

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN ETİYOLOJİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Hazırlayan: Dr. Velican Arda EYÜPOĞLU

TRABZON 2022

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN ETİYOLOJİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Velican Arda EYÜPOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR

Trabzon-2022

ÖNSÖZ

Gerek İç Hastalıkları öğrenimimde gerekse tez danışmanım olarak değerli katkıları, önerileri ve yönlendirmeleri için değerli hocam sayın Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren, yanımda olan değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, bugünlere gelmemde çok büyük role sahip olan annem, babam ve ağabeyime,

Her anımda olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da beni hep destekleyen, sevgili eşim Nihal Özden EYÜPOĞLU'na,

En içten sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Velican Arda EYÜPOĞLU

Trabzon, 2022

ÖZET

Karaciğer sirozu tanılı hastaların etiyolojik ve demografik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi

Amaç: Karaciğer sirozu; karaciğer parankiminin bozulması ve rejeneratif nodüllerin oluşumu ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. İleri evrelerinde genellikle irreversibl olarak kabul edilir ve tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir. Çeşitli komplikasyonlarla seyreden, tüm dünyada ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır. Çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran karaciğer sirozu tanılı hastaların demografik, etiyolojik özellikleri, komorbid hastalıkları ve komplikasyon gelişimlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2010- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniği ve polikliniğine başvuran karaciğer sirozu tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, etiyolojik etkenleri, komorbid hastalıkları, tanı anı ve takiplerinde gelişen komplikasyonları, başvuru anında uluslararası prognostik skorlamalara göre hastalık evreleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 61,91 (18-93, $\pm$ 13,04) olarak tespit edildi. Dahil edilen hastalardan 444'ü (%36,9) kadın, 757'si (%63,1) erkekti. Etiyolojik olarak yapılan incelemede 866 hastada siroz etkeni tespit edilebilirken, tetkik edilen ve etken tespit edilemeyen 136 hasta kriptojenik siroz olarak kabul edildi. Siroz tanılı hastalardan tetkik veya veri yetersizliği nedeniyle 199 hastada (%16,6) etiyoloji belirlenemedi. Etiyolojik açıdan tetkik edilen 1002 hastanın dağılımına bakıldığında hastaların 327'sinde HBV (%32,6) , 224'ünde HCV (%22,4), 86'sında NASH (%8,6), 78'inde alkol (%7,8), 46'sında otoimmünite (%4,6) etken olarak tespit edildi. Siroz hastalarının 598'inde (%49,8) evresi fark etmeksizin asit saptanırken, asitli hastaların 117'sinde (%19,5) spontan bakteriyel peritonit gelişimi tespit edildi. 168 hastada (%14) en az bir kez özofagus varis kanaması mevcutken, 278 (%23,1) hastada hepatik ensefalopati, 43 hastada (%3,6)

hepatorenal sendrom öyküsü mevcuttu. Karaciğer sirozu tanılı hastaların 351'inde (%29,2) tanı anında veya takipleri sırasında hepatosellüler kanser gelişimi tespit edildi.

Sonuç: Tarama, düzenli aşılama ve uygun zamanda antiviral tedavi ile viral hepatitlere bağlı siroz insidansında azalma beklense de ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde en sık siroz etkeni viral hepatitlerdi. Kronik HBV enfeksiyonu %32,6 ile sirozun en sık nedeni olarak saptandı. Dünya genelinde özellikle gelişmiş ülkelerde siroz etiyojisinde oranı gittikçe yükselen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı siroz 86 hastada etken olarak saptandı. Ayrıca kriptojenik siroz olarak değerlendirilen ve etiyojik verisi yetersiz olan hastalarda önemli oranlarda Diyabetes Mellitus ve metabolik anormallikler mevcuttu.

Anahtar Kelimeler: Siroz, etiyoji, viral hepatit, NASH, komplikasyon

SUMMARY

Retrospective Evaluation of the Etiological and Demographic Characteristics of Patients with Cirrhosis

Objective: Cirrhosis is a chronic and progressive disease characterized by the deterioration of the liver parenchyma and the formation of regenerative nodules. In its advanced stages, it is generally considered irreversible and the only treatment option is liver transplantation. It is a disease associated with serious mortality and morbidity all over the world with various complications. In our study, it was aimed to evaluate the demographic, etiological characteristics, comorbid diseases and complication development of patients with liver cirrhosis who applied to the Gastroenterology clinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine.

Materials and Methods: Patients with a diagnosis of liver cirrhosis who applied to the Gastroenterology clinic and polyclinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between January 1, 2010 and December 31, 2020 were included in the study. Demographic characteristics of the patients, etiological factors, comorbid diseases, complications at the time of diagnosis and follow-up, and disease stages according to international prognostic scores at the time of admission were retrospectively analyzed.

Findings: The mean age of the patients was 61.91 ($\pm$ 13.04). Of the included patients, 444 (36.9%) were female and 757 (63.1%) were male. In the etiological examination, cirrhosis factor could be detected in 866 patients, while 136 patients who were examined and the agent could not be detected were accepted as cryptogenic cirrhosis. Etiology could not be determined in 199 patients (16.6%) due to insufficient examination or data among patients with cirrhosis. Considering the distribution of 1002 patients who were examined in terms of etiology, 327 (32.6%) of the patients had HBV, 224 (22.4%) HCV, 86 (8.6%) NASH, 78 (7%, 8), autoimmunity in 46 (4.6%) were determined as the cause.

Ascites was detected in 598 (49.8%) of the cirrhosis patients, regardless of the stage, while the development of spontaneous bacterial peritonitis was detected in 117 (19.5%) of the patients with ascites. While 168 patients (14%) had at least one esophageal variceal bleeding, 278 (23.1%) patients had hepatic encephalopathy, 43 (3.6%) patients had hepatorenal syndrome. Hepatocellular cancer was detected at the time of diagnosis or during follow-up in 351 (29.2%) patients with liver cirrhosis.

Results: Although a decrease in the incidence of cirrhosis due to viral hepatitis is expected with screening, regular vaccination and antiviral treatment at the appropriate time, the most common cause of cirrhosis was viral hepatitis, similar to other studies conducted in our country. Chronic HBV infection was found to be the most common cause of cirrhosis with a rate of 32.6%. Cirrhosis due to non-alcoholic fatty liver disease, the rate of which is gradually increasing in the etiology of cirrhosis worldwide, was detected as a factor in 86 patients. In addition, there were significant rates of Diabetes Mellitus and metabolic abnormalities in patients who were evaluated as cryptogenic cirrhosis and had insufficient etiological data.

Keywords: Cirrhosis, etiology, viral hepatitis, NASH, complication

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Siroz ve Epidemiyolojisi.....	3
2.2 Siroz Etiyolojisi.....	3
2.3 Siroz Tanısı.....	5
2.4 Siroz Patofizyolojisi.....	6
2.5 Sirozda Klinik Özellikler.....	8
2.6 Siroz Komplikasyonları.....	9
2.7 Tedavi ve Yönetim.....	22
2.8 Prognoz.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇ	45
7.KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ABH:	Akut böbrek hasarı
ACLF:	Kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği
ALP:	Alkalen fosfataz
AMA:	Anti-mitokondriyal antikor
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diabetes mellitus
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GİS:	Gastrointestinal Sistem
HBV:	Hepatit-B virüsü
HCC:	Hepatosellüler kanser
HCV:	Hepatit-C virüsü
HRS:	Hepatorenal sendrom
HT:	Hipertansiyon
INR:	Uluslararası düzeltme oranı
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
KY:	Kalp yetmezliği
LT:	Karaciğer Transplantasyonu (Liver Transplantation)
MODS:	Çoklu organ yetmezliği sendromu
MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme
NAFLD:	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH:	Non-alkolik steatohepatit
NGAL:	Nötrofil gelatinaz ilişkili lipocalin
NO:	Nitrik Oksit

NSAID: Non-steroid antiinflatuar ilaçlar

ÖVK: Özofagus Varis Kanaması

PBK: Primer Biliyer Kolanjit

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

PVT: Portal ven trombozu

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

SAAG: Serum asit-albumin gradienti

SBP: Spontan bakteriyel peritonit

TIPS: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant

UDKA: Ursodeoksikolik asit

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1: Karaciğer sirozu etiyolojik sınıflandırma.....	4
Tablo 2: Karaciğer sirozu morfolojik sınıflandırma.....	5
Tablo 3: Karaciğer sirozu klinik evre sınıflandırması.....	5
Tablo 4: Siroz hastalarında klinik belirti ve bulgular.....	9
Tablo 5: Serum asit-albumin gradientine göre asit nedenleri.....	10
Tablo 6: Asit evrelemesi.....	10
Tablo 7: Endoskopik varis sınıflaması.....	12
Tablo 8: Hepatik ensefalopatiyi presipite edici faktörleri.....	13
Tablo 9: Hepatik ensefalopati klinik evreleme.....	14
Tablo 10: Akut böbrek hasarının eşlik ettiği hepatorenal sendrom.....	16
Tablo 11: Siroz hastalarında PVT gelişimi için risk faktörleri.....	20
Tablo 12: Hepatoselüler kanser için risk faktörleri.....	21
Tablo 13: Child-Pugh sınıflaması.....	25

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1: Siroz hastalarında komplikasyon ve organ yetmezliği gelişimi.....	7
Şekil 2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	28
Şekil 3: Hastaların etiyolojik ön incelemesi.....	29
Şekil 4: Hastaların etiyolojik dağılımı.....	30
Şekil 5: Asit ve spontan bakteriyel peritonit sıklığı.....	31
Şekil 6: Evrelerine göre varis görülme sıklığı.....	32
Şekil 7: Komplikasyonlar ve hepatoselüler kanser	32
Şekil 8: Major komorbid hastalıklar.....	33
Şekil 9: Child-Pugh skorlamasına göre sınıflandırma.....	33

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu; karaciğer parankiminin bozulması ve rejeneratif nodüllerin oluşumu ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. İleri evrelerinde genellikle irreversibl olarak kabul edilir ve tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir. Çeşitli komplikasyonlarla seyreden, tüm dünyada ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır (1).

Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 11. Sıradadır. 45-64 yaş arası ölümlerde 3. sıradadır ve neden olduğu hepatosellüler kanser ile birlikte dünyada ölüm nedenlerinin %3,5'ini oluşturmaktadır (2). Dünya çapında 1 milyonu doğrudan siroz, 1 milyonu viral hepatit ve hepatosellüler kansere bağlı olmak üzere yılda 2 milyon ölüm karaciğer sirozu ile ilişkilendirilmiştir (1).

Karaciğerde kronik inflamasyona veya kolestaza bağlı olarak siroza neden olabilecek birçok neden mevcuttur. Dünya genelinde en çok siroz nedenleri alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Hepatit B ve C'dir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer nakli için bekleyen hastaların %80'ini oluşturan ve en sık görülen üç nedeni sırasıyla Hepatit C, alkolik karaciğer hastalığı ve NAFLD (Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı) olarak bildirilmiştir (4). Türkiye'de yapılan çalışmalarda en sık siroz etkeninin viral hepatitler olduğu görülmektedir. Dünya genelinde viral hepatitlere yönelik geliştirilen tarama, aşılama ve tedavi seçenekleri ile bu virüslerin neden olduğu siroz vakaları sınırlandırılrsa da pandemi boyutuna ulaşan obezite ve artan diyabet prevalansı; non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı siroz vakalarında artışa yol açmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde karaciğer transplantasyonu gerektiren siroz vakaları arasında birinci sıraya yükselmesi beklenmektedir (5,6).

Siroz hastalarında özellikle portal hipertansiyon etkisiyle gelişen asit, spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, hipersplenizm, akut böbrek yetmezliği ve hepatorenal sendrom önde gelen komplikasyonlardır. Ayrıca siroz hastalarında gelişen hepatosellüler kanser mortalitenin en sık nedenidir (7).

Çalışmamızda 1 Ocak 2010- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran karaciğer sirozu tanılı hastaların demografik ve etiyolojik özelliklerinin incelenmesi, komplikasyon, kompanzasyon ve prognostik skorlamalarının değerlendirilmesi amaçlandı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Siroz ve Epidemiyolojisi

Siroz; karaciğer parankiminin bozulması ve rejeneratif nodüllerin oluşumu ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. İleri evrelerinde genellikle irreversibl olarak kabul edilir ve tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir. Ancak erken evrelerde altta yatan nedenin tedavisi ile reversibilite çeşitli karaciğer hastalıklarında gösterilmiştir. Çeşitli komplikasyonlarla seyreden, tüm dünyada ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır (1).

Siroz; tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 11. Sıradadır. 45-64 yaş arası ölümlerde 3. sıradadır ve neden olduğu hepatosellüler kanser ile birlikte dünyada ölüm nedenlerinin %3,5'ini oluşturmaktadır (2). Dünya çapında 1 milyonu doğrudan siroz, 1 milyonu viral hepatit ve hepatosellüler kansere bağlı olmak üzere yılda 2 milyon ölüm karaciğer sirozu ile ilişkilendirilmiştir (1). 2014-2019 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer nakli bekleyen 51.329 siroz hastası (8550 hasta/yıl) olduğu tespit edilmiştir (4). Avrupa'da karaciğer sirozu prevalansı 100 binde 833, insidansı 100 binde 26 olarak saptanmıştır (8). Doğu Asya'da ise insidansı 100 binde 16.5 olarak tespit edilmiştir (9).

2.2 Siroz Etiyolojisi

Karaciğerde kronik inflamasyona veya kolestaza bağlı olarak siroza neden olabilecek birçok neden mevcuttur. Dünya genelinde en çok siroz nedenleri alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Hepatit B ve C'dir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer nakli için bekleyen hastaların %80'ini oluşturan ve en sık görülen üç nedeni sırasıyla hepatit C, alkolik karaciğer hastalığı ve NAFLD olarak bildirilmiştir (4). Karaciğer Sirozu, etiyolojik, morfolojik, fonksiyonel durum ve klinik evreye göre sınıflandırılabilir. Günümüzde en sık etiyolojik ve klinik evre sınıflamaları kullanılmaktadır. Klinik evre olarak siroz kompanse ve dekompanse olmak üzere ikiye ayrılır (5).

Tablo 1. Karaciğer Sirozu Etiyolojik Sınıflandırma (5)

Etiyolojik Sınıflandırma	
1. Viral nedenler	• Hepatit B • Hepatit C • Hepatit D (genellikle HBV eşliğinde)
2. Alkol	
3. Metabolik ve Genetik Hastalıklar	• Non- alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı • Hemokromatozis • Wilson Hastalığı • Alfa-1 Antitripsin Eksikliği • Kistik Fibrozis • Lizozomal Asit Lipaz Eksikliği • Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz • Tirozinemi Tip-1 • Tip-IV Glukojen Depo Hastalığı
4. Otoimmünite	• Otoimmün Hepatit • Primer Biliyer Kolanjit • Primer Sklerozan Kolanjit
5. Kolestaz	• Biliyer Atrezi • Biliyer Darlıklar
6. Vasküler Nedenler	• Budd-Chiari Sendromu • Veno-okluzif Hastalık • Fontan ilişkili Karaciğer Hastalığı
7. Kardiyak Siroz	
8. İlaç ilişkili	• Metotreksat • Amiodaron • Metil dopa • Vitamin A
9. Kriptojenik Siroz (Nedeni aydınlatılamayan)	

Tablo 2. Karaciğer Sirozu Morfolojik Sınıflandırma (5)

Morfolojik Sınıflandırma	
1.	Mikronodüler Siroz
2.	Makronodüler Siroz
3.	Mikst nodüler Siroz

Tablo 3. Karaciğer Sirozu Klinik Evre Sınıflandırması (5)

Klinik Evre Sınıflandırma	
1.	Kompanse Siroz
2.	Dekompanse Siroz

2.3 Siroz Tanısı

Siroz hastalarında yapılacak tanısal değerlendirme hastalığın klinik evresi ile ilişkilidir. Kompanse sirozdan şüphelenilen hastalarda hepatik fibrozis varlığı ve derecesi, portal hipertansiyon bulguları ve etiyolojik neden tetkik edilmelidir (10). Bu faktörler hastalığın ilerleme riski ve gelişecek komplikasyonlar ile doğrudan ilişkilidir (11).

Karaciğer fibrozisi şiddetine göre 4 evreye ayrılır. Evre 3 ve 4’de karaciğer ilişkili mortalite ile güçlü bir korelasyonu mevcuttur (12). Hastalıkta ilerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması için bu evreler önem arz etmektedir (13). Fibrozisi belirlemede altın standart yöntem karaciğer biyopsisi olsa da günümüzde bu amaçtan çok seçilmiş vakalarda siroz nedenini belirlemede kullanılmaktadır (14).

Karaciğerin fonksiyonel analizi için kullanılan standart biyokimyasal tetkikler ve ultrasonografi fibrozisi değerlendirmede düşük duyarlılık ve özgüllüğe (%60’dan az) sahiptir (15). Ancak FIB-4 testi, NAFLD fibrozis skoru ve Fibrotest gibi çeşitli parametreleri birleştiren testler ile fibrozis taraması yapılabilir (16). Gelişmiş karaciğer fibroz testi ve karaciğer elastografisi de fibrozisi ve şiddetini saptamada kullanılan direkt, non-invazif yöntemlerdir (17). Elastografide sertlik düzeyinin 14 kPa’dan (kilopaskal) yüksek olması siroz düşündürür. 21 kPa üzeri ölçüm portal hipertansiyon ve komplikasyonlarını akla getirir (18). Karaciğer sertlik düzeyinin 19.5 kPa altında olması özofagus varisi ihtimalini dışlar (19).

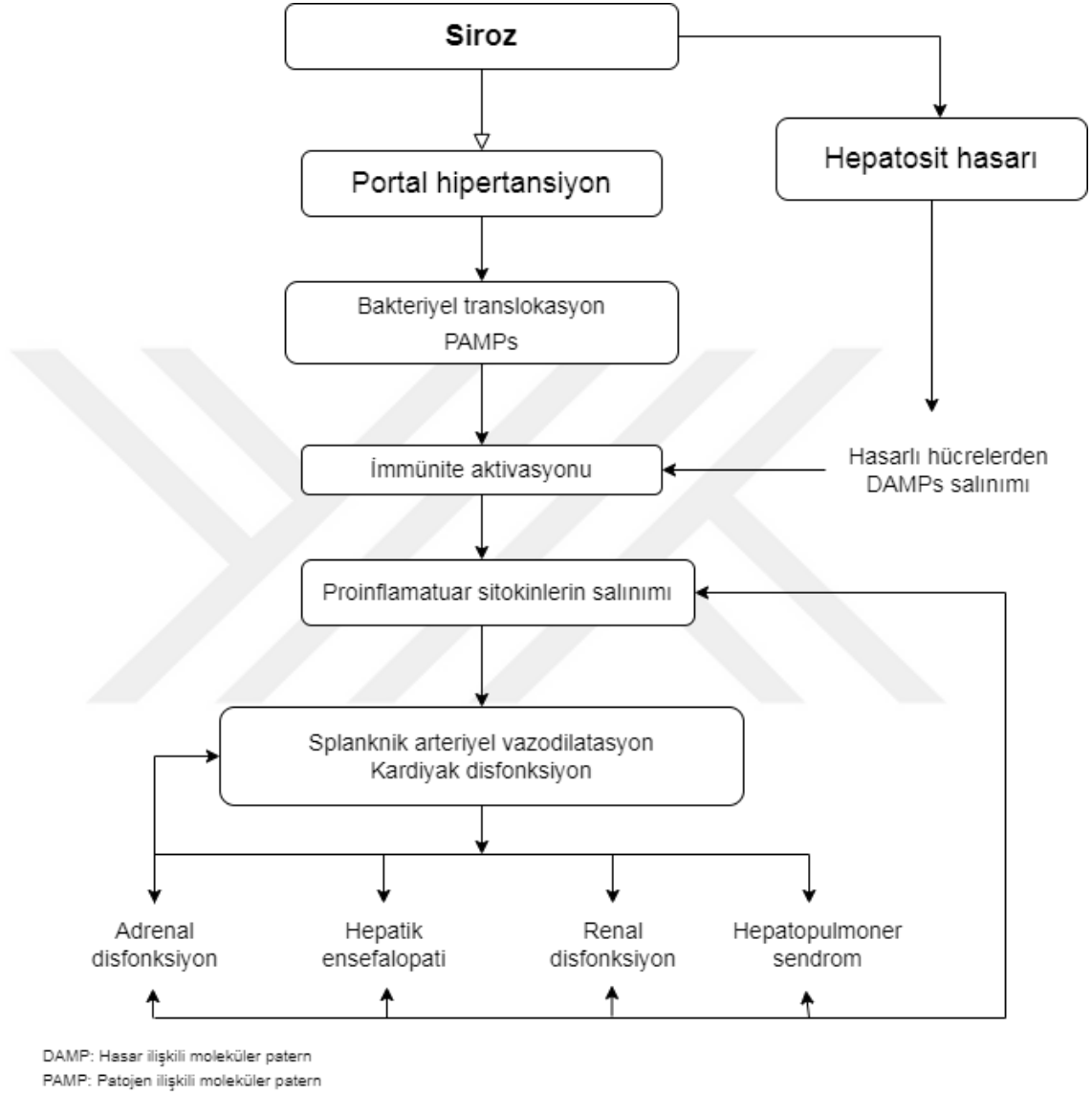
2.4. Siroz Patofizyolojisi

Sirozda histolojik yapıda meydana gelen anormallikler hepatik damarsal yapının bozulmasına yol açar. Bu durum portal kan basıncında artışa ve portal hipertansiyona neden olan ilk faktördür (20). Ayrıca mediyatörlerin intrahepatik dolaşımındaki dengesizlik ve devamlı vazokonstrüksiyon hali, portal basınç artışına katkı sağlar (21). Sirozik karaciğerin endotel hücrelerinde güçlü bir vazodilatatör olan Nitrik Oksit'in yapımının azalması hepatik direnç ve portal basınçta artışla sonuçlanır (22).

İntrahepatik vasküler direnç ve portal basınç artışı, splanknik arteriyel vazodilatasyona yol açar (23). Splanik dolaşımdaki endotel hücrelerinde intrahepatik sürecin aksine fazla miktarda Nitrik Oksit salınımı meydana gelir (24). Bu durum sirotik karaciğerde meydana gelen vazokonstrüksiyona cevap olarak başlar. Hastalığın ilerlemesiyle ve bakteriyel translokasyonla artan inflamatuvar yanıt tabloyu şiddetlendirir (25). Splanik vasküler yatak; sistemik vasküler direncin yaklaşık %25'ini oluşturur. Progresif olarak artan vazodilatasyon; sistemik hipotansiyon, yetersiz arteriyel dolum ve nörohumoral vazokonstrüktif sistemin aktivasyonuna neden olur ve efektif arteriyel kan hacmi azalır. Aktifleşen dekompanzasyon mekanizmaları su ve sodyum retansiyonunu tetikler. Bu durum asit oluşumuna ve hastalığın ileri evrelerinde gelişen hepatorenal sendroma zemin hazırlar (26).

Portal basınçtaki artış; sistemik dolaşım ve portal dolaşımın bir araya geldiği gastroözofageal bileşke gibi yerlerde yer alan kollaterallerde kan akımının yönü ve şiddetinde değişimlere neden olur. Ayrıca anjiogenezis ile yeni kollateraller oluşur (28). Klinik olarak en çok karşılaşılan portosistemik kollateraller gastroözofageal varislerdir. Varislerdeki basınç damarların elastisite kapasitesini aştığında kanamalar meydana gelir.

Şekil 1. Siroz hastalarında komplikasyon ve organ yetmezliği gelişimi (27)



Portosistemik şantlar ayrıca karaciğer fonksiyonundaki bozulma ile birlikte bağırsak kaynaklı amonyak klirensini azaltarak hepatik ensefalopatiye katkıda bulunur (28). Portal hipertansiyonun derecesi ile komplikasyon riski arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur (29). Ayrıca siroz tablosunun ilerlemesi ile kontrolsüz sistemik inflamasyonun akut hepatik kompanse gelişiminde rolü olduğu öne sürülmektedir (25). Dekompense sirozda bakteriyel aşırı çoğalma, mikrobiyaya

değişimi ve bağırsak peristaltizminde yavaşlama ile sıklıkla meydana gelen bakteriyel translokasyon; inflamasyonu tetikler (30). Siroz hastalarında bağırsak florasında genetik çeşitliliği azalması, otokton türlerin azalması ve Enterococcus spp. gibi normal florada beklenmeyen bakteriyel suşların artışı hastalığın progresyonu ile korele izlenmektedir (31). Florada patolojik bakterilerin artışı ve artan endotoksemi sistemik inflamatuvar yanıtın artışında bir diğer etkindir (32). Sağlıklı karaciğer bağırsak ve sistemik dolaşım arasında bariyer görevi görürken sirozda oluşan portosistemik şantlar bu mekanizmayı engeller (33). Meydana gelen bu patolojik süreçlerle birlikte immün disfonksiyon da dekompanse siroz hastalarını enfeksiyona yatkın hale getirir (34).

2.5. Sirozda Klinik Özellikler

Siroz düşündürülen klinik bulguların nerdeyse tamamı dekompanse sirozda ortaya çıkar. Ellerde palmar eritem (tenar ve hipotenar bölgelerin kızarıklığı), Terry's nails (Ağırıklı olarak başparmak ve işaret parmağını tutan proksimal tırnak yatağının solgunluğu ile karakterize, spesifitesi yüksek ancak sensivitesi düşük bir bulgu) ve eşlik eden hepatopulmoner sendrom durumunda parmakların çomaklaşması görülür. Büyük oranda yüzük ve serçe parmakları tutan, özellikle 60 yaş üstü ve Kuzey Avrupa erkek popülasyonunda sık görülen dupuytren kontraktürü sirozdan ziyade aşırı alkol tüketiminin bulgularından biridir (35).

Sirozun diğer klinik bulguları arasında parotis bezi büyümesi, skleral ikter, jinekomasti, sekonder seks karakterlerinin kaybı ve artan vaskülerizasyondan kaynaklanan spider angiom bulunur. Sirozun periferik bulgularının kesin nedenleri belirsizliğini korumaktadır. Östrojen metabolizmasındaki bozulma bulguların bir kısmını açıklamada öne sürülse de özellikle vasküler belirtilerde VEGF (Vasküler Endotelial Growth Faktör) ekspresyon artışının da bir neden olabileceği düşünülmektedir (36).

Abdominal muayenede karın bölgesinde artan ve yayılan kan akışıyla şişen karın damarlarının oluşturduğu Kaput Medusa bulgusu görülebilir. Ayrıca ele gelen sol hepatik lob ve splenomegali muayenede tespit edilebilir. Siroz olasılığı; muayenede asit tespit edildiğinde anlamlı olarak yükselirken hepatomegalinin

yokluğunda anlamlı bir düşüş gösterir (14). Ancak Siroz hastalığının progresyonu ile karaciğer boyutunun küçüleceği gözden kaçırılmamalıdır. Dekompanse siroz hastaları genellikle portal hipertansiyon komplikasyonları veya Hepatoselüler kanser nedeniyle kaybedilir.

Tablo 4. Siroz hastalarında klinik belirti ve bulgular

Belirtiler	Bulgular
İştahsızlık ve kilo kaybı	Palmar eritem
Kaşıntı	Terry tırnakları
Sarılık	Çomak parmak (hepatopulmoner sendromda daha sık)
Kas krampları	Dupuytren kontraktürü
Libido kaybı	Parotis bezi hipertrofisi
Bilinç bozuklukları	Skleral ikter
Halsizlik	Jinekomasti
Erken yorulma	Sekonder seks karakterlerinin kaybı
	Spider angiom
	Kaput medusa
	Splenomegali
	Palpabl karaciğer (sol hepatik lob)
	Asit

2.6. Siroz Komplikasyonları

2.6.1 Asit

Asit; periton boşluğuna anormal sıvı birikimi olarak tanımlanır. Karında rahatsızlık hissi ve karın çevre uzunluğunda artış ile kendini gösterir. Batı ülkelerinde %80 ile asitin en sık nedeni sirozdur (37). Siroz hastalarında en sık saptanan dekompanzasyon bulgusu da asittir. Kompanse Sirozlu hastaların her yıl %5-10'unda asit gelişmektedir (38). 10 yıllık sürede bu oran %60'a kadar çıkar (39). Asit gelişiminde temel mekanizma RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı gelişen renal sodyum tutulumudur (40). Asit gelişen hastalarda kompanse siroza göre 5 yıllık sağ kalımda %50 düzeyinde bir azalma görülmektedir (41).

Serum-asit albumin gradienti (SAAG) asitin portal hipertansiyon ile ilişki durumunu belirleyen hassas ve spesifik bir ölçümdür. SAAG 1.1 g/dL ve üzerindeyse hastada %97 olasılıkla portal hipertansif asit mevcuttur. 1.1 g/dL altında ise hastada portal hipertansif asit ekarte edilir (42).

Tablo 5. Serum Asit-Albumin Gradientine Göre Asit Nedenlerinin Sınıflaması (42)

Düşük serum-asit albumin gradienti (SAAG <1,1)	Yüksek serum-asit albumin gradienti (SAAG ≥1,1)
Peritoneal karsinomatozis Peritoneal tüberküloz Pankreatit Serözitler Nefrotik sendrom	Siroz Alkolik hepatit Kalp yetmezliği Karaciğer metastazları Konstriktif perikardit Budd-Chiari sendromu Portal ven trombozu İdiopatik portal fibrozis

Yalnızca ultrasonografik görüntüleme ile saptanabilen asit evre I (hafif), orta derecede abdominal distansiyon ve rahatsızlık hissi veren asit evre II (orta), karında belirgin distansiyona ve gerginliğe neden olan asit evre III (şiddetli) olarak sınıflandırılır (11).

Asit; mortalite ile korelasyon gösteren komplike (tekrarlayan veya dirençli; tanıdan itibaren median sağkalım 6 ay) ve non-komplike asit olarak da sınıflandırılabilir (43). Tekrarlayan asit; asitin boşaltımından sonra 4 hafta içerisinde tekrar evre II veya III asit gelişimi olarak tanımlanır. Komplike asitli hastalar kötü prognoz nedeniyle transplantasyon açısından değerlendirilmelidir(44).

Tablo 6. Asit evrelemesi (6)

Evre I	Yalnızca ultrasonografik görüntüleme ile saptanabilen asit
Evre II	Orta derecede abdominal distansiyona neden olan, fizik muayene ile saptanabilen asit
Evre III	Belirgin distansiyona ve abdominal gerginliğe neden olan asit

Asitin tedavisinde amaç semptomatik rahatlama ve sağkalımın arttırılmasıdır. Diyetle sodyum kısıtlaması ve Diüretik kullanımı (Furosemid ve Sprinolakton) hafif ve orta derece asitte önerilirken şiddetli asitte albumin eşliğinde (Boşaltılan her 1 litre için 6-8 gr) yüksek volümlü parasentez önerilmektedir. Non-komplike asitli hastalarda tekrarlayan IV Albumin kullanımının faydası net değildir (45).

Komplike asit tedavisinde ilk seçenek IV albumin replasmanı eşliğinde yüksek volümlü parasentezdir. 70 yaş altı, Bilirubin düzeyi <3 mg/dl olan, ciddi ensefalopati öyküsü ve kalp hastalığı olmayan adaylar TİPS açısından değerlendirilmelidir (46). Meta-analizler refrakter asitte TİPS'in paracenteze göre daha efektif olduğunu göstermektedir (47). Hastalar maksimum dozda diüretik tedavisi altında olmalı (400 mg/gün sprinolakton + 160 mg furosemid), günlük sodyum alımı 88 mEq'ı geçmemelidir. Üriner sodyum atılımının alınan sodyumdan az olması ve 4 günde 0.8kg'dan az olan kilo kaybı tedavi yanıtı olmadığını gösterir (43).

2.6.2 Portal Hipertansiyon İlişkili Kanama

Özofagus varisleri her üç siroz hastasının ikisinde görülmektedir (48,49). Asitli siroz hastalarında bu oran daha da yüksektir (50). Varisler bulundukları yere ve damar tutulumlarına göre özofagus veya gastrik olarak sınıflandırılabilir. Gastrik varisler ayrıca gastroözofageal varisler veya izole gastrik varisler olarak ikiye ayrılır (51).

Siroz hastalarında yıllık yeni varis insidansının %8-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Varisi olan hastalarda progresyon oranı ise yıllık %8-12 arasında değişmektedir (52,53).

Siroz tanısı konan veya siroz şüphesi olan her hasta özofagus varisleri yönünden endoskopi ile taranmalıdır. İlk endoskopik değerlendirmede varis saptanmayan hastalarda endoskopi işlemi 2-3 yıl sonra tekrarlanmalıdır. Grade 1 varis saptandığı takdirde işlemin 1-2 yıl sonra tekrarlanması önerilmektedir (54,55).

Siroz hastalarında asitten sonra en sık görülen ikinci komplikasyon gastrointestinal kanamadır. Varis kanaması en sık nedendir ve acil tıbbi müdahale gerektirir. Hastaların %25'inde ilk kez özofagus varisi tespit edildikten sonraki 2 yıl içerisinde varis kanaması beklenmektedir (56). Küçük varislerde yıllık varis kanaması riski %5, büyük varislerde ise %15'tir (57). Geliştirilen tedavi

seçeneklerine rağmen varis kanaması; başlangıcından 6 hafta sonraya kadar yaklaşık %20’lik mortalite riski ile ilişkilidir. Enfeksiyon varlığında bu oran daha da yukselir. Bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi mortaliteyi düşürür (58). Varis kanaması riski esas olarak varis boyutu ile ilişkilidir. Ancak karaciğer fonksiyon bozukluğunun şiddetlenmesi ve endoskopik “red sign” bulgusu varlığında da risk artar (59). Siroz hastalarının varis takibinde primer profilaksi (varis kanamasını önlemek için) ve sekonder profilaksi (tekrarlayan varis kanamasını önlemek için) gereklidir. Portal hipertansiyon ile ilişkili gastropati, enteropati ve kolopatiye bağlı kanama daha sinsi seyreder ve genellikle anemi ile kendini gösterir (60).

Tablo 7. Endoskopik zofagus Varis Sınıflaması(61)

F1	Düşük hacimli, düz, hava vermekle snen varisler
F2	Lmenin üçte birinden daha azını kaplayan, genişlemiş, kıvrımlı varisler
F3	Lmenin üçte birinden fazlasını kaplayan, bobin şeklinde büyük varisler

Varis kanaması tedavisinde hedefler; sağ kalımı uzatmak, kanama kontrolü sağlamak, tekrarlayan kanama ve enfeksiyonları önlemektir. Tedavide ncelik volüm replasmanını sağlamaktır. Komorbid hastalığı olmayanlarda transfüzyon sınırı 7 g/dL olmalıdır. Konservatif transfüzyon ile mortalitenin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (62).

Hemostatik tedavide medikal ajanlardan Octreotide, Somatostatin ve Terlipressin kullanılabilir. Endoskopik olarak varis ligasyonu ilk seçenektir. Endoskopik ve medikal tedavinin birlikteliği ile sağ kalımda anlamlı artış izlenmektedir (63).

Antibiyotik, tercihen Seftriakson profilaktik dozda 1 hafta süre ile verilmelidir. Profilaksi ile enfeksiyonların önlenmesi sağ kalımı arttırır (64). Kontrol altında alınamayan kanamalarda TİPS dşnlmelidir. Child C ve aktif kanayan Child B gibi tekrarlayan kanama açısından yüksek riskli hastalarda 72 saat içerisinde uygulanan TİPS ile sağ kalımda artış tespit edilmiştir. Rekürren kanama riski düşük hastalar EVL ve beta bloker ile takip edilebilir. Refrakter asitli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması, böbrek yetmezliği veya hiponatremi durumunda beta bloker tedavisi kesilmelidir (65).

2.6.3 Hepatik Ensefalopati

Hepatik disfonksiyon, portosistemik şant veya her ikisinin de neden olabileceği, reversibl nöropsikiyatrik anormalliklerin spektrumu olarak tanımlanır. Hepatik ensefalopati; tekrar eden hastane yatışlarına en çok neden olan komplikasyon olup hem hastalar hem de sağlık personeli için yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (66). Hepatik ensefalopati siroz hastalarının %50-70'inde gelişir (67). İnsidansı yıllık %11,6 iken 5 yılda bu oran %40'a yükselir (68). Hastalarda hepatik ensefalopati gelişmesi kötü prognoz ile ilişkilidir. Karaciğer transplantasyonu olmadığı takdirde 1 yıllık sağ kalım %42 iken 3 yıllık sağ kalım %23'tür (67). Evre 0 ve evre 1'i kapsayan gizli hepatik ensefalopati veya evre 2,3 ve 4'ü kapsayan aşikar hepatik ensefalopati olarak sınıflandırılabilir (69).

Tablo 8. Hepatik Ensefalopatiyi Presipite Edici Faktörler (69)

Dehidratasyon	Yüksek volümlü parasentez Kanamalar Kusma İshal
İlaçlar	Diüretikler Benzodiazepinler Alkol Narkotik analjezikler
Amonyak artışı	Enfeksiyonlar Gastrointestinal kanamalar Kabızlık Metabolik alkaloz Elektrolit imbalansı Protein alımında artış
Vasküler tromboz	Hepatik ven trombozu Portal ven trombozu
Portosistemik şantlar	
Hepatoselüler karsinom	

Evre 0 ve 1'in oluşturduğu gizli hepatik ensefalopati yalnızca nöropsikolojik veya elektrofizyolojik testler ile saptanabilen, belirgin fizik muayene bulgusu göstermeyen subklinik değişiklikleri tanımlar (70). Kliniğe yansıyan semptom olmamasına rağmen bu hastalarda yaşam kalitesinde düşüş ve özellikle motorlu taşıt kazalarında artış tespit edilmiştir (71). Uygulaması kolay olan “Psikometrik Hepatik Ensefalopati Skoru” gizli hepatik ensefalopatiyi tespit etmede en yaygın kullanılan testlerden biridir (70). 2017 yılında erken evrelerdeki bozulan bilişsel işlevi değerlendirmek için 60 saniyelik sürede bir dizi hayvanın tanımlanmasını içeren “Hayvan adlandırma testi” de kullanıma girmiştir (72).

Kompanse sirozlu hastalarda tanı anında aşikar hepatik ensefalopati prevalansı %10-14 düzeyindedir (73,74). Dekompanse sirozlu hastalarda ise bu oran %16-21 civarındadır (75). Evre 2 hepatik ensefalopatide uyuşukluk, apati, minimal düzeyde zaman ve yer dezoryantasyonu, kişilik değişiklikleri, uygunsuz davranışlar, apraksi ve asteriks bulguları görülür. Evre 3 ensefalopatide tabloya somnolans, konfüzyon, ileri düzeyde oryantasyon bozukluğu ve tuhaf davranışlar eklenir. Hastaların uyarılara yanıt vermediği koma tablosu evre 4 olarak kabul edilir. Hepatik ensefalopatinin aşikar bulguları sirozlu hastaların %30-45'inde ve TİPS işleminden sonra hastaların %10-50'sinde gelişir (70).

Tablo 9. Hepatik Ensefalopatide Klinik Evreleme

Gizli Hepatik Ensefalopati	Evre 0	Nöropsikolojik veya elektrofizyolojik testler ile saptanabilen klinik bulgu göstermeyen bozukluk
	Evre 1	Dikkat dağınıklığı , uyku düzeninde bozulmalar, kaygı veya öfori
Aşikar Hepatik Ensefalopati	Evre 2	Minimal zaman ve yer dezoryantasyonu, apati, uyuşukluk, kişilik değişiklikleri
	Evre 3	Somnolans, konfüzyon, ileri düzeyde zaman ve yer dezoryantasyonu, uygunsuz davranışlar
	Evre 4	Uyarılara yanıt alınamayan koma tablosu

Hepatik Ensefalopati tedavisinde tetikleyici faktörün tespiti ve tedavisi akut dönemin kontrolünde önemlidir. Akut ataklarda ve tekrarlayan atakları önlemede birinci basamak tedavi absorbe olmayan Laktuloz veya laktitol gibi disakkaritlerdir (76). Laktuloz tedavisi altında tekrarlayan vakalar uzun süreli rifaksimin ile tedavi

edilmelidir. 6 ay, 2x550 mg dozda oral rifaksimin tedavisi ile rekürrens %46'dan %22'ye kadar gerilemektedir (77).

2.6.4 Akut Böbrek Hasarı ve Hepatorenal Sendrom

Akut böbrek hasarı hospitalize edilen dekompanse sirozlu hastalarda %30-50 oranında görülmekte olup mortalite artışı ile ilişkilidir (78). Sirozda akut böbrek hasarı; 48 saat içerisinde serum kreatinin düzeyinde 0.3 mg/dl ve üzerinde artış veya 7 gün içerisinde serum kreatin düzeyinde bazal değere göre %50 ve üzerinde artış olarak tanımlanır. Serum kreatin artışının düzeyine göre 1A,1B,2 ve 3 şeklinde evreleme yapılır. Evre 2 ve 3'de prognoz kötüdür (11).

Bakteriyel enfeksiyonlar, diüretik doz aşımı, gastrointestinal kanamalar ve nefrotoksik ilaçlar siroz hastalarında akut böbrek hasarı için en yaygın tetikleyici faktörlerdir. siroz hastalarında prerenal, renal, postrenal nedenler veya hepatorenal sendrom ile ABH gelişebilir. Hastanede yatan hastalarda en sık (%68) Prerenal nedenlere bağlı ABY görülür (79). Dekompanse hastalarda glomerulopatiler de görülebilmektedir. Ancak bu hastalarda şok veya nefrotoksisiteye bağlı gelişebilen Akut Tübüler Nekroz daha sık görülür. Postrenal böbrek hasarı ise siroz hastalarında çok beklenen bir tablo değildir (80).

Hepatorenal Sendrom (HRS); Sirozun ileri evrelerinde gelişen, sıklıkla hastalığın diğer komplikasyonları ile birliktelik gösteren fonksiyonel böbrek yetmezliği tablosudur (26). Akut dekompanzasyon nedeniyle hastane yatırılan ve akut böbrek yetmezliği saptanan hastaların %10 -30'unda hepatorenal sendrom gelişmektedir (81). Asiti olan sirotik hastalarda yıllık HRS sıklığı yaklaşık olarak %8 olarak bildirilse de %40'a kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (82,83). SBP ve diğer enfeksiyonlarda, şiddetli alkolik hepatit tablosunda ve yüksek volümlü paracentez yapılan hastalarda risk daha yüksektir (84). Renal perfüzyondaki belirgin azalmaya bağlı glomeruler filtrasyon hızında (GFR) düşüş meydana gelir. Spesifik klinik bulguların görülmediği bu tabloya arteriyel hipertansiyon sıklıkla eşlik eder. 2015 yılında sirozda akut böbrek hasarı tanımı revize edildikten sonra tip 1 ve tip 2 hepatorenal sendrom terimleri kaldırılmış, yerine akut böbrek hasarının eşlik ettiği ve etmediği hepatorenal sendrom tanımları getirilmiştir (78). Ayrımında son 3 ay

içerisinde GFR düşüşünün 60 ml/dk/1.73m² den az veya fazla olması dikkate alınır. Akut böbrek hasarının eşlik etmediği hepatorenal sendrom özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı siroz hastalarında giderek artmaktadır(85).

Tablo 10. Akut Böbrek Hasarının Eşlik Ettiği Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri(86)

1. Siroz, akut karaciğer yetmezliği veya kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği tablosu
2. 48 saat içerisinde serum kreatinin düzeyinde 0,3 mg/dl ve üzerinde artış olması ve/veya idrar çıkışının 6 saat ve üzerinde 0.5 ml/kg 'ın altında olması
3. En az 2 gün uygulanan albumin eşliğinde diüretik tedavisine yanıtızlık
4. Şok tablosunun olmaması
5. Nefrotoksik ilaç kullanım öyküsünün olmaması
6. Ultrasonografik görüntülemeye ve tetkiklerde renal parankimal hastalık, postrenal böbrek hasarı, hematüri ve proteinürinin olmaması
7. Fraksiyonel sodyum atılımının %20 den az olması

En sık tetikleyici faktörü bakteriyel enfeksiyonlar olsa da akut böbrek hasarı ile seyreden hepatorenal sendromda herhangi bir tetikleyici faktör tespit edilemeyebilir (26). Spesifik bir laboratuvar bulgusu beklenmez. Hematüri, proteinüri, ultrasonografide akut böbrek hasarı bulguları gibi intrinsik nedenlerin dışlanması tanıda yardımcıdır (87).

İdrar sodyumu, fraksiyonel sodyum atılımı, idrar osmolaritesi gibi sık kullanılan tetkikler sirozlu ve asitli hastalarda renal sodyum tutulumu veya diüretik kullanımı gibi nedenlerden ötürü yanıltıcıdır. Tübüler hasarı gösteren NGAL gibi yeni biyobelirteçlerin ayırıcı tanıda kullanılabileceği düşünülmektedir (88).

Akut böbrek hasarının eşlik ettiği hepatorenal sendromda terlipressin + albumin ilk basamak tedavidir ve diğer tedavi seçeneklerine göre üstündür (89). Haricinde octreotide veya midodrine albumin eşliğinde kullanılabilir. Norepinefrin infüzyonu + Albumin de tedavi seçenekleri arasındadır. Ancak mevcut tedavi seçeneklerinin sağ kalıma etkisi olmadığı tespit edilmiştir (90).

2.6.5 Bakteriyel Enfeksiyonlar

Karaciğer hastalığı olmayanlara göre siroz hastalarında sepsis riski 2.6 kat daha yüksektir (91). Siroz ve komplikasyonları nedeniyle hastane yatışı olan

hastalarda bakteriyel enfeksiyon prevalansı %25-46 arasında değişmektedir (92). Bakteriyel enfeksiyonların gelişimi genellikle gastrointestinal kanama ve hepatik ensefalopati gibi komplikasyonların ortaya çıkmasıyla ilişkilidir. Bakteriyel enfeksiyonlar tekrar eden hastane yatışlarının en sık nedenidir ve mortaliteyi 4 kat arttır (34). Hastalarda gelişen bakteriyel enfeksiyonlar diğer organlarda da fonksiyon bozukluklarına neden olur. Enfeksiyonların akut böbrek hasarı ve kronik zeminde akut karaciğer yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biri olduğu ve ölüm nedenlerinde ön sıralarda geldiği unutulmamalıdır (93). Kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda tetikleyici faktör bakteriyel enfeksiyonlar olduğunda klinik seyrinde kötüleşme ve mortalite riski önemli ölçüde artmaktadır (94).

Siroz hastalarında üriner sistem enfeksiyonları ve spontan bakteriyel peritonit en sık görülen enfeksiyonlardır. Bunları pnömoni, deri-yumuşak doku enfeksiyonları ve spontan bakteriyemi takip eder (95). SBP dışındaki enfeksiyonların tanısı genel popülasyonla aynı şekilde konur(96). Tedavide intravenöz antibiyotik tercihi bölgesel deneyimler ve çoklu ilaç direnci olan bakteriler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Spontan bakteriyel peritonit (SBP); Asit sıvısının karın içi cerrahi girişim gerektirmeyen enfeksiyonudur (34). Siroz hastalarında gelişen enfeksiyonların %25'ini oluşturur (97). Klinik belirtileri heterojen olan bu tabloda karın ağrısı, kusma, ishal gibi non spesifik semptomlar görülebileceği gibi asemptomatik de seyredebilir. Spontan bakteriyel peritonit; siroz veya komplikasyonları nedeniyle hospitalize edilen asitli hastaların tümünde tanısız parasentez ile ekarte edilmelidir. Nötrofil sayımı ile birlikte kan kültür vasatlarına da ekim yapılmalıdır (11). SBP'de erken tanı ve geliştirilen tedavilerin prognoza olumlu katkıları olsa da hastane içi mortalite %20 düzeyinde seyretmektedir (11).

SBP tanısı tanısız parasentez ile konur. Asit sıvısında nötrofil sayısının ≥ 250 hücre/mm³ olması tanı koydurucudur. SBP hastalarının %50'sinden azında kültürde üreme saptanabilmektedir. Bu nedenle tanı koymada kültür şart değildir. Ancak antibiyoterapi revizyonuna katkısı nedeniyle kültür önerilmektedir (11). Tedavide hedefler enfeksiyonun kontrolü, sağ kalımın uzatılması ve tekrarlayan SBP ataklarının önlenmesidir. Antibiyotik seçimi bölgesel deneyimler ve çoklu ilaç

direnci olan bakteriler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. IV albumin replasmanı da tedaviye eklenmelidir. Tedavinin 1. gününde 1.5 g/kg ve 3. gününde 1 g/kg dozunda albumin replasmanı ile mortalitede %20 civarında azalma saptanmıştır (98). SBP atağı geçiren hastalara süresiz antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Profilakside ilk tercih norfloksasindir. Ancak son yıllarda etkinliği azalmaktadır (99).

Ateş, taşikardi, beyaz küre ve CRP yüksekliği gibi sistemik inflamasyon belirtileri, karaciğer fonksiyonlarında kötüleşme, hepatik ensefalopati, GİS kanama, şok gibi tablolar enfekte siroz hastalarında görülmeyebilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanan veya komplikasyonlarla gelen hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar mutlaka ekarte edilmelidir. Sağlık bakımı ilişkili veya nozokomiyal gelişen SBP’de çoklu ilaç direnci olan bakterilerle enfeksiyon riski daha fazladır (95).

2.6.6 Kronik Zeminde Akut Karaciğer Yetmezliği

Akut gelişen bir hadisenin, halihazırda hasarlı olan hepatositlerde sitokin aracılı inflamasyona yol açarak rejenerasyonu tamamen durdurması ve mevcut karaciğer hasarını arttırarak fonksiyonel bozukluğa neden olması olarak tanımlanmaktadır. Ancak kronik zeminde akut karaciğer yetmezliğinin tanımı ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bunun nedeni tablonun ayrı ele alınması gereken bir sendrom veya siroz hastalığının son evresi olup olmadığı konusundaki anlaşmazlıktır. Ancak çeşitli nedenlerle çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) geliştiğinde meydana gelen akut dekompanzasyon tablosunun kronik zeminde akut karaciğer yetmezliğine neden olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur (100).

Kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği siroz nedenli hastane yatışlarının %30’unda görülür ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir (101). Sistemik inflamasyon durumunda beklenen lökositoz, sitokin ve kemokin artışı ACLF tablosunda görülmez. Hastalarda 1.5 veya üzeri INR düzeyleri, bilirubin ,aminotransferazlar ve amonyak düzeyinde yükselme, aneminin eşlik ettiği trombositopeni, hipoglisemi, akut böbrek hasarı bulguları ve elektrolit bozuklukları izlenir. Kötü prognoz ile ilişkili olan bu dekompanzasyon durumunda yönetimin

etkinliğini arttırmak için dünya çapında uygulanabilecek tanımlama kriterlerinin oluşturulması gerekmektedir.

Coğrafi bölgeye göre değişebilecek hızlandırıcı bir faktör hastaların çoğunda tespit edilebilmektedir. ABD ve Avrupa’da en sık etkenler bakteriyel enfeksiyonlar ve alkol tüketimi iken, Asya’da viral hepatitlerin alevlenmesi ek bir risk faktörüdür (102). Bazı hastalarda etken tespit edilemeyebilir.

2.6.7 Güçsüzlük Ve Sarkopeni

Malnutrisyon ve beraberinde gelişen sarkopeni hastalığın ciddiyeti ile paralellik gösterir. Hastalarda hem yağ dokusu hem de kas kütlelerinde azalma söz konusudur (103). Dekompanse sirozlu hastaların %50’den fazlasında mevcut olan bu durum hepatik ensefalopati, bakteriyel enfeksiyon ve mortalite riskini arttırmaktadır (104).

Sıklığı ve prognoza etkileri nedeniyle dekompanse sirozlu hastalarda sarkopeni taraması önerilmektedir. 18.5 kg/m² altında vücut kitle indeksi ve child C vakalar malnutrisyon ve sarkopeni için güçlü prediktif değere sahiptir (105). Elin kavrama kuvvetini ölçmek; ucuzluğu, kolaylığı ve etkinliğiyle hastalarda malnutrisyonu değerlendirmede kullanılabilecek bir yöntemdir (106).

Siroz hastalarında obezite prevalansı normal popülasyona göre daha yüksektir. Ancak hastalık ilerlediğinde bu duruma rağmen kas kütlelerinde kayıp ve güçsüzlük devam eder (107). Obezite ve sarkopeninin bir arada bulunması sarkopenik obezite olarak adlandırılır ve siroz hastalarında sık görülür (108).

2.6.8 Portal Ven Trombozu

Özellikle dekompanse siroz hastalarında hem prokoagulan hem de antikoagulan faktörlerdeki bozukluklar tromboz ve kanama komplikasyonlarının bir arada görülebileceği karmaşık bir hemostaz sürecine neden olur (109). Trombositopeni ve INR yüksekliğine rağmen hastalarda tromboz riski normal popülasyona göre daha yüksektir (110). Bu trombozlardan en sık görüleni ana portal

ven lümeninde gelişen, intrahepatik ve ekstrahepatik dallara uzanabilen portal ven trombozudur.

Tablo 11. Siroz Hastalarında PVT Gelişimi İçin Risk Faktörleri (111)

Kriptojenik ve NASH ilişkili siroz
Child B ve C hastalar
Grade 2 ve üzeri özofagus varisi olan hastalar
Portal ven akımının < 15 cm/s olması
Yüksek kan akımı olan geniş porto-sistemik şantlar
Non-selektif beta-blokör kullanımı
Lokal vasküler hasar
Splanknik ven tromboz öyküsü
Splenektomi
Parsiyel splenik embolizasyon

Siroz hastalığı progrese oldukça portal ven trombozu riski artar. Kompanse sirozlu hastalarda oran %10'ken Transplantasyon adayı hastalarda oran %26'ya kadar çıkmaktadır (112). En yüksek risk ise siroz tablosuna HCC eşlik ettiği takdirde izlenir (113). Siroz hastalarında Faktör VIII ve von Willebrand faktörde artış; prokoagulan ve antikoagulan faktörlerde azalma görülür (114). Protrombotik durumun yanında hastalığın progresyonuyla portal ven akışı da yavaşlar. Teorik olarak tromboza bağlı portal basıncın artacağı düşünülse de komplikasyon riskinde artışla ilişkilendirilememiştir (115). Antikoagulasyon ile portal vende rekanalizasyon mümkündür. Ancak transplantasyon bekleyen hastalar dışında kullanımının yararı belirsizdir (116).

2.6.9 Hepatoselüler Karsinom

Tüm primer karaciğer malignitelerinin %90'ını oluşturur. Siroz hastalarının her yıl %2 ila 4 'ünde HCC gelişir (117). Siroz hastalarının en sık ölüm nedenidir ve artmaktadır. Hepatit C ve Hepatit B enfeksiyonları HCC için en önemli risk faktörleridir. Ancak son yıllarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında da siroz yokluğunda dahi HCC gelişebildiği görülmüştür(118). Metabolik sendrom, diyabet

ve obezitenin HCC ile ilişkisine dair kanıtlar artmaktadır(119).

Tablo 12. HCC için risk faktörleri (120)

Major risk faktörleri • Kronik HBV enfeksiyonu • Kronik HCV enfeksiyonu • Alkol • Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
Diğer karaciğer hastalıkları • Alfa-1 antitripsin eksikliği • Hemokromatozis • Inferior vena kava membranöz obstrüksiyonu • Tip 1 ve Tip 2 glukojen depo hastalıkları • Tip 1 herediter tirozinemi • Wilson hastalığı
Karaciğer ilişkisiz diğer genetik nedenler • Ataksi telenjipektazi • Hipsitrülinemi
Diğer nedenler • Sigara • Diyabetes mellitus • Aflatoksin b1 intoksikasyonu • Oral kontraseptifler

HCC gelişimi; hepatik nekroz ve rejenerasyonla seyreden sürekli inflamatuvar hasarın neden olduğu çok aşamalı bir süreçtir. Karaciğer disfonksiyonundaki artış ile paralel olarak HCC riski artar(7).

Siroz hastalarında 6 ay aralıklarla ultrasonografi ile tarama önerilmektedir. Ultrasonografide çapı 1 cm'den büyük olan lezyonlar için dinamik kontrastlı MRI veya dört-fazlı BT önerilir. HCC lezyonları arteriyel fazda kontrastlanırken, venöz fazda parankimden daha koyu olmalarıyla ayırt edilirler. MRI inceleme %89 sensivite, %96 spesifitede lezyonları ayırt eder. HCC'de evreleme ve yönetimde Barcelona klinik karaciğer kanseri evreleme sistemi kullanılır(121). Evre 0 olarak adlandırılan çok erken evre HCC'de karaciğer rezeksiyonu veya ablasyon tedavisi önerilir. Evre A olan erken evre HCC'de karaciğer nakli önerilir. Evre B de radyoloji

eşliğinde lokal tedaviler, evre C (ileri evre) hastalıkta atezolizumab, bevacizumab gibi immunoterapi ilaçları kullanılabilir(122). Son veriler viral nedenler harici siroz hastalarında gelişen HCC’de immunoterapiye yanıtın daha az olduğunu göstermektedir(123). Evre D (son dönem) HCC hastaları için palyatif tedavi önerilmektedir.

2.7 Tedavi ve Yönetim

Siroz tanısı kesinleştirilen bir hastada; neden olan etkenin tespiti ve mümkünse tedavisi, hepatik dekompanzasyonun geciktirilmesi, hepatoselüler karsinom ve varislerin tetkiki ve takibi, komplikasyonların yönetimi prognozun belirlenmesi ve transplantasyon için uygunluğun değerlendirilmesi gereklidir.

İlk laboratuvar değerlendirmesinde amaç etiyolojiyi belirlemektir. Doppler ve USG; siroz şüphesi olan hastalarda ilk kullanılacak görüntüleme yöntemidir. USG de saptanan splenomegali, porto-sistemik kollateraller ve asit, dekompanse siroza gidişatı gösterir(124). Sirozlu hastalarda primer profilaksi başlanması için endoskopik kontrol önerilmektedir. Ancak Child A, Trombosit sayısı normal ve Elastografide sertlik düzeyi <20 kPa olan hastalarda profilaksi gerektiren varis saptanma olasılığı düşüktür. Bu hastalarda endoskopiden kaçınılabilir (125). Büyük varisleri olan hastalar Nadolol, Propranolol ve Karvedilol gibi Beta Blokerler ve/veya endoskopik varis bant ligasyonu ile tedavi edilmelidir(60). Non-selektif beta-bloker kullanımının kompanse hastalarda dekompanzasyonu ve asit gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (126).

Hastalığın dekompanse fazında non-invaziv fibrozis markerları ve elastografik değerlendirme önerilmemektedir. Bu hastalarda endoskopik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Asitli hastalarda spontan bakteriyel peritonit ve non-sirotik asit nedenlerinin ekartasyonu için mutlaka tanısal parasentez yapılmalıdır (11).

Obez olmayan hastaların günlük kalori alımı 35 kcal/kg, protein alımı 1.2-1.5 g/kg olmalıdır. Hastalara vitamin ve çinko desteği de verilmelidir. Az ve sık verilen yüksek kalorili öğünlerle birlikte uyku öncesi atıştırma kalorisi hedefine

ulaşılmamasına katkı sağlar (106). Denge ve mobilizasyonu artıran aerobik ve direnç egzersizleri hastalara önerilmelidir (127). Sirozun nedeni ne olursa olsun hastalar alkol ve sigara kullanmaması konusunda uyarılmalıdır.

Sirozlu tüm hastalara Hepatit A, B, pnömokok ve influenza aşılı önerilmektedir. Analjezi ihtiyacı gelişen hastalarda Parasetamol 2 gr/güne kadar güvenle kullanılabilir. Ancak özellikle dekompanse hastalarda gelişebilecek Akut böbrek hasarı nedeniyle NSAID önerilmemektedir (128). ACE inhibitörleri ve Anjiotensin reseptör blokerleri asitli hastalarda hipotansiyon ve böbrek yetmezliğine neden olabileceği için kullanılmamalıdır. Kompanse sirozlu hastalarda statinler kullanılabilir. Ancak rabdomyoliz riski nedeniyle düşük dozlarda ve dikkatli kullanılmalıdır (129). Etiyolojik nedenin tedavisi hastalık hangi aşamada olursa olsun çok önemlidir. Uygulanacak tedavi; dekompanzasyonu önleme ve nedene göre rekompanzasyon ile yakından ilişkilidir(11). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının temel tedavisi olan kilo verme, obez olan tüm siroz hastalarında olumlu sonuçları nedeniyle önerilmektedir (130).

Dekompanse sirozda tedavi sıklıkla birliktelik gösteren her bir spesifik komplikasyona yönelik uygulanır. Albumin düzeyi 3 g/dL altında olan hastalara uygulanan %20'lik albumin replasmanı prognoza olumlu bir katkı sağlamamaktadır (131). Etiyolojiye yönelik tedavi dışında herhangi bir tedavinin dekompanse sirozun seyrine olumlu etkisi yoktur. Dekompanse siroz hastaları için kesin tedavi karaciğer naklidir. Dekompanse sirozlu veya MELD skoru 15 ve üzeri hastalar karaciğer nakli açısından değerlendirmeye alınmalıdır(132).

2.8 Prognoz

Siroz hastaları kompanse ve dekompanse olarak sınıflandırılabilir. Genel popülasyona göre mortalite riski kompanse sirozda 5, dekompanse sirozda 10 kat artmıştır (133). Kompanse sirozlu hastalarda tanıdan itibaren medyan sağ kalım 9-12 yıl arasındadır. Hepatik dekompanzasyonun başlaması ile bu süre 2 yıl kısalmıştır (134). Danimarka'da yapılan çoğunluğunu alkolik siroz hastalarının oluşturduğu 15.000 hastayla yapılan çalışmada sirozlu hastalarda sağ kalım olasılığı 1 yılda %66, 5 yılda %38, 10 yılda %22 olarak tespit edilmiştir. Kompanse sirozlu hastalarda 1 yıllık sağ kalım oranı %83 olup varis kanaması sonrası %80'e, asit gelişimi ile %71'e, varis

kanaması ve asit birlikteliğinde %51'e, hepatik ensefalopati ile %36'ya düşmektedir. Yıllık dekompanzasyon riski etiyolojik nedene göre farklılık gösterir. HCV ilişkili hastalıkta bu oran %4'iken, HBV'de %10, Alkolik Sirozda %6-10 civarındadır. Alkol alımının devamı durumunda risk artar (135). Dekompanzasyon riski; albumin düzeyindeki düşüş, MELD skoru ve portal basınçtaki artış ile ilişkilidir (136).

Prognoz sadece karaciğer hastalığının ciddiyetiyle değil komorbid hastalıklarla da ilişkilidir. NASH ilişkili siroz prevalansı yükseldikçe kardiyovasküler hastalıklar, malign hastalıklar, diyabet ve sarkopeninin de kötü prognoza katkı sağlaması olasıdır. Hepatik venöz basınç gradienti ile invaziv olarak ölçülen portal basınç dekompanzasyon riski ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Ancak invaziv olması ve her merkezde mümkün olmaması kullanımını kısıtlamaktadır (137). Pratik sayısal puanlamaların kullanıldığı sistemler ile de mortalite riski değerlendirilebilir.

Child – Turcotte - Pugh skoru; albumin, bilirubin, protrombin zamanına ek olarak subjektif değerlendirilen asit ve ensefalopatinin kullanıldığı bir skorlama sistemidir. Başlangıçta varis kanaması sonrası ölüm riskinin tahmini için geliştirilen bu sınıflamanın daha sonra karaciğer rezervini ve karaciğer ilişkili ölüm riskini değerlendirilmede faydalı olduğu kanıtlandı. Yoğun kliniklerde kullanım kolaylığı nedeniyle yararlı olabilecek olan sınıflamanın sınırlaması asit ve ensefalopatinin subjektif olarak değerlendirilmesidir. Child A hastalar genellikle kompanse sirozlu olup mortalite riskileri düşüktür. Child B hastalarda anlamlı karaciğer fonksiyon bozukluğu ve orta derecede hastalık mevcuttur. Child C hastalar dekompanse siroz olarak değerlendirilir.

Tablo 13. Child- Pugh sınıflaması

Parametre	Puan		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Belirgin
Ensefalopati	Yok	Evre 1 ve 2	Evre 3 ve 4
Bilirubin	< 2 mg/dL	2-3 mg/dL	> 3 mg/dL
Albumin	> 3.5 g/dL	2.8-3.5 g/dL	< 2.8 g/dL
Protrombin zamanı	< 4	4-6	> 6
veya			
INR	< 1.7	1.7 – 2.3	> 2.3
Child-Pugh A: 5-6 puan → 1 yıllık sağ kalım: %100, 2 yıllık sağ kalım:%85 Child- Pugh B: 7-9 puan → 1 yıllık sağ kalım %80, 2 yıllık sağ kalım: %60 Child- Pugh C: 10-15 puan →1 yıllık sağ kalım:%45, 2 yıllık sağ kalım: %35			

Child – Pugh skorlamasında asit ve ensefalopati değerlendirmesinin sübjektif yapılması siroz hastalarının takibi ve nakil kararının verilmesinde MELD (Son evre karaciğer hastalığı modeli) skorlamasının geliştirilmesine yol açmıştır. MELD skorlaması ABD’de karaciğer transplantasyonu için önceliğin belirlenmesinde Child-Pugh skorunun yerini almıştır (138). MELD skorunun hesaplanmasında bilirubin, INR ve kreatinin kullanılır(138).

Yüksek MELD skoru yüksek mortalite ile ilişkilidir. Örneğin maksimum MELD değeri olan 40 düzeyinde 3 ay içerisinde transplantasyonsuz sağ kalım beklenmez. MELD skoru 12’ye kadar olan hastalarda majör cerrahi işlemlerde bile mortalite riskinde artış beklenmez (139). MELD- Na skoru; bağımsız kendi başına da mortalite belirteci olan sodyumun, MELD skorlamasına eklenmesi ile elde edilir(140). Karaciğer naklinde önceliğin belirlenmesinde dünyada birçok merkezde MELD-Na skoru kullanılmaktadır. Kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinom, hepatopulmoner sendrom, dolaşım ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonların geliştiği hastalarda MELD skorlamasının mortalite riskini düşük gösterebileceği unutulmamalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; Gastroenteroloji kliniği ve polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri 1201 karaciğer sirozu tanılı hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, etiyolojik nedenleri, komorbid hastalıkları, hepatosellüler kanser dahil hastalıkla ilişkili komplikasyonları, prognostik klinik skorlamalara göre hastalık evreleri, kompanzasyon ve dekompanzasyon durumları retrospektif olarak incelendi.

Etiyolojik faktörlerin değerlendirmesinde ilk olarak viral nedenlerin tespitinde HBV için HbsAg pozitifliği, HCV için de Anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği yönünden veriler incelendi. Alkol ilişkili karaciğer sirozu için anamnezler incelenerek kronik alkol kullanım öyküsü arandı. Kolestatik ve otoimmün nedenlerin belirlenmesinde otoantikörler, görüntüleme raporları ve karaciğer biyopsisi kayıtları incelendi. Vasküler nedenlerin ayrımında görüntüleme raporları, Kardiyak siroz için EKO raporları, laboratuvar sonuçları, anamnez ve epikriz kayıtları incelendi. Metabolik Siroz nedenlerinin tespitinde Wilson hastalığı için seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyleri, Hemokromatozis için demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin düzeyleri ve yapılmışsa karaciğer biyopsi raporları, Alfa-1 Antitripsin eksikliği için enzim düzeyleri değerlendirildi. NASH ilişkili siroz için hastaların DM ve metabolik sendrom yönünden laboratuvar, anamnez ve epikriz kayıtları, mevcutsa karaciğer biyopsisi raporları incelendi. Sarkoidoz, malignite, alkol harici toksik nedenler ve viral hepatitler harici enfeksiyöz nedenler diğer nedenler olarak sınıflandırıldı.

Komplikasyonların değerlendirilmesinde asit için fizik muayane ve görüntüleme raporları incelendi. Spontan Bakteriyel Peritonit için tanısal parasetez örneklemede nötrofil sayısının ≥ 250 hücre/mm³ olması dikkate alındı. Varis evresi ve kanamasının tespitinde endoskopi raporları, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom için hastaların anamnez ve epikriz kayıtları incelendi. Hepatosellüler kanser tespitinde görüntüleme ve mevcutsa patoloji kayıtları değerlendirildi.

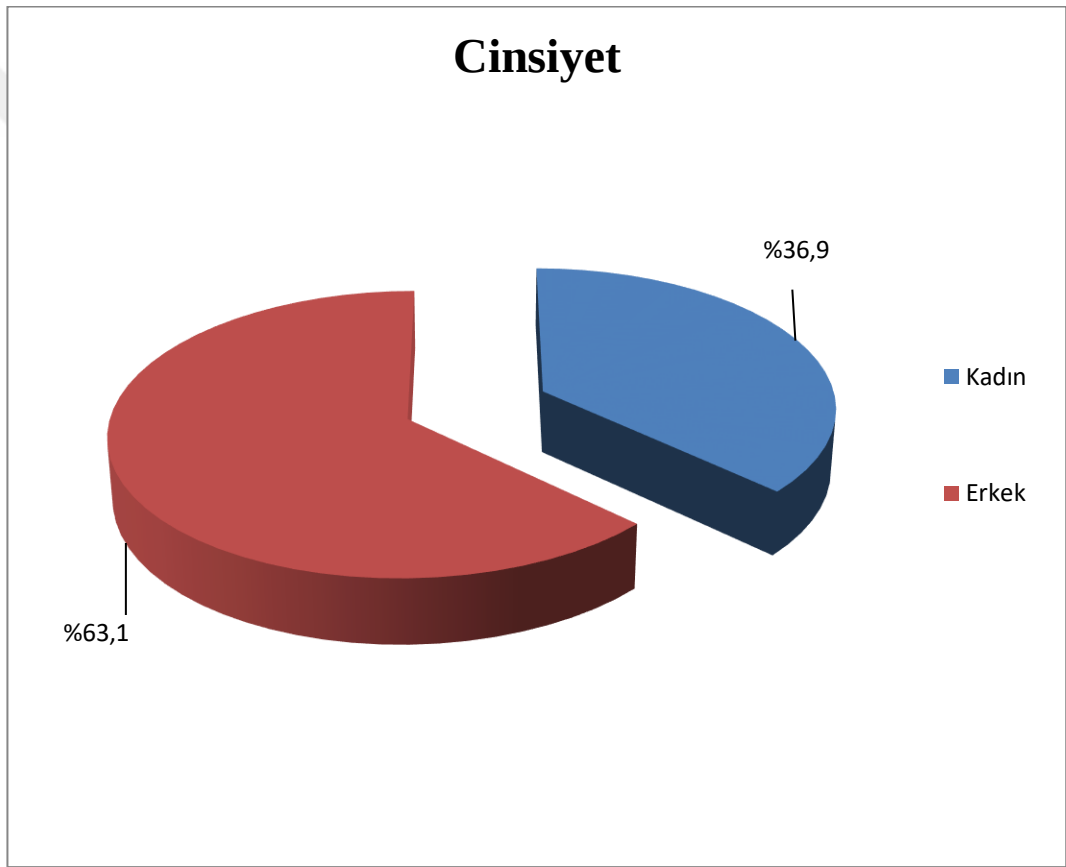
Hastaların Child-Pugh skorlaması yapılırken ilk başvurularında tetkik edilen albumin, bilirubin, INR düzeylerine ek olarak anamnez, fizik muayene, görüntüleme raporlarından asit ve ensefalopatinin derecesi belirlendi. MELD-Na skorunun hesaplanmasında ilk başvurularında tetkik edilen sodyum, bilirubin, INR, kreatinin düzeyleri ve hemodiyaliz öyküleri incelendi. Dekompanzasyon durumunun belirlenmesinde hastaların ilk başvurularındaki laboratuvar, anamnez, fizik muayene ve görüntüleme raporları değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 programı kullanıldı. Araştırmada tanımlayıcı istatistikler ve kategorik değişkenler için Sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak verildi.

4.BULGULAR

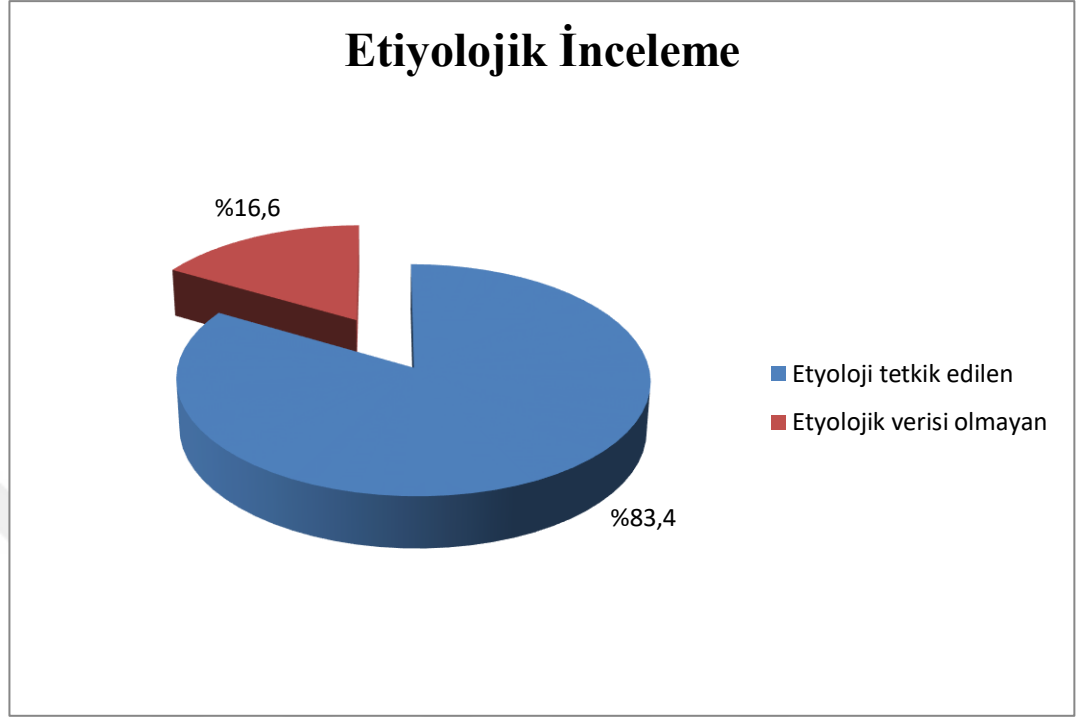
2010-2020 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne başvuran karaciğer sirozu tanılı 1201 hasta çalışmaya dahil edilerek retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş ortalaması 61,91 (18-93, $\pm$ 13,04) olarak tespit edildi. Dahil edilen hastalardan 444'ü (%36,9) kadın, 757'si (%63,1) erkekti. Hastaların cinsiyet dağılımı şekil 2. de gösterilmiştir.

Şekil 2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı



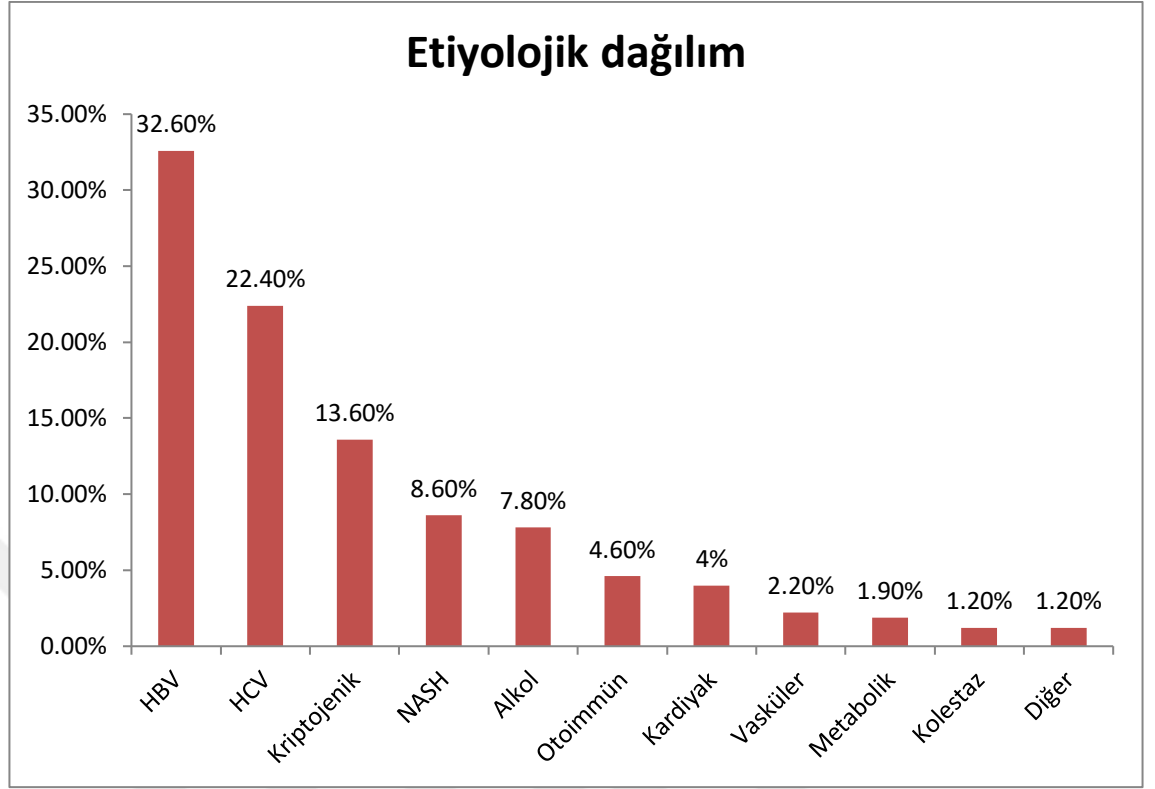
Etiyolojik olarak yapılan incelemede 866 hastada siroz etkeni tespit edilebilirken, tetkik edilen ve etken tespit edilemeyen 136 hasta kriptojenik siroz olarak kabul edildi. Siroz tanılı hastalardan tetkik veya veri yetersizliği nedeniyle 199 hastada (%16,6) etiyoloji belirlenemedi. Yapılan etiyolojik ön incelemeye göre hasta dağılımı şekil 3. de gösterilmiştir.

Şekil 3. Etiyolojik ön inceleme



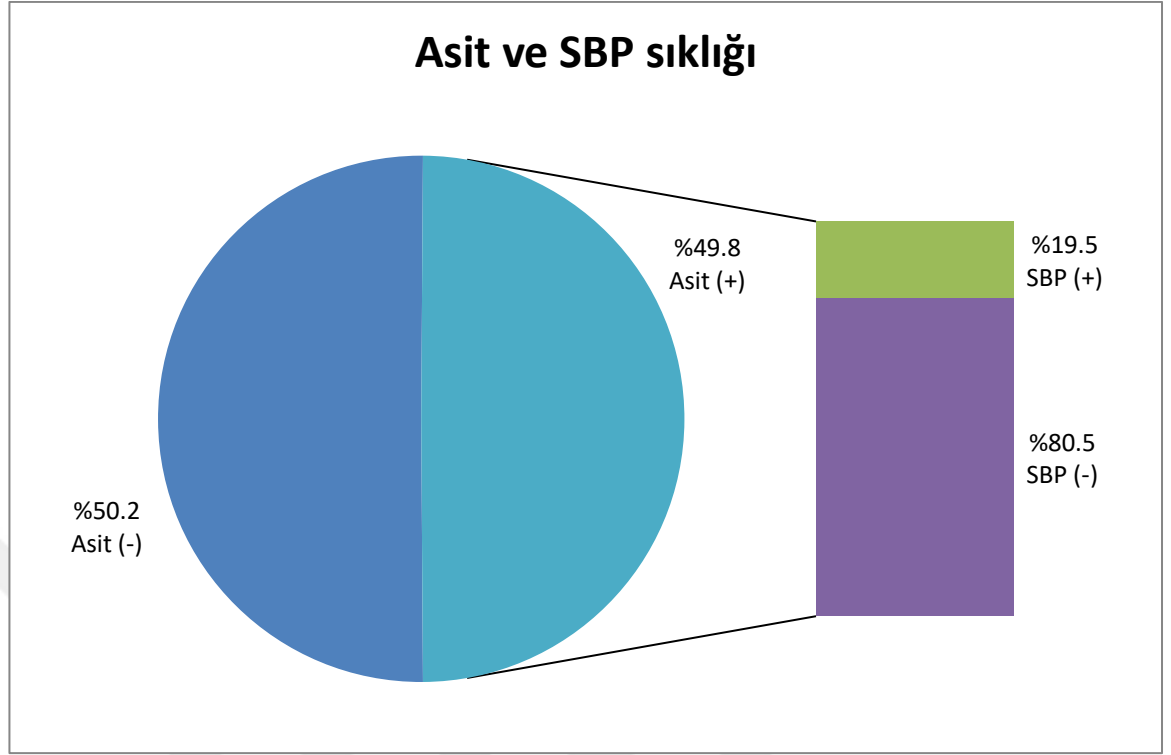
Etiyolojik açıdan tetkik edilen 1002 hastanın dağılımına bakıldığında hastaların 327'sinde HBV (%32,6) , 224'ünde HCV (%22,4), 86'sında NASH (%8,6), 78'inde alkol (%7,8), 46'sında otoimmünite (%4,6), 40'ında kardiyak nedenler (%4), 22'sinde vasküler nedenler (%2,2), 19'unda metabolik hastalıklar (%1,9), 12'sinde kolestatik nedenler (%1,2), 12'sinde de diğer nedenler (%1,2) (sarkoidoz, toksik ve enfeksiyöz nedenler) etken olarak tespit edildi. Etiyolojik olarak tetkik edilen hastaların dağılımı şekil 4. de gösterilmiştir.

Şekil 4. Hastaların etiyolojik dağılımı



Siroz hastalarının 598'inde (%49,8) evresi fark etmeksizin asit saptanırken 603 (%50,2) hastada asit saptanmadı. Asitli hastaların 117'sinde (%19,5) spontan bakteriyel peritonit geliştiği tespit edildi. Siroz hastalarının tamamında SBP oranı %7,3 bulundu. Hastalarda asit ve SBP sıklığı şekil 5. de gösterilmiştir.

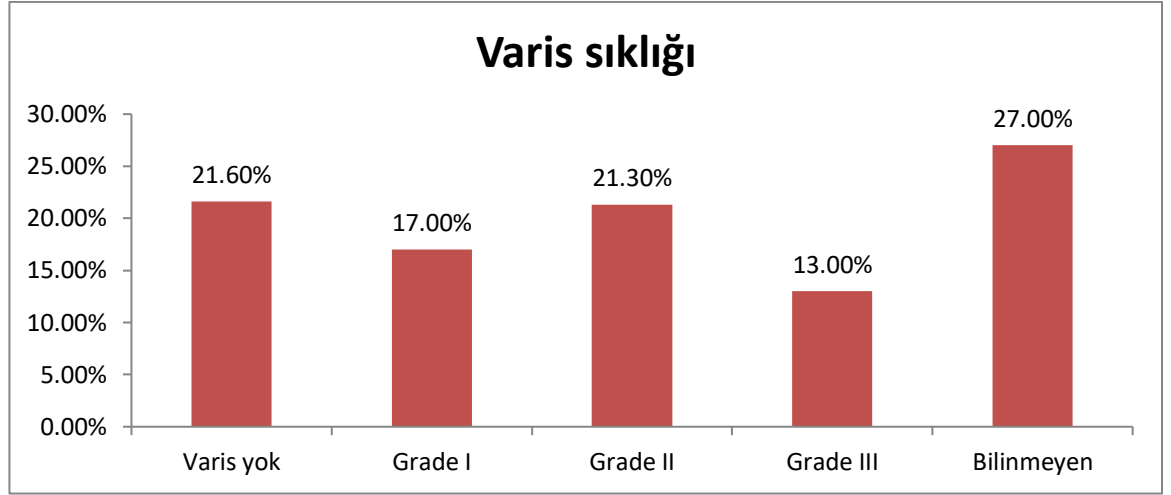
Şekil 5. Asit ve Spontal Bakteriyel Peritonit sıklığı



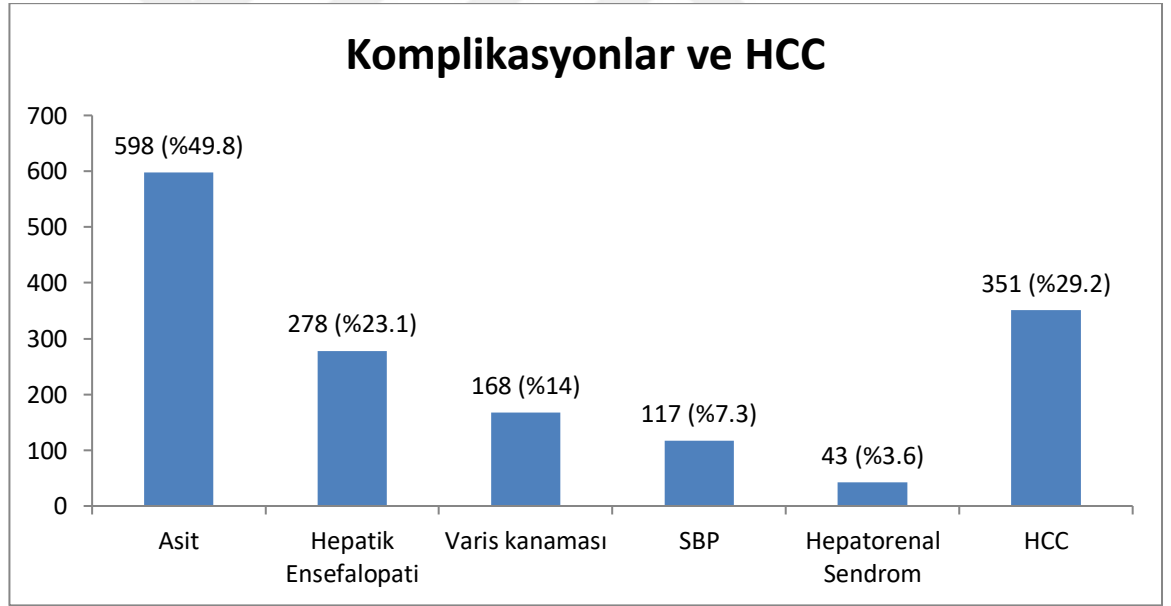
Hastaların 204'ünde (%17) Grade 1, 256'sında (%21,3) Grade 2, 156'sında (%13) Grade 3 varis saptanırken, 260 (%21,6) hastada varis saptanmadı. 325(%27) hastada ise tetkik ve veri eksikliği nedeniyle varis durumu belirlenemedi. 168 hastada (%14) en az bir kez özofagus varis kanaması mevcuttu. Hastalarda evrelerine göre varis görülmesi sıklığı şekil 6. da gösterilmiştir.

278 (%23,1) hastada Hepatik ensefalopati, 43 hastada (%3,6) hepatorenal sendrom saptandı. Karaciğer sirozu tanılı hastaların 351'inde (%29,2) tanı anında veya takipleri sırasında hepatosellüler kanser gelişimi tespit edildi. Hastalarda komplikasyonların dağılımı şekil 7. de gösterilmiştir.

Şekil 6. Evrelerine göre varis görülme sıklığı

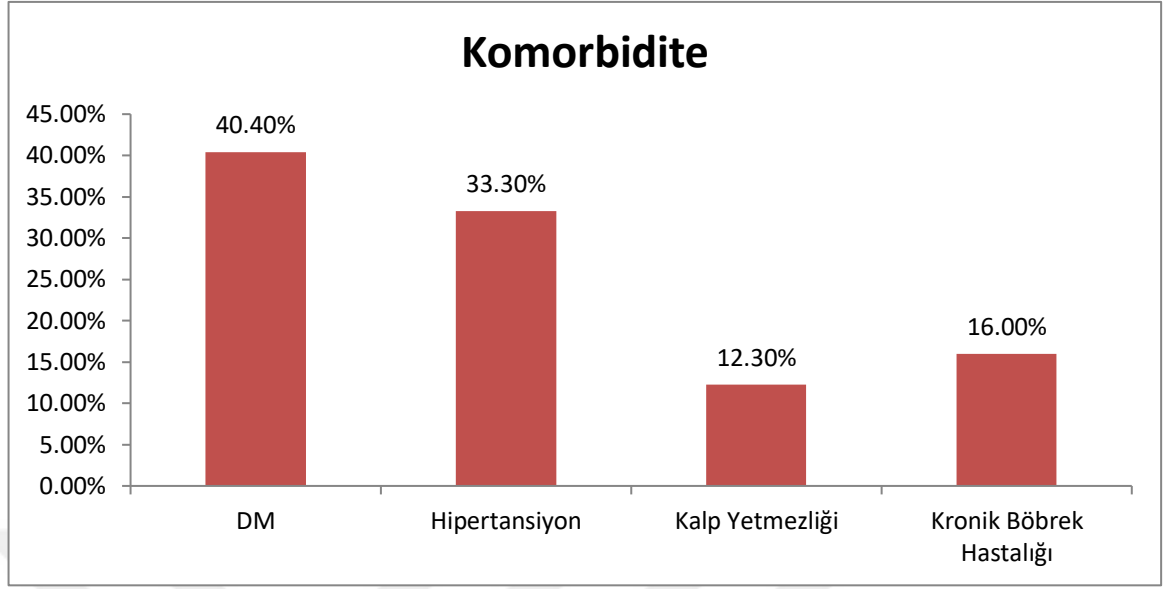


Şekil 7. Komplikasyonlar ve HCC dağılımı



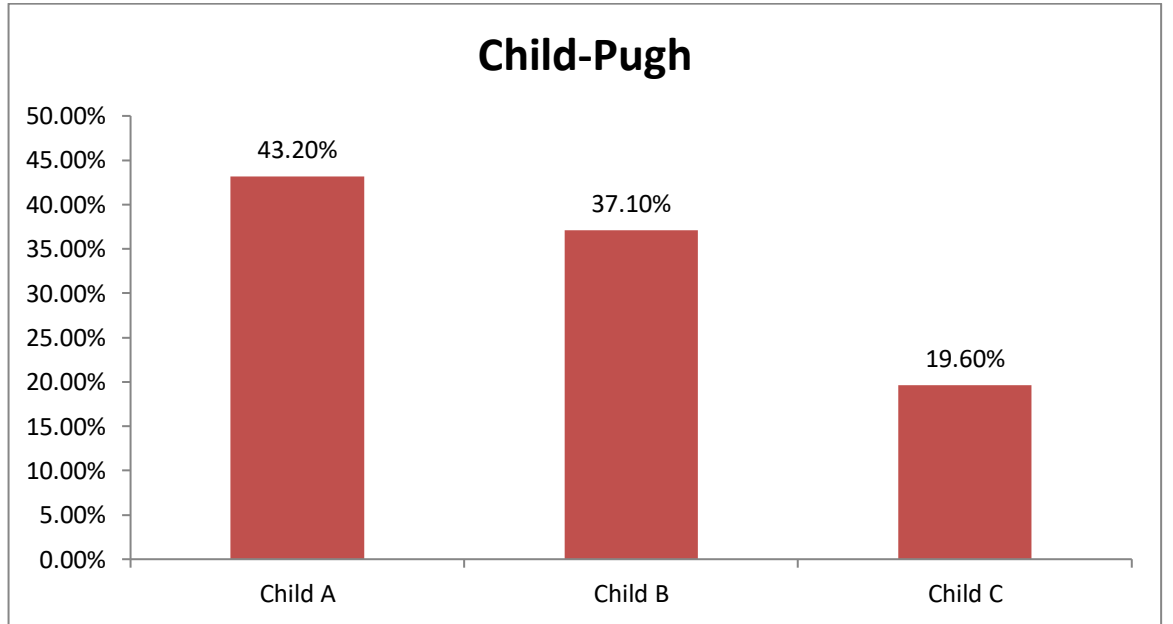
Hastaların komorbid hastalıklar yönünden incelemesinde 478'inde (40,4) DM, 401'inde (%33,3) hipertansiyon, 146'sında (%12,3) kalp yetmezliği, 192'sinde (%16) kronik böbrek hastalığı tespit edildi. Hastalarda görülen majör komorbid hastalıkların sıklığı şekil 8. de gösterilmiştir.

Şekil 8. Siroz hastalarında major komorbid hastalıklar



Çalışmada yer alan hastaların Gastroenteroloji kliniğine ilk başvurularında Child-Pugh klinik evre skorlamasına göre incelemesinde 519'u (%43,2) Child A, 446'sı (%37,1) Child B, 236'sı (%19,6) Child C olarak evrelendirildi.

Şekil 9. Child-Pugh skorlamasına göre sınıflandırma



Hastaların ortalama MELD-Na skoru 14,12 ($\pm$ 6,27) olarak saptanırken 302 (%25,1) hastanın MELD-Na skoru 10'un altında, 673(%56) hastanın skoru 10-19 arasında, 226 (%18,8) hastanın skoru 20 ve üzeri tespit edildi.



5.TARTIŞMA

Karaciğer sirozu; çeşitli komplikasyonlarla seyreden, ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır. Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 11. sıradadır(141). Dünya genelinde yılda 2 milyon, ABD’de ise 44.000 ölüm siroza ve komplikasyonlarına bağlı gerçekleşmektedir(142).

Uzak doğuda yapılan çalışmalarda siroz hastalarının yaş ortalamalarının 50 ila 58 arasında değişkenlik gösterdiği görülürken (143,144) , Avrupa’da yapılan çalışmalarda 54 ila 60 arasındadır (145,146). Hastalarda yaşadıkları coğrafi bölgenin sosyoekonomik, kültürel özellikleri ve etiyolojik farklılıklar hastalığın başladığı yaşın değişkenlik göstermesine neden olabilmektedir(144,145). Yaptığımız çalışmada da hastaların yaş ortalaması 61,91 (18-93, $\pm$ 13,04) olarak tespit edildi.

Çalışmamıza dahil edilen 1201 karaciğer sirozu tanılı hastanın 444’ü (%36,9) kadın, 757’si (%63,1) erkekti. ABD’de 2015 yılında 633 bin Karaciğer Sirozu tanılı hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada %27 oranında kadın, %72 oranında erkek hasta tespit edilmiştir(147). Yine ABD’de 1999-2016 yılları arasında siroz ve hepatosellüler kanserden kaybedilen hastaların incelendiği bir çalışmada siroz tanılı hastaların %64’ü erkek, %36’sı kadın olarak saptanmıştır(148). Almanya’da karaciğer sirozu hastaları ile yapılan etiyoloji ve komplikasyonların incelendiği bir diğer çalışmada %35.2 kadın, %64.8 erkek hasta tespit edilmiştir(149). Yeni Zelanda’da 764 siroz hastasının epidemiyolojik olarak incelendiği başka bir çalışmada da hastaların %68’i erkekken %32’si kadın olarak tespit edilmiştir (150). Merkezimizde de cinsiyet dağılımı açısından benzer sonuçlar elde edildi.

Çalışmamızda etiyolojik olarak yapılan incelemede 856 hastada siroz etkeni tespit edilebilirken, gerekli araştırmaları yapılan ve etken tespit edilemeyen 136 hasta kriptojenik siroz olarak kabul edildi. Siroz tanılı hastalardan tetkik veya veri yetersizliği nedeniyle 199 hastada (%16,6) etiyoloji belirlenemedi.

Etiyolojik açıdan tetkik edilen 1002 hastanın dağılımına bakıldığında hastaların 327’sinde HBV (%32,6) , 224’ünde HCV (%22,4), 86’sında NASH (%8,6), 78’inde alkol (%7,8), 46’sında otoimmünite (%4,6), 40’ında kardiyak nedenler (%4), 22’sinde vasküler nedenler (%2,2), 19’unda metabolik hastalıklar (%1,9), 12’sinde kolestatik nedenler (%1,2), 12’sinde de diğer nedenler (%1,2)

(sarkoidoz, toksik ve enfeksiyöz nedenler) etken olarak tespit edildi. Etken tespit edilemeyen 136 hasta (%13,6) kriptojenik siroz olarak kabul edildi.

WHO verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 260 milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir ve yılda 887000 ölüm HBV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (151). Bu kişilerden çoğunda komplikasyon beklenmese de %15 ila 40 'ında siroz ve hepatosellüler kanser gibi ciddi komplikasyonlar ve erken ölüm beklenmektedir (152). Kronik HBV ilişkili siroz veya hepatosellüler kanser ilişkili ölümler yıllar içerisinde artış göstermektedir (153). WHO; HBV ve HCV enfeksiyonlarını ortadan kaldırmak için tarama, aşılama ve tedavi yoluyla çeşitli stratejiler uygulamaktadır (154).

HBV prevalansı dünya genelinde bölgesel çeşitlilikler göstermektedir. Japonya hariç güneydoğu Asya, Çin ve Afrika'nın büyük bölümü yüksek oranda endemik olup nüfusun %6'dan fazlası HBV taşıyıcısıdır. Bu kişilerde kronik enfeksiyon riski %60-80 arasında değişmektedir(151). Dünya nüfusunun %60'ı HBV enfeksiyonunun yüksek oranda endemik olduğu bölgelerde yaşamaktadır(155). Bu bölgelerde karaciğer sirozunun en sık nedeni kronik Hepatit B enfeksiyonudur (142,151). Çin'in güney bölgesinde yapılan 8080 karaciğer sirozu tanılı hastanın dahil edildiği, 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada %80.62 oranında viral hepatitler, %77.22 ile Hepatit B etken olarak saptanmıştır(143). Kore'de 15716 siroz hastasının dahil edildiği etiyolojik nedenlerin ve komplikasyonların incelendiği çok merkezli bir çalışmada %44 ile HBV en sık saptanan etken olmuştur (144).

İçerisinde ülkemizin de bulunduğu Güney ve Doğu Avrupa, Orta Doğu, Japonya, Hindistan alt kıtası, Orta Asya ve Kuzey Afrika orta riskli bölgeler olarak kabul edilir. Bu bölgelerde yaşam boyu enfeksiyon riski %20-60 arasındadır(151,155). Bu bölgelerde de en sık siroz etkeni kronik HBV enfeksiyonu olarak saptanmıştır (1,142,153).

Ülkemizde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan, 2018-2021 yılları arasında en az 6 ay takip edilen 898 hastanın dahil edildiği, siroz etiyolojisinin yıllar içerisindeki değişimini inceleyen bir çalışmada kronik viral hepatitler % 57,7 ile en sık etiyolojik faktör olarak tespit edilmiştir. Hastaların %34,3'ünde HBV, %17,6'sında HCV etken olarak saptanmıştır(156). Ülkemizde yapılan, 2015 yılında yayınlanan siroz hastalarının etiyolojik ve demografik özelliklerinin incelendiği bir

çalışmada %38,5 ile kronik HBV enfeksiyonu en sık saptanan etken olmuştur(157). Ege Üniversitesi'nde yapılan 225 siroz hastasının retrospektif olarak incelendiği bir diğer çalışmada da %32,8 ile en sık saptanan etken HBV olmuştur(158). Ülkemizde yapılan daha eski çalışmalardan Ökten ve arkadaşlarının yapmış olduğu 536 siroz hastasının incelendiği seride en sık etken %26,3 ile yine kronik HBV enfeksiyonudur (159). Yaptığımız çalışmada da siroz hastalarının %55'inde etken viral hepatitlerken, %32,6 ile kronik HBV enfeksiyonu sirozun en sık nedeniydi.

Dünya genelinde HCV enfeksiyonu olan kişi prevalansının %1'den , sayısının ise 71 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir(160). HCV enfeksiyonlarında %50-90 arası kronisite gelişmekte olup siroza ve hepatoselüler kansere neden olmaktadır. Prevalansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Dünyada kronik HCV prevalansının en yüksek olduğu bölgeler Kuzey Afrika, Orta Doğu, Orta Asya ve Doğu Asya en düşük olduğu bölgeler ise Kuzey Avrupa, Pasifik Asya ve Tropikal Latin Amerika'dır(161). Avrupa'da prevalansının %0,13-3,26 civarında olduğu tahmin edilmektedir(145). Dünya genelinde 1930-1980 yılları arasında kontamine şırıngaların yeniden kullanımı, toplu aşılama gibi sağlık bakımı uygulamaları HCV enfeksiyonunda artışa neden olmuştur(162,163). HCV enfeksiyonu; anti-viral tedavi ile kür sağlanabilen tek kronik viral enfeksiyondur (164). Yıllar ilerledikçe kronik HCV enfeksiyonu prevalansı azalsa da dünya genelinde sirozun önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir(160,165) .

Güneydoğu Asya'da ve Hindistan'da yapılan, siroz hastalarının incelendiği çalışmalarda kronik HCV enfeksiyonu %2 ila 6 oranında etken olarak tespit edilirken (143,144,166), 2015 yılında Almanya'da yapılan bir çalışmada %28 ile alkolden sonraki en sık siroz nedeni olarak saptanmıştır (149). Nilsson ve arkadaşlarının yaptığı 1317 siroz hastasını içeren çalışmada %13 ile alkolden sonra en sık siroz nedeni olarak HCV enfeksiyonu tespit edilmiştir (167). Meksika'da Mendes-Sanchez ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1486 siroz hastasını içeren etiyolojik nedenlerin araştırıldığı bir çalışmada da %36,6 ile alkolden sonra en sık siroz nedeni kronik HCV enfeksiyonu olarak tespit edilmiştir(168).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %13,3 ila %21,3 oranında kronik HCV enfeksiyonu siroz etkeni olarak saptanmıştır (156–159). Yaptığımız çalışmada da ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde %22,3 oranında kronik HCV

enfeksiyonu etkendi.

2016 yılında yayınlanan, dünyanın 195 farklı bölgesinin ele alındığı küresel hastalıkların incelendiği çalışmada alkolün ölüm ve yaşam süresini kısaltan risk faktörlerinde 7. sırada olduğu saptanmıştır. Dünya genelinde 15-95 yaş arası kişilerin %32,7'si alkol kullanmaktadır (169). Son on yılda kronik HCV'ye sekonder gelişen siroz ölümleri sayısı azalırken alkolik karaciğer sirozuna bağlı ölümler artmaktadır (170). Gelişmiş ülkelerde sirozun en yaygın sebebi alkolik karaciğer hastalığıdır (171,172). ABD'de siroz ve hepatoselüler kansere bağlı ölümlerin %44'ünü oluşturmaktadır (173). Avrupa ve ABD'de yılda 50 bin ölüm alkolik karaciğer hastalığı ve komplikasyonları ile ilişkilidir (174).

2015 yılında Almanya'da yapılan siroz hastalarının etiyolojik ve komplikasyonlar yönünden incelendiği çalışmada %52 ile alkol en sık neden olarak tespit edilmiştir (149). İsveç'te yapılan çalışmada %49 ile sirozun en sık nedeni alkol olarak saptanmıştır (167). 2016 yılında Hindistan'da yapılan, siroz hastalarının etiyoloji yönünden araştırıldığı çalışmada da %62,9 ile alkol ilk sırada yer almıştır (166). Meksika'da Mendes-Sanchez ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1486 siroz hastasını içeren etiyolojik nedenlerin araştırıldığı bir çalışmada %39,5 ile alkol en çok saptanan etken olurken Brezilya'da 1516 siroz hastanın incelendiği çalışmada da %39,7 ile alkol ilk sırada yer almıştır (168,175).

Ülkemizde İç Anadolu bölgesinde yapılan çalışmalarda alkol; %8- %10,9 oranında etkenken Ege bölgesinde yapılan çalışmalarda %18,2 'ye varan oranda siroz etkeni olarak tespit edilmiştir (156–158). İstanbul'da yapılan, siroz hastalarının özelliklerinin incelendiği çalışmada alkol hastaların %12,1'inde etken olarak saptanmıştır (159). Çalışmamızda alkol siroz hastaların %7,8'inde etkendi. Ülkemizdeki sosyokültürel çeşitlilik ve yaşam tarzı farklılıkları kronik alkol kullanımının değişkenlik göstermesine, alkolik siroz oranlarının da bölgesel farklılığına neden olmaktadır.

Obezitenin küresel boyutta bir salgına dönüşmesi ve gittikçe artan prevalansı, özellikle Batı ülkelerinde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının önemli bir siroz nedeni haline gelmesine neden olmuştur. NAFLD metabolik sendromun karaciğer manifestasyonu olarak kabul edilir. Tip 2 DM, Obstruktif uyku apnesi sendromu (OSAS) ve kardiyovasküler hastalıkları ile kuvvetli bir ilişkisi mevcuttur(176).

NAFLD prevalansındaki artış, obezitedeki artış ile paralellik göstermektedir. 2016 yılında ABD’de yetişkin nüfusun %39’u fazla kilolu, %13’ü ise obezdir. Bu oranlar 1975 yılına göre 3 kat artış göstermiştir(177). Ülkemizde de erişkinlerde obezite prevalansı %36 düzeyindedir(178). NAFLD hastalarının çoğunluğunun asemptomatik olması global NAFLD prevalansının netleştirilmesine engel olmaktadır. 2016 yılında yapılan bir meta-analizde küresel prevalansın %25 olduğu ileri sürülmüştür(6). Çin, Japonya ve Kore’de yapılan çalışmalarda %10 ila 24 arasında değişen prevalanslarda NAFLD bildirilmiştir(179,180). Avrupa’da genel prevalansının % 2-44 civarında olduğu düşünülmektedir(145).

Karaciğer hastalığı ile birlikte glukoz dengesinde bozulma beklenen bir bulgudur (181). Temel mekanizma karaciğerin glukoz alımındaki bozulmadır ve bu durum hiperglisemiye yol açar (182). Özellikle Tip 2 DM, karaciğer hastalığı olan hastalarda oldukça yaygındır. Ayrıca Diyabet hastalarının da önemli bir kısmında karaciğer hastalığı gelişmektedir(183). Siroz hastalarında bildirilen DM prevalansı %14 ila 71 arasında değişmektedir(184–186). 45 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde siroz hastalarının diyabet prevalansının %30 olduğu bildirilmiştir(187). Çalışmamızda siroz tanılı hastaların 478’inde (40,4) DM mevcuttu.

11 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizden elde edilen sonuçlara göre NASH hastalarının yaklaşık %11’inde steatohepatit başlangıcından 15 ila 20 yıl sonra siroz gelişmektedir (188,189). ABD’de karaciğer naklinin en sık ikinci nedenidir (190). 2020’li yıllarda birinci sıraya yükselmesi beklenmektedir(5). ABD’de hepatit c ve alkolik siroz ile birlikte en sık siroz nedenidir (190). 2015 yılında Almanya’da yapılan çalışmada siroz hastalarının %6’sında etken NASH iken, Hindistan’da %8 etken saptanmıştır (149,166). J. C. Hsiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da %16 etken olarak saptanmıştır (150).

Non-alkol yağlı karaciğer hastalığı; kriptojenik siroz vakalarının en sık nedeni olarak düşünülmektedir (191). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Çelik ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada siroz tanılı hastaların %20’si kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiştir (158). Başyigit ve arkadaşların yapmış olduğu İç Anadolu bölgesindeki hastaların incelendiği çalışmada da %24,4 hastada kriptojenik siroz saptanmıştır (157). İdilman ve arkadaşları tarafından yapılan siroz hastalarının incelendiği çalışmada da %1,8 oranında NAFLD ilişkili siroz saptanırken, 129 hasta

(%14,4) kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiştir. Kriptojenik siroz olarak değerlendirilen hastaların 60'ında metabolik anormallikler saptanmıştır (156). Çalışmamızda da etiyolojik açıdan tetkik edilen 1002 hastanın 86'sında (%8,6) NAFLD siroz etkeniyken, 136'sı (%13,6) kriptojenik siroz olarak kabul edildi. NAFLD ve NASH tablolarının DM ile yakın ilişkisi mevcuttur. DM tanılı 2839 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %60-76 oranında NAFLD saptanırken, %22 oranında NASH saptanmıştır(192). Çalışmamızda da Kriptojenik siroz olarak değerlendirilen hastaların 77'sinde (%56,6) DM tanısı mevcuttu. Bu hastaların dahil edilmesi durumunda etiyolojik olarak tetkik edilen hastaların %16,3'ünde NAFLD ilişkili siroz geliştiği sonucuna varılmaktadır. Ayrıca veri yetersizliği nedeniyle etiyolojik yönden tetkik edilemeyen 199 hastanın da 83'ünde DM tanısı mevcuttu. Çalışmamızda da NAFLD ilişkili siroz prevalansındaki artış dünya genelinde yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Otoimmün hepatit; nedeni tam olarak bilinmeyen, otoantikor pozitifliği, hipergamaglobulinemi ve lenfoplazmositik infiltrasyon ile karakterize bir hastalıktır. Benzer özellikler gösteren, Wilson Hastalığı, kronik viral hepatitler, NAFLD ve immün kolanjiopatilerin dışlanması otoimmün hepatit tanısı için gereklidir(193). Yıllık insidansı Avrupa ülkelerinde 100.000 de 0,85 ile 1,9 arasında değişirken ABD ve Kanada'da sırasıyla 0,4 ve 0,23'tür(194–197). Avrupa ve ABD'de otoimmün hepatit hastalarının tanı anında %12-29'u sirotik evrededir. Hindistan'da bu oran %76'ya kadar varmaktadır(198–201).

Primer biliyer kolanjit; intrahepatik safra yollarının yıkımı sonucu oluşan kolestazın etkileriyle portal hipertansiyon ve siroz gelişimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. 2015 yılında “Primer Biliyer Siroz” olan ismi hastaların büyük çoğunluğunda siroz saptanmadığı için primer biliyer kolanjit olarak değiştirilmiştir(202). ALP yüksekliği ve AMA pozitifliği hastalığın karakteristik özelliğidir. Tanısı genellikle 40-60 yaşları arasında konulur. Kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha sık görülür(203). Bazı çalışmalar hastalık insidansında artış olduğunu öne sürmektedir(204–206). 2000'li yıllarda hastalığa bağlı siroz, hepatosellüler kanser ve karaciğer ilişkili ölüm riski sırasıya %6, %2 ve %6 olarak saptanmıştır (203).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda siroz hastalarının etiyolojisinde %7,4 ila 9,8

oranında otoimmün hepatobiliyer hastalıklar etken tespit edilmiştir (156,157). Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde etiyolojik açıdan tetkik edilen 46 hastada (%4,6) otoimmün hepatobiliyer hastalıklarla ilişkili siroz tespit edildi.

Kardiyak siroz; özellikle sağ kalp boşlukları olmak üzere kardiyak disfonksiyona bağlı gelişen hepatik konjesyonun oluşturduğu hepatik bozuklukların spektrumu olarak tanımlanır (207). Uzayan hepatik konjesyon karaciğer sirozu ile sonuçlanır (208). Karaciğer hasarı yapabilecek diğer nedenlerin varlığı ve asemptomatik süreç nedeniyle prevalansını belirlemek güçtür. Çalışmamızda hastaların 146'sında (%12,3) kalp yetmezliği saptanırken, etiyolojik açıdan tetkik edilen hastaların 40'ında (%4) kardiyak siroz saptandı.

Siroz etiyolojisinde vasküler nedenler (%2,2), metabolik hastalıklar (%1,9) ve kolestatik nedenler (%1,2) ülkemizde ve dünya genelinde yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde düşük oranlarda görüldü.

Batı ülkelerinde %80 ile asitin en sık nedeni sirozdur (37). Siroz hastalarında en sık saptanan dekompanzasyon bulgusu da asittir. Kompanse sirozlu hastaların her yıl %5-10'unda asit gelişmektedir (38). Almanya'da 225 siroz hastasının incelendiği çalışmada %49 hastada asit saptanmıştır(149). Nilsson ve arkadaşları tarafından İsveç'te yapılan 1317 siroz hastasını içeren çalışmada 875 hastada (%66) asit saptanmıştır (167). Çin'de Wang ve arkadaşları tarafından yapılan 8080 siroz hastasını içeren çalışmada da hastaların %55,6'sında asit saptanmıştır(143).

Çalışmamızda siroz hastalarının 598'inde (%49,8) evresi fark etmeksizin asit saptanırken 603 (%50,2) hastada asit saptanmadı. Ülkemizde yapılan çalışmalar bakıldığında Ege Üniversitesi'nde Gastroenteroloji kliniğine yatırılarak tedavi alan 225 siroz hastasının %64'ünde asit tespit edilmiştir(158). İdilman ve arkadaşlarının yapmış olduğu 898 siroz hastanın dahil edildiği çalışmada da hastaların %51'inde dekompanzasyon nedeni olarak asit saptanmıştır(156).

Spontan bakteriyel peritonit; Asit sıvının karın içi cerrahi girişim gerektirmeyen enfeksiyonudur (34). Siroz hastalarında gelişen enfeksiyonların %25'ini oluşturur (97). SBP'de erken tanı ve geliştirilen tedavilerin prognoza olumlu katkıları olsa da hastane içi mortalite %20 düzeyinde seyretmektedir(11). Brezilya'da sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonların araştırıldığı 426 hastanın

dahil edildiği çalışmada hastaların %25'inde enfeksiyon saptanırken %8,2 oranında SBP görülmüştür(209). Yatarak tedavi alan 1031 siroz hastasının incelendiği bir başka çalışmada da SBP prevalansı %11 olarak tespit edilmiştir (210). İtalya'da 233 siroz hastasının enfeksiyonlar yönünden değerlendirildiği çalışmada hastaların %44,6'sında asit, %7,3'ünde SBP saptanmıştır (211).

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında Bağcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu siroz hastalarında SBP görülme sıklığı ve risk faktörlerinin incelendiği çalışmada asitli hastaların %20,58'inde SBP saptanmıştır (212). Bor ve arkadaşlarının yapmış olduğu 102 hastanın incelendiği çalışmada hastaların 29'unda SBP saptanmıştır (213). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yatırılarak tedavi verilen sirotik hastaların %8'inde SBP saptanmıştır (158). Çalışmamızda da dünya ve ülke genelinde yapılan çalışmalarla benzer şekilde 598 asitli hastanın 117'sinde (%19,5) SBP saptanırken, sirozlu hastaların tamamında SBP oranı %9,7'ydi.

Özofagus varisleri her üç siroz hastasının ikisinde görülmektedir (48,49). Asitli siroz hastalarında bu oran daha da yüksektir (50). Siroz hastalarında yıllık yeni varis insidansının %8-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Varisi olan hastalarda progresyon oranı ise yıllık %8-12 arasında değişmektedir (52,53). İlk kez özofagus varisi tespit edilen hastaların %25'inde 2 yıl içerisinde varis kanaması beklenmektedir (56). Küçük varislerde yıllık varis kanaması riski %5, büyük varislerde ise %15'tir (57). Geliştirilen tedavi seçeneklerine rağmen varis kanamasında; başlangıcından 6 hafta sonraya kadar mortalite %20 civarındadır (58).

Ökten ve arkadaşlarının yapmış olduğu 335 dekompanse, 201 kompanse olmak üzere toplam 536 siroz vakalı seride hastaların %91,4'ünde varis saptanmıştır. Grade III varis saptanan 180 hastanın 86'sında varis kanaması geliştiği bildirilmiştir (214). Çalışmamızda endoskopik değerlendirme yapılan hastaların 616'sında varis saptanırken 260 hastada varis saptanmadı. Endoskopik olarak tetkik edilemeyen 325 hastada ise varis durumu belirlenemedi. Endoskopik tetkiki yapılan hastaların 204'ünde (%23,2) Grade 1, 256'sında (%29,2) Grade 2, 156'sında (%17,8) Grade 3 olmak üzere varis oranı %70,2'ydi. Çalışmamızda endoskopik açıdan tetkik edilebilen siroz hastalarındaki varis oranı literatür ile uyumlu izlendi. Ökten ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hasta grubunun yatırılarak tedavi ihtiyacı gerektiren, ileri evre hastalar olması varis görülme oranının daha yüksek

olmasını açıklamaktadır. Çalışmamızda 168 hastada (%14) en az bir kez özofagus varis kanaması mevcuttu. Varis tespit edilen 616 hastanın %27,2 sinde varis kanaması geliştiği görüldü.

Hepatik ensefalopati; Hepatik disfonksiyon, portosistemik şant veya her ikisinin de neden olabileceği, reversibl nöropsikiyatrik anormalliklerin spektrumu olarak tanımlanır (66). Siroz hastalarının %50-70'inde gelişir. Kompanse sirozlu hastalarda tanı anında aşikar hepatik ensefalopati prevalansı %10-14 düzeyindedir(73,74). Dekompanse sirozlu hastalarda ise bu oran %16-21 civarındadır(75). Danimarka'da Jepsen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 466 siroz hastasının dahil edildiği çalışmada hastaları %36,2'sinde hepatik ensefalopati saptanmıştır(74).

Ege Üniversitesi'nde yapılan, yatarak tedavi gören 255 siroz hastasını içeren çalışmada hastaların %21,3'ünde hepatik ensefalopati saptanmıştır (158). Ökten ve arkadaşlarını yapmış olduğu 1052 siroz hastasının klinik ve etiyolojik özelliklerinin incelendiği çalışmada ise hastaların %15,2'sinde hepatik ensefalopati izlenmiştir (159). Çalışmamızda siroz hastalarının 278'inde (%23,1) tanı anında veya takiplerinde hepatik ensefalopati geliştiği gözlemlendi.

Hepatorenal Sendrom; Sirozun ileri evrelerinde gelişen, sıklıkla hastalığın diğer komplikasyonları ile birliktelik gösteren fonksiyonel böbrek yetmezliği tablosudur (26). Akut dekompanzasyon nedeniyle hastane yatırılan ve akut böbrek yetmezliği saptanan hastaların %10 -30'unda hepatorenal sendrom gelişmektedir(81). Asiti olan sirotik hastalarda yıllık HRS sıklığı yaklaşık olarak %8 olarak bildirilse de %40'a kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (82,83). Çalışmamızda da 43 hastada (%3,6) hepatorenal sendrom tespit edilirken bu hastaların %82'sinde asit mevcuttu.

Hepatosellüler kanser tüm primer karaciğer malignitelerinin %90'ını oluşturur. Siroz hastalarının her yıl %2 ila 4 'ünde HCC gelişir (117). Siroz hastalarının en sık ölüm nedenidir (118). HCC insidansının en yüksek olduğu bölgeler Doğu Asya ve Afrika olarak bildirilse de Avrupa ve Kuzey Amerika'da birçok yerde HCC insidansı ve mortalitesi artmaktadır (215). Çalışmamızda siroz tanılı hastaların 351'inde (%29,2) tanı anında veya takipleri sırasında hepatosellüler kanser gelişimi tespit edildi.

Child – Turcotte - Pugh skoru; albumin, bilirubin, protrombin zamanına ek olarak subjektif değerlendirilen asit ve ensefalopatinin kullanıldığı bir skorlama sistemidir. Child A hastalar genellikle kompanse sirozlu olup mortalite riskleri düşüktür. Child B hastalarda anlamlı karaciğer fonksiyon bozukluğu ve orta derecede hastalık mevcuttur. Child C hastalar dekompanse siroz olarak değerlendirilir. Ülkemizde Ökten ve arkadaşlarının yaptığı 1052 siroz hastasını içeren çalışmada 329 (%31) hasta Child A, 471 (%45) hasta Child B , 252 (%24) hasta Child C olarak sınıflandırılmıştır(159). Çalışmamızda yer alan hastaların Gastroenteroloji kliniğine ilk başvurularında Child-Pugh klinik evre skorlamasına göre incelemesinde 519’u (%43,2) Child A, 446’sı (%37,1) Child B, 236’sı (%19,6) Child C olarak evrelendirildi.

Child – Pugh skorlamasında asit ve ensefalopati değerlendirmesinin subjektif yapılması siroz hastalarının takibi ve nakil kararının verilmesinde MELD (Son evre karaciğer hastalığı modeli) skorlamasının geliştirilmesine yol açmıştır (138). Yüksek MELD skoru yüksek mortalite ile ilişkilidir. MELD- Na skoru; bağımsız kendi başına da mortalite belirteci olan sodyumun, MELD skorlamasına eklenmesi ile elde edilir(140). Çalışmamızda hastaların ortalama MELD-Na skoru 14,12 ($\pm$ 6,27) olarak saptanırken 302 (%25,1) hastanın MELD-Na skoru 10’un altında, 673(%56) hastanın skoru 10-19 arasında, 226 (%18,8) hastanın skoru 20 ve üzeri tespit edildi.

Hastaların komorbid hastalıklar yönünden incelemesinde 401’inde (%3,3) hipertansiyon, 192’sinde (%16) kronik böbrek hastalığı tespit edildi.

6.SONUÇ

Karaciğer sirozu; çeşitli komplikasyonlarla seyreden, ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili, komplikasyonları ile birlikte dünyada ölüm nedenleri arasında ön sıralarda olmaya devam eden bir hastalıktır. Neden olan etkenin tespiti ve mümkünse tedavisi, hepatik dekompanzasyonun geciktirilmesi, komplikasyonların yönetimi, hepatoselüler kanser tetkiki ve takibi, prognozun belirlenmesi ve transplantasyon için uygunluğun değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

1. Çalışmamıza 2010-2020 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne başvuran karaciğer sirozu tanılı 1201 hasta dahil edilerek retrospektif olarak incelendi. Etiyolojik olarak yapılan incelemede 866 hastada siroz etkeni tespit edilebilirken, tetkik edilen ve etken tespit edilemeyen 136 hasta kriptojenik siroz olarak kabul edildi. Siroz tanılı hastalardan tetkik veya veri yetersizliği nedeniyle 199 hastada (%16,6) etiyoloji belirlenemedi.
2. Etiyolojik olarak tetkik edilen 1002 hastada, ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde %55 ile etken viral hepatitlerdi. Kronik HBV enfeksiyonu %32,6 ile sirozun en sık nedeni olarak saptandı. Kronik HBV ilişkili siroz insidansının azaltılmasında tarama, düzenli aşılama ve uygun zamanda antiviral tedavi başlanması önemini korumaktadır.
3. Dünya genelinde, özellikle gelişmiş ülkelerde siroz etiyolojisinde oranı gittikçe yükselen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı siroz 86 hastada etken olarak saptandı. Bunun yanında kriptojenik siroz hastalarında ve etiyolojik değerlendirme yapılamayan hastalarda önemli oranlarda diyabetes mellitus ve metabolik anormallikler mevcuttu. NAFLD tablosunun kriptojenik sirozun en sık nedeni olarak düşünüldüğü göz önüne alındığında çalışmamızda da NAFLD ilişkili siroz insidansının artış eğiliminde olduğu sonucuna varılmaktadır.
4. Çalışmamızda siroz hastalarının 598'inde (%49,8) asit saptanırken bu hastaların 117'sinde (%19,5) SBP tespit edildi. Sirozlu hastaların tamamında SBP oranı %9,7'ydi. Önemli bir mortalite nedeni olan SBP'nin asiti olan hastalarda tanısal parasentez ile tespiti ve uygun zamanda başlanan

antibiyoterapi sağ kalımı arttırmada çok önemlidir.

5. Siroz hastalarında mortalite ile ilişkili önemli komplikasyonlardan özofagus varis kanaması hastaların 168'inde (%14) mevcuttu. Endoskopik takip ve uygun olarak düzenlenen primer ve sekonder profilaksi ile varis kanamalarının azaltılması kanama ile tetiklenebilecek diğer komplikasyonların da önlenmesi açısından önemlidir.
6. Hastaların 278'inde (%23,1) tanı anında veya takiplerinde hepatik ensefalopati tablosu saptandı. Düşük evrelerde dahi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, kötü prognozla ilişkili faktörlerden olan hepatik ensefalopati için presipitice edici faktörlerin sorgulanması, tespiti ve tedavisi siroz hastalarının yönetiminde önem arz etmektedir.
7. Çalışmamızda siroz tanılı hastaların 351'inde (%29,2) tanı anında veya takipleri sırasında hepatosellüler kanser gelişimi tespit edildi. Siroz hastalarında mortalitenin en sık nedeni olan HCC için düzenli görüntüleme ve AFP takibi önemliyken, kompanse sirozlu hastalarda yeni ortaya çıkan dekompanzasyon durumunda da HCC olasılığı akılda tutulmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Mar 1;5(3):245–66.
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):151–71.
3. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1.
4. Wong RJ, Singal AK. Trends in Liver Disease Etiology Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States, 2014-2019. *JAMA Netw open*. 2020;3(2).
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 1;67(1):328–57.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* [Internet]. 2016 Jul 1;64(1):73–84.
7. Schulze K, Nault JC, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing. *J Hepatol*. 2016 Nov 1;65(5):1031–42.
8. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J V., Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Sep 1;69(3):718–35.
9. Wong MCS, Huang JLW, George J, Huang J, Leung C, Eslam M, et al. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jan 1;16(1):57–73.
10. D’Amico G, Morabito A, D’Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018 Mar;68(3):563–76.
11. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with

decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):406–60.

12. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1611-1625.e12.
13. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet* (London, England). 2019 Oct;394(10207):1451–66.
14. Udell J, Wang C, Tinmouth J, Jama JF-, 2012 undefined. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *jamanetwork.com*.
15. Zheng J, Guo H, Zeng J, Huang Z, Zheng B, Ren J, et al. Two-dimensional shear-wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis. *Radiology*. 2015 Apr;275(1):290–300.
16. Munteanu M, Pais R, Peta V, Deckmyn | Olivier, Moussalli | Joseph, Ngo Y, et al. Long-term prognostic value of the FibroTest in patients with non-alcoholic fatty liver disease, compared to chronic hepatitis C, B, and alcoholic liver disease. *Wiley Online Libr*. 2018 Nov;48(10):1117–27.
17. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1369–79.
18. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Agustín S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology* [Internet]. 2017 Apr 1;65(4):1293–305.
19. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 May 1;152(6):1544–77.
20. Wanless IR. The Role of Vascular Injury and Congestion in the Pathogenesis of Cirrhosis: the Congestive Escalator and the Parenchymal Extinction Sequence. *Curr Hepatol Reports*. 2020 Mar;19(1):40–53.
21. Bhathal P, hepatology HG-J of, 1985 undefined. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. Elsevier.
22. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002;35(2):478–91.
23. McAvoy NC, Semple S, Richards JMJ, Robson AJ, Patel D, Jardine AGM, et al. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(9):947–54.

24. Martin P-Y, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998 Aug;339(8):533–41.
25. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Mar;74(3):670–85.
26. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath P. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2018 Dec;4(1).
27. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Aug 1;69(2):406–60.
28. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol*. 2009 Mar;50(3):604–20.
29. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003 Apr;37(4):902–8.
30. Acharya C, Bajaj JS. Chronic Liver Diseases and the Microbiome-Translating Our Knowledge of Gut Microbiota to Management of Chronic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(2):556–72.
31. Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P, et al. Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship With Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):206-218.e13.
32. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60(5):940–7.
33. Balmer ML, Slack E, De Gottardi A, Lawson MAE, Hapfelmeier S, Miele L, et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med*. 2014 May;6(237).
34. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310–24.
35. Salari N, Heydari M, Hassanabadi M, Kazeminia M, Farshchian N, Niaparast M, et al. The worldwide prevalence of the Dupuytren disease: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2020 Dec 1;15(1).
36. Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Lu RH, Lee WP, Chao Y, et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of vascular endothelial growth factor and

- basic fibroblast growth factor. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2003;9(12):2832–5.
37. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* [Internet]. 2009 Jun;49(6):2087–107.
 38. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* [Internet]. 1987;7(1):122–8.
 39. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* [Internet]. 1987;7(1):122–8.
 40. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 1988;8(5):1151–7.
 41. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Jan;44(1):217–31.
 42. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* [Internet]. 1992 Aug 1;117(3):215–20.
 43. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* [Internet]. 1996 Jan;23(1):164–76.
 44. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Jan 1;152(1):157–63.
 45. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2018 Jun 16;391(10138):2417–29.
 46. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Jan 1;152(1):157–63.
 47. D’Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D’Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2005;129(4):1282–93.

48. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: Findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology*. 2002 May 1;122(6):1620–30.
49. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: A long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* [Internet]. 1992 Dec 1;16(6):1343–9.
50. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2003 Jan;38 Suppl 1:54–68.
51. Kang HK, Jeong YY, Choi JH, Choi S, Chung TW, Seo JJ, et al. Three-dimensional Multi-Detector Row CT Portal Venography in the Evaluation of Portosystemic Collateral Vessels in Liver Cirrhosis1. <https://doi.org/10.1148/radiographics225.g02se011053> [Internet]. 2002 Sep 1;22(5):1053–61.
52. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2019 Jan 21;10(1):1–21.
53. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003 Mar 1;38(3):266–72.
54. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* [Internet]. 1998;28(3):868–80.
55. 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;43(1):167–76.
56. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2001;5(3):645–63.
57. Varices TNIEC for the S and T of E. Prediction of the First Variceal Hemorrhage in Patients with Cirrhosis of the Liver and Esophageal Varices. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198810133191505> [Internet]. 2010 Jan 14;319(15):983–9.
58. Sanchez-Jimenez B, Chavez-Tapia NC, Jakobsen JC, Nikolova D, Gluud C. Antibiotic prophylaxis versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and variceal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 8;2018(11).
59. Roberts D, Best LMJ, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Arunan S, et al. Treatment for bleeding oesophageal varices in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2021 Apr 10;4(4).

60. De Franchis R, Abraldes JG, Bajaj J, Berzigotti A, Bosch J, Burroughs AK, et al. 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;63(3):743–52.
61. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* [Internet]. 1988 Oct 13;319(15):983–9.
62. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jan 3;368(1):11–21.
63. 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;35(11):1267–78.
64. Sanchez-Jimenez B, Chavez-Tapia NC, Jakobsen JC, Nikolova D, Gluud C. Antibiotic prophylaxis versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and variceal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Nov 8;2018(11).
65. 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. *Hepatology* [Internet]. 2017 Jan 1;65(1):310–35.
66. Fabrellas N, Moreira R, Carol M, Cervera M, de Prada G, Perez M, et al. Psychological Burden of Hepatic Encephalopathy on Patients and Caregivers. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2020 Apr 1;11(4):e00159.
67. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999 May 1;30(5):890–5.
68. Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, Ioannou GN, Lok AS. Incidence of and Risk Factors for Hepatic Encephalopathy in a Population-Based Cohort of Americans With Cirrhosis. *Hepatol Commun* [Internet]. 2019 Nov 1;3(11):1510–9.
69. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* [Internet]. 2014;60(2):715–35.
70. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Dec 1;73(6):1526–47.
71. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG, et

- al. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* [Internet]. 2008 Feb;47(2):596–604.
72. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* [Internet]. 2017 Jul 1;66(1):198–208.
 73. Davies P, Walters JRF, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1981 Jan 1;282(6260):263.
 74. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* [Internet]. 2010 May 1;51(5):1675–82.
 75. D'amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1986 May;31(5):468–75.
 76. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Apr 18;2016(5).
 77. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Mar 25;362(12):1071–81.
 78. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 1;15(3):438-445.e5.
 79. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb 1;16(2):162-177.e1.
 80. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol*. 2019 Jan 1;39(1):17–30.
 81. Martnllah M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011;140(2):488-496.e4.
 82. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Sep 30];28(1):81–95.
 83. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J* [Internet]. 2008;84(998):662–70.

84. Moreau R, Lebrech D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2007;21(1):111–23.
85. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* [Internet]. 2020 Sep 14;370:m2687.
86. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* [Internet]. 2019 Oct 1;71(4):811–22.
87. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int*. 2018 Nov 1;38(11):1891–901.
88. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* [Internet]. 2019 Jul 1;70(1):319–33.
89. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* [Internet]. 2015 Aug 1;62(2):567–74.
90. Best LMJ, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Tng EL, Csenar M, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2019 Sep 12;9(9).
91. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Apr 1;156(5):1368-1380.e10.
92. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int* [Internet]. 2018 Feb 1;38:126–33.
93. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. Longo DL, editor. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1914900> [Internet]. 2020 May 27;382(22):2137–45.
94. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* [Internet]. 2018 Nov 7;67(10):1870–80.
95. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* [Internet]. 2008 Jun;36(5):309–32.
96. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of

health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* [Internet]. 2008 Jun;36(5):309–32.

97. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* [Internet]. 2012 May;55(5):1551–61.
98. 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;341(6):403–9.
99. Mücke MM, Mücke VT, Graf C, Schwarzkopf KM, Ferstl PG, Fernandez J, et al. Efficacy of Norfloxacin Prophylaxis to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2020 Aug 1;11(8):e00223. /
100. Piano S, Tonon M, Vettore E, Stanco M, Pilutti C, Romano A, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Dec 1;67(6):1177–84.
101. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;144(7).
102. Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* [Internet]. 2015 Jul 1;62(1):232–42.
103. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 Aug;24(4):563–72.
104. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;10(2).
105. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* [Internet]. 2012 Oct;18(10):1209–16.
106. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2019 Jan 1;70(1):172–93.
107. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med* [Internet]. 2016 Apr 15;55(8):863–70.

108. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CMM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2016 May 1;7(2):126–35.
109. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference: October 6th and 7th, 2017 Rome, Italy. *Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Aug 1;118(8):1491.
110. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Feb 1;31(3):366–74.
111. Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Aug 1;75(2):442–53.
112. Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Aug 1;75(2):442–53.
113. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson Å, Gustavsson A, Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Nov 1;32(9):1154–62.
114. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Feb 1;112(2):274–81.
115. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* [Internet]. 2015 Feb 1;61(2):660–7.
116. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Aug 1;153(2):480-487.e1.
117. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. *StatPearls* [Internet]. 2022;
118. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, Maini MK, Mazzaferro V, Pinato DJ, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2021 193 [Internet]. 2021 Nov 11;19(3):151–72.
119. Forner A, Hessheimer AJ, Isabel Real M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Nov 1;60(2):89–98.

120. Ha J, Yan M, Aguilar M, Bhuket T, Tana MM, Liu B, et al. Race/ethnicity-specific disparities in cancer incidence, burden of disease, and overall survival among patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer* [Internet]. 2016 Aug 15;122(16):2512–23.
121. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Gretten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 May 1;18(5):293–313.
122. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 14;382(20):1894–905.
123. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, Govaere O, Pinter M, Szydlowska M, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature* [Internet]. 2021 Apr 15;592(7854):450–6.
124. D’Amico G, Morabito A, D’Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Mar 1;68(3):563–76.
125. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2017 Dec 1;66(6):1980–8.
126. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2019 Apr 20 [cited 2022 Jul 1];393(10181):1597–608.
127. Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte-Rojo A, Al-Judaibi B, Dunn MA, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Nov 1;69(5):1164–77.
128. Elia C, Graupera I, Barreto R, Solà E, Moreira R, Huelin P, et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: A case-control study. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Sep 1;63(3):593–600.
129. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as new indication for statins. *Gut* [Internet]. 2020 May 1;69(5):953–62.
130. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescà J, Ardevol A, Augustín S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology* [Internet]. 2017 Apr 1;65(4):1293–305.
131. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, et al. A

- Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 4;384(9):808–17.
132. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2005 Feb;5(2):307–13.
 133. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Jan;44(1):217–31.
 134. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* [Internet]. 1987;7(1):122–8.
 135. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* [Internet]. 2008 Jul;48(1):214–20.
 136. 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* [Internet]. 1988;94(2):482–7.
 137. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2007;133(2):481–8.
 138. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2001;33(2):464–70.
 139. Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on Surgical Risk Assessment and Perioperative Management in Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Mar 1;17(4):595–606.
 140. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Sep 4;359(10):1018–26.
 141. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):245–66.
 142. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* [Internet]. 2014 Sep 18;12(1).

143. Wang X, Lin SX, Tao J, Wei XQ, Liu YT, Chen YM, et al. Study of liver cirrhosis over ten consecutive years in Southern China. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Oct 7;20(37):13546–55.
144. Jang WY, Chung WJ, Jang BK, Hwang JS, Lee HJ, Hwang MJ, et al. Changes in Characteristics of Patients with Liver Cirrhosis Visiting a Tertiary Hospital over 15 Years: a Retrospective Multi-Center Study in Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2020 Jul 16;35(29).
145. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar 1;58(3):593–608.
146. Nguyen GC, Thuluvath PJ. Racial disparity in liver disease: Biological, cultural, or socioeconomic factors. *Hepatology* [Internet]. 2008 Mar 1;47(3):1058–66.
147. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015;49(8):690–6.
148. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* [Internet]. 2018;362.
149. Sivanathan V, Kittner JM, Sprinzl MF, Weinmann A, Koch S, Wiltink J, et al. [Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre]. *Dtsch Med Wochenschr* [Internet]. 2014;139(36):1758–62.
150. Hsiang JC, Bai WW, Raos Z, Stableforth W, Upton A, Selvaratnam S, et al. Epidemiology, disease burden and outcomes of cirrhosis in a large secondary care hospital in South Auckland, New Zealand. 2014;
151. Web Annex A. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2017 London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2018;
152. Wong RJ, Brosgart CL, Welch S, Block T, Chen M, Cohen C, et al. An Updated Assessment of Chronic Hepatitis B Prevalence Among Foreign-Born Persons Living in the United States. *Hepatology* [Internet]. 2021 Aug 1;74(2):607–26.
153. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Sep 10;388(10049):1081–8.
154. COMBATING HEPATITIS B AND C TO REACH ELIMINATION BY 2030 MAY 2016 ADVOCACY BRIEF.
155. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2006

Aug;28(1):112–25.

156. Idilman R, Aydogan M, Oruncu MB, Kartal A, Elhan AH, Ellik Z, et al. Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. *Dig Dis [Internet]*. 2021 Jun 1;39(4):358–65.
157. Başıyigit S, Başıyigit S, Asiltürk Z, Sapmaz F, Kefeli A, Yeniova AÖ, et al. Hepatitis B virus is still the most common etiologic factor of liver cirrhosis: Results from a single center in Turkey. *Dicle Med J [Internet]*. 2016 Jan 8;42(4):416–21.
158. ÇELİK F, TEKİN F, ÜNAL NG, ÖZÜTEMİZ Ö. Karaciğer sirozlu 225 hastanın retrospektif irdelenmesi: Tek merkez deneyimi. *Akad Gastroenteroloji Derg [Internet]*. 2017 Sep 29;16(2):47–53.
159. ÖKTEN A, ACAR A, ÇAKALOĞLU Y, KAYMAKOĞLU S, ULAŞOĞLU C, BOZTAŞ G, et al. Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi (1052 Vakanın Analizi). *Türkiye Klin J Gastroenterohepatol [Internet]*. 1995;6(1):45–8.
160. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2017 Mar 1;2(3):161–76.
161. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology [Internet]*. 2013 Apr;57(4):1333–42.
162. Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology [Internet]*. 2006;130(3):703–14.
163. Khatlab MA, Ferenci P, Hadziyannis SJ, Colombo M, Manns MP, Almasio PL, et al. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *J Hepatol [Internet]*. 2011;54(6):1250–62.
164. Van Der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA [Internet]*. 2012 Dec 26;308(24):2584–93.
165. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol*. 2020 Nov 1;73(5):1170–218.
166. Sharma B, Marwah R, Raina S, Sharma N, Kaushik M, Kaushal SS. A study on the etiology of cirrhosis of liver in adults living in the Hills of Himachal Pradesh, India. *Trop Gastroenterol [Internet]*. 2016 Jan 1;37(1):37–41.

167. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Patients with liver cirrhosis show worse survival if decompensation occurs later during course of disease than at diagnosis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Apr 3;53(4):475–81.
168. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castñeda B, et al. Etiology of Liver Cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004 Jan 1;3(1):30–3.
169. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018 Sep 22;392(10152):1015–35.
170. Kim D, Li AA, Gadiparthi C, Khan MA, Cholaneril G, Glenn JS, et al. Changing Trends in Etiology-Based Annual Mortality From Chronic Liver Disease, From 2007 Through 2016. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Oct 1;155(4):1154-1163.e3.
171. Schwartz JM, Reinus JF. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2012 Nov;16(4):659–66.
172. Frazier TH, McClain CJ, Kershner NA, Marsano LS. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2011;4(1):63–81.
173. Paula H, Asrani SK, Boetticher NC, Pedersen R, Shah VH, Kim WR. Alcoholic liver disease-related mortality in the United States: 1980-2003. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Aug;105(8):1782–7.
174. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol* [Internet]. 2007 May;46(5):827–39.
175. Gonçalves PL, da Penha Zago-Gomes M, Marques CC, Mendonça AT, Gonçalves CS, Pereira FEL. Etiology of liver cirrhosis in Brazil: chronic alcoholism and hepatitis viruses in liver cirrhosis diagnosed in the state of Espírito Santo. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2013;68(3):291–5.
176. Anderson ML. Treating NASH. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Jan;21(1 Pt 1):14.
177. Obesity and overweight [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
178. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2013 Feb;28(2):169–80.
179. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006;21(1 Pt 1):138–43.

180. Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Jan;46 Suppl 1(SUPPL. 1):63–9.
181. Garcia-Compean D, Jacquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jan 21;15(3):280–8.
182. Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, Chandramouli V, Schumann WC, Landau BR, et al. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: Assessment during physiological glucose and insulin concentrations. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2005 Jun;288(6 51-6):1135–43.
183. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2017 142 [Internet]. 2017 Dec 8;14(2):88–98.
184. Petit JM, Hamza S, Rollot F, Sigonnev V, Crevisy E, Duvillard L, et al. Impact of liver disease severity and etiology on the occurrence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Acta Diabetol* [Internet]. 2014 Dec 19;51(3):455–60.
185. Marselli L, De Simone P, Morganti R, Coletti L, Carrai P, Catalano G, et al. Frequency and characteristics of diabetes in 300 pre-liver transplant patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 May 1;26(5):441–2.
186. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wong VWS, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Eslam M, et al. Type 2 Diabetes and Metformin Use Associate With Outcomes of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis-Related, Child-Pugh A Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Jan 1;19(1):136-145.e6.
187. Lee WG, Wells CI, McCall JL, Murphy R, Plank LD. Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2019 Sep 1;35(6):e3157.
188. Angulo P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: Two distinct concepts. *Hepatology* [Internet]. 2011 Jun 1;53(6):1792–4.
189. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Apr 1;13(4):643-654.e9.
190. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Mar 1;148(3):547–55.

191. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, Al-Osaimi AMS, Argo CK, Northup PG, et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: A histological analysis. *Ann Hepatol*. 2009 Oct 1;8(4):346–52.
192. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 May;30(5):1212–8.
193. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* [Internet]. 2016 Mar 1;10(2):177–203.
194. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2008;43(10):1232–40.
195. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1998;33(1):99–103.
196. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Nov 1;136(5):e1237–48.
197. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology* [Internet]. 2013 Oct;58(4):1392–400.
198. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Mar;60(3):612–7.
199. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 1996;110(3):848–57.
200. Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, Van Erpecum KJ, Van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Oct 1;49(10):1245–54.
201. Amarapurkar D, Dharod M, Amarapurkar A. Autoimmune hepatitis in India: single tertiary referral centre experience. *Trop Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jan 1;36(1):36–45.
202. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From ‘cirrhosis’ to ‘cholangitis’. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Nov 1;63(5):1285–7.

203. Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ, Gulamhusein A, van Buuren HR, Ponsioen CY, et al. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history. *Hepatology* [Internet]. 2018 May 1;67(5):1920–30.
204. Baldursdottir TR, Bergmann OM, Jonasson JG, Ludviksson BR, Axelsson TA, Björnsson ES. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Jul;24(7):824–30.
205. Prince MI, James OFW. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2003;7(4):795–819.
206. Lu M, Zhou Y, Haller I V., Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez C V., et al. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Aug 1;16(8):1342-1350.e1.
207. Hollenberg SM, Waldman B. The Circulatory System in Liver Disease. *Crit Care Clin* [Internet]. 2016 Jul 1;32(3):331–42.
208. Wells ML, Venkatesh SK. Congestive hepatopathy. *Abdom Radiol (New York)* [Internet]. 2018 Aug 1;43(8):2037–51.
209. De Mattos AA, Coral GP, Menti E, Valiatti F, Kramer C. [Bacterial infection in cirrhotic patient]. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2003;40(1):11–5.
210. Coral G, De Mattos AA, Damo DF, Viégas AC. [Prevalence and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis. Experience in patients from a general hospital in Porto Alegre, RS, Brazil (1991-2000)]. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2002;39(3):158–62.
211. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology* [Internet]. 2007 Jan 1;45(1):223–9.
212. Bağcı S, Ayta H, Tüzün A, Ateş Y, Erçin N, Uygun A, et al. Sirozlu hastalarda spontan asit enfeksiyonunun görülme oranı ve risk faktörleri. *Turkish J Acad Gastroenterol* [Internet]. 2003 Aug 1;2(2):69–75.
213. Bor S, Erdem I, Özgüder T, Bağra E, Özütemiz Ö, Yüceyar H, et al. Siroza Bağlı Asitlerde Spontan Asit Sıvısı Enfeksiyonu. *Türkiye Klin Gastroenterohepatol Derg* [Internet]. 1996;7(1):45–50.
214. Ökten A, Durakoğlu Z, Çakaloğlu Y, Beşişik F, Dinçer D, Demir K, et al. KARACİĞER SİROZU VE ÖZOFAGOGASTRİK VARİSLER • İst Tıp Fak Mecmuası. 2002;65.
215. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Prim* 2021 71 [Internet]. 2021 Jan 21;7(1):1–1.