileri girildikten sonra hastanın kilosuna göre uygun prob seçilir. Probların ucu ve uygulama yapılacak bölgeye iletken jel sürülür. Ksifoid hizasında sağ 5.interostal aralıktan karaciğer dokusuna dik olacak şekilde probun ucu hafifçe bastırılır. Hastadan karaciğerini aşağı itmesi için nefesini tutması istenir. Cihaz ekranında karaciğer dokusunun tespit edildiğini gösteren dijital göstergeden uygun yer tespit edilir. Sonrasında prob üzerinde bulunan tuş ile karaciğere dalgalar gönderilir. Her dalgadan sonra cihaz ekranında anlık olarak e-CAP ve e-Median değerleri görülür. Başarısız işlemler cihaz tarafından tespit edilerek uyarı verilir ve değerlendirmeye alınmaz. Doğru bir sonuç için en az 10 vuruş ve %60 üzeri başarılı işlem gereklidir.

Bu işlemin sonucunda her hastadan elde edilen e-CAP ve e-Median değerleri Fibroscan defterine kaydedilir ve fibrozis skoru cihaz ile birlikte gönderilen NAYKH skalasına göre F0, F0-F1, F1, F1-F2, F2, F2-3, F3, F3-F4 ve F4 olarak belirlenir. (Şekil 7).



Şekil 6. Fibrozis skalası

3.4. Hastaların Laboratuvar Testleri İle Değerlendirilmesi

Hastalardan rutin olarak istenmiş olan hemogram, AST, ALT, albümin, INR, bilirubin değerleri kaydedildi. Hastaların APRI, FIB-4 skorları hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi uygulandı. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi uygulandı. İkili karşılaştırmalar için post-hoc testlerinden Dunn testi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki frekans dağılımları arasındaki farklılıklar Chi-Square testi ile incelendi. Tanı testlerinin ayırım performansının değerlendirilmesi ve kesim noktalarının belirlenmesinde ROC curve analizinden yararlanıldı. İstatistik parametreleri n(%), Median(%25 Quartile-%75

Quartile) ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve R.3.3.2 yazılımlarından yararlanıldı.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya siroz tanılı 91 kişi alındı. Hastaların %46,15'i (n=42) kadın, %53,85'i (n=49) erkek idi. Hastalar özofagus varisi olan ve olmayan olarak iki grupta incelendi. Özofagus varis saptanan hastaların %42,6'sı (n=23) kadın, %57,4'ü (n=31) erkek idi. Özofagus varisi saptanan hastaların yaşlarının medyan değeri 61(50,0-67,0) idi. Özofagus varisi olmayan hastaların %51,4 'ü (n=19) kadın, %48,6'ı (n=18) erkek idi. Varis olmayan hastaların yaş medyan değeri 57 (49,0-62,0) idi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların yaş ve cinsiyetine göre varis varlığının değerlendirilmesi

		ÖGD Varis Yok		ÖGD Varis Var		p
CİNSİYET	Kadın,n(%)	19,00	(51,40)	23,00	(42,60)	0,410
	Erkek,n(%)	18,00	(48,60)	31,00	(57,40)	
YAŞ,Medyan(Q1-Q3)		57,0	(49,0-62,0)	61,0	(50,0-67,0)	0,182

Chi Square test; Mann Whitney u test; a:0,05
Q1: %25 Quartile, Q3: %75 Quartile

Gastroenteroloji polikliniğimize siroz tanı ve takibi amaçlı başvuran hastaların rutin bakılan ögd sonuçları, biyokimyasal verileri ve transient elastografi (TE) verileri incelendi. Özofagus varis saptanmayan hastalarda TE medyan değeri 17,05 kpa (10,10-25,45), varis saptanan hastalarda bu değer 21,3 kpa (15,4-41,6) olup karaciğer sertliği arttıkça özofagus varis görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı görüldü (p=0,017). AST seviyesi özofagus varis olmayan grupta medyan 28 U/l (20-36), özofagus varis olan grupta medyan 31 U/l (23-37) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,334). ALT seviyesi özofagus varis olmayan grupta medyan 23 U/l (16-46), özofagus varis olan hastalarda medyan 19 U/l (16-30) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,224). PLT seviyesi özofagus varis olmayan grupta medyan $175 \times 10^9/l$ ($106-228 \times 10^9/l$), özofagus varis olan grupta medyan $95,5 \times 10^9/l$ ($64-178 \times 10^9/l$) olup trombosit düşüklüğü ile özofagus varisi görülme ihtimali istatistiksel olarak anlamlı artmaktaydı (p=0,002). Total bilirubin seviyesi özofagus varis olmayan grupta medyan değer 0,65 mg/dl (0,46-0,92), özofagus varis olan grupta bu değer 0,99 mg/dl (0,67-1,48) olup buna göre özofagus varisi olan

hastalarda total bilirubin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (p=0,002). Direkt bilirubin seviyesi ise özofagus varis olmayan grupta medyan 0,28 mg/dl (0,2- 0,49), özofagus varis olan grupta medyan 0,45 mg/dl (0,31-0,62) olup özofagus varisleri olan hastalarda direkt bilirubin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,001). Albümin değeri özofagus varis olmayan grupta medyan 43,4 g/dl (41- 44,1), özofagus varis olan grupta medyan 38,6 g/dl (35,2 -41,1) olup buna göre özofagus varisleri olan hastalarda albümin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p<0,001). INR seviyesi özofagus varis olmayan grupta medyan 1,13 (1,04- 1,26), özofagus varis olan grupta bu değer 1,22 (1,13-1,37) idi, özofagus varisleri olan hastalarda INR değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,007). Özofagus varisleri olmayan hastaların APRI skoru medyan değeri 0,51 (0,40-0,8), özofagus varisi olan hastalarda bu değer 0,86 (0,52-1,69) idi. Özofagus varisleri olan hastalarda APRI skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,005). Özofagus varisi olmayan hastalarda FIB-4 skoru medyan değeri 2,05 (1,33- 2,82), özofagus varis olan hastalarda medyan değeri 4,6 (1,84-6,3) olup özofagus varisi olan hastalarda FIB-4 skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001). Fibroscan verileri, APRI skoru, FIB-4 skoru ve biyokimyasal verilerin özofagus varlığı ile korelasyonu Tablo-6 da gösterilmiştir.

Tablo 6. Fibroscan, APRI skoru, FIB-4 skoru ve biyokimyasal verilerin özofagus varis varlığı ve yokluğu arasında ilişkisinin değerlendirilmesi

	ÖGD Varis Yok	ÖGD Varis Var	p
FİBROSCAN (kpa)	17,05(10,10-25,45)	21,30(15,40-41,60)	0,017*
AST (U/l)	28,00(20,00-36,00)	31,00(23,00-37,00)	0,334
ALT (U/l)	23,00(16,00-46,00)	19,00(16,00-30,00)	0,224
PLT x10 ⁹ /l	175,00(106,00-228,00)	95,50(64,00-178,00)	0,002*
APRI	0,51(0,40-0,80)	0,86(0,52-1,69)	0,005*
FIB 4	2,05(1,33-2,82)	4,60(1,84-6,30)	p<0.001*
T.BİLİRUBİN (mg/dl)	0,65(0,46-0,92)	0,99(0,67-1,48)	0,002*
D.BİLİRUBİN(mg/dl)	0,28(0,20-0,49)	0,45(0,31-0,62)	0,001*
ALBUMİN (g/L)	43,40(41,00-44,10)	38,60(35,20-41,10)	p<0.001*
INR	1,13(1,04-1,26)	1,22(1,13-1,37)	0,007*

Mann Whitney u test;a:0.05;* gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda, özofagus varis varlığını gösteren TE cut off değeri >16,70 kpa olarak belirlendi. Bu cut off değerinde sensitivite %74,1, spesifite %50 idi. TE ölçümüne ait ROC eğrisinde Eğri Altında Kalan Alan %95 güven aralığında 0,648

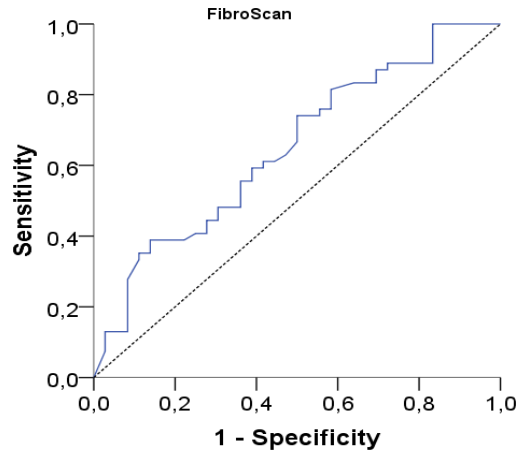
(0,533-0,764) idi ($p=0,017$). Özofagus varis varlığını gösteren APRI skoru cut off değeri $>0,597$ olarak belirlendi. Bu cut off değerinde sensitivite %70,4, spesifite %62,2 idi. ROC eğrisinde Eğri Altında Kalan Alan %95 güven aralığında 0,674 (0,564-0,784) idi ($p=0,005$). Özofagus varis varlığını gösteren FIB-4 skoru cut off değeri $>2,92$ olarak belirlendi, bu cut off değerinde sensitivite %68,5, spesifite %83,8 idi. ROC eğrisinde Eğri Altında Kalan Alan %95 güven aralığında 0,749 (0,648-0,850) idi ($p<0,001$). Çalışmamızda belirlenen cut-off değerlerinde özofagus varislerini saptamada TE, APRI ve FIB-4 skorlarından göre daha yüksek sensitiviteye sahipti. Fibroscan, APRI ve FIB-4 için ROC analizi Tablo-7 ve sırasıyla Şekil 8,9,10 da verilmiştir.

Tablo 7. Fibroscan, APRI ve FIB-4 için ROC analizi ile ayırt ediciliğinin belirlenmesi

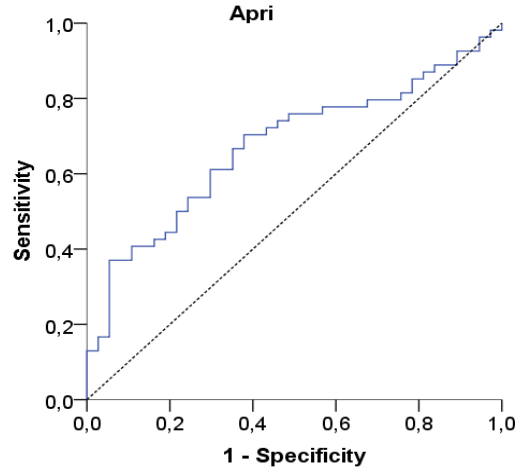
	AUC**	p	Sensivite	Spesivite	Cut-off	%95 Güven aralığı	
Fibroscan	0,648	0,017*	0,741	0,500	16,70	0,533	0,764
APRI	0,674	0,005*	0,704	0,622	0,597	0,564	0,784
FIB-4	0,749	p<0.001*	0,685	0,838	2,92	0,648	0,850

Roc Curve;a:0.05;* istatistiksel olarak anlamlı

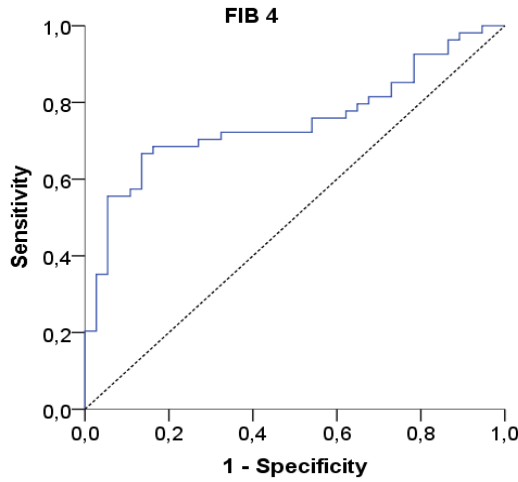
** Eğri altında kalan alan



Şekil 7. Özofagus varisi varlığında Fibroscan ROC eğrisi



Şekil 8. Özofagus varisinde APRI skoru ROC eğrisi



Şekil 9. Özofagus varisinde FIB-4 skoru ROC eğrisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların özofagus varisleri endoskopik olarak varis olup olmadığı, şekli, boyutu Japon Portal Hipertansiyon Derneği sınıflandırmasına göre derecelendirildi. Hastaların özofagus varis derecelerine göre fibroscan cihazının tespit ettiği fibrozis verileri F0 için medyan 17,05 kpa (10,1-25,45), F1 için medyan değer 20,4 kpa (16,8-34,3) F2 için medyan değer 19,55 (13,45-33,45), F3 için medyan değer 46,5 (21,3-56) olup fibrozis ile varis görülme oranının istatistiksel olarak arttığı saptandı ($p=0,021$). AST değeri varisi olmayan hastalarda medyan 28 U/l (20-36), F1 varisi olan hastalarda medyan 32 U/l (23-49), F2 varisi olan hastalarda medyan 30 U/l (23-33,5) F3 varisi olan hastalarda medyan 33 U/l (24-41) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,43$). ALT seviyesi özofagus varis olmayan hastalarda medyan 23 U/l (16-46), F1 varisi olan hastalarda medyan 20 U/l (18-31), F2 varisi olan hastalarda medyan 17,5 U/l (14-20), F3 varisi olan hastalarda medyan 18 U/l (16-30)

olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,253$). PLT seviyesi özofagus varis olmayan hastalarda medyan $175 \times 10^9/l$ ($106-228 \times 10^9/l$), F1 varisi olan hastalarda medyan $126 \times 10^9/l$ ($73-178 \times 10^9/l$), F2 varisi olan hastalarda medyan $101,5 \times 10^9/l$ ($52,5-236,5 \times 10^9/l$), F3 varisi olan hastalarda medyan $79 \times 10^9/l$ ($72-112 \times 10^9/l$) olup varisi olan hastalarda varis derecesi ile trombositopeni arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görüldü ($p=0,013$). Bu korelasyonu sağlayan gruplar F0 ve F3 özofagus varisi olan hastalardı. APRI skoru özofagus varis olmayan hastalarda medyan değeri 0,51 (0,40-0,80), F1 varisi olan hastalarda 0,89 (0,41-2,03), F2 varisi olan hastalarda 0,78 (0,45-1,47), F3 varisi olan hastalarda medyan 1,43 (0,68-1,69) olup APRI skoru ile varis derecesinin doğru orantılı arttığı saptandı ($p=0,02$). Bu anlamlı farklılığı sağlayan gruplar F0 ve F3 özofagus varisi olan hastalardı. FIB-4 skoru özofagus varis olmayan hastalarda medyan değeri 2,05 (1,33-2,82), F1 varisi olan hastalarda medyan değeri 3,20 (1,75-5,31), F2 varisi olan hastalarda medyan değeri 4,49 (1,37-6,27), F3 varisi olan hastalarda medyan değeri 5,94 (4,21-6,60) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,001$). Bu farklılığı sağlayan grupları belirlemek için yapılan ek analizlerde F3 varisi bulunan hastalarda varis olmayan hastalara göre daha yüksek FIB-4 değerleri olduğu tespit edildi. T.bilirubin seviyesi özofagus varis olmayan hastalarda medyan değeri 0,65 mg/dl (0,46-0,92) F1 varisi olan hastalarda 0,91 mg/dl (0,68-1,48), F2 varisi olan hastalarda 0,80 mg/dl (0,52-1,46), F3 varisi olan hastalarda medyan 1,12 mg/dl (0,91-1,46) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,006$). Bu farklılığı sağlayan grupları belirlemek için yapılan ek analizlerde F3 varisi bulunan hastalarda varisi olmayan hastalara göre daha yüksek total bilirubin değerleri olduğu tespit edildi. D.bilirubin seviyesi özofagus varis olmayan hastalarda medyan değeri 0,28 mg/dl (0,20-0,49) F1 varisi olan hastalarda 0,43 mg/dl (0,32-0,62), F2 varisi olan hastalarda 0,34 mg/dl (0,23-0,57), F3 varisi olan hastalarda medyan 0,54 mg/dl (0,43-0,81) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Bu farklılığı sağlayan grupları belirlemek için yapılan ek analizlerde F3 varisi bulunan hastalarda varis olmayan hastalara göre daha yüksek direkt bilirubin değerleri olduğu tespit edildi. Albümin seviyesi özofagus varis olmayan hastalarda medyan değeri 43,4 g/L (41-44,1), F1 varisi olan hastalarda 39 g/L (35,1-40,4), F2 varisi olan hastalarda 39,45 g/L (37,8-42,90), F3 varisi olan hastalarda medyan 35,6 g/L (33,40-37,9) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,001$). Bu farklılığı sağlayan grupları belirlemek için yapılan ek analizlerde F3 varisi bulunan hastalarda varis olmayan hastalara göre ve F3

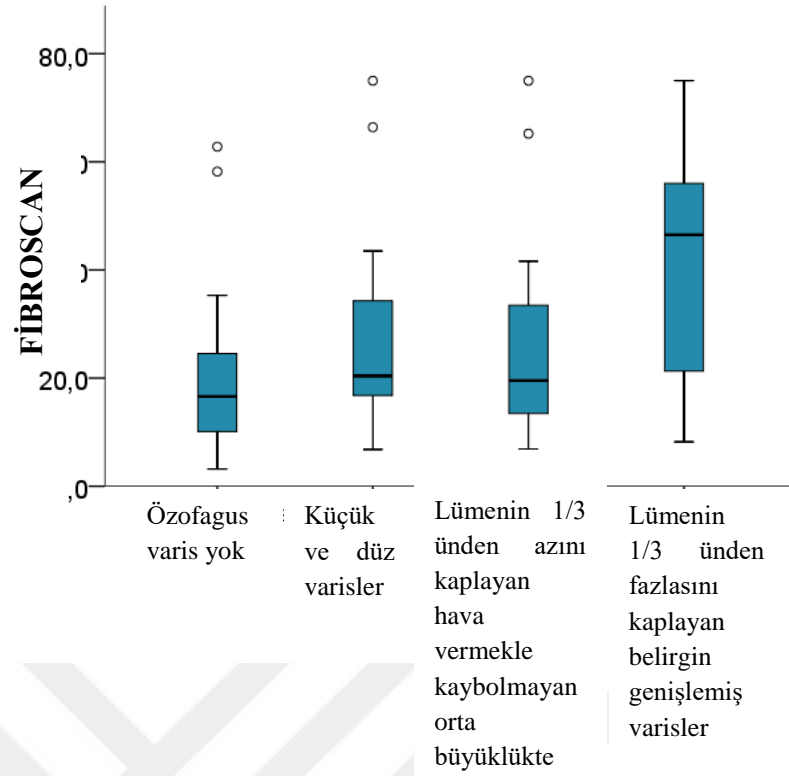
varisi bulunan hastalarla F2 varis bulunan hastalara göre albümin seviyeler daha düşüktü. INR seviyesi özofagus varis olmayan hastalarda medyan değeri 1,13 (1,04-1,26), F1 varisi olan hastalarda medyan 1,21 (1,06-1,29), F2 varisi olan hastalarda medyan 1,21 (1,13-1,28), F3 varisi olan hastalarda medyan 1,37 (1,22-1,49) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,009). Bu farklılığı sağlayan grupları belirlemek için yapılan ek analizlerde F3 varisi bulunan hastalarda varis olmayan hastalara göre daha yüksek INR değerleri olduğu tespit edildi. Özofagus varislerinin derecelerine göre fibroscan, FIB-4, APRI skorları ve biyokimyasal değerler Tablo-8 ,Şekil 11, Şekil 12, Şekil13'te verilmiştir.

Tablo 8. Özofagus varislerinin derecelerine göre fibroscan, FIB-4, APRI skorları ve biyokimyasal değerlerin incelenmesi

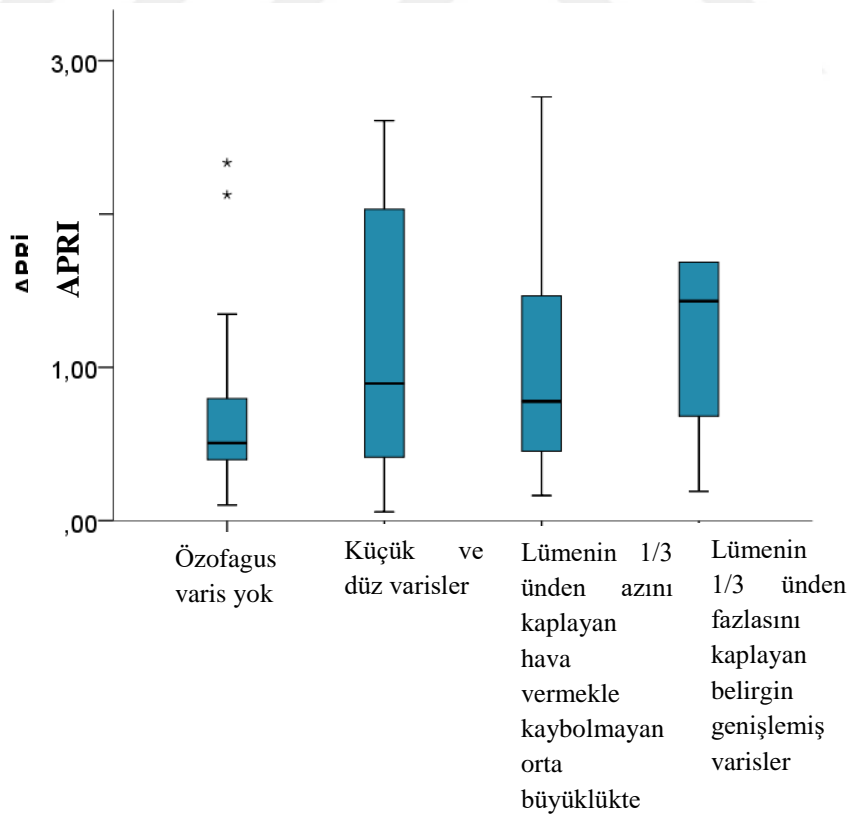
	ÖGD												p
	Özofagus varis yok (F0)			Hava vermekle kaybolan düz, küçük kalibreli varisler(F1)			Lümenin 1/3 ünden azını kaplayan hava vermekle kaybolmayan orta büyüklükte varisler (F2)			Lümenin 1/3 ünden fazlasını kaplayan belirgin genişlemiş varisler (F3)			
	Medyan	Q1	Q3	Medyan	Q1	Q3	Medyan	Q1	Q3	Medyan	Q1	Q3	
FİBROSCAN	17,05	10,10	25,45 ^d	20,40	16,80	34,30	19,55	13,45	33,45	46,50	21,30	56,00 ^a	0,021*
AST (U/l)	28,00	20,00	36,00	32,00	23,00	49,00	30,00	23,00	33,50	33,00	24,00	41,00	0,430
ALT (U/l)	23,00	16,00	46,00	20,00	18,00	31,00	17,50	14,00	20,00	18,00	16,00	30,00	0,253
PLT (x10 ⁹ /l)	175,00	106,00	228,00 ^d	126,00	73,00	178,00	101,50	52,50	236,50	79,00	72,00	112,00 ^a	0,013*
APRI	0,51	0,40	0,80 ^d	0,89	0,41	2,03	0,78	0,45	1,47	1,43	0,68	1,69 ^a	0,020*
FIB 4	2,05	1,33	2,82 ^d	3,20	1,75	5,31	4,49	1,37	6,27	5,94	4,21	6,60 ^a	p<0,001*
T.BİLİRUBİN (mg/dl)	0,65	0,46	0,92 ^d	0,91	0,68	1,48	0,80	0,52	1,46	1,12	0,91	1,46 ^a	0,006*
D.BİLİRUBİN (mg/dl)	0,28	0,20	0,49 ^d	0,43	0,32	0,62	0,34	0,23	0,57	0,54	0,43	0,81 ^a	0,001*
ALBÜMİN (g/L)	43,40	41,00	44,10 ^d	39,00	35,10	40,40 ^d	39,45	37,80	42,90	35,60	33,40	37,90 ^{a,b}	p<0,001*
INR	1,13	1,04	1,26 ^d	1,21	1,06	1,29	1,21	1,13	1,28	1,37	1,22	1,49 ^a	0,009*

Kruskal Wallis H test; Post-hoc:Dunn test;a:0,05;* gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı;

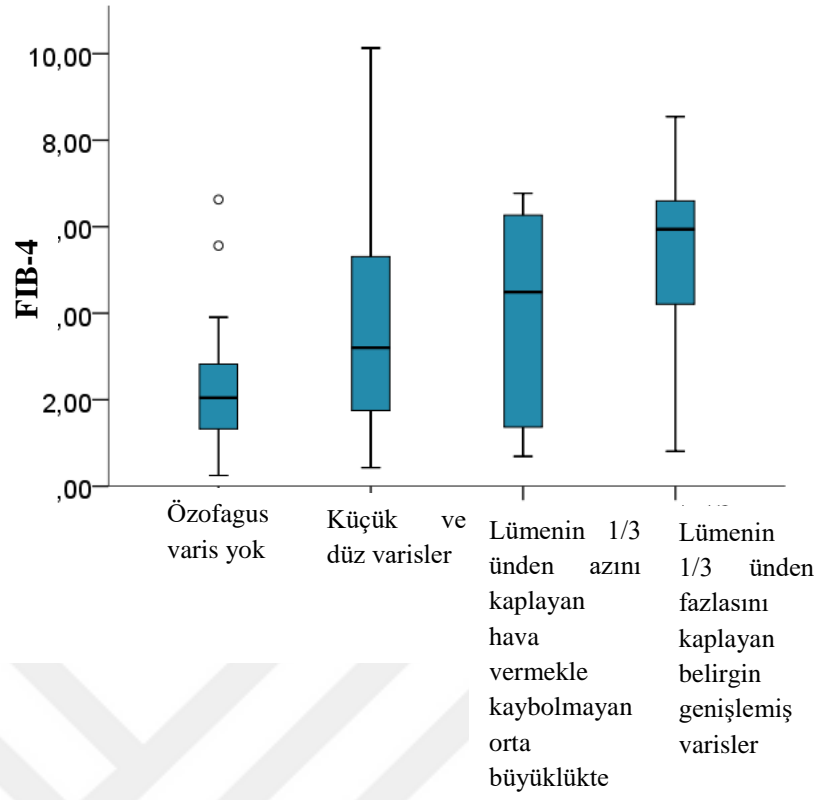
^a “Özofagus Varis Yok” grubu ile farklılık anlamlı; ^b “Hava vermekle kaybolan düz küçük kalibreli varisler” grubu ile farklılık anlamlı; ^d “Lümenin 1/3 ünden fazlasını kaplayan belirgin genişlemiş varisler” grubu ile farklılık anlamlı



Şekil 10. Özofagus varisleri derecelerine göre belirlenen grupların fibroscan verileri



Şekil 11. Özofagus varisleri derecelerine göre belirlenen grupların APRI düzeyleri



Şekil 12. Özofagus varisleri derecelerine göre belirlenen grupların FIB-4 düzeyleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer sirozunda portal hipertansiyona bağlı olarak asit, splenomegali, kolleteral damar oluşumları ve özofagus varisleri gelişebilir. Karaciğer sirozunda özofagus varis insidansı %5-8 arasındadır. Özofagus varislerinin %25-35'inde kanama görülebilir. Özofagus varis kanaması nedeni mortalite oranı %20 olup kanamayı takip eden yılda tekrarlama oranı (%70) oldukça yüksektir (53).

Özofagus varislerinin tanısında en sık kullanılan yöntem invaziv bir teknik olan gastrik endoskopik incelemedir. Özofagus varisi tüm siroz hastalarında en sık görülen komplikasyonlardan biri olduğu için tanı anında endoskopik inceleme tüm kılavuzlarca önerilmektedir. Bu yaklaşım ile özofagus varisleri, erken saptanmakta ve kanama gelişmeden önce profilaktik tedaviler verilebilmektedir. Profilaksi amacıyla non selektif beta bloker tedavisi veya endoskopik bant ligasyonu uygulanmaktadır (5,64,125).

Hepatolojide son yıllarda hastalıkların tanısında ve takibinde kullanılmak üzere noninvaziv teknikler ön plana çıkmıştır. Karaciğer fibrozis ve sirozonun tespitinde serum biyobelirteçleri, görüntüleme yöntemleri ve FIB-4, APRI skoru gibi non invaziv testlerin kullanılabileceği ve bu testlerin biyopsinin yerini alabileceği düşünülmektedir (25). Karaciğer fibrozisi portal hipertansiyon ve özofagus varisleri arasında yakın ilişki vardır (52). Bu nedenle karaciğer fibrozisi tespitinde kullanılan bu yöntemlerin portal hipertansiyon ve özofagus varisi saptanmasında da kullanılabileceği düşünülmektedir (126). Özofagus varisi açısından yüksek riskli hastaların noninvaziv yöntemlerle tespit edilmesi ve bu hastaların endoskopiye refere edilmesi amaçlanmıştır (5,127).

Çalışmamıza Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Bilim Dalında siroz ile takipli 91 hasta alınarak verileri analiz edildi. Hastaların kan biyokimya ve hemogram değerleri kullanılarak APRI ve FIB-4 skorları hesaplandı. Hastaların özofagus varislerinin klinik, laboratuvar, transient elastografi ile tespit edilebilirliği araştırıldı ve transient elastografi ile APRI ve FIB-4 skorunun etkinliği kıyaslandı. Farklı etiyolojiye sahip kronik karaciğer hastalarında son evre siroz geliştiğinde klinik ve patolojik tablolar benzer olacağından çalışmamızda, hastalar etiyolojiden bağımsız olarak değerlendirildi. Varisi olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş aralığı dar olması nedeni anlamlı fark saptanmamış olabilir.

Aminotransferazlar hepatositlerde bulunur ve karaciğerde hücrel hasarın önemli göstergeleridir. AST sitoplazmik ve mitokondriyal enzimdir. AST karaciğer, kalp, iskelet kası, böbrek, beyin gibi birçok organda bulunur. ALT sitoplazmik bir enzimdir. ALT başlıca karaciğerde bulunur (128). Hepatoselüler hasar varlığında ALT artışı ön planda olmakla birlikte alkolik karaciğer hastalığı, parasetamol hepatotoksitesisi, iskemik hepatit gibi durumlarda AST daha yüksek saptanabilir. AST plazmadan karaciğer sinüzoidal hücreler tarafından temizlenir. Kronik karaciğer hastalığında karaciğer sinüzoidal hücrelerde hasar olduğundan dolayı serum AST düzeyinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (129). Pehlivan ve ark. çalışmalarında bu bilgiyi destekler veriler elde etmişlerdir. Çalışmalarında kronik viral hepatit döneminde AST/ALT oranı 1'den küçük iken, siroza ilerlemiş hastalarda bu oranın 1'den büyük olduğu saptanmıştır (130). Fakat Kraja ve ark. tarafından 139 siroz tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada karaciğer sirozuna sekonder gelişen özofagus varisleri ile ilk varis kanamasının belirleyicileri araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre özofagus varisi olan ve olmayan hastalar arasında AST, ALT seviyelerinde ve AST/ALT oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır (131). Çalışmamızda da benzer AST ve ALT düzeyleri ile özofagus varis olan ve olmayan hastalarda anlamlı fark saptanmadı.

Karaciğer, albüminin ve bazı pıhtılaşma faktörlerinin özel sentez yeridir. Bu sebeple serum albümin ve INR değerleri karaciğer sentez fonksiyon testleri olarak kullanılmaktadır. Albümin yarılanma ömrü 21 gün olduğu için akut hepatik hasarda serum seviyeleri etkilenmeyebilir. Siroz hastalığında düşük albümin düzeyleri ileri karaciğer yetmezliğinin göstergesidir (132). Sarwar ve ark. siroz tanısı almış, özofagus varis kanama öyküsü olmayan 101 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, yüksek derecede özofagus varisi olan hastaların serum albümin düzeyinin 2,95 gr/dl'den düşük, trombosit sayısının 88.000 /mm³'ten düşük ve portal ven çapının 11 mm üzerinde olduğunu göstermişlerdir (133). Çalışmamızda albümin seviyelerinde varis olan grupla olmayan grup arasında anlamlı farklılık vardı. Varis derecesi arttıkça albümin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düştüğü saptandı. Bu bulgular literatürdeki verileri destekler niteliktedir.

INR, karaciğerde sentez edilen K vitamini bağımlı faktör II-V-VII-X aktivitesini ölçmektedir. Bu pıhtılaşma faktörlerinin yarılanma ömrü kısa olduğu için akut hepatik hasarın iyi bir göstergesidir. Kronik karaciğer hastalığında ise INR yüksekliği kötü prognostik faktördür (134). Yapılan çalışmalarda INR değeri karaciğer fibrozisi olan hastalarında olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda özofagus varisi olan hastalarda da INR değeri varis olmayan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (131,135). Bizim çalışmamızda da özofagus varisi olan hastalarda olmayan hastalara göre INR düzeylerini daha yüksek olduğu saptandı.

Özofagus varisi olan hastalarda portal hipertansiyona sekonder gelişen hipersplenizm nedeniyle trombosit sayısının düşük olması beklenmektedir. Prihatini ve ark. invaziv olmayan parametrelerin kullanılarak karaciğer özofagus varislerinin tespiti amaçlı 47 siroz hastası ile yaptıkları bir çalışmada, trombosit sayısının özofagus varisi olan hastalarda olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır (136). Bizim çalışmamızda da benzer nitelikte veriler edildi. Ek olarak özofagus varislerinin dereceleri arttıkça trombosit sayısının düştüğü saptandı.

HCV sirozu ile takipli hastaların dahil olduğu bir çalışmada APRI skoru kullanılarak karaciğer fibrozis derecesinin belirlenebildiği ve siroz tanısı koyulabildiği gösterilmiştir (11). Siroz hastalarında özofagus varislerinin tahmininde ise etkili performans gösteremediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (137). FIB-4 skorunun da kronik hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisini göstermede iyi bir noninvaziv marker olduğu doğrulanmıştır (10,138). FIB- 4 aynı zamanda siroz hastalarında özofagus varislerini tahmininde de değerlendirilmiş fakat varisleri göstermede düşük performans göstermiştir (139,140). Fibroscan cihazı ile karaciğer sirozunun tespit edilebilirliği birçok klinik çalışma ile kanıtlanmıştır (11,118,119). Ancak özofagus varisleri ile transient elastografi korelasyonu değerlendirildiğinde farklı sonuçlara ulaşılmıştır (135,141,142).

Reed ve ark. farklı etiyojijiye sahip siroz tanılı 96 hasta ile yaptığı bir çalışmada özofagus varislerini saptanmasında transient elastografi ile diğer invaziv olmayan tanı yöntemlerinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Hastaların transient elastografi ile karaciğer sertliği ölçülmüş, laboratuvar verileri kullanılarak AST/ALT oranı, APRI, FIB-4 skorları hesaplanmıştır. Özofagus varislerini öngörmeye transient elastografi (TE) cut off değeri 17,6 kPa olarak belirlendiğinde düşük pozitif prediktif değer (PPD) ve düşük

spesifite sağlarken; cut off değer 26 kPa olarak belirlendiğinde PPD yukselmiş fakat varisi olan hastaların %23,8'ini yanlış sınıflandırmıştır. APRI ve FIB-4 skorları ile kıyaslandığında TE verilerinin her iki cut off değeri için daha yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere (NPD) sahip olduğu görölmüştür (143). Stefanescu ve ark. yaptığı benzer bir çalışmaya 231 siroz tanılı hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda TE'nin hem varisleri göstermede hem varisleri derecelendirmede düşük performans gösterdiği görölmüştür. APRI skorunun varisleri göstermede etkinliğinin FIB-4 ve TE ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görölmüştür. FIB-4 skoru, APRI skorundan daha iyi performansa sahip olsa da varisleri öngörmeye etkili performans gösterememiştir (144). Sebastiani ve ark. yaptığı geniş kohort çalışmasında benzer şekilde FIB-4 skoru APRI skorundan daha iyi performansa sahip olsa da her iki skorun varisleri göstermede yeterli etkinliğe sahip olmadığı görölmüştür (140). Kazemi ve ark. KHC sirozu ile takipli 165 hasta ile yaptıkları benzer bir çalışmada özofagus varislerini ön görmede TE'nin cut off değeri 13,9 kPa alındığında %95 sensitivite ile yüksek tanı değerine sahip olduğu gösterilmiştir. Büyük varisler (F2-F3) için cut off değer 19 kPa olarak belirlendiğinde %90 sensitivite ve %93 NPD sağlamıştır. Çalışmada fibroscan cihazı ile büyük varislerin seilebilirliğinin mümkün olduğu belirtilmiştir (141). Fakat Vizzuti ve ark. KHC'ye sekonder siroz tanısı ile takipli 47 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada ise karaciğer sertliğinin özofagus varislerinin varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği fakat varislerini göstermede ve derecelendirmede düşük NPD'ye sahip olduğu bildirilmiştir (142) Bureau ve ark tarafından yapılan benzer bir çalışmada karaciğer sertliği ve varislerin varlığı arasında korelasyon olmasına rağmen varislerin derecelendirilmesinde korelasyon saptanmamıştır. (145). Castera ve ark. yaptığı bir çalışmada özofagus varislerinin tespitinde ve büyük varislerin ayırt edilmesinde TE'nin iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0.84 ve 0.87). Özofagus varislerini göstermede (cut off 21.5 kPa) hastaların %73'ünün, büyük özofagus varislerini göstermede (cut off 30,5 kPa) hastaların %79'unun doğru sınıflandırıldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte kan belirteçlerinin hem özofagus varislerini göstermede hem de büyük varislerini ayırt etmede TE den daha iyi performansa sahip olduğu bildirilmiştir (135).

Çalışmamızda APRI skorunun özofagus varisi olan hastalar ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Özofagus varisi tespit edilen hastalarda ise varis derecesi ile APRI skoru arasında bir ilişki kurulamadı. Özofagus

varis tahmininde APRI skoru cut off değeri 0,597 alındığında sensitivite %70,4, spesifite %62,2, PPD %73, NPV %58 olup literatürü destekler nitelikte veriler elde edildi. Çalışmamızda FIB-4 için cut off değeri 2,92 iken ROC eğrisi altında kalan alan 0,749, sensitivite %68, spesifite %83 NPD %64, PPD %86 olarak bulundu. Özofagus varis tahmininde APRI ve TE verileri ile kıyaslandığında FIB-4 skorunun sensitivitesi en düşük iken spesifitesi en yüksek belirteç olduğu görüldü. Fakat düşük NPD değeri ile endoskopinin yerini almak için yeterli görülmedi. TE ile karaciğer sertliği ölçüldü, özofagus varisi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptandı. TE cut-off değeri 16,7 alındığında sensitivite %74,1 iken spesifite %50 olarak belirlendi. Varislerin derecesine göre kıyaslandığında F0 varisi olan hastalar ve F3 varisi olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu veriler ışığında karaciğer sertliği varis varlığını göstermede ve ileri derece varislerin belirlenmesinde fikir vermektedir. Sensitivite ve spesifitenin kısıtlı olması, yetersiz hasta sayısına ve farklı siroz etiyojisindeki hastaların karışık olarak değerlendirilmesine bağlı olabileceğini düşünüldü. Veriler APRI ve FIB-4 skoru ile kıyaslandığında TE ile ölçülen karaciğer sertliğinin varisleri göstermede APRI skoru ve FIB-4 skoruna göre sensitivitesi daha yüksekti.

Özetle TE, özofagus varislerini göstermede iyi bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. TE, fibrozisin daha doğrudan ölçümünü sağladığı ve araya giren sağlık bozukluklarından etkilenmediği için laboratuvar testlerine dayalı endekslere göre belirgin avantajlara sahiptir. TE, yüksek oranda tekrarlanabilir ve operatörden bağımsız bir teknik olarak gösterilmiştir (146,147). Yapılan çalışmalarda ROC eğrisi altında kalan alan 0,76 ile 0,84 arasında değişmektedir (135,141,148). Cut off değerlerine bağlı olarak (13,9kPa, 17,6 kPa, 21,3 kPa) özofagus varislerini göstermede sensitivite %95'ten %79'a kadar azalmaktadır, spesifite ise %43 ten %70 e kadar yükselmektedir. Daha yüksek cut off değerleri (30,5kPa) kullanıldığında büyük varisleri saptamak %76 sensitivite ve %80 spesifite ile mümkün hale gelmekte fakat PPD %54'e ulaşmamaktadır (149). Sonuçlar şimdiye kadar bildirilen sensitivite, spesifite, PPD değerleri göz önüne alındığında mevcut klinik uygulamada kullanımlarına izin vermek için yetersiz olduğu düşünülmektedir. Özofagus varislerini öngörmek için karaciğer sertliğinin sınır değeri hala tartışma konusudur. TE, varislerin varlığını öngörmede kullanışlı görünmekle birlikte endoskopi ihtiyacını ortadan kaldırmak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak karaciğer siroz hastalarında portal hipertansiyon sonucu oluşan özofagus varislerinin varlığı, derecesi hakkında noninvaziv yöntemler kullanılarak yorum yapılabileceği anlaşılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda özofagus varis tahmininde APRI, FIB-4, TE ve biyokimyasal verilerin birbirlerine üstünlükleri görülmüştür. Bizim çalışmamızda TE ile elde edilen verilerin varisleri göstermede sensitivitesinin APRI ve FIB-4 skorlarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu yöntemin karaciğer siroz ile takip edilen hastalarda özofagus varisi tarama amaçlı yapılan endoskopik değerlendirme sayısını, maliyetini, iş gücünü azaltabilecek ve hasta konforu açısından fayda sağlayacak noninvaziv bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.



6. KAYNAKLAR

1. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. A review. *Am J Pathol* [Internet]. 1977 [cited 2022 Jul 18];87(1):228. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2032069/>
2. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*. 2001;33(2):333–8.
3. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jul 18];11(2):243–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9395746/>
4. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2022 Jul 18];98(3):653–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12650802/>
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Shuhart MC, Davis GL, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 21];46(3):922–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17879356/>
6. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, et al. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jul 18];55(7):784–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12024128/>
7. Addley J, Tham TC, Cash WJ. Use of portal pressure studies in the management of variceal haemorrhage. 2012; Available from: <http://dx.doi.org/10.4253/wjge.v4.i7.281>
8. Colli A, Gana JC, Turner D, Yap J, Adams-Webber T, Ling SC, et al. Capsule endoscopy for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014

- Oct 1 [cited 2022 Jul 23];2014(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271409/>
9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2003 [cited 2022 Jul 21];29(12):1705–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14698338/>
 10. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Jul 21];46(1):32–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17567829/>
 11. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 21];128(2):343–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15685546/>
 12. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Jul 21];94(42):e1795. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2620760/>
 13. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M, Bismuth H. *Liver Anatomy*. 2010;
 14. Aslan Diler, Tietz. *Klinik Kimyada Temel İlkeler Çeviri*. 5th ed. Palme Yayıncılık; 2005. 748–760 p.
 15. Ökten A. Karaciğerin fonksiyonel anatomisi. In: *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2001. p. 311–4.
 16. Junqueira LC, Carneiro J. *Temel Histoloji*.pdf. 2003;
 17. Scherlock S, Dooley S. Anatomy and function. In: Scherlock S, Dooley S, editors. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed. Milan, İtalya: Blackwell Publishing; 2002. p. 1–17.

18. Wanless IR. Anatomy, Histology, Embryology, and Developmental Anomalies of the Liver. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ., editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th Edition. Philadelphia, USA : Saunder Elsevier; 2006. p. 1543–85.
19. <http://legacy.owensboro.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/APIINotes8%20Digestive%20Anatomy%20II.htm>.
20. Mitra V, Metcalf J. Functional anatomy and blood supply of the liver. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2012 Feb 1;13(2):52–3.
21. Tözün N., Şimşek H., Özkan H. Şimşek İ., Gören A. Klinik gastroenteroloji ve hepatoloji kitabı. In 2007. p. 295–300.
22. Normal anatomy of the liver. CBD common bile duct, CD cystic duct, CHD... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2022 Jul 22]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Normal-anatomy-of-the-liver-CBD-common-bile-duct-CD-cystic-duct-CHD-common-hepatic_fig2_5503918
23. Sherlock S., Dooley J. Anatomy and Function. In: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997. p. 1–15.
24. <http://www.octc.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/Notes8%20Digestive%20Anatomy%20II.htm>.
25. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* [Internet]. 2001 Apr 7 [cited 2022 Jul 19];357(9262):1069–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297957/>
26. Paker Ş. Karaciğer. In: Paker Ş., editor. *Histoloji*. Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları; 1993.
27. Karaöz E. Sindirim Sistemi Histolojisi. In: Karaöz E., editor. *Özel Histoloji*. Isparta: SDÜ Basımevi; 2002.
28. Guyton AC., Hall JE. The liver as an organ . In: *Textbook of medical physiology*. 9. edition. Philadelphia: WB Saunders company; 1996. p. 883–8.

29. Ratych RE, Smith GW. Anatomy and Physiology of the Liver. In: Zuidema GD, Orringer MB, Ritchie WB, editors. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 4 th. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 357–73.
30. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the Laboratory rat. Baltimore: The Williams & Wilkins Company.; 1976.
31. Caldwell-kenkel JC, Currin RT, Tanaka Y, Thurman RG, Lemasters JJ. Kupffer Cell Activation and Endothelial Cell Damage after Storage of Rat Livers: Effects of Reperfusion.
32. Sherlock Shiela, Dooley James. Diseases of the Liver and Biliary System. John Wiley & Sons; 2008.
33. Heidelbaugh, J.J. and Bruderly, M. (2006) Cirrhosis and Chronic Liver Failure Part I. Diagnosis and Evaluation. American Family Physician, 74, 756-62.
34. Okudaira M, Atari E, Oubu M. Liver cirrhosis, its definition and classification--from a morbid anatomical point of view . Nihon Rinsho. 1994 Jan;52(1):5–10.
35. Ökten A, Tıp Ü, Gastroenteroloji F, Dalı B. Türkiye’de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi.
36. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol [Internet]. 1978 [cited 2022 Jul 20];31(5):395–414. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/649765/>
37. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. World J Gastroenterol [Internet]. 2014;20(40):14686–95. Available from: <http://www.wjgnet.com/esps/HelpDesk:><http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
38. Mehta SS, Fallon MB. Muscle Cramps in Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2022 Jul 20];11(11):1385–91. Available from: <http://www.cghjournal.org/article/S154235651300414X/fulltext>

39. Pirovino M, Linder R, Boss C, K6chli HP, Mahler F. Klinische Wochen-schrift Cutaneous Spider Nevi in Liver Cirrhosis: Capillary Microscopical and Hormonal Investigations. Vol. 66, Klin Wochenschr. 1988.
40. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors Predicting The Presence of Esophageal or Gastric Varices in Patients With Advanced Liver Disease. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 1999 Nov [cited 2022 Jul 20];94(11):3292–6. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/1999/11000/Factors_Predicting_The_Presence_of_Esophageal_or_43.aspx
41. Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. . Am J Gastroenterol. 1988 Jul;83(7):723–6.
42. van Thiel DH, Gavalier JS, Spero JA, Egler KM, Wight C, Sanghvi AT, et al. Patterns of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Dysfunction in Men with Liver Disease due to Differing Etiologies. Vol. 1. 1981.
43. Murrell GAC, Francis MJO, Bromley L. Free radicals and Dupuytren’s contracture. Br Med J (Clin Res Ed) [Internet]. 1987 Nov 11 [cited 2022 Jul 20];295(6610):1373. Available from: [/pmc/articles/PMC1248535/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248535/)
44. Giannini E, Tta FB, Li AF, Ceppa P, Risso D, Lantieri PB, et al. Progressive Liver Functional Impairment Is Associated with an Increase in AST/ALT Ratio.
45. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT Ratio-An Indicator of Alcoholic Liver Disease.
46. Dr. Funda Uğur KANTAR. Karaciğer Fonksiyon Testi Yüksekliğine Yaklaşım. Klinik Tıp Bilimleri. 2017;5:30–8.
47. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrad Med J. 2003 Jun 1;79(932):307–12.
48. Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. Semin Liver Dis [Internet]. 1996 [cited 2022 Jul 20];16(4):403–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9027953/>

49. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Jul 20];44(4):1039–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17006940/>
50. Hugenholtz GGC, Porte RJ, Lisman T. The Platelet and Platelet Function Testing in Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2009 Feb 1;13(1):11–20.
51. Taouli B, Goh JSK, Lu Y, Qayyum A, Yeh BM, Merriman RB, et al. Growth rate of hepatocellular carcinoma: Evaluation with serial computed tomography or magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Jul 20];29(4):425–9. Available from: https://journals.lww.com/jcat/Fulltext/2005/07000/Growth_Rate_of_Hepatocellular_Carcinoma_.1.aspx
52. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Jul 13];25(2):281–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691811000357>
53. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981 Apr 1;80(4):800–9.
54. Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. GENERAL RULES FOR RECORDING ENDOSCOPIC FINDINGS OF ESOPHAGOGASTRIC VARICES (2ND EDITION). *Digestive Endoscopy* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 Jul 20];22(1):1–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1443-1661.2009.00929.x>
55. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. 2016;
56. Garcia N, Sanyal AJ. Portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2001 May 1;5(2):509–40.
57. Kamath PS, Mookerjee RP. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care

- for portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Jul 20];63(3):743–52. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827815003499/fulltext>
58. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2022 Jul 20];35(11):1267–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x>
59. Fernández J, del Arbol LR, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs Ceftriaxone in the Prophylaxis of Infections in Patients With Advanced Cirrhosis and Hemorrhage. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2022 Jul 20];131(4):1049–56. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508506015356/fulltext>
60. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 1997 Jul;92(7):1081–91.
61. Rikkers LF, Jin G. Emergency Shunt: Role in the Present Management of Variceal Bleeding. *Archives of Surgery* [Internet]. 1995 May 1 [cited 2022 Jul 20];130(5):472–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/596202>
62. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated Cirrhosis: Natural History and Prognostic Factors. 1987.
63. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. β -Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver International* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2022 Jul 20];29(8):1189–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2009.02038.x>
64. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Jul 21];53(4):762–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638742/>

65. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, et al. 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 Feb 1;94(2):482–7.
66. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2009 Mar [cited 2022 Jul 20];104(3):728–38. Available from: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/guidelines-for-prevention-of-nsaid-related-ulcer-complications>
67. Dimitriadis G, Papadopoulos V, Mimidis K. Eplerenone reverses spironolactone-induced painful gynaecomastia in cirrhotics. *Hepatol Int*. 2011 Jun;5(2):738–9.
68. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Jul 20];55(4):1172–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22095893/>
69. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Aug 5 [cited 2022 Jul 20];341(6):403–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10432325/>
70. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Nov;13(12):2048–61.
71. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 20];50(6):2014–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787808/>
72. STAHL J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med*. 1963;58:1–24.

73. Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2022 Jul 24];96(7):1968–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11467622/>
74. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. <https://doi.org/10.1080/07315724199510718487> [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2022 Jul 20];14(2):152–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.1995.10718487>
75. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: An open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Jul 20];107(7):1043–50. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2012/07000/Secondary_Prophylaxis_of_Hepatic_Encephalopathy_in.16.aspx
76. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 Jul 20];20(11):1064–70. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2008/11000/Rifaximin_versus_nonabsorbable_disaccharides_in.3.aspx
77. Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A, Canova N. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. <http://dx.doi.org/10.1185/03007999709113333> [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 20];13(10):593–601. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/03007999709113333>
78. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019 May 7 [cited 2022 Jul 20];14(5):774–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996046/>
79. Meltzer J, Brentjens TE. Renal failure in patients with cirrhosis: Hepatorenal syndrome and renal support strategies. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Jul 15];23(2):139–44. Available from: <https://journals.lww.com/co->

anesthesiology/Fulltext/2010/04000/Renal_failure_in_patients_with_cirrhosis_.5.aspx

80. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jul 20];122(6):1658–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12016430/>
81. Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, Sticca A, Bova S, Morando F, et al. Positive Cardiac Inotropic Effect of Albumin Infusion in Rodents With Cirrhosis and Ascites: Molecular Mechanisms. 2012;
82. Velez JCQ, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Jul 20];58(6):928–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21962618/>
83. Jamil K, Pappas SC, Devarakonda KR. In vitro binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V 1 and V 2. *J Exp Pharmacol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 20];10:1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29302194/>
84. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Chiara A, Benetti G, et al. Terlipressin Given by Continuous Intravenous Infusion Versus Intravenous Boluses in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Randomized Controlled Study liver failure/cirrhosis/portal hypertension a he study of liver d i s e ases t merican association for. *Hepatology*. 2016;63(3).
85. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized study. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2022 Jul 20];56(6):1293–8. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827812001031/fulltext>
86. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jul 20];3(12):1683–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983565/>

87. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Jul 20];136(5):E359–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842/>
88. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2022 Jul 20];127(5):1372–80. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508504012442/fulltext>
89. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, Lai CR, Li CP, Chang FY, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology*. 2002 Sep;49(47):1315–9.
90. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2022 Jul 21];38(3):257–65. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827802004130/fulltext>
91. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;7(8):425–36.
92. Pinzani M. Springer Seminars in Immunopathology Liver fibrosis. Vol. 21, Springer Semin Immunopathol. 2000.
93. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(2):209–18.
94. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Jul 21];14(3):181–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566915/>
95. Fibrozisinin İnvazif Olmayan Dolaylı Biyokimyasal Belirteçleri K, Kayadibi H, Sertoğlu E, Asker Hastanesi A, Biyokimya Laboratuvarı Adana T, Mevki Asker Hastanesi A, et al. Karaciğer Fibrozisinin İnvazif Olmayan Dolaylı Biyokimyasal Belirteçleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* [Internet]. 2014 Oct 30 [cited 2022 Jul

- 21];23(3):427–42. Available from:
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/aktd/issue/2203/29298>
96. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-Invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2011 Aug 17 [cited 2022 Jul 21];11(1):1–15. Available from:
<https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-11-91>
97. Saka M, Kösele E, Metin S. Gastrointestinal sistem hastalıkları ve beslenme tedavisi. In: Alphan Tüfekçi Emel, editor. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. Ankara: Hatipoğlu; 2014. p. 541–639.
98. Jansen PML. Non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1079–85.
99. Combettes L, Dumont M, Berthon B, Erlinger S, Claret M. Effect of the bile acid tauroolithocholate on cell calcium in saponin-treated rat hepatocytes. Vol. 227. 1988.
100. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. Available from: www.nature.com/clinicalpractice/gasthep
101. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and Quantitation of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2008 May 1;134(6):1670–81.
102. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2022 Jul 21];16(5):300–14. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2893.2009.01087.x>
103. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Plebani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: it is time for laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Aug 6];49(1):13–32. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961196/>
104. Maharaj B, Leary WP, Naran AD, Maharaj RJ, Cooppan RM, Pirie D, et al. Sampling Variability And Its Influence On The Diagnostic Yield Of Percutaneous Needle Biopsy Of The Liver. *The Lancet* [Internet]. 1986 Mar 8

- [cited 2022 Jul 21];327(8480):523–5. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673686908834/fulltext>
105. Regev A, Berho M, Jeffers LJ. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* . 2002;97:2614–8.
 106. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2003 [cited 2022 Jul 21];38(6):1449–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14647056/>
 107. Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A, di Piazza S, Filippazzo G, Gatto G, et al. Percutaneous Blind Biopsy Versus Laparoscopy with Guided Biopsy in Diagnosis of Cirrhosis A Prospective, Randomized Trial. *Dig Dis Sci* . 1983;28(1):39–43.
 108. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1996 Jun 1 [cited 2022 Jul 21];43(6):568–71. Available from: <http://www.giejournal.org/article/S001651079670192X/fulltext>
 109. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2022 Jul 21];28(4):467–74. Available from: <http://www.umbjournal.org/article/S0301562902004891/fulltext>
 110. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2005 Jan [cited 2022 Jul 21];41(1):48–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15690481/>
 111. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 21];18(2):163–73. Available from: </pmc/articles/PMC3415879/>
 112. Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2005 Nov 1;9(4):667–83.
 113. Fung J, Lai CL, Chan SC, But D, Seto WK, Cheng C, et al. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult

- hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2010 May [cited 2022 Jul 21];105(5):1116–22. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2010/05000/Correlation_of_Liver_Stiffness_and_Histological.24.aspx
114. Park H, Kim SU, Kim D, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B experiencing acute exacerbation. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Jul 21];46(7):602–7. Available from: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2012/08000/Optimal_Time_for_Restoring_the_Reliability_of.14.aspx
 115. Duarte-Rojo A, Altamirano JT, Feld JJ. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. *Ann Hepatol*. 2012 Jul 1;11(4):426–39.
 116. Roulot D, Czernichow S, le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2022 Jul 21];48(4):606–13. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S016882780700685X/fulltext>
 117. Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. What are ‘true normal’ liver stiffness values using FibroScan®?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver International* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2022 Jul 21];30(2):268–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2009.02172.x>
 118. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*. 2008;57:1288–93.
 119. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Jul 21];57(2):281–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22521355/>

120. Kim SU, Kim DY, Park JY, Lee JH, Ahn SH, Kim JK, et al. How can we enhance the performance of liver stiffness measurement using FibroScan in diagnosing liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B? *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Jul 21];44(1):66–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609218/>
121. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Jul 21];53(3):885–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21319193/>
122. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Nakajima A, Yoneda M, Tamano M, et al. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Jul 21];56(9):1330–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444961/>
123. Suzuki K, Yoneda M, Imajo K, Kirikoshi H, Nakajima A, Maeda S, et al. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years. *Hepatol Res* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Jul 21];43(9):979–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294411/>
124. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2022 Jul 21];134(4):960-974.e8. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650850800108X/fulltext>
125. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 21];43(1):167–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925423/>
126. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis—a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2022 Jul 21];44(1):111–7. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827805005702/fulltext>

127. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2022 Jul 27];38(3):599–612. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12939586/>
128. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1998 Jan [cited 2022 Jul 21];93(1):44–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9448172/>
129. Park GJH, Lin BPC, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jul 21];15(4):386–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10824882/>
130. Pehlývan Y, Mehmet KORUK D, Doc Murat GÜLPEN YT, Cemil SAVAP D, Kadayifçi D, Çalıþma K, et al. Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Hastalýdýn Evresi Ýle AST, ALT Oranýnýn Ýliþkisi Kronik Hepatitte AST/ALT Önemi.
131. Kraja B, Mone I, Akshija I, Koçollari A, Prifti S, Burazeri G. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jul 14 [cited 2022 Jul 21];23(26):4806–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28765702/>
132. Longo DL. *Harrison's gastroenterology and hepatology*. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. 738–738 p.
133. Sarwar S, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafqat F, Malik K, et al. Non-endoscopic prediction of presence of esophageal varices in cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Jul 21];15(9):528–31. Available from: <https://europepmc.org/article/med/16181569>
134. Franklin Herlong FH, Mitchell MC. Laboratory tests. In: Maddrey WC., Schiff ER., Sorell MF., editors. *Schiff's disease of the liver*. Wiley-Blackwell; 2012. p. 17–43.
135. Castéra L, Bail B le, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal

- varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jul 21];50(1):59–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19013661/>
136. Prihatini J, Lesmana LA, Manan C, Gani RA. Detection of esophageal varices in liver cirrhosis using non-invasive parameters. *Acta Med Indones*. 2005 Jul;37(3):126–31.
 137. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Jul 21];38(2):518–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12883497/>
 138. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Jul 21];47(2):762–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18220307/>
 139. Cá Lamo-Guzmán N B, de Vinatea-Serrano L, Piscocoya A, Segura ER. [Performance of the FIB-4 index in esophageal varices screening in patients with the diagnosis of liver cirrhosis]. *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];40(1):29–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369463/>
 140. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Jul 21];53(4):630–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20615567/>
 141. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Jul 21];45(2):230–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16797100/>

142. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Jul 21];45(5):1290–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17464971/>
143. Reed E, Stanley A, Forrest E, Gillespie R, Dickson S, Neilson M, et al. Transient elastography as a predictor of oesophageal varices, a comparison with other non invasive markers. *Gut* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2022 Jul 21];60(Suppl 1):A244–5. Available from: https://gut.bmj.com/content/60/Suppl_1/A244.2
144. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Maniu A, Crisan D, Procopet B, et al. A new and simple algorithm for the noninvasive assessment of esophageal varices in cirrhotic patients using serum fibrosis markers and transient elastography. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011 Mar;20(1):57–64.
145. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 [cited 2022 Aug 15];27(12):1261–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18397389/>
146. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Aug 15];56(7):968–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17255218/>
147. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Aug 15];46(4):628–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17258346/>
148. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Aug 16];48(5):835–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18334275/>

149. Bosch J. Predictions from a hard liver. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Aug 16];45(2):174–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/6991662_Predictions_from_a_hard_liver



7. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Karaciğerin nden görüntüsü	4
Şekil 2. Karaciğerin alttan görüntüsü ve komşulukları	4
Şekil 3. Karaciğerin dolaşım anatomisi	5
Şekil 4. Karaciğer kan ve safra akışı	6
Şekil 5. Karaciğer lobl zonlarının Şematik grnm	7
Şekil 6. Hepatik yapıdaki değişiklikler (A), ileri hepatik fibrozis (B) (93)	22
Şekil 7. Fibrozis skalası	30
Şekil 8. zofagus varisi varlığında Fibroscan ROC eğrisi	34
Şekil 9. Özofagus varisinde APRI skoru ROC eğrisi	35
Şekil 10. Özofagus varisinde FIB-4 skoru ROC eğrisi	35
Şekil 11. Özofagus varisleri derecelerine göre belirlenen grupların fibroscan verileri	38
Şekil 12. Özofagus varisleri derecelerine göre belirlenen grupların APRI düzeyleri	38
Şekil 13. Özofagus varisleri derecelerine göre belirlenen grupların FIB-4 düzeyleri	39

8.TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Özofagus varislerinin endoskopik olarak sınıflandırılması	15
Tablo 2. Hepatik ensefalopatide West Heaven kriterleri	18
Tablo 3. Doğrudan ve dolaylı biyokimyasal serum belirteçleri.....	24
Tablo 4. Karaciğer biyopsisi ve inzavif olmayan serum belirteçlerinin karşılaştırılması	24
Tablo 5. Hastaların yaş ve cinsiyetine göre varis varlığının değerlendirilmesi	32
Tablo 6. Fibroscan, APRI skoru, FIB-4 skoru ve biyokimyasal verilerin özofagus varis varlığı ve yokluğu arasında ilişkisinin değerlendirilmesi.....	33
Tablo 7. Fibroscan, APRI ve FIB-4 için ROC analizi ile ayırt ediciliğinin belirlenmesi	34
Tablo 8. Özofagus varislernin derecelerine göre fibroscan, FIB-4, APRI skorları ve biyokimyasal değerlerin incelenmesi	37

9. EKLER DİZİNİ

EK 1. Etik Kurul Formu	68
EK 2. İntihal Raporu	69

