



T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BAŞKAN: Prof. Dr. S. Fehmi AKÇİÇEK

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI'NDA SİROZ
NEDENİYLE YATAN 225 HASTANIN RETROSPEKTİF
İRDELENMESİ

Dr. Ferit ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. A.Ömer ÖZÜTEMİZ

İZMİR 2016

TEŞEKKÜR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitim süresince bilgi, deneyim ve hoşgörüsünden yararlandığım, sadece hekimlik yönü ile değil, meslek ahlakı, kişiliği ile de bir değer olan, hiçbir zaman desteğini bizden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. S. Fehmi AK-ÇİÇEK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca; hoşgörü, şevkat ve destekleri karşısında söyleyeceklerimin kifayetsiz kaldığı, hekimliği bir kez de onunla sevdiğim, klinik tecrübelerini espiri ile dile getirip, usta-çırak ilişkisi ile hayata ve mesleğe dair ufkumuzu genişleten babacan tavrı ve eğitmen otoritesini üzerimde hissettiren ve tez çalışmalarımda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. A. Ömer ÖZÜTEMİZ'e ,

Tez çalışmalarım boyunca Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim konusunda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Timur KÖSE'ye ,

Ayrıca çalışmamda bana her türlü kaynak imkanı ve manevi desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Fatih TEKİN ve Uzm. Dr. Nalan Gülşen ÜNAL' a,

Yaptıkları fedakârlık ve özverilerle bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın hiçbir döneminde benden desteklerini esirgemeyen ve her daim yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İZMİR-2016

Dr. Ferit ÇELİK

ÖZET

Karaciğer Sirozlu 225 Hastanın Retrospektif Tek Merkezli İrdelenmesi

Siroz normal karaciğer hücrelerinin hasarlanarak bağ dokusu ile yer değiştirdiği kronik ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Siroz ya da eski Yunancada kullanılan şekliyle *scirrhos*, karaciğerin otopside görülen portakal kabuğu görünümünü tanımlamak için kullanılmıştır (1). Karaciğer sirozu gerek hastaların çektiği acılar nedeniyle hayat kalitesini önemli derecede etkileyen, gerekse geniş komplikasyon yelpazesi ve yüksek mortalite ve morbiditeden dolayı iş gücü kaybı ve yüksek sağlık harcamalarından dolayı irdelenmesi gereken bir konudur. Günümüzde birçok ülkede karaciğer sirozu ile ilgili epidemiyolojik verilere yönelik bilgi yetersizliği mevcut olduğundan dolayı (12) ülkemizin en büyük gastroenteroloji merkezlerinden biri olan EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda retrospektif ve tek merkezli olarak karaciğer sirozlu olgular irdelenmiştir (9,11).

Bu çalışmaya; Aralık 2011 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında 18 aylık sürede Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalında herhangi bir yakınma ya da karaciğer sirozu komplikasyonları nedeniyle yatarak tedavi gören, taburculuk esnasında "Karaciğer Sirozu" tanısı olan 255 olgu alındı. Ancak bu olgulardan; 30 hastanın çoğu verilerine ulaşamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle verilerimiz 225 hastayı içermektedir. Çalışmaya alınma kriterleri; hastane yatmış olmak, taburculuk esnasında veya hastanede yatışı esnasında karaciğer sirozu tanısı almış olmak, 18 yaş üstü, verilerine tam olarak ulaşılabilen olgulardır. Çalışmadan dışlama kriterleri; ayaktan başvuran olgular, siroz dışı portal hipertansiyon varlığı, 18 yaş altı, verilerinin çoğuna ulaşamayan olgulardır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları çıkarıldı; dosyalardan ve/veya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi laboratuvar ve sonuç sisteminden verilerine ulaşıldı (tüm bu veriler hastanın hastaneye yattığı ilk gün verileridir). Bu hastaların; yaş, cinsiyet, hastane protokol numaraları, hastaneye yatış nedenleri, karaciğer sirozu etyolojisi, hepatit B ve hepatit C'li olgularda viral yük, özefagus varis varlığı, hastaneye yatış esnasında hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, trombosit sayısı, INR/PZ, CRP, AFP seviyesi, AST, ALT, ALP, GGT düzeyi, kreatinin, total bilirubin, direk bilirubin, albumin, globulin seviyesi, MELD skoru, CHİLD puan ve skoru, HCC varlığı, asit varlığı maddeler halinde olgu rapor formuna yazıldı. Asit olan olgularda; Serum

Assit Abümin Gradienti (SAAG), SAİ varlığı, asit sıvısında albumin, total protein seviyesi, lökosit düzeyi, üreyen bakteri varlığı, ateş yüksekliği ve tedavi süresi ile tedavide kullanılan antibiyotikler olgu rapor formuna yazıldı. Yatışı esnasında eksitus olan hastalar ve eksitus tarihleri not edildi.

Sonuç olarak; bu çalışmada hastaların çoğunu erkekler (%70,2) oluştururken erkeklerin ortalama yaşı 62 olup kadınların ortalama yaşı 67 bulundu. Karaciğer sirozu nedeniyle yatırılarak tetkik ve tedavi edilen olgularımızın hastaneye başlıca yatış nedenleri HCC(%21,8) (ileri girişimsel tedavi amacıyla), Hepatik Ensefalopati (%21,3), Kc-S (etyoloji ve ileri tetkik) (%20,4) ve ÖVK (%13,8) olarak tespit edildi. Karaciğer sirozlu olgularımızın etyolojileri incelendiğinde HBV ilk sırayı alırken (%32,8) bunu sırasıyla HCV (%21,3), kriptojenik (%20) ve alkole bağlı nedenler (%18,2) izlendi. Karaciğer sirozlu olgularımızın çoğunda özefagus varisi saptandı (%83,6). Özefagus varis saptanan olgularda Child ve MELD skoru anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Aynı şekilde özefagus varisli olgularımızın çoğunda asit saptandı (%68,1). Karaciğer sirozlu olgularımızın Child sınıflamasına bakıldığında büyük bölümünü Child B ve Child C oluşturduğu (%77,3) tespit edildi. Karaciğer sirozlu olgularımızın büyük bir çoğunluğunda asit saptandı(%64). Asitli olguların %95 kadarında SAAG 1,1'in üstünde saptandı. Asit ponksiyonu yapılan olgularımızın %8'inde SAİ saptandı. Bu SAİ'lerin büyük bir çoğunluğunu KNAA olduğu görüldü (%65). Ayrıca eksitus olan olgular irdelendiğinde 26 eksitus olan olgunun 8 tanesinde (%30) SAİ saptandı. SAİ'li olgularda istatistiksel olarak ateş, karın ağrısı, kan lökosit düzeyi SAİ olmayan olgulara oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. HCC nedeniyle yatışı yapıp tetkik edilen olgularımızın ilginç bir şekilde beklenenin aksine Child ve MELD skorları düşük çıktığı tespit edildi. Karaciğer sirozlu olgularımızın %11,6'sı hastanede yattığı süre içerisinde eksitus oldu. Eksitus olan olguların karaciğer sirozu etyolojileri irdelendiğinde sırasıyla HCV (%34), HBV(deltasız)(%19), alkol (%19) ve kriptojenik (%11) karaciğer sirozu oluşturduğu görüldü. Karaciğer sirozlu hastalarda daha fazla ve tüm bölgeleri içeren epidemiyolojik araştırmalara ihtiyaç olduğu anlaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu; Epidemiyoloji; Etyoloji; Komplikasyonlar; Mortalite.

ABSTRACT

A Single-Center Retrospective Evaluation of 225 Cases With Cirrhosis

Cirrhosis is a chronic and progressive liver disease in which normal liver cells are damaged and replaced by connective tissue. Cirrhosis, namely “scirrhosis” in ancient Greek language, was first used to describe its “orange peel” like appearance in liver autopsies. Liver cirrhosis is a condition that needs further elaboration for following reasons; it decreases the quality of life significantly due to the pain patients suffer, it causes wide range of complications with high rate of morbidity and mortality causing massive health expenditure and labor loss. As there is lack of epidemiologic research regarding liver cirrhosis in many countries today, cases with liver cirrhosis were analyzed retrospectively in Gastroenterology Department at Ege University Faculty of Medicine one of the largest gastroenterology departments in Turkey.

255 cases with liver cirrhosis in Ege University Department of Gastroenterology, either newly diagnosed, or hospitalized due to cirrhosis complications or another symptom between December 2011 and May 2013 were surveyed in this study. 30 of these cases were excluded from the study due to insufficient health data regarding their conditions, hence our study includes 225 cases. The inclusion criteria are as follows: history of hospitalization, diagnosis during either hospitalization or discharge, being over 18, and having complete health data. The exclusion criteria are as follows: Outpatient cases, presence of portal hypertension due to a non-cirrhosis factor, being under 18, having incomplete health data.

All patients' health reports including laboratory results were obtained (the data was from the first day of hospitalization). The factors of patients which were noted in the report are as follows: age, sex, patient's protocol number, reason for hospitalization, etiology of cirrhosis, viral load (if applicable), presence of esophageal varices; initial levels of hemoglobin, leukocyte, trombocyte, INR/PT, CRP, AFP, AST, ALT, GGT, creatinin, total and direct bilirubin, albumine, globuline; MELD score, CHILD score, presence of HCC and ascites. In cases with ascites, we also noted followings in the report: Serume Ascite Albumine Gradient (SAAG), presence of spontaneous ascites infection, fever, the names and duration of

antibiotics used; and the ascites level of albumine, total proteine, leukocyte, presence of cultere positive bacteria. The dates of exitus during hospitalization were recorded as well.

Finally, most of the patients were male (70,2%), and the mean age was 62 for men as opposed to 67 for women. The reasons for hospitalization regarding liver cirrhosis were: Hepatocellular Carcinoma (21,8%) for further interventional treatment, Hepatic encephalopathy (21,3%), cirrhosis (20,4%) for etiology and further investigation, and esophageal variceal bleeding (13,8). The most common etiologic factor for liver cirrhosis in the study was HBV (32,8%), and other factors in order of frequency were: HCV (21,3%), cryptogenic (20%), and alcohol related (18,2%). Esophageal varices were found in most of the patients (83,6%). CHILD and MELD scores were found significantly high in cases with esophageal varices. Similarly, ascites were found to be present in most of the patients with esophageal varices (68,1%). Analysing the patients according to CHILD classification, it was recognized that most of the patients were in group CHILD B and C (77,3%). Majority of the patients had ascites (64%). SAAG was higher than 1,1 in 95% of the patients with ascites. Spontaneous Ascites Infection was found in 8% of the patients who underwent ascitic fluid examination. These spontaneous ascites Infections were mostly Culture Negative Neutrocytic Acid (65%). Analysing the all patients who died (26), Spontaneous Ascites Infection was found in 8 patients (30%). The number of patients with fever or abdominal pain, and the level of blood leukocyte were found statistically high in patients with Spontaneous Ascites Infection when compared to patients without Spontaneous Ascites Infection. Interestingly, CHILD and MELD scores of the patients hospitalized due to HCC were found to be low. 11,6% of all patients died while hospitalized. The reasons for liver cirrhosis in these patients who died while hospitalized were as follows : HCV (34%), HBV without delta(19%), alcohol (19%), and criptogenic (11%). We have concluded that further epidemiologic studies comprising all regions are needed.

Keywords: Liver cirrhosis; Epidemiology; Etiology; Complications; Mortality.

İçindekiler

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	I
ABSTRACT	III
TABLO LİSTESİ.....	VII
RESİM LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR	X
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Karaciğer Sirozu.....	1
1.1.1. Tanım ve Tarihçe	1
1.1.2. Epidemiyoloji	1
1.1.3. Sınıflandırma.....	3
1.1.3.1. Morfolojik sınıflandırma	3
1.1.3.2. Etiyolojik sınıflandırma	5
1.1.4. Patogenez.....	6
1.1.5. Klinik.....	9
1.1.5.1. Semptomlar	9
1.1.5.2. Fizik Muayane Bulguları.....	10
1.1.6. Laboratuvar	14
1.1.7. Görüntüleme Yöntemler	15
1.1.8. Tanı.....	17
1.1.9. Prognoz.....	17
1.1.10. Komplikasyonlar	19
1.1.10.1. Özefagus Varis Kanaması	20
1.1.10.2. Asit.....	23
1.1.10.3. Spontan Bakteriyel Peritonit	27
1.1.10.4. Hepatorenal Sendrom.....	30
1.1.10.5. Hepatik Ensafalopati	34
1.1.10.6. Hepatopulmoner Sendrom	38
1.1.10.7. Hepatosellüler Karsinom	41
1.1.10.8. Enfeksiyonlar	43
1.1.10.9. Hematolojik Bozukluklar	44
1.1.10.10. Hepatik Kardiyomyopati.....	46
1.1.11. Karaciğer Sirozunda Tedavi.....	46

2. HASTALAR VE YÖNTEM	48
3. BULGULAR.....	52
4. TARTIŞMA.....	71
5. SONUÇLAR.....	78
6. KAYNAKLAR	79
7. ÖZGEÇMİŞ	97



TABLO LİSTESİ

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo-1: Türkiye’de Sirozun Kentsel ve Kırsal Alanda Yaş Gruplarına Göre Ölüm Nedeni Sırasındaki Yeri.....	2
Tablo-2: Karaciğer Sirozu Etiyolojik Sınıflandırma	6
Tablo-3: Karaciğer Sirozunda Ultrasonografi Bulguları	16
Tablo-4: Siroz için Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi	18
Tablo-5: Sirozda Klinik Evrelere Göre 1 Yıllık Sonuç Olasılıkları	19
Tablo-6: Sirozda Görülen Komplikasyonlar	20
Tablo-7: Özefagus Varis Sınıflaması.....	21
Tablo-8: Asitin Ayırıcı Tanısı	24
Tablo-9: Asitin Serum–Asit Albümin Gradientine Göre Etiyolojik Ayırımı	26
Tablo-10: Spontan Asidik Sıvı Enfeksiyonlarında Ayırıcı Tanısı.....	28
Tablo-11: Değişik Çalışmalardan Alınan Rakamlara Göre Hastanede Yatan Sirozlu Hastalarda ARH ve Alt Tiplerinin Görülme Sıklığı.....	31
Tablo-12: HE için Önerilen Terminoloji	35
Tablo-13: Belirti ve Bulgulara Göre Hepatik Ensefalopatinin Evrelendirilmesi	37
Tablo-14: HPS Tanı Kriterleri.....	40
Tablo-15: HPS Şiddetinin Derecelendirilmesi	40
Tablo-16: BLCL Sınıflaması.....	42
Tablo-17: HCC Tedavi Algoritması	43
Tablo-18: Kc-Siroz Cinsiyet Dağılımı.....	52
Tablo-19: Kc-Sirozu Yaş Dağılımı.....	52
Tablo-20: Kc-Sirozlu Olguların Hastaneye Yatış Nedenleri Dağılımı.....	53
Tablo-21: Kc-Sirozlu Olguların Etiyolojik Dağılımı.....	54
Tablo-22: Kc-Sirozlu Olgularda Özefagus Varis Dağılımı	55
Tablo-23: Kc-Sirozlu olguların Child Sınıflaması	55
Tablo-24: Kc-Sirozlu Olgularda HCC Varlığı	56
Tablo-25: Kc-Sirozlu Olgularda Asit Varlığı.....	57
Tablo-26: Kc-Sirozlu Olguların SAAG Değerlendirilmesi	57

Tablo-27: Kc-Sirozlu Olgularda Hastanede Eksitus Durumu	58
Tablo-28: Yatış Esnasında Eksitus Olan Olguların İrdelenme Tablosu	59
Tablo-29: HCC ile Etyoloji Arasındaki İlişki	60
Tablo-30: Kc-Sirozlu Olgularda Cinsiyet ve Etyoloji Arasındaki İlişki	61
Tablo-31: Kc-Sirozlu Olgularda Yaş ve Etyoloji Arasındaki İlişki	62
Tablo-32: CHILD Skoru ve Özefagus Varis Arasındaki İlişki	63
Tablo-33: Asit ve Özefagus Varis Arasındaki İlişki.....	63
Tablo-34: HCC ile Özefagus Varis Arasındaki İlişki.....	64
Tablo-35: Hb ile Özefagus Varis Arasındaki İlişki	65
Tablo-36: Özefagus Varis ile T. Bil Arasındaki İlişki.....	65
Tablo-37: Özefagus Varis ile MELD Skoru Arasındaki İlişki.....	66
Tablo-38: Özefagus Varis ile CHILD Puan Arasındaki İlişki	66
Tablo-39: Asit ile HCC Arasındaki İlişki	67
Tablo-40: MELD Skoru ile HCC Arasındaki İlişki.....	67
Tablo-41: CHILD Puan Değişkeni ile HCC Arasındaki İlişki.....	68
Tablo-42: Spontan Asit Enfeksiyonlu Olguların İrdelenmesi.....	68
Tablo-43: Ateş ile SAI Arasındaki İlişki	70
Tablo-44: SAI ile Kan Lökosit Arasındaki İlişki	70

RESİM LİSTESİ

<u>Resimler</u>	<u>Sayfa</u>
Resim-1: Makronodüler Siroz Makroskopik Görünüm ve Histolojik Kesit	4
Resim-2: Mikronodüler Siroz Makroskopik Görünüm ve Fotomikrografik Kesit	5
Resim-3: Karaciğer Fibrozisi	7
Resim-4: Sirozda Çomak Parmak.....	12



KISALTMALAR

AASLD:American Association for the Study of Liver Diseases

AFP:Alfa Fetoprotein

ALP:Alkalen Fosfataz

ALT:Alanin Amino Transferaz

AMA:Anti Mitokondriyal Antikor

ANA:Antinükleer Antikor

Anti-LKM-1:Anti Liver Kidney Mikorozomal-1

Anti-SMA:Anti Smooth Muscle Antikor

ARH:Akut Renal Hasar

ARY:Akut Renal Yetmezlik

AST:Aspartat Aminotransferaz

BLCL: Barselona Klinik Karaciğer Evrelendirme Sınıflaması

BT:Bilgisayarlı Tomografi

BUN:Kan Üre Azotu

cGMP: Siklik Guanilat Monofosfat

CTP:Child-Turcotte-Pugh

ECM:Ekstrasellüler Matriks

GGT:Gama Glutamil Transpeptidaz

GİS:Gastrointestinal Sistem

HBV: Hepatit B virusu

HCV:Hepatit C virusu

HE:Hepatik Ensefalopati

HPS:Hepatopulmoner Sendrom

HRS:Hepatorenal Sendrom

HVPG:Hepatik Ven Basınç Gradiyenti

INR:Internasyonel Normalized Ratio

İL-1:İnterlökin-1

KNNA:Kültür Negatif Nötrositik Asit

LDH:Laktat Dehidrogenaz

L-NAME:Nitro-L-arginin Metilesteri

MELD:Model of End Stage Liver Disease

MNB: Monomikrobia Non-Nötrositik Bakterisit
MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH: Non Alkolik Steatohepatit
NO: Nitrik Oksit
NOS: Nitrik Oksit Sentaz
Pa02: Arteriyel oksijen basıncı
PA-a O2: Alveoler-Arteriyel Oksijen Basınç Farkı
PBS: Primer Bilier Siroz
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PMNL: Polimorfonükleer Lökosit
PTZ: Protrombin Zamanı
RDUS: Renkli Doppler Ultranografi
RF: Radyofrekans Ablasyon
SAAG: Serum Asit-Albumin gradiyenti
SAİ: Spontan Asit Enfeksiyonu
SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit
TAKE: Transarteriel Kemoembolizasyon
TDP: Taze Donmuş Plazma
TGF-β: Transforming Growth Faktor beta
TIPS: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
USG: Ultrasonografi
WBC: White Blood Cell

GİRİŞ

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Karaciğer Sirozu

1.1.1. Tanım ve Tarihçe

Siroz, normal karaciğer hücrelerinin hasarlanarak bağ dokusu ile yer değiştirdiği kronik ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Siroz ya da Eski Yunancada kullanılan şekliyle *scirrhosis*, karaciğerin otopside görülen *portakal kabuğu* görünümünü tanımlamak için kullanılmıştır. Siroz terimi ilk kez 1826'da Rene Lannec tarafından Yunan dilindeki "*kavrulmuş, esmer*" anlamındaki "*kirrhosis*" kelimesinden alınarak karaciğerin otopsideki balmumu görünümünü anlatmak için kullanılmıştır (1).

Karaciğer sirozu başka bir tabirle normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize kronik diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabı hastalığı olarak da tanımlanabilir. Sirozun temel unsurları fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ dokusu artışı (konjenital hepatik nekroz), sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (nodüler rejeneratif hiperplazi), tanımlama için yeterli değildir. Ayrıca klinikte hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulgularıyla seyreden öldürücü bir hastalık olarak da tanımlanır (2).

Kronik karaciğer hastalığının 3 tane karakteristik özelliği vardır.

1-İnce bantlar ya da lobüllerin yerini alan geniş skar dokusu şeklinde köprüleşen fibröz septumların varlığı

2-Çevrelenmiş hepatositlerin rejenerasyonundan kaynaklanan çok küçük (<3mm çaplı mikronodüller) ya da büyük (birkaç cm çaplı makronodüller) parankimal nodüller varlığı

3-Tüm karaciğer genel yapısının bozulması (3).

1.1.2. Epidemiyoloji

Günümüzde birçok ülkede başlı başına karaciğer sirozuyla ilgili epidemiyolojik verilere yönelik bilgi yetersizliği mevcuttur. Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültürel farklılıklara göre değişiklikler gösterir. Hastalığın nedeni özellikle Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha çok aşırı alkol kullanımı olarak karşımıza çıkmakta iken dünyanın diğer bölgelerinde önemli bir sağlık problemi olan viral hepatitlerin seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde karaciğer sirozunun en

önemli nedenleri hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonlarıdır. Bunu alkol ve diğer nedenler izlemektedir. Non alkolik steatohepatit siroza neden olabilir. Tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen sirozun kesin bir nedeninin ortaya konulamadığı grup idiopatik ya da kriptojenik siroz olarak adlandırılabilir (12). Bunlarla beraber karaciğer sirozunun en sık nedeni kronik viral hepatitler olup, dünya genelinde 300 milyon kişinin hepatit B virüsü (HBV), 200 milyon kişinin hepatit C virüsü (HCV) oluşturmaktadır. Ülkemizde ise yaklaşık 3,5 milyon (%4-5) kişinin HBV ve 1,2 milyon (%0,3-1,8) kişinin HCV ile enfekte olduğu düşünülürse karaciğer sirozunun ciddiyeti anlaşılır (4,5). Hepatosellüler kanserlerin önemli bir kısmı karaciğer sirozu zemininde gelişir ve önemli mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 35,000 ölüm karaciğer sirozu nedeniyle oluşmaktadır. Siroz aynı toplumda dokuzuncu ölüm nedenidir (6). Viral hepatitler dışında kalan diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevelans verileri ise şöyledir: Alkolik siroz; 3000/10⁶(Fransa), alfa 1 antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/10⁶ (İskandinavya), hemokromatoza bağlı siroz; 1000/10⁶, kriptojenik siroz; 700/10⁶, primer biliyer siroz; 90/10⁶, wilson hastalığı; 5/10⁶'dır. Genel olarak siroz sıklığı 200-300/10⁵ kişidir. Prevalanstaki coğrafik farklılıklar alkol tüketiminin yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlıdır (7).

Türkiye'de 2000 yılında yapılmış Ulusal Hastalık Yüku-Maliyet Etkililik çalışmasında ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 20 hastalık belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre sirozun genel toplum, kentsel ve kırsal alanda yaşa göre hangi sırada ölüm nedeni olduğu Tablo-1'de gösterilmiştir (8). Tablodan da anlaşılacağı üzere sirozun kırsal bölgede ölüm nedeni sırası 14 iken kentsel bölgede 19'dur.

Tablo-1: Türkiye'de Sirozun Kentsel ve Kırsal Alanda Yaş Gruplarına Göre Ölüm Nedeni Sırasındaki Yeri (8).

	15-59 yaş arası			60 yaş ve üzeri		
	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam
GenelToplum	-	20	-	14	18	16
KentselBölge	-	19	-	19	19	19
KırsalBölge	16	-	18	13	17	14

ABD’de siroz hastalığı, ölüm nedenleri arasında erkekler için 10. Sırada iken, kadınlar için 12. sırada yer almaktadır (9). Siroz tablosu erken ölümlere neden olmasının yanı sıra hastaların çektikleri acılar, iş gücü kayıpları, sağlık harcamaları gibi önemli kayıplara neden olmaktadır. Sirozlu hastaların 10 yılda %34-66’sı ölmekte, özellikle alkolik sirozlu hastalarda prognoz daha kötü olmaktadır (10). Child-Pugh sınıflamasına göre 1 yıllık sağkalım Child-Pugh A için %100, Child Pugh B için %80 ve Child-Pugh C için %45’tir. Dolayısıyla Child-Pugh A seviyesindeki hastaların sağlık giderlerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir (11).

1.1.3. Sınıflandırma

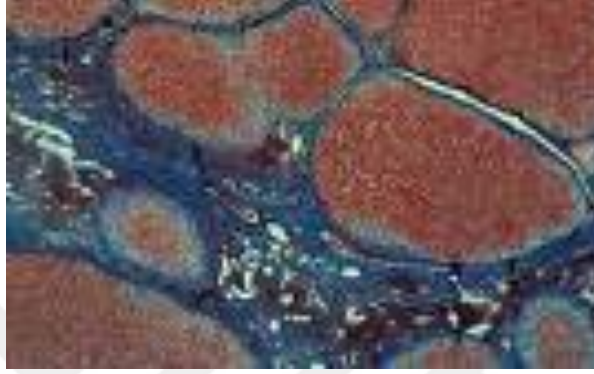
Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine ve etyolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır.

1.1.3.1. Morfolojik Sınıflandırma

Morfolojik sınıflandırma karaciğerin makroskopik görünümüne, sirozda oluşan nodüllerin özelliklerine göre yapılmakta olup makronodüler, mikronodüler ve mikst tip olmak üzere üç morfolojik tip olarak sınıflandırılmaktadır.

1.1.3.1.1. Makronodüler Siroz

Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm’ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer. Bu tip siroz bütün kronik karaciğer hastalıklarının nihai evresini temsil eder ve bu nedenle otopsilerde daha çok görülen tip olmasını açıklar. Bu evrede artık makroskopiden etyolojiyi saptamak pek mümkün değildir (13).

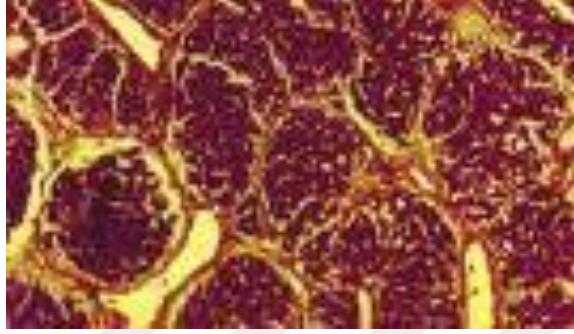


Resim-1: Makronodüler Siroz Makroskopik Görünüm ve Histolojik Kesit (Trikrom Boyası)

1.1.3.1.2. Mikronodüler Siroz

Mikronodüler siroz alkolizm, malnütrisyon gibi karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olduğu durumlarda görülen ve genellikle tüm lobüllerin tutulduğu, nodül boyutlarının 3 mm altında olduğu durumdur (14).

Mikronodüler sirozun en sık nedenlerinden biri kronik alkol kullanımıdır. Hemokromatoz, safra yolu tıkanıklıkları, kronik venöz akım tıkanıklıkları, çocukluk çağının metabolik hastalıkları ve nadiren kronik aktif hepatit de bu tip siroza yol açar (13).



Resim-2: Mikronodüler Siroz Makroskopik Görünüm ve Fotomikrografik Kesit

1.1.3.1.3. Mikst Tip Siroz

Hem makronodüler siroz hem de mikronodüler sirozun özelliklerini bulundurmakla beraber siroz olgularının büyük çoğunluğunun olduğu durumdur.

1.1.3.2. Etiyolojik Sınıflandırma

Günümüzde klinikte yaygın olarak kullanılan etiyolojik sınıflandırılma Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: Karaciğer Sirozu Etiyolojik Sınıflandırma

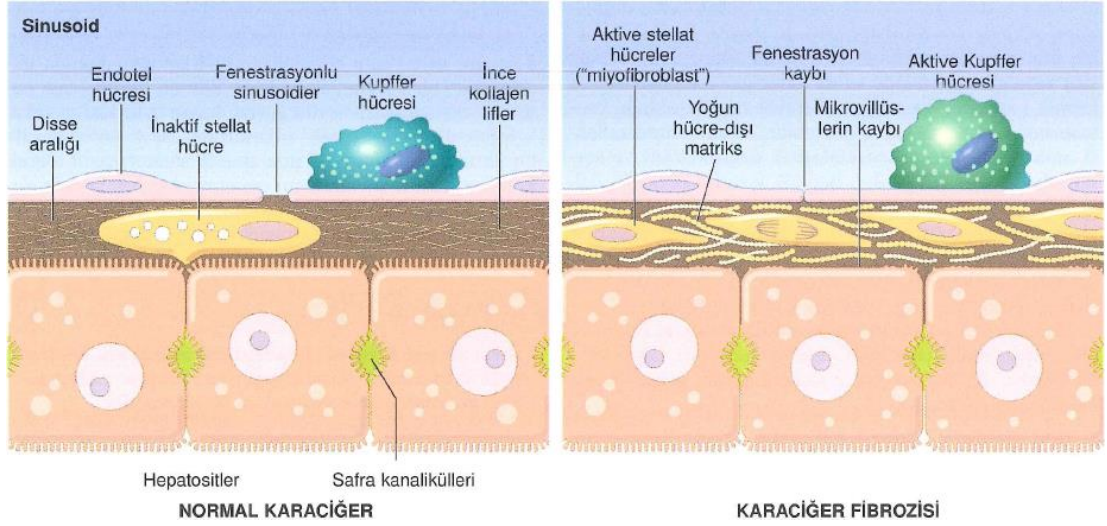
▪ Viral	▪ Metabolik Hastalıklar
• Hepatit B • Hepatit C • Hepatit D	• Hemokromatozis • Wilson Hastalığı • α-1 Antitripsin Eksikliği • Tip-4 Glikojenez • Galaktozemi • Kistik Fibrozis • Porfirialar
▪ İlaç veya Toksinler	
• Alkol • İlaçlar (Metil dopa, Arsenik, Vinil Klorür vb.)	
▪ Venöz Obstruksiyon	
• Budd-Chiari Sendromu • Venooklüziv Hastalık	▪ Otoimmün Hepatit
	▪ Bilier Sirozlar
▪ Kardiovasküler Nedenler	• Primer Bilier Siroz • Sekonder Bilier Siroz • Primer Sklerozan Kolanjit
• Sağ Kalp Yetmezliği • Triküspit Yetmezliği • Konstruktif Perikardit	▪ Kriptojenik Siroz*

*Kriptojenik siroz: Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur. İngiltere’de % 5-10 oranındadır. Laboratuvar olanaklarındaki iyileşmeye bağlı olarak, bu hastaların önemli bir kısmı posthepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (15).

1.1.4. Patogenez

Siroz, ilerleyici fibrozis ve normal karaciğer yapısının, yapısal bakımdan anormal nodüllere dönüşmesiyle karakterize, yaygın bir süreç olarak tanımlanır. Siroz patogenezinde; hepatositlerin ölmesi, ekstrasellüler matriks depolanması ve vasküler reorganizasyon olmak üzere üç temel süreç yer alır.

Bağ dokusu ve ekstrasellüler matriks değişiklikleri, her siroz çeşidinde vardır. Normal karaciğerde, interstisyel kollajenlerde (fibril oluşturan kollajen tipleri I, III, V ve XI) oluşan ekstrasellüler matriks yalnızca karaciğer kapsülünde, portal yollarda ve santral venlerin çevresinde mevcuttur. Hepatositlerde gerçek bir bazal membran yerine, sinusoidal endotel hücreleriyle hepatositler arasındaki boşlukta (Disse aralığı) mevcut olan ve tip IV kollajen ve diğer proteinlerden oluşan ince bir çatı vardır. Oysa sirozda Disse aralığında tip I ve tip III kollajenle diğer ekstrasellüler matriks bileşenleri depolanmıştır (Resim-3).



Resim-3: Karaciğer Fibrozisi (16).

Normal karaciğer hücresinde perisinüsoidal aralık (Disse aralığı), ekstrasellüler matriks bileşenlerinden oluşan ince bir çatı içerir. Karaciğer hücrelerinde ise stellat hücreler, perisinüsoidal aralıkta depolanacak yoğun bir matriks tabakası üretmek üzere aktive olur. Kollajen birikimler endoteldeki fenestrasyonları tıkararak bu hücrelerle kan arasındaki serbest madde alışverişini engeller. Kupffer hücreleri de aktive olarak sitokinler üretir.

Sirozda aşırı miktardaki kollajen öncelikle, disse aralığındaki perisinüsoidal hücrelerde (önceki adıyla ito hücresi) üretilir. Normalde A vitamini depolayan bu hücreler fibrozis gelişmesi sırasında aktive olarak miyofibroblastlara dönüşür. Reaktif oksijen türevlerinin, zedelenen hepatositlerde veya uyarılmış Kupffer hücreleri ve sinüsoidal endotel hücrelerinde üretildiği düşünülen TNF'nin (Tümör Nekrozis Faktör) IL-1 'in (İnterlökin-1) ve lenfotoksinler gibi sitokinlerin bu dönüşümde rol oynadığına inanılmaktadır. Aktive yıldız hücrelerin bizzat kendileri de daha fazla proliferasyonlarına ve kollajen üretilmesine yol açan sitokinler ve kemokinler özellikle Transforme Edici Büyüme Faktörü β (TGF- β) üretir. Kronik karaciğer hastalığının seyri sırasında fibrozis; ekstrasellüler matriks bileşenlerinin sentez edildiği, depolandığı ve rezorbe edildiği, dinamik bir süreçtir. Bu süreçte metalloproteinazlarla bunların inhibitörleri arasındaki denge değişiklikleri rol oynar. Böylece hastalığın geç dönemlerinde bile, hastalık süreci durdurulduğunda ya da ortadan kaldırıldığında belirgin yeniden biçimlenme ve hatta karaciğer fonksiyonunun geri dönüşü (karaciğer regresyonu) mümkündür (16).

Karaciğerde; siroz durumunda yeniden biçimlenmesi olayında, damar zedelenmeleri ve değişiklikleri de önemli rol üstlenir. Portal venlerin, karaciğer arterlerinin ve/veya santral venlerin inflamasyonu ve trombozu parankim bölümlerinin yer yer hipoperfüzyonuna ve sonuç olarak parankim atrofisi ve hiperperfüzyonu üzerinden fazlasıyla rejenerasyona yol açabilir. Sinusoidlerin endotel hücrelerindeki fenestrasyonların kaybıyla portal ven-karaciğer veni ve karaciğer arteri-portal ven arasında damar şantlarının oluşması, karaciğer fonksiyon kusurlarına katkı yapan başlıca değişikliklerdir. Normal sinüsoidlerde plazmayla hepatositler arasında serbest madde alışverişine izin veren fenestrasyonlu endotel hücreleri varken; fenestrasyonların kaybı ve bazal membran oluşumunun artması, ince duvarlı sinüsoidleri yüksek basınçlı, kanın içlerinden daha hızlı aktığı, bu gibi erimiş madde alışverişinin olanaksız olduğu vasküler kanallara dönüştürür. Özellikle albümin, pıhtılaşma faktörleri, lipoproteinler gibi proteinlerin, hepatositlerle plazma membranı arasındaki trafiği, önemli ölçüde aksar. Hepatosit yüzeylerindeki mikrovillusların kaybı, bu hücrelerin transport kapasitesini daha fazla azaltarak, fonksiyonel değişiklikleri sınırlandırır. Az önce sözü edilen damar şantları da karaciğerdeki vasküler basıncı anormalleştirerek, karaciğer disfonksiyonuna ve portal hipertansiyona katkıda bulunur (16).

Fibrozis, organizmanın lezyon alanlarını ekstrasellüler matriks ile sınırlandırmayı hedeflediği ve hemen daima kronik süreçte ortaya çıkan bir doku yanıtıdır (23). Süreç, hasarın en yoğun olduğu alanlardan başlar. Fibrotik içerik, sebepten bağımsız olarak aynıdır; aylar-yıllar içerisinde yerleşir. Sürecin çok hızlı olabildiği iki önemli istisna, veno-oklüzif hastalık ve mekanik bilier obstrüksiyondur. Fibrotik içerik sebepten bağımsız olarak benzer olmakla birlikte, fibrotik yapılanma etyolojiye paralel farklılıklar (postnekrotik, bilier, sentrolobüler, perisinüzoidal/perisellüler) gösterebilir (24). Örneğin; bilier fibroziste portalden portale doğru bir hat oluşmaktadır. Bu yapılaşma karaciğer nodüllerinin etrafını saran ve son evrelere kadar santral ven ile portal alanlar arasındaki bağlantının intact kalmasına olanak tanıyan portal-portal septa oluşmasına yol açmaktadır (17). Bunun aksine kronik viral hepatite bağlı fibroziste portal-santral köprüleşme nekrozuna bağlı olarak portal-santral septa gözlenmektedir (17). Bu son durumda vasküler yapılarla portal alanlar arasındaki bağlantılar bozulduğundan erken portal hipertansiyon belirmektedir (17). Santral-santral fibrozis ise genellikle kronik kalp yetmezliği gibi karaciğer çıkış akımında oluşan problemlere dayanarak meydana

gelir ve santral-santral septalar ile karakterizedir (17). Bunlardan başka, alkolik ve metabolik (NASH) nedenlere bağı olarak oluşan bir fibrozis türü daha vardır ve ECM daha ziyade perisinuzoidal ve periselüler yerleşim gösterir (17,18,19).

Yakın zamana kadar fibrozisin geri-dönüştür bir süreç olduğu düşünülürdü; ancak son yıllarda yapılan araştırmalar sirozun bile geri-dönüştür olabileceği konusunda ipuçları vermiş ve bu gözlemlerin merkezinde stellat hücrelerin apoptozisinin ve artmış metalloproteinaz etkinliğinin bulunduğu fikri ortaya çıkmıştır (20,21,22).

1.1.5. Klinik

Karaciğer sirozu başka nedenlerle yapılan araştırmalar ya da sadece otopsi bulgusu olabileceği gibi, özefagus varis kanaması, asit, sarılık ya da hepatik ensefalopati tablosunda da karşımıza çıkabilir. Karaciğer sirozunda semptom ve bulgular, etyolojik nedenlere özgü olanların dışında büyük çoğunlukla hepatosellüler yetersizliğe ve/veya portal hipertansiyona bağlıdır (25).

1.1.5.1. Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya dış eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans (erkeklerde), kılırlarda azalma ve dağılımında bozukluk, memelerde büyüme (erkek), menstrasyon değişiklikleri (kadın) ve ödem görülebilir (12). Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özefagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliaya bağı olabilir.

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Ancak tanı değeri azdır, çünkü pek çok diğerkronik hastalıkta da ortaya çıkar.

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan (ister hepatosellüler, isterse biliyer obstrüksiyon olsun) olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır.

Bulantı ve kusma: Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır. Daha çok biliyer ve alkolik sebebe bağı siroz olgularında görülür.

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz adele kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetrik özelliktedir. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir.

Kilo kaybı veya kilo artışı: Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi (enfeksiyon gibi) ile daha belirgin hale gelir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir. Ancak az da olsa obezite kilo artışının sebebi olabilir.

Kaşıntı: Kolestatik orjinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında sıktır. Kaşıntı; intermittan, hafif, yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Ateş: Sirozlu hastalarda ateş sık karşılaşılan bir durumdur, genellikle düşük derecelidir ve sürekli, 38-38,5 °C'yi aşmaz. Alkolik sirozda ateş sıklıkla alkolik hepatitle ilişkilidir. Bu durumda ateşin alkolik hepatite mi, yoksa eşlik eden bir enfeksiyona mı bağlı olduğunu belirlemek zordur. İmmun sistemde ve makrofaj fonksiyonundaki defektler nedeniyle sirozda bakteriyel enfeksiyonlar sıktır (27).

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir.

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans non alkolik sirozlulara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır.

1.1.5.2. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede spider anjioma, palmar eritem, tırnak değişiklikleri, çomak parmak, dupuytren kontraktürü, jinekomasti, testiküler atrofi, splenomegali, asit, karın duvarında venöz kollateraller, sarılık, asteriks görülebilir. Sirozlu olgular ayrıca

hepatit C’de kriyoglobulinemi, hemokromatoziste diyabet ve artropati, otoimmün hepatitte hemolitik anemi, troidit gibi ekstrahepatik otoimmün hastalıklar ile de karşımıza çıkabilir. Diyabet, sirozlu hastaların %15-30’unda görülebilmektedir (37).

Splenomegali: Splenomegalinin en sık nedeni siroza bağlı portal hipertansiyondur. İdiopatik portal hipertansiyonlu hastalarda masif büyüyebilir. Sirozda splenomegali sıklığı %36-92 arasında bildirilmiştir (28). Portal hipertansiyona bağlı konjestif splenomegalide dalak kapsülünde kalınlaşma, beyaz pulpada belirgin hiperplazi ve kırmızı pulpanın konjesyonu ile birlikte fibrozis artışı vardır. Portal hipertansiyon veya splenik ven trombozuna bağlı konjestif splenomegalide portal basınç ile dalak boyutu arasındaki korelasyon kötüdür ve bu nedenle dalak boyutundaki artışın tek nedenin pasif konjesyon olmadığı düşünülmektedir (29). Sirozda dalak büyümesinin portal konjesyondan başka diğer nedeni intestinal kaynaklı antijenlerin karaciğer Kuppfer hücrelerine ulaşamaması ve temizlenememesi sonucu dalakta artmış antijenik stimülasyonun lenfoid hiperplaziye yol açmasıdır. Karaciğer hastalığının nedeni de dalak boyutunu etkilemektedir; non-alkolik sirotikler genellikle alkolik sirotiklerden daha büyük dalağa sahiptirler. Ayrıca, alkolik karaciğer hastalarında alkol bırakıldıktan sonra dalak küçülebilmektedir. Splenik dolaşım portal hipertansiyonun idamesinde önemli rol oynayabilir. Splenomegalili portal hipertansif hastalarda splenik kan akımı artmıştır. Ancak portal hipertansiyonun derecesi ile dalak kan akımı arasında net bir ilişki olduğunu söylemek zordur. Dalak kan akımındaki artış, splenik arterde genişleme ve anevrizma oluşumu ile sonuçlanabilir (30). Porto-caval şant sonrası splenik kan akımında daha da artış olabilir. Ancak distal spleno-renal şant sonrası dalak boyutu küçülebilir (1 yıl sonra genellikle %50 küçülür) ve böylece artmış kan akımı bazal seviyelere dönebilir. Bu bilgilerin ışığında dalak büyümesinde üç faktörün rolü olduğu düşünülmektedir:

- 1- Pasif venöz konjesyon
- 2- Splenik kan akımındaki artış
- 3- Artmış antijenik stimülasyon

Sarılık: Sarılık karaciğer fonksiyon bozukluğunun hassas bir göstergesidir. Sarılık ve hiperbilirubinemi karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan parametrelerdendir. Akut hepatitlerde sarılık genellikle geçici olsa da kronik karaciğer hastalığı ve sirozda kötü prognoz göstergesidir. Sirozda sarılık esas olarak karaciğer hücresinin bilirubin ekskrete edememesine bağlıdır. Genellikle hem

direkt hem de indirekt bilirubinin yükseldiği, özellikle de direkt bilirubinin daha yüksek olduğu mikst bir hiperbilirubinemi vardır. Sarılığa idrarda koyulaşma ve bilirubinüri eşlik eder. Bilurubin değerleri sirozun evreleme ve skorlamasında kullanılan başlıca Child ve MELD gibi skorlama sisteminin değişmez başlıca parametreleridir.

Çomak Parmak: Diğer adlarıyla Clubbing, Hipokrat parmağı olarak anılır. Genellikle hafif derecede çomaklanma vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle Primer bilier sirozda (PBS), pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir (Resim-4).



Resim-4: Sirozda Çomak Parmak (31).

Beyaz tırnak: Tırnak yatağında normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lanulası da kaybolabilir (31).

Spider anjioma: En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar, bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür, hatta kaybolabilirler (31). Sirotik hastalar içinde spider anjiomalı hastaların östrojen seviyelerinin daha yüksek, karaciğer fonksiyonlarının daha bozuk olduğu, bu hastaların spider anjioması olmayanlardan daha uzun protrombin zamanına, daha yüksek bilirubin seviyesine

sahip olduğu gösterilmiştir. Spider anjiomalı hastalarda alkolik siroz oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (32).

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır (31).

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasiyada kalınlaşma ve kasılma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Daha çok alkolik sirozlu hastalarda ortaya çıkar ve bu hastalar parmaklarında ağrısız sertleşme, parmakların kıvrılması, tutulan parmaklarda hareket kaybından şikâyet ederler.

Glomerülonefrit: Sirozun HCV hepatitine bağlı olanlarında kriyoglobulinemi ve membrano-proliferatif glomerülonefrit gelişebilir (33).

Peptik ülser: Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır (34).

Kanama ve morarma: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan diş eti, burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir.

Endokrin Bulgular: Sirozda çok çeşitli endokrin anormallikler ortaya çıkmaktadır. Özellikle erkek sirotik hastalarda feminizasyon (jinekomasti, kılılarda dökülme vs.) ve hipogonadizm (testiküler atrofi, fertilitede azalma, libido kaybı, impotans) sıktır. Seks hormonlarıyla ilgili esas anormallikler serum testosteron düzeylerinde azalma, serum östrojen düzeylerinde artma ile ilişkilidir. Bu hormonal değişiklikler karaciğer sirozunun şiddeti ile ilişkilidir. Hiperöstrojenemi erkek siroz hastalarının feminizasyonu ile ilgili olabilir. Ayrıca alkolik karaciğer hastalıklı kişilerde alkolün bizzat kendisi hipogonadizme yol açabilmektedir. Alkoliklerde sıklıkla plazma testosteronunda azalma, seks hormon bağlayan globulinde artış, sonuçta plazma testosteronda azalma vardır. Buna karşın bazı çalışmalarda hipogonadizm gelişmesinde sirozun bizzat kendisinin rolü olduğu, alkol ve etyolojik faktörlerin rolünün olmadığı, sirozun şiddetiyle paralel olarak hipogonadizmin belirgin hale geldiği bildirilmiştir (35).

Glukoz intoleransı: Sirozlu hastaların %80 inde glukoz intoleransı vardır, ama bunların %10-20 si gerçek diabetir ve HCV etyolojili sirozda daha sıktır (36).

1.1.6. Laboratuvar

Hastalığın evresi, etyolojisi ve aktivitesine göre biyokimyasal parametreler farklılık gösterir (39). Siroz bazen laboratuvar bulgularıyla tahmin edilebilir. AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, albumin, protrombin zamanı ve tam kan sayımı parametreleri (özellikle trombosit sayısı) değerli ipuçları verir. AST, ALT'den daha yüksektir. Buna rağmen normal değerler sirozu dışlamaz (38). Alkol dışındaki çoğu kronik hepatit nedeninde AST/ALT oranı 1'den düşüktür. Buna rağmen hastalık siroza gittikçe oran tersine döner (40). Alkalen fosfataz yüksektir fakat bu yükseklik genellikle 2-3 kattan daha azdır. Daha yüksek değerler primer bilier siroz veya primer sklerozan kolanjitte geçerlidir. Gama glutamil transpeptidaz genellikle alkalen fosfataz ile paralel yükselir. Gama glutamil transpeptidaz düzeyleri en fazla alkolik sirozda yükselmektedir. Bunun nedeni alkolün bu mikrozomal enzimi indüklemesi veya gama glutamil transpeptidazın hepatositlerden sızmasıdır. İyi kompanze sirozda bilirubin değerleri normal olabilir. Hastalık ilerledikçe yükselme beklenir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Albumin özellikle karaciğerde sentezlenir ve karaciğerin bu fonksiyonu azaldıkça serum albumini düşer. Bu parametre sirozun evrelendirilmesinde önemli bir kriterdir (41). Karaciğer pıhtılaşma için gerekli birçok proteinin sentezinde de rol alır. Bu anlamda protrombin zamanında uzama, karaciğerin sentez fonksiyonunun bozulma derecesi ile paralellik gösterir. Sirozlu hastalarda hemorajik diyatezin şiddetini protrombin zamanındaki uzamadan daha çok trombositopeninin şiddeti belirlemektedir. Trombositopeni siroza bağlı oluşan splenomegaliye ve bu yüzden ortaya çıkan dalakta trombosit göllenmesine bağlıdır. Genel olarak dalak ne kadar büyük ise trombosit sayısı o kadar düşüktür (42). Viral hepatit serolojik markırlardan etyolojide rol oynaması muhtemel viral etkeni tanımak amacı ile hepatit B, C ve delta virüsüne ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Özel hastalarda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır. Alfa fetoprotein sirozda hafif artabilir. Ancak devamlı bir artış olması, hepatosellüler kanser gelişimi yönünden hekimi uyarmalıdır. Sirozun nadir görülen etyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için serum bakır, serüloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferin saturasyonu, AMA, ANA, Anti-SMA, Anti-LKM1'e bakılmalıdır. Nadiren alfa-1 antitripsin ve anti-karaciğer-böbrek mikrozomal antikorları belirlenmelidir. Son zamanlarda serum hyaluronate seviyesinin ölçülmesi ile sirozun varlığının %90'ın üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (7).

1.1.7. Görüntüleme Yöntemleri

Gerek kronik karaciğer hastalığı tanısında gerekse tanısı konan hastaların takibinde karaciğere yönelik ilk değerlendirme ultrasonografi ile yapılır. Ultrasonografik inceleme pratik, gerçek zamanlı, ucuz ve hasta başında yapılabilen bir işlemdir. En önemli dezavantajları hastalarda kooperasyon güçlüğü, karın içi gaz distansiyonu ve obezitesi olan hastalarda artefaktlara bağlı tanısız zorluklar ve ultrasonografi kullanıcısının deneyim seviyesine bağlı olarak değişkenlik göstermesi şeklinde özetlenebilir (44).

Ultrasonografik olarak normal karaciğer; bağ dokusu ve küçük damarların oluşturduğu, homojen ince lineer eko örneğine sahip bir görünüm verir. Ekojenitesi normal renal korteks ekosuna göre izoeoik veya hafif hipoekoiktir. Dalak ekojenitesinden hafifçe yüksek, pankreas ekojenitesinden hafifçe düşüktür. Karaciğerde transvers seyreden portal venlerin parlak eko veren duvarları bulunur. Hepatik venlerin ekojenik duvarı olmayıp kraniyale doğru çapları artar ve oblik olarak vena kava inferiora açılırlar. Normalde hepatik arter dalları ve intrahepatik safra kanalları görülmezler. Sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında falsiform ligament, kaudat lobun anteriorunda venöz ligament hiperekojen olarak görülür. Karaciğer boyutu için kullanılan ölçüm orta klaviküler hatta sağ lobun kubbesinden alt uca olan longitudinal mesafedir. Gosink bu uzunluğun 15,5 cm'den fazla oluşunun, hastaların %75'inde hepatomegali ile uyumlu olduğunu ortaya koymuştur (44).

Karaciğer kaudat lobunun transvers çapının, sağ lob transvers çapına oranının artması, sol lob medial segmentin küçülmesi, safra kesesi fossasının rölatif genişlemesi gibi morfolojik değişiklikler siroz gelişimi ile paralellik göstermektedir (45,46). Asit ve hipoproteinemisi belirgin olan sirotik hastalarda barsak duvar kalınlığı ve safra kesesi duvar kalınlığı sıklığı normal kişilere göre artmaktadır (47). Sirotik hastalarda safra kesesi taşlarının görülme sıklığı da artar (48). Sirozda görülen ultrasonografik değişiklikler Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3:Karaciğer Sirozunda Ultrasonografi Bulguları

• Boyut değişikliği	• Portal Hipertansiyon Bulguları
• Parankimal eko örneğinde kabalaşma	• Asit • Splenomegali • Varisler • Splenik ven çapında artma • Portal ven çapında artma
• Nodüler Yüzey	
• Rejeneratif ve displastik nodüller	
• Karaciğer hipertofisi ya da atrofisi	

Sirozda fibrotik süreç ilerlerken oluşan vasküler dinamik değişiklikler, RDUS ile renkli ve spektral olarak analiz edilebilir. Portal ven çapının 13 mm'nin üzerinde olması, portal hipertansiyon için %75 sensitivite, %100 spesifiteye sahiptir. Koleterallerin tespit edilmesi, portal hipertansiyon açısından yaklaşık %80 sensitivite taşır (49).

BT ve MR ile intraabdominal damarlar incelenebildiği halde akımın yönü ve hızı hakkında bilgi sahibi olunamadığından portal hipertansiyon tanı ve takibinde sınırlı bir öneme sahiptir. İleri derecede küçülmüş karaciğer, barsak distansiyonu ve bol asit nedeniyle doppler ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda portal venin durumunu, özofagus varislerini ve cerrahi şantları ortaya koymada MR anjiyografi noninvazif bir yöntem olarak önem kazanmaktadır (50).

Karaciğer biyopsisi, siroz tanısını koymada en kesin yöntemdir. Etyolojide rol oynayan etken hakkında bilgi sağlayabilir. Karaciğer biyopsisi, mümkünse hasta hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Biyopsi perkütan, transvenöz ve laparoskopi eşliğinde yapılabilir. Gerektiğinde USG ve tomografi rehberliğinde doku örnekleri alınabilir. Biyopsiden önce kanama, pıhtılaşma, protrombin zaman ve trombosit sayımı yapılmalı, anormallik bulunursa bunlar düzelinceye kadar biyopsi ertelenmelidir (51).

Üst gis endoskopide, özofagus ve midedeki varisler tanınabilir. Hipertansif gastropatinin değerlendirilmesinde kullanılır. Gastrointestinal kanamalı sirozlularda kanama nedeninin araştırılmasında yararlıdır.

Real-time elastografi diğer adıyla fibroscan, hepatik fibroz şiddetinin noninvazif değerlendirilmesi amacıyla umut veren yeni bir tekniktir. Bu inceleme konvansiyonel ultrasonografi probu aracılığıyla ve özel bir kantifikasyon programı kullanılarak dokuda oluşturulan basınç değerlerinin farklılığı ölçümüne dayanmaktadır (52). MR elastografi de benzer amaçlarla geliştirilen bir teknik olup, hepatik fibrozun erken tanısı ve şiddetinin evrelemesinde ve tümoral lezyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. MR elastografinin US elastografiye göre daha geniş karaciğer volümlerinin değerlendirilmesi, obez ve asitli hastalarla da kullanılabilmesi, ayrıca erken fibrozisin tanısında daha hassas olması gibi üstünlükleri vardır (53).

1.1.8. Tanı

Sirozun tanısı karaciğer biyopsisi, klinik, laboratuvar ve/veya görüntüleme yöntemleri ile konur. Biyopsi en kesin tanı yöntemidir (12). Klinikte biyopsi yoksa, klinik tanı; portal hipertansiyon, diğer nedenleri olmadan endoskopi ile saptanmış özefagus varisi, abdominal USG ve fizik muayene ile saptanmış splenomegali, asit, laboratuvar da bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri, bozulmuş pıhtılaşma profili, USG ve/veya Tomografi kriterlerine göre yapılabilir (55,56).

1.1.9. Prognoz

Sirozun prognozu etyoloji, hastalığın şiddeti, komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar gibi çok sayıda faktörden etkilenir. Sirozlu hastaların prognozunu tahmin eden çok sayıda klinik ve laboratuvar verilerini temel alan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların ilk modeli Child sınıflamasıdır (57). Daha sonra bu modifiye edilerek Child-Turcotte-Pugh (CTP) skorlaması oluşturulmuştur. CTP sınıflaması mortalite ile ilişkilidir. 1 yıllık survi oranı CTP A, B ve C de yaklaşık olarak sırasıyla % 100, % 80 ve % 45 dir (58,59).

Tablo-4: Siroz için Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi.

CTP Sınıf A: 5-6 puan; CTP Sınıf B: 7-9 puan; CTP Sınıf C: 10-15 puan

Parametreler	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PTZ'de uzama veya INR	<4 sn veya INR<1,7	4-6 sn veya INR 1,7-2,3	>6 sn veya INR >2,3

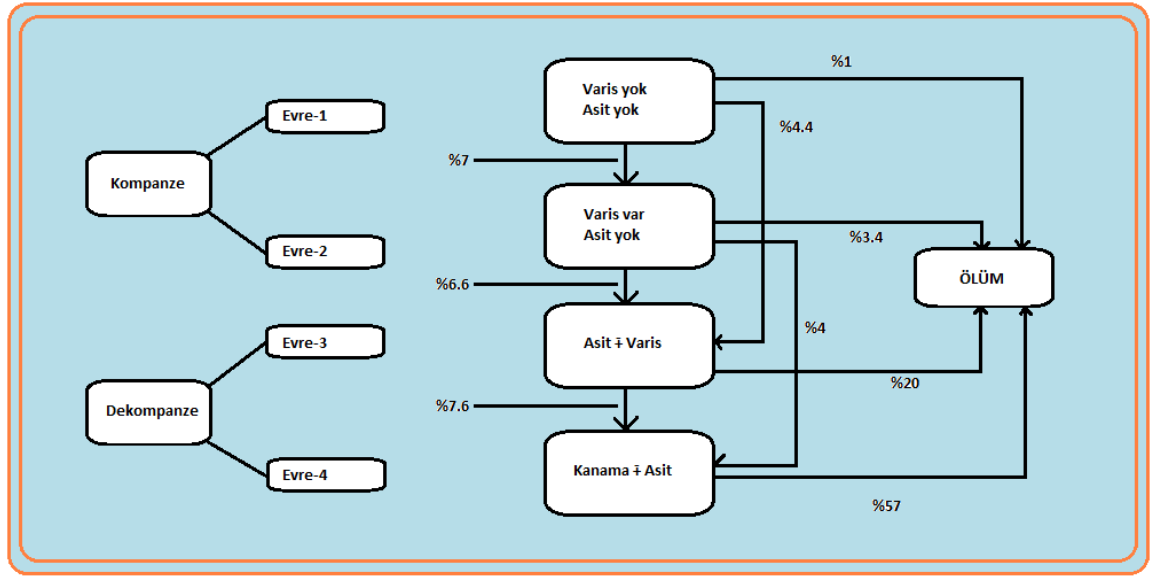
Birleşik Devletler'de 2002 yılından beri karaciğer nakil programları için MELD skorlaması (Model of End-Stage Liver Disease) referans alınmaktadır (60,61). MELD skoruyla ilişkili 3 aylık mortalite istatistikleri için şu ayrıntılar vardır: Skor<10 için mortalite %2,9; skor 10-19 için mortalite %7,7; skor 20-29 için mortalite %23,5; skor 30-39 için mortalite %60 ve skor >40 için mortalite %81.

$$\begin{aligned} \text{MELD skoru} = & 10 \times \{0.957 \log_e(\text{Kreatinin [mg/dL]})\} \\ & + 0.378 \log_e(\text{Bilirubin [mg/dL]}) \\ & + 1.120 \log_e(\text{INR}) + 0.64 \end{aligned}$$

Yakın geçmişte 118 yayının değerlendirilmesinden oluşan ve karaciğer sirozunun doğal seyri ve prognostik belirteçlerinin işlendiği sistematik bir makalede önemli sonuçlara ulaşılmıştır (62). Bu makalede Bovenno IV uzlaşısı konferansında sunulan klinik evreler (63) kullanılarak ilk kez sirozda 1 yıllık sonuç olasılıkları ortaya konmuştur. Ancak tahminlerin tek bir hastane deneyimi ve 1970-1980'li periyodu kapsamaması önemli bir dezavantaj olarak görülmüştür ve bu yüzden genellenemeyeceği açıktır. Diğer sınıflandırmalardan farklı olarak Bovenno IV klinik sınıflamasında siroz hastalarında laboratuvar verilerine dayanmadan geniş bir değerlendirme olanağı elde edilmiştir. Fleming ve arkadaşlarının çok yakın bir tarihte İngiltere'den sundukları toplam 4537 hastadan oluşan ayrıntılı çalışmada yine Bovenno IV evreleme stratejisi kullanılmıştır (64). Çalışma 1987-2002 yılları periyodunu kapsamış olup, siroz Bovenno IV'te bildirildiği şekilde 4 evreye ayrılmıştır. Evre-1: komplike olmayan siroz olup, bunda özefageal varis veya asit yok; Evre-2: varis var ancak kanama veya asit yok; Evre-3: özofageal varisli veya varissiz asit var; Evre-4: asitli veya asitsiz varis kanaması var. Buna göre Evre-1 ve Evre-2 kompanse siroz, Evre-3 ve Evre-4 dekompanse siroz olarak tanımlanmıştır. Siroz etiyojisi ise alkolik, viral hepatit, otoimmün karaciğer hastalığı ve metabolik

karaciğer hastalığı olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada kompanse sirozlularda (yaş ve cinse ayarlı) yıllık dekompanzasyon oranı %11,8 iken tanı yılından itibaren ilk yıl sonunda aynı oran ise dramatik olarak yüksek olup %31 bulunmuştur. İlk yıldan sonra ise yıllık dekompanzasyon oranı %7,3 bulunmuştur (64).

Tablo-5: Sirozda Klinik Evrelere Göre 1 Yıllık Sonuç Olasılıkları (Bovenot-IV Uzlaşısı Bildirisinden) (63).



1.1.10. Komplikasyonlar

Sirozda komplikasyon geliştiğinde dekompanse safhaya geçtiğine karar verilir. Komplikasyon gözlendiği zaman komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite oluşur. Bunların çoğu portal hipertansiyon bağlı olarak meydana gelir. Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızlı ve hemen müdahale edilmezse ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (12). Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar Tablo-6’te gösterilmiştir (12).

Tablo-6: Sirozda Görülen Komplikasyonlar

• Özefagus Varis Kanaması	• Hepatopulmoner Sendrom
• Asit	• Hepatosellüler Karsinom
• Spontan Bakteriyel Peritonit	• Enfeksiyonlar
• Hepatorenal Sendrom	• Hematolojik Bozukluklar
• Hepatik Ensefalopati	• Hepatik Kardiyomiopati

1.1.10.1. Özefagus Varis Kanaması

Özefagus varisleri kompanse sirozların %30, dekompanse sirozluların %60-70'inde gelişmektedir. Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarının %10'undan sorumludur. Gastroözofageal bileşkedeki venler; intrensek, ekstrensek ve v. communicantes olarak adlandırılır. İntrensek venler gastrik kardiyadaki submukozal, subepitelyal pleksusdan başlar ve özefagus boyunca devam eder. Küçük varisler süperfisiyal venöz pleksusdan, büyük varisler ise derin intrensek pleksusdan oluşurlar. Varis kanamaları özefagus alt uçtaki perforan venlerdeki türbülant akım nedeni ile oluşmaktadır. Hepatik ven basınç gradyenti (HVPg) > 12 mmHg, varis çapının geniş olması, endoskopide “red color sign” olması, Child klasifikasyonu (Child C), kronik alkolik karaciğer hastalığında aktif alkol alımı, distal özefagusda lokal değişiklikler, özefagus varis kanamalarında önemli risk faktörleridir (66). HVPg > 20 mmHg olması durumu tekrarlayan kanama açısından önemli bir risk faktörüdür (67). Üst gastrointestinal sistem kanamalarında, kanamanın spontan olarak durma oranı %90 iken bu oran varis kanamalarında %50'dir. Özellikle varis kanamalarında gelişen hipotansiyona ikincil olarak kanamaların spontan durduğu varsayılmaktadır (68). Aktif kanama durduktan sonra takip eden 6 haftalık periyotta tekrar kanama riski oldukça yüksektir. En riskli dönem özellikle ilk 48-72 saatlik periyottur ve ilk 10 gün içinde %50 oranında tekrar kanama görülebilmektedir (69). 60 yaş üstü olmak, kronik böbrek yetersizliği, geniş çaplı varisler, başvuru anında hemoglobin değeri 8 mg/dL altı olarak tanımlanan şiddetli kanama, erken kanama için başlıca risk faktörleridir (69).

Özofagus varisleri endoskopik ve radyolojik olarak saptanabilir de, en doğru yöntem endoskopik olarak saptanmasıdır. Varisler endoskopik olarak ayrıca derecelendirilebilir, kanama ile ilgili ön bulgular saptanabilir. Eğer endoskopi yapılırsa sirozlu hastaların % 60'ında varisler saptanır (70). Varisin boyutu ile portal

basınç arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar çelişkilidir. Bazılarında ilişki saptanırken diğer çalışmalarda ilişki saptanmamıştır (71,72). Portal basınçla varis boyutu arasında ilişki olmamasının nedeni periözefageal venler ile mukoz içindeki venler (varisleri oluşturan) arasında bulunan perforan venlerdeki valvlerin etkisi olabilir. Bu venlerdeki valvler; varisleri oluşturan mukoza içindeki venlere akımı engellemektedir. Valvlerin yetersizliği; varis içine kan akımını arttırarak varisleri büyütürken, valvlerin nispeten sağlam kaldığı hastalarda varislerin büyümesini engelleyebilmektedir.

Tablo-7: Özefagus Varis Sınıflaması

Grade 0	Özefagusta varis yok
Grade 1	Tek kolon halinde varis hava vermekle düzleşiyor
Grade 2	Birden fazla sayıda olan ve birbirlerinden normal mukoza ile ayrılan varisler hava vermekle düzleşmiyor
Grade 3	Çok sayıda kümeler oluşturan varisler hava vermekle düzleşmiyor

Özefagus varis kanamalarında tedavi aşaması üç ana gruba ayrılır:

- a-Primer profilaksi
- b-Akut kanama tedavisi
- c-Sekonder profilaksi

a. Primer Profilaksi: Daha önce hiç kanamamış hastalarda varis kanamasını önlemeye yönelik tedavilerdir. Siroz tanısı alan her hastaya endoskopi yapılmalı ve varislerin durumu tespit edilmelidir. F2 (özefagus lümeninin 1/3'ünden daha az alanı kaplayan kıvrıntılı) ve F3 (özefagus lümeninin 1/3'ünden daha fazla alanı kaplayan) varisler seviyesindeki varisler üzerinde “red sign” olsun ya da olmasın kanama açısından yüksek risklidirler ve mutlaka profilaksiye alınmalıdırlar.

Varis kanaması geçirmiş bir hastanın bir yıl içinde kanama riski %70 iken, hiç kanamamış büyük varisli bir hastada bu oran %20'dir (73). Primer profilaksiste en sık kullanılan ajanlar nonselektif beta-bloker olan propranolol ve nadololdür. Propranolol; portal basıncı %12-16 düzeyinde azaltmakta ve bu etkiyi olguların 1/3'ünde sağlayabilmektedir (74). Portal basıncın bazal değerinin 1/5'i oranında düşmesi, kanamayı engellemek için yeterlidir. Bu etkiyi sağlayıcı doz kişiye göre değişiklik göstermektedir. Tedaviye ortalama 20 mg/gün ile başlanmalı ve üç günde

bir doz arttırılarak, kalp hızının %20-25 oranında azaltılması hedeflenmelidir. Kalp tepe atımı 55/dakika, arter kan basıncı 90 mmHg'nın altına düşürülmemelidir.

b. Akut kanamanın tedavisi: Özefagus varis kanaması medikal bir acildir ve mutlaka hasta yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Gereksiz kan transfüzyonlarından kaçınılmalıdır. Htc %25-30 arasında tutulacak şekilde transfüzyon yapılmalıdır. K vitamini ve taze donmuş plazma (TDP) verilerek koagülasyon düzeltilmelidir. Yüksek miktarlarda TDP verilmesi portal basıncı arttırarak tekrar kanama riskini arttırabilir. Bu nedenle portal basıncı arttırmadan koagülasyonun düzeltilmesinde Faktör VII kullanımının daha etkin olduğu iddia edilmiştir (75,76). Ancak son dönemde yapılan bir çalışmada Faktör VII kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığında varis kanamalarında üstün olmadığı gösterilmiş olup rutin kullanımı tartışmalıdır (77).

Varis kanaması ile gelen hastada sırası ile uygulanacaklar aşağıda sıralanmıştır.

- 1- Hospitalizasyon, hemodinamik stabilizasyon için transfüzyonlar (Hb>8mg/dL) + profilaktik antibiyotik,
- 2- Portal basıncı geçici düşüren ilaçların (vasopressin, glypressin, somatostatin) uygulanması,
- 3- 1 ve 2'deki uygulamalar ile geçici hemodinamik stabilizasyon sağlandığı anda daha kalıcı endoskopik (skleroterapi ve band ligasyonu) yöntemlerin uygulanması,
- 4- Sengstaken-Blakemore tüp uygulanması; endoskopik yöntemlerin yetersiz olması veya bu yöntemlerin olmadığı merkezlerde ilaçlardan hemen sonra geçici stabilizasyon amaçlı uygulamadır.
- 5- Endoskopik yöntemlerin etkili olarak uygulanmasına rağmen (en aşağı 2 seans) durmayan akut kanamalarda shunt yapılmalıdır. Bu noktada iki ayrı shunt tekniği uygulanabilir. Bunlar “cerrahi shunt” veya “TIPS” işlemleridir.

Farmakolojik ajanlar; vazopresin, somatostatin analogları, terlipresin ve nitrogliserindir. Bunlar splanknik alanda vazokonstrüksiyon yaparak portal kan akımını azaltır. Vazopresin miyokard iskemisi, deri ve bağırsak gangreni vb. gibi yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle artık tercih edilmemektedir. Somatostatin ve analogu olan oktreotid sıklıkla kullanılan ajanlardır. Somatostatin 250 µg IV bolusu takiben 250-500 µg/saat, oktreotid ise 100 µg bolusu takiben 50-100 µg/saat infüzyon şeklinde uygulanır. Terlipresin bir vazopresin analogu olup, aktif varis kanamalı

hastada sağkalımı arttırdığı gösterilmiş tek ilaçtır (78). Dört saatte bir 2 mg IV dozunda başlanıp, kanama kontrol altına alındıktan sonra dört saatte bir 1 mg dozunda beş gün devam edilmesi önerilmektedir. Ancak pahalı olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Nitrogliserin ise, splanknik vazokonstrüksiyon yanında sistemik vazodilatasyon da yapmakta olup, genellikle vazopresin ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

Endoskopik tedaviler; skleroterapi ve band ligasyonundan oluşmakta olup, varis kanamasının durdurulmasında oldukça başarılıdır. Skleroterapi ile kanama durdurulduktan sonra haftalık aralarla yapılan dört-beş seansta varisler eradike edilebilmektedir. Ancak disfaji, ülser, stenoz, perforasyon, kanama, sepsis ve portal tromboz gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Band ligasyonunun komplikasyonları daha az olup, varis eradikasyon başarısı da daha yüksektir. Ortalama iki haftalık aralarla üç seansta beş-altı band uygulanmak suretiyle eradikasyon sağlanabilmektedir.

Akut özofagus varis kanamasında her türlü medikal ve endoskopik yöntem denendikten sonra son çare olarak TIPS veya Cerrahi shunt yapılmalıdır.

c. Sekonder Profilaksi:Kanama tekrarını önlemede ve mortaliteyi azaltmada beta-blokerler etkindir (73). Skleroterapinin beta-blokerlere üstün olmadığı gösterilmiştir. Ancak band ligasyonu skleroterapiye ve beta-blokerlere göre daha üstündür (79,80). Bu veriler ışığında optimum sekonder profilaksi tedavisi band ligasyonu + beta-bloker tedavi kombinasyonundan oluşmaktadır (81).

1.1.10.2. Asit

Yunanca torba ya da kese anlamına gelen “askos” kelimesinden türetilmiş olan ve periton boşluğuna patolojik serbest sıvı toplanması olarak tanımlanan asit, özefagus varis kanaması ve hepatik ensefalopatiyle birlikte karaciğer sirozun üç majör komplikasyonundan biri olup; sirozlu hastaların hastaneye başvurdıkları en sık komplikasyondur (82,83,84). Karaciğer sirozunda asit geliştiğinde 1 yıllık survey %85, 5 yıllık survey ise %56 oranında bildirilmiştir (85). Asitli hastaların %85’inden fazlasının etyolojisinde siroz yer almakta; kalanlarını sırasıyla malignite (%10), kalp yetersizliği (%3), tüberküloz (%2), pankreatit (%1) ile diğer nadir nedenler oluşturmaktadır (82,85). Bu nedenle asitli her hasta öncelikle karaciğer sirozu yönünden araştırılmalı; ancak sirozdan şüphelenilse bile başta malignite olmak üzere

olası diğer nedenler de irdelenmelidir. Tablo-8’de asite yönelik ayırıcı tanılar verilmiştir (87).

Tablo-8: Asitin Ayırıcı Tanısı

• <i>Siroz</i>	• <i>Nefrotik sendrom</i>
• <i>Alkolik hepatit</i>	• <i>Tüberküloz peritonit</i>
• <i>Konjestif kalp yetersizliği</i>	• <i>Akut karaciğer yetersizliği</i>
• <i>Malignite</i>	• <i>Budd-Chiari sendromu</i>
• <i>Mikst asit</i>	• <i>Veno-oklüzif hastalık</i>
• <i>Pankreatit</i>	• <i>Miksödem</i>
• <i>Postoperatif lenfatik sızıntı</i>	

Günümüzde asit oluşumu “periferik arteriyel vazodilatasyon” teorisi ile açıklanmaktadır (88). Karaciğer hastalıklarında asit oluşumunda esas olay portal hipertansiyon gelişimidir. Portal hipertansiyon esas olarak intrahepatik rezistans nedeniyle gelişir. Nitrik Oksit (NO) gibi vazodilatatörler ve bunu kompanse etmek için salgılanan vazokonstriktör ajanlar nedeni ile karaciğer sinusoidlerinde endotelial disfonksiyon gelişir. Bunun sonucunda intrasinusoidal/intrahepatik vasküler rezistans artar. Portal hipertansiyon splankik alan ve sistemik dolaşımda da endotelial disfonksiyona neden olur. Bu alanlardaki endotelial disfonksiyon aşırı derecede NO gibi vazodilatatörlerin salgılanmasına neden olur ve arteriyel vazodilatasyona neden olur (89). Görüldüğü gibi portal hipertansiyon geliştikten sonra basıncın artması ile beraber dolaşımdaki NO seviyesi yükselir. Artmış NO seviyesi periferik vazodilatasyona neden olur. Periferik vazodilatasyon ile birlikte karaciğer sirozunda efektif arteriyel kan volümü azalır. Bunu sonucunda serum vazopressin, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sistem gibi vazokonstriktör sistemler aktive olur. Bu değişiklikler su ve tuz tutulumuna neden olarak asit oluşumunu komplike eder (90).

Uluslararası asit kulübü asiti; ciddiyetine göre grade 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırmıştır. Grade 1 (hafif) asit klinik olarak saptanamaz, ultrasonografi ile saptanır. Grade 2 (orta) asit fizik muayene ile saptanabilen hafif abdominal distansiyon, Grade 3 (ciddi) asit ise belirgin, abdominal distansiyon ve distandü asit olarak tanımlanır (100). Asitin araştırılmasına yönelik olarak ilk yapılacak inceleme

yöntemi fizik muayenedir. Asit, peritoneal boşlukta 25 ml'den fazla sıvı varlığı olarak tanımlanmakta; ancak fizik muayeneyle asiti saptayabilmek için periton boşluğunda en az 1500 ml kadar sıvı bulunması gerekmektedir. Fizik muayenede karında perküsyonla açıklığı yukarı bakan ve pozisyonla yer değiştiren matite saptanmaktadır. Asit tanısında perküsyonla yer değiştiren matitenin duyarlılığının %83, özgülüğünün ise %56 olduğu bildirilmektedir (108). Eğer perküsyonla asit tespit edilemiyorsa hastada %10'dan daha az bir olasılıkla asit mevcuttur (108). Diğer yandan obez hastalarda fizik muayene ile tatminkâr bir bilgi elde edilemeyebilmektedir. Bu nedenle tereddüt edilen olguların yanı sıra asit düşünülen ya da saptanan tüm olgularda en kolay ve pratik yöntem olarak ultrasonografiye başvurulmalıdır. USG ile 100 ml'ye kadar olan karın içi sıvılar saptanabilmektedir (86). Bir hastada asit saptanması durumunda, düşünülen tanı ne olursa olsun, temel ilke parasentez ile alınan sıvının incelenmesidir. Ayırıcı tanıda yapılan hataların en önemli nedeni bu incelemenin ihmal edilmesidir. Tanısı bilinen hastalarda ise genel durumda izah edilemeyen bir bozulma olduğunda, farklı bir tanı olasılığı düşünüldüğünde veya herhangi bir klinik sorunu nedeniyle hastaneye yatırıldığında bu incelemenin tekrarlanması uygundur. Asitin analizinde kullanılan geleneksel yöntem eksuda-transüda ayrımıdır. Bu geleneksel ayırmada siroza bağlı asit transüda özelliği ile tanımlanır, ancak bu ayırımın klinik tanıda bazı karışıklıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle eksuda-transüda ayrımı yerine serum-asitalbumin gradientinin kullanılması daha doğrudur (91). Serum-Asit Albümin Gradienti (SAAG): Asit sıvısının niteliğini ve portal hipertansiyona bağlı olup olmadığını, total protein miktarından çok, daha duyarlı olarak yansıtmakta olup, sirotik asitlerin belirlenmesindeki tanısal doğruluğu % 95 civarındadır. Bu gradient onkotik ve hidrostatik basınç arasındaki dengeyi yansıtır. Portal hipertansiyonda, portal yatak ve asit sıvısı arasındaki hidrostatik basınç farkı artar. SAAG>1,1 g/dl olması yaklaşık %97 doğrulukla portal hipertansiyon ile uyumludur (87,90). Asitin serum-asit albümin gradientine göre etyolojik ayrımı Tablo-9'de gösterilmiştir (86,92,93).

Tablo-9: Asitin Serum-Asit Albümin Gradientine Göre Etiyolojik Ayırımı

<i>Serum-Asit Albumin Gradienti</i>	
<i>≥1.1</i>	<i><1.1</i>
• Siroz • Budd-Chiari sendromu • Venoz-oklüzyon hastalığı • Alkolik hepatit • Konjestif kalp yetersizliği	• Enfeksiyon • Nefrotik sendrom • Malignite • Pankreatit

Asit sıvısı polimorfonükleer lökosit hücre sayısı 250/mm³ ya da daha fazla ise klasik kültür metotlarıyla pozitif sonuç elde etme oranı sadece %50 civarında iken, ekimin hasta başında kanlı besiyerine yapılması durumunda %80'e kadar artmaktadır (94,95,96). Spontan ile sekonder bakteriyel peritonitin ayırımında asit sıvısında total protein, laktat dehidrogenaz ile glukoz tayini faydalı bulunmaktadır (97). Yine bağırsak perforasyonunu durumunda asit sıvısında karsino-embriyjenik-antijen 5 ng/ml'den; alkalen fosfataz ise 240 U/L'den fazla bulunmaktadır (98). Asit sıvısı sitolojisi peritoneal karsinomatozis düşünüldüğünde yapılmalıdır. Peritoneal karsinomatozisli hastalarda primer odak olarak genellikle meme, kolon, mide ya da pankreas kanseri saptanmaktadır (99).

Asit tedavisinde amaç asit kontrolü, dispne ve karın ağrısı gibi asit ile ilişkili semptomların rahatlatılması, asit ile ilişkili SAI ve HRS gibi komplikasyonların önlenmesidir (101). Asit tedavisinde öncelikle etiyolojik nedene yönelik tedbirler alınmalıdır. Alkol nedenli olgularda tüm alkole bağlı hastalıklarda olduğu üzere alkolün kesilmesi esastır (102).

2000 mg/gün veya 88 mmol/gün sodyum kısıtlaması önerilen uyumu kolay ve başarı sağlayan bir tedavi seçeneğidir (90). Tuz kısıtlaması tek başına uygulandığında ancak %10 oranında başarı sağlar (87).

Siroza bağlı asitli hastalarda ilk tedavi yaklaşımı sodyum kısıtlamasının yanı sıra diüretik tedavisi (oral spironolakton ve furosemid) şeklindedir (87,104,105). Bu tedaviye yanıt veren hastalarda, parasentez yerine öncelikle bu yaklaşım tercih edilmelidir. Diüretik tedavide başlangıç doz klasik olarak 100 mg/gün spironolakton ve 40 mg/gün furosemid şeklindedir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda, maksimal 400 mg/gün spironolakton ve 160 mg/gün furosemid şeklinde olmak üzere, doz artırılabilir (87,104,105). Jinekomasti gelişen hastalarda spironolakton

alternatifi olarak amilorid (10-40mg/gün) kullanılmaktadır; ancak bu ajan, spironolaktona göre daha pahalı ve daha az etkili bulunmaktadır (103).

Diüretik tedaviye rağmen yeterli yanıt alınamayan hastalarda, takiben geniş volümlü parasentez uygun görülmektedir. Böylesi dirençli asitli hastalarda 5 L'lik tek parasentez, herhangi bir volüm genişleticiye ihtiyaç duyulmaksızın emin bir şekilde uygulanabilmektedir (106). Daha büyük volümlü parasentez uygulaması ise, intravenöz albümin perfüzyonuyla yapılabilmektedir. Çünkü geniş volümlü parasentez, diüretik tedaviye kıyasla çok daha hızlı bir şekilde sıvı uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (104,106,107).

Yüksek doz diüretik tedavisine (400 mg sipirinolakton ve 160 mg furosemid) yanıtı olmayan asit veya geniş volümlü parasentez sonrası erken tekrarlayan asit, refrakter asit olarak tanımlanmaktadır. Serum potasyum düzeyi 6.0 mmol/L'ün üstü, kreatinin > 2 mg/dL, Na < 120 mmol/L, klinik olarak ensefalopati gibi komplikasyonlara neden olacak dozda diüretik tedavisi ve diyet tedavisine rağmen minimal kilo kaybı ve idrar Na'unun 78 mmol/L altında olması diüretik tedavi yetersizliği olarak adlandırılır. Sirotik asitlerin yaklaşık %10'u standart medikal tedaviye refrakterdir (87,90). Medikal tedaviye refrakter sirotik asit tedavisinde, ardışık geniş volümlü parasentez, karaciğer transplantasyonu, TİPS veya peritonevenöz şant tedavisi seçenekleri yer alır. TİPS; refrakter asit tedavisinde geniş volümlü paracenteze göre daha etkindir, ancak hepatik ensefalopati riskini artırır. TİPS yapılan hastalarda survey avantajı yoktur. TİPS yapılan hastalarda stent tıkanmaları veya stent yer değiştirmeleri sorun oluşturabilir (87).

1.1.10.3. Spontan Asit Enfeksiyonları

Genel anlamda, karın içinde cerrahi olarak tedavi edilebilir bir enfeksiyon odağının yokluğunda meydana gelen asitin enfeksiyonuna, spontan asit enfeksiyonu (SAİ) denir (110). Spontan asit enfeksiyonları; spontan bakteriyel peritonit (SBP), kültür negatif nötroitik asit (KNA) ve monomikrobiyal non-nötroitik bakterasit (MNB) olarak adlandırılan üç farklı klinik form şeklinde tanımlanmıştır (109). Grubun prototipini oluşturan spontan bakteriyel peritonit'te asidik sıvı kültürü pozitif ve asidik PMNL sayısı 250 hücre/mm³ ten daha yüksektir. Kültür monomikrobiyaldir. Kültür negatif nötroitik asitte asidik PMNL sayısı 250 hücre/mm³ ten yüksek fakat asidik sıvı kültürü negatiftir. Monomikrobiyal

nonnötrositik bakterasitte asidik sıvı kültürü pozitif, fakat asidik PMNL sayısı 250 hücre/mm³‘ ten daha düşüktür (Tablo-10).

Tablo-10:Spontan Asit İnfeksiyonlarında Ayırıcı Tanısı

	SBP	KNNA	MNB
PMNL sayısı	>250 hücre/mm ³	> 250 hücre/mm ³	< 250 hücre/mm ³
Kültür	Pozitif	Negatif	Pozitif

Spontan asit infeksiyonları, dekompanse karaciğer sirozlu, fulminan karaciğer yetmezlikli ve nefrotik sendromlu vakalarda meydana gelir. SAI’nin sıklıkla meydana geldiği tabloların ortak özelliği, asit total proteinin düşük olmasıdır (111). Asitin opsonik aktivitesi (endojen antimikrobik aktivite), asitin C3 kompleman düzeyi ile doğru orantılıdır. Karaciğer hastalığında C3 kompleman sentezi bozulur ve sonuçta asitin opsonik aktivitesi azalır (112,113). Opsonik aktivitenin aynı zamanda asit total proteini ile de paralellik gösterdiği, protein 1 gr/dL’nin altında olduğu durumlarda endojen antimikrobik aktivitenin kaybolduğu bildirilmiştir (114). Barsak orijinli Gram-negatif organizmalar sirozdaki enfeksiyonun en sık nedenleri arasındadır. Bu, muhtemelen artmış bakteriyel translokasyonla ilişkilidir. Bakteriyel translokasyon bakteri ve bakteri ürünlerinin barsak lümeninden mezenterik lenf nodlarına veya ekstraintestinal alanlara migrasyonudur (115). Translokasyon ancak bakteri sayısı yüksek (1 gram feçeste > 10⁸ mikroorganizma) olursa gerçekleşmektedir (116). Bakteriyel translokasyon, intestinal florada ve portal hipertansiyondaki değişiklik ve lokal veya sistemik immün defans mekanizmalarındaki bozulmayla ilişkilidir. Bu anormalliklere ilerlemiş sirozlularda rastlanmaktadır. İnce barsak motilisindeki bozulma ve intraluminal safra tuzlarının konsantrasyonundaki azalma aerobik Gram-negatif bakteri florasında aşırı çoğalmaya neden olmaktadır (117,118). Bu mikrobial türler anaeroblardan daha kolay transloke olmaktadır. Özellikle Escherichia coli suşlarının intestinal mukozaya adhezyon kabiliyetleri yüksektir ve konak defansına oldukça dirençlidirler (119). Ayrıca intestinal mukozada intersellüler mesafelerde artış, ödem, vasküler konjesyon ve inflamasyon gibi yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu yapısal anormallikler permabilitedeki artışı güçlendirmektedir. Mezenterik lenf nodlarına ulaşan mikroorganizmalar lenfatik sistem yoluyla kana karışırlar. Sirozlulardaki

doğal ve kazanılmış immunitedeki bozulma ve malnütrisyon bu süreci hızlandırmaktadır (120).

Spontan asit infeksiyonunun; barsak dışı bakteri kaynakları arasında, solunum ve üriner sistem ile birlikte fokal dış infeksiyonları başta gelir. Özofagus varis skleroterapisine bağlı bakteriyemi ve bunu izleyen SAI'nin yanı sıra, rahim içi araç kullanan ve servikal gonoreesi olan kadınlarda da tuba uterina yolu ile yayılmaya bağlı SAI vakaları bildirilmiştir (121). Parasentez, SAI'ye yol açmaz. Eğer parasentez sırasında barsak delinmesi meydana gelmiş ise, sekonder bakteriyel peritonit gelişir. Sonuç olarak, SAI riskini arttıran faktörler ciddi karaciğer hastalığı (Child C), düşük asit total proteini (<1.5 gr/dL, özellikle <1 gr/dL), gastrointestinal kanama, idrar ve solunum yolu infeksiyonları, intestinal bakteriyel aşırı gelişim, önceden geçirilen SAI atağı, iyatrojenik faktörler (idrar yoluna veya damar içine yerleştirilen kateterler) olarak sayılabilir.

SAI, genellikle büyük volümlü asitlerde gözlenmekte; ancak klinik olarak saptanamayan asitlerde bile ortaya çıkabilmektedir. Ancak asit yokluğunda SAI pek olası değildir (104,122). SAI'li hastaların büyük çoğunluğunda ağır hepatik disfonksiyon mevcut olup, %96'sının Child-Pugh sınıflamasına göre B ya da C evresinde olduğu gözlenmektedir (123). Hastalar genellikle semptomatik olup, en sık görülenler ateş (%50-75), karın ağrısı (%27-72), titreme (%16-29), bulantı ve kusma (%8-21) şeklinde değişik oranlarda bildirilmektedir (97,125,126,127,). SAI'li olguların üçte birinde böbrek fonksiyonlarında azalma; yarısında ise çeşitli derecelerde mental değişiklikler gözlenebilmektedir (97,128). Diğer yandan hastaların %13 kadarı, tamamen asemptomatik olabilmektedir (97). Fizik muayenede hastaların %30-40'ında abdominal hassasiyet saptanmasına karşın, asit varlığı nedeniyle, "rebound" bulgusu pek saptanamamaktadır (104,122,124,97).

Asit sıvısı enfeksiyonu düşünülen her olguda tanısal abdominal parasentez yapılmalı; asit sıvısı ve hücre sayımı, total protein, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH), Gram boyası ve kültür yönünden incelenmelidir (104,122,129).

SAI tedavisine, teşhis konulduktan hemen sonra, asit kültürünün sonucu beklenmeden başlanılmalıdır. Bu nedenle tedavi ampiriktir. Seçilen antibiyotiğin, hem SAI etyolojisinde rol oynayabilecek bakterilerin büyük çoğunluğuna karşı etkili olması, hem de çok az yan etkiye sahip olması gerekmektedir. Geçmişte, SAI tedavisinde en çok kullanılan rejim, beta-laktam (ampisilin veya birinci kuşak sefalosporin) ve aminoglikozid (gentamisin, tobramisin) gruplarından birer

antibiyotiği kombine etmek şeklinde idi. Fakat 1985 yılında yayımlanan bir raporda ampisilin ve tobramisin kombinasyonu ile %56; bir 3. Kuşak sefalosporin olan sefotaksim ile %85 kür sağlandığı rapor edildikten sonra, tedavide önemli değişiklikler yapıldı. Bunun sonucunda; 3. Kuşak sefalosporinler birinci sıra ilaçlar olarak kullanılmaya başlandı. Tedavideki bu değişimin yararı sadece etkinlikteki artışla sınırlı kalmadı. Nefrotoksisite ve süperenfeksiyon ihtimali de azaldı. Sefotaksim, SAI'li hastalarda en yoğun çalışılan antibiyotiktir, etken patojenlerin çoğuna etkili ve asidik sıvı konsantrasyonu yüksektir. Olguların %77-98'inde enfeksiyonu eradike edebilmektedir (130). Genel kabul gören görüş; primer profilaksi yüksek risk taşıyan, düşük asit-albumin değeri (<1gr), peritonovenöz şanlı olgular, varis kanaması geçirenler ya da immunosupressif tedavi alanlara önerilir (87). Sekonder profilaksi ise antibiyotik direncini, C.difficile sıklığını artıracığı söylene de birkez SAI geçiren her olguya önerilmektedir. Norfloksasinin tek doz kullanımı ile SAI rekürrensi %70'lerden %20'lere düşmüştür (131).

1.1.10.4. Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom (HRS), akut veya kronik ağır karaciğer hastalığında klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği gelişmesidir. İlerlemiş karaciğer hastalığı ve sirozda, böbrek fonksiyonlarında çeşitli nedenlere bağlı etkilenme olabildiği uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu nedenlerin başında prerenal azotemi, akut tübüler nekroz, obstrüktif üropati ve kullanılan ilaçların nefrotoksik etkileri gelmektedir. HRS'de temel bulgu böbreğin tübüler fonksiyonlarında etkilenme olmaksızın renal vasküler yatakta vazokonstriksiyon ve buna bağlı renal perfüzyonunun azalmasıdır. HRS'de böbrek yetmezliği fonksiyonel özelliktedir. Çünkü HRS'li hastalarda karaciğer yetmezliğinin tedavisi veya karaciğer transplantasyonu yapıldığında böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaktadır. Yine HRS'li hastaların böbreği bir baksa kişiye nakledildiğinde normal fonksiyon göstermektedir (132,133).

Sirozlu olgularda yıllık gelişme insidansı %8-40'dir. MELD skoru ile doğru orantılı olarak gelişme riski artar. Asit varlığında MELD skoru ortalama 10 ise HRS gelişme riski 1 yılda %8, 5 yılda %11 iken, MELD skoru 18 olduğunda olguların %40'ında 1 yıl içinde HRS gelişir. HRS gelişme riski diüretiklere rezistan asit, ciddi hiponatremi, koagulopati ve MELD skoru 18'in üzerinde olanlarda yüksektir (134).

Sepsis, varis kanaması, şok, şiddetli alkolik hepatit, nefrotoksik ilaçların kullanımı HRS riskini artırır (135,136).

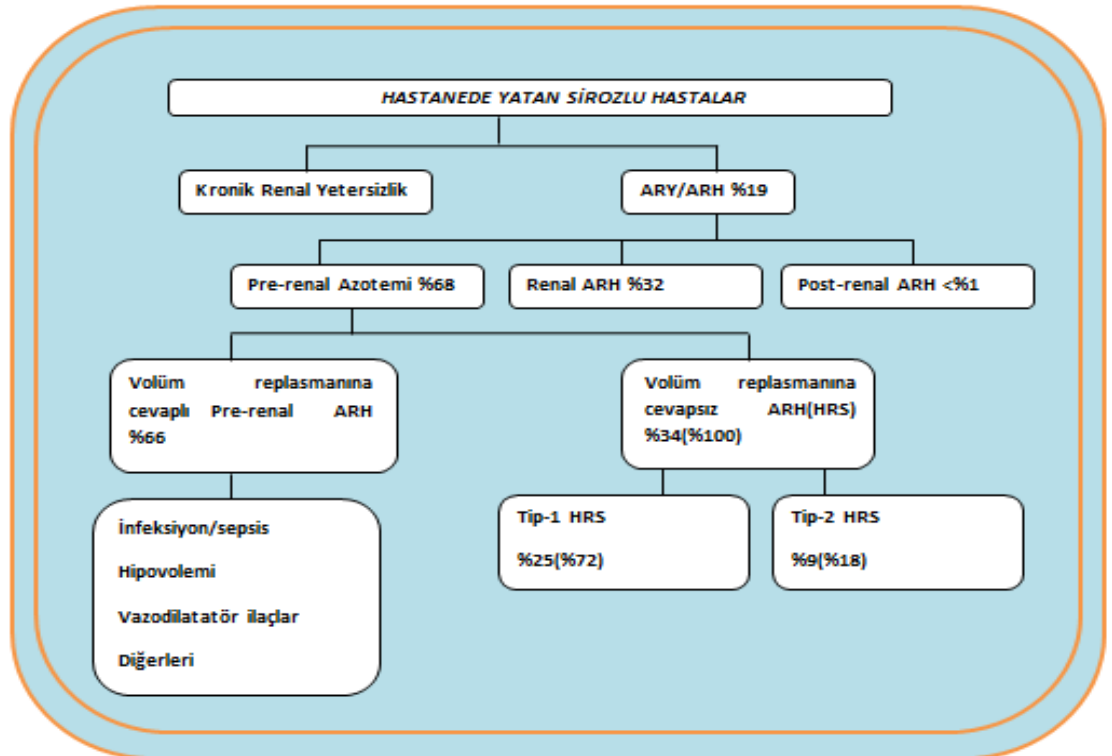
Hepatorenal sendromun iki farklı tipi tanımlanmıştır (137).

Tip I: Hızla gelişen bir renal fonksiyon bozukluğu olup, başlangıçtaki kreatinin değerinin iki kat artarak 2,5 mg/dL üzerine çıkması veya başlangıçtaki kreatinin klirensinin iki hafta içerisinde % 50 veya daha fazla azalarak 20 mL / dakika'nın altına inmesidir.

Tip II: Serum kreatinin değerinin >1,5 mg/dL olması ve Tip I HRS kriterleri bulunmaması.

Sirozlu hastalarda akut renal hasar (ARH) sıktır. Değişik çalışmalardan toplam 1544 hastanın analizine göre hastaneye yatırılan sirozlu hastaların yaklaşık %20'sinde ARH ve %1'inde de kronik renal yetersizlik söz konusudur. ARH hastaların üçte ikisinde pre-renal, üçte biri ise renal (intrinsik) ARH şeklindedir. Obstrüktif üropati ise son derece seyrek (<%1). Tablo-11'da sirozlu hastalarda ARH ve alt gruplarının sıklığı görülmektedir (138).

Tablo-11: Değişik Çalışmalardan Alınan Rakamlara Göre Hastanede Yatan Sirozlu Hastalarda ARH ve Alt Tiplerinin Görülme Sıklığı (138).



Sirozlu hastalarda gelişen böbrek yetmezliğinin dolaşımsal fonksiyondaki bozulma ile ilişkili portal hipertansiyonun tetiklediği splanknik dolaşımdaki primer arteriyel vazodilatasyon sonucu sistemik vasküler dirençteki azalma ile olduğu yönünde önemli kanıtlar mevcuttur (139). Bu arteriyel vazodilatasyonun nedeni başlıca splanknik dolaşımda özellikle nitrik oksit, karbon monoksit ve endojen kannabinoidler gibi vazodilatatör faktörlerin artmış üretim veya aktivitesidir (139). Özetle, renal perfuzyon dekompanse sirozun erken evresinde renal vazodilatatör faktörlerin (başlıca prostaglandinler) artmış sentezi nedeniyle korunurken, geç dönemde vazokonstriktör sistemlerin maksimum aktivasyonu, renal vazodilatör faktörlerin azalmış üretimi veya her ikisi sonucunda hepatorenal sendrom gelişir (140). Vazokonstriktör sistemlerin aktivasyonu böbrekler dışında kollar, bacaklar ve beyin gibi bazı vasküler yataklarda da vazokonstriksiyona neden olur. Splanknik alan ise vazodilatörlerin artmış lokal üretimleri nedeniyle vazokonstriktörlerin etkisinden korunur.

Uluslararası asit kulübü (The International Ascites Club) 1996 yılında HRS tanımlaması için gereken kriterleri belirlemiştir (141). Spesifik olarak tanı koydurucu bir test bulunmadığından, HRS tanısı birkaç diagnostik testin bir arada yapılması ile konur. Hastada tanı için majör kriterlerin hepsinin bulunması gereklidir, ilave kriterler tanıyı destekler. HRS tanı kriterlerinde düşük GFR'nin gösterilmesi ve sirozlu hastalarda da mevcut olabilen diğer böbrek yetmezliği nedenlerinin dışlanması amaçlanmıştır. Erişkin hastalara göre belirlenen bu kriterler:

1. Majör kriterler

- GFR düşüklüğü (Serum kreatinin 1.5 mg/dL üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/dk'ın altında),
- Şok bulgularının, altta yatan bakteriyel enfeksiyonun, sıvı kaybının ve nefrotoksik tedavi kullanımının olmaması,
- Diüretik tedavinin sonlandırılmasından veya plazma volüm desteğinden (1.5 L) sonra renal fonksiyonlarda düzelme olmaması (Serum kreatinin 1.5 mg/dl üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/dk'ın altında devam etmesi),
- Proteinürinin 500 mg/gün altında olması ve ultrasonografide obstrüktif veya renal parankimal hastalık bulgusunun olmamasıdır.

2. İlave Kriterler

- İdrar volümü 500 ml/günün altında olması,
- İdrar sodyumunun 10 mEq/L altında olması,

- İdrar osmolalitesinin plasma osmolalitesinden fazla olması,
- İdrar sedimentinin büyük büyütmesinde her sahada 50'den az eritrosit olması,
- Serum sodyum konsantrasyonunun 130 mEq/L'nin altında olmasıdır.

HRS tedavisinde en uygun yaklaşım vazopressin analogları (terlipressin, ornipressin ve vazopressin), somatostatin analogları (oktreotid), ve alfa-adrenerjik analoglar (midodrin ve norepinefrin) gibi çeşitli vazokonstriktörler çalışılmıştır. Terlipressin gibi vazopressin analoglarının hepatorenal sendromu olan hastaların %40-50'sinde efektif olduğu ve ilk tedavi olarak düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (142,143). Terlipressin özellikle splanknik yatakta potent vazokonstriktör etki ile efektif kan volümünü artırarak renal perfüzyonu iyileştirir. Terlipressin için 5-15 gün süresince intravenöz 4-6 saat ara ile 0,5-1 mg ile başlanarak serum kreatinini 1-1,2 mg/dl'ye (88-106 µmol/l) düşene kadar 2 mg'a çıkılması önerilmektedir. Norepinefrin (0,5-3 mg/saat sürekli intravenöz infüzyon) ve Midodrin (oral 3x7,5 mg/gün ile başlanarak 3x12,5 mg'a çıkılabilir; birlikte oktreotid subkutan 3x100-200 µg/gün kullanılabilir) gibi diğer vazokonstriktörlerin de etkili olduğu belirtilmekle beraber genel kullanım önerisi yapmak için veri azdır (144,145). Vazokonstriktör tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu tip 1 HRS'li hastalarda yapılmışken tip 2 için bilgi kısıtlıdır. Çoğu çalışmada vazokonstriktör ilaçlar ile birlikte intravenöz albümin (1. gün 1 g albümin/kg, sonrasında 20-40 g/gün) de uygulanmaktadır. HRS olan hastalarda albüminin farmakolojik tedavinin bir parçası olması gerektiği belirtilmektedir (146). Kombine albümin/terlipressin tedavisine hastaların %40-60'ı yanıt vermektedir (146).

Sirozdaki dolaşımsal fonksiyon bozukluğunun ilk bulgusu portal hipertansiyon olduğundan, portokaval anastomoz ile portal basıncın azaltılması HRS'nin tedavisi için akılcı bir yaklaşımdır. Portokaval şant toperasyonu sonrasında HRS'nin düzeldiği gösterilmiştir (147,148). Ancak, portokaval şant gibi büyük cerrahi işlemlerin HRS'li hastalardaki uygulanabilmesi azdır. Bu nedenle HRS'yi portal basıncı düşürerek tedavi etmek amacıyla transjuguler intrahepatik portokaval şant uygulaması başlanmış olup oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (149,150).

Renal fonksiyonlara yönelik hemodiyaliz ve hemofiltrasyon gibi uygulamaların HRS tedavisinde yeri yoktur.

Hepatorenal sendrom ileri karaciğer hastalığının fonksiyonel bir bozukluğu olduğu için karaciğer transplantasyonu HRS'li hastalarda ideal tedavidir. Bu sayede hem hastalıklı karaciğerin hem de beraberindeki renal fonksiyon bozukluğunun

tedavisi yapılmış olur. HRS artmış morbidite ve erken mortalite ile beraberdir (151). 2002 yılından sonra kullanıma giren MELD skorlama sistemi sayesinde siroz ve renal disfonksiyonu olan karaciğer transplant adaylarına öncelik tanınmaktadır. Yüksek MELD skoru olan hastalara daha önce karaciğer transplantasyonu yapılmasının sonuçlara etkisi değerlendirildiğinde, sağkalım oranlarının skorlama öncesi dönemle benzer olduğu, transplantasyon sonrası akut ve kronik disfonksiyon insidansında artış olmadığı belirtilmektedir (139). Diğer yandan, MELD skorlama sistemi ile birlikte kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu sayısı artmıştır. Teorik olarak kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu sadece irreversible böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanmalıdır. Kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu endikasyonları ise sirozu olan son dönem böbrek yetmezliği hastasında semptomatik portal hipertansiyon ve hepatik ven kama (wedge) basınç gradientinin >10 mmHg olması, akut böbrek yetmezliği veya hepatorenal sendrom varlığında serum kreatininin >2 mg/dL olması, >8 hafta diyaliz uygulanması ve karaciğer yetmezliği ve glomerül filtrasyon hızının <30 ml/dk veya renal biyopside >%30 glomerüloskleroz veya fibroz olan kronik böbrek yetmezliği olarak belirlenmiştir (152).

1.1.10.5. Hepatik Ensafalopati

HE akut, subakut veya kronik karaciğer yetmezliği sonucu gelişen, portosistemik kolleterallerin de katkıda bulunduğu nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, reversibl bir metabolik bir ensefalopatidir (12). Siroz zemininde gelişen HE'de gastrointestinal kanama, enfeksiyonlar, aşırı diüretik ya da sedatif ilaç kullanımı, elektrolit bozuklukları gibi presipite edici faktörler sıklıkla vardır. Bazen HE kronik karaciğer hastalığı zeminde akut alevlenme sonucu da gelişebilir (153). HE terminolojisindeki karmaşa 1998 yılında Viyana'da gerçekleştirilen XI. Dünya Gastroenteroloji Kongresinde alınan kararlar ile ortadan kalkmış ve tek bir terminoloji ve sınıflama kullanılmaya başlanmıştır (Tablo-12)(154).

Tablo-12: HE için Önerilen Terminoloji

<i>HE Tipi</i>	<i>Terminoloji</i>	<i>Alt Grup</i>	<i>Alt Bölüm</i>
A	Akut karaciğer yetersizliğine bağlı HE		
B	Hepatosellüler hasar olmaksızın portosistemik by-pass'a bağlı HE		
C	Siroz ve portal hipertansiyon veya sistemik şantlara bağlı HE	Epizodik HE	Presipite edilen Spontan Tekrarlayan
		Persistan HE	Hafif Ağır Tedavi bağımlı
		Minimal HE	

Epizodik HE (spontan veya presipite edilen) terimi siroz hastalarında klinik olarak bariz nöropsikiyatrik semptomların gelişimini tanımlar. Persistan HE terimi sosyal ve mesleki yaşamı negatif etkileyen kognitif bozukluklar ve persistan nonkognitif anormallikleri (ekstrapiramidal değişiklikler veya uyku bozuklukları) tanımlar (154).

Amonyak patogeneizde en iyi tanımlanmış nörotoksindir. Gastrointestinal sistem (GİS) amonyağın başlıca kaynağı olup portal ven yoluyla dolaşıma katılır. Amonyak, enterositlerce glutaminden ve alınan protein, salınan üre gibi azot kaynaklarının kolonik bakterilerce katabolizması ile üretilir. Amonyagın diğer bir kaynağında midedeki helicobacter pylori tarafından ürenin sindirilmesi sonucu olabilir, ancak H. pylori'nin HE'deki etkisi net değildir. Sağlam karaciğer portal vendeki amonyağın hemen hepsini glutamine çevirerek temizler ve sistemik dolaşıma girmesini engeller. Ancak glutamin mitokondride glutamat ve amonyağa metabolize olur ve glutaminden kaynaklanan amonyak mitokondri fonksiyonlarına engel olarak astrosit disfonksiyonuna yol açar (155). HE'de amonyağın rolü konusunda kuşku yoktur. Ancak amonyak düzeyi ile HE şiddeti arasında korelasyon yoktur. Bu durum, HE'de amonyaktan başka faktörlerin de rolü olduğunu göstermektedir. Minimal HE'de amonyaktan çok inflamasyon parametreleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak inflamasyonu olanlarda oral aminoasit verilerek kan amonyak seviyesi yükseltildiğinde HE oluşturulabilmektedir. Eğer inflamasyon yok ise sadece amonyak seviyesi yükseltilerek HE oluşmamaktadır (156). Astrositlerdeki şişme HE gelişimi için anahtar durum olabilir. Hücre büyüklüğündeki bu

değişiklikler çeşitli temel hücre fonksiyonlarına engel olur ve beyin ödeme yol açar. Glutamin yalnızca ozmolar bir madde değildir. Astrositlerde yeni sentezlenen glutaminin çoğu histidine duyarlı glutamin taşıyıcısıyla sitoplâzmadan mitokondri içine taşınır ve fosfatazca aktive edilen glutaminaz tarafından metabolize edilerek glutamat ve amonyak oluşur. Mitokondriyal kompartmanlarda üretilen amonyak, mitokondriyal permeabilite artışına ve serbest radikal yapımına neden olur. Bu da mitokondriyal elemanların oksidatif hasarınayol açar. Glutamin de amonyağın mitokondri içine geçişini sağlar. Mitokondride glutaminden türeyen amonyak astrosit disfonksiyonuna neden olur (157).

HE' de görülen asteriks (dorsofleksiyonla elde kanat çırpma tarzında hareketler), bu hastalığa özgü değildir, diğer metabolik ensaflopatilerde de görülebilir. Ancak karaciğer sirozlu bir hastada asteriks olması HE varlığı konusunda oldukça güvenilir bir belirtidir. İntrakranial basınçta artış yapacak kadar serebral ödem genellikle akut formda görülür, kronikte de rastlanılabilir. Belirgin taraf tutan bulgu varlığında HE dışında neden düşünülmelidir. Trankilizanlar, diüretikler, laktulozun aşırı kullanımı gibi durumlar iyi sorgulanmalıdır. HE'de beyin görüntüleme teknikleri gittikçe gelişmektedir. Tanı ve tedavideki yeri aktif çalışmaların konusudur. Her ne kadar bu görüntülemeler faydalı bilgiler veriyor ise de, bugün için önemleri daha çok ayırıcı tanıda diğer sebepleri dışlamak içindir. MR görüntüleme ile bazal ganglionlarda manganez birikimi gösterilebilir. PET ile kan beyin bariyerinde geçirgenliğin arttığı ve amonyak metabolizmasındaki artış gösterilebilir. HE'de beyin kan akımında ve glukoz metabolizmasında değişiklikler olur. Bunlar MR ve PET ile saptanabilmektedir (158). Geleneksel olarak West Haven kriterleriyle, HE; belirti ve bulguların ciddiyetine bağlı 1-4 arasında evrelendirilmiştir (Tablo-13) (154).

Tablo-13: Belirti ve Bulgulara Göre Hepatik Ensefalopatinin Evrelendirilmesi.

Hepatik ensefalopati evresi				
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Bilinç durumu	• Hipersomnia • İnsomnia • Uyku paterninde bozulma	• Yavaş yanıtlar • Letarji	• Minimal disor-yantasyon • Somnolans • Konfüzyon	• Semi-stupor • Stupor • Koma
Entelektüel fonksiyonlar	• Hesaplama bozulma	• Dikkat süresinde kısalma • Zaman algısında bozulma	• Entelektüel fonksiyonlarda ileri derecede bozulma • Yer algısında bozulma • Hesaplama yetersizliği	• Entelektüel fonksiyonun bütünüyle kaybı
Karakter-davranış	• Öfori-depresyon	• Konuşkanlık • İritabilite • Çekinmede azalma • Kişisel hesaplaşmada bariz değişiklik	• Anksiyete-apati • Uygunsuz davranış • Garip davranışlar	• Paranoya • Öfke • Davranış kaybı
Nöromusküler anormallikler	• Metabolik tremor • Musküler inkoordinasyon	• El yazısında bozulma • Asteriksiz • Yavaş konuşma	• Hipoaktifrefleksler • Ataksi • Hiperaktifrefleksler • Nistagmus	• Babinsky • Rijidite • Dilate pupiler • Oritotonus Koma

Klinik pratikte tanı genellikle klinik-laboratuar özelliklere ve mental durum değişikliğine neden olabilen diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanır. Klinik bulgularla diğer nedenlerin ekarte edilemediği tüm olgularda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) endikasyonu vardır. Bununla birlikte BBT jeneralize veya lokalize beyin ödeminin varlığını göstermede de faydalıdır. Tanı esnasında HE şiddetinin derecelendirilmesi de yararlıdır. Glasgow koma skoru, üçüncü ve dördüncü evre HE'li hastalarda nörolojik bozukluğun detaylı derecelendirilmesinde yararlı olabilir (159).

Tedavide temel kurallar; diğer nedenleri dışlamak, presipite eden faktörleri düzeltmek ve ampirik tedavi başlamak şeklinde özetlenebilir. HE uygun tedavi ile genellikle iki hafta içinde düzelir. Eğer tedavide 2-3 günde yanıt alınmaz ise tanı yeniden gözden geçirilmelidir.

Tedavide temel prensip amonyağın barsakta oluşumunu ve oluşan amonyağın ise emilimini engellemektir. Bu amaçla en yaygın kullanılan iki seçenek emilmeyen

dissakkaritler ve yine emilmeyen antibiyotiklerin kullanımınıdır. Laktuloz 1968’de kullanıma girmiştir. Laktilol ve laktuloz barsaktan emilmeyen dissakaritlerdir, proksimal gastrointestinal sistemde çözülmezler. Hem katartik etki ile absorpsiyonu azaltır hem de pH’ı değiştirirler. Laktulozun gaz, ishal gibi yan etkileri vardır. Laktulozun ilk ataktan sonra profilaktik verilmesinin ikinci bir atak gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (160).

Hafif HE’li hastalarda ornitin-aspartatın yararını randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin; 126 sirozlu, hiperamonyemilive HE’li hastaya randomize şekilde ornitinaspartat (yedi gün, dört saatte 20 g infüzyon) ve plasebo verilerek karşılaştırılmıştır. Aktif tedavi grubundaki hafif düzeyde HE’li hastalarda klinik ölçümlerdeki düzelmenin yanı sıra plasebo grubuna oranla açlık ve tokluk amonyak düzeylerinde belirgin azalmaların olduğu gösterilmiştir (161). Plasebo-kontrollü küçük bir çalışmada da oral verilen ornitin-aspartatın (18 g/gün) yan etki göstermeksizin yararlı olduğu bulunmuştur (162).

Rifaximin GI kanaldan çok az emilen, lümen içi etkili bir antibiyotiktir. Çok geniş spektrumludur, gram pozitif, gram negatif, aerob, anaerob enterik bakterilere etkilidir ve antibiyotik direnci azdır. Aynı zamanda laktuloz kullanan hastalarda ilk ataktan sonra rifaximin kullanımının sadece laktuloz alanlara kıyasla yeni bir atak gelişimini ve hastaneye yatışı önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (163).

1.1.10.6. Hepatopulmoner Sendrom

HPS karaciğer hastalığı, bozulmuş oksijenasyon ve intrapulmoner vasküler anormalliklerle karakterize klinik bir sendromdur. Yapılan otopsi sonuçlarına göre HPS’a özgü patolojik özellik: pulmoner prekapiller ve kapiller damarlarda dilatasyonlar ve dilate damar sayısında artıştır. Ayrıca az sayıda plevral ve pulmoner arteriovenöz şantlar ve portopulmoner anastomozlar da görülebilmektedir(164).

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda HPS prevalansı, kullanılan kriterler ya da metodlara bağlı olarak %4-47 arasında tahmin edilmektedir (165,166). Kronik viral hepatit gibi kronik karaciğer hastalıklarında HPS prevalansı daha düşük olup yaklaşık % 10 civarındadır (167). Karaciğer transplantasyonu adayları arasında ise % 18 ile daha yüksek prevalansı vardır (168). Budd-Chiari sendromunda % 28’ e varan yükseklikte prevalans bildirilmiştir (169).

HPS’nin patogenetik karakteristik özelliği, pulmoner arteriyel sirkülasyon içinde mikrovasküler dilatasyondur (170).

HPS'nin klinik özellikleri tipik olarak solunumsal şikâyetler ve kronik karaciğer hatalığıyla ilgili bulguların kombinasyonundan oluşur. Özellikle egzersizde olan sinsi başlangıçlı dispne, en sık yakınma olmasına rağmen non-spesifiktir. Platipne (nefes darlığının ayağa kalınca artıp, uzanınca azalması) ve ortodeoksi (ayağa kalkınca hipoksinin derinleşmesi) akciğer tabanlarındaki dilate pulmoner damarlardan yer çekiminin etkisiyle kan akımının artışına bağlı olarak gelişmektedir (172). Platipne, HPS'nin tipik yakınmasıdır ve ortodeoksi (yatar pozisyonundan oturur pozisyona geçtiğinde PaO_2 de ≥ 4 veya ≥ 5 mmHg'lik azalma) bulgusu ilişkilidir (173).

HPS'li çoğu hasta halsizlik, yorgunluk, anoreksi, asit, hepatomegali ya da küçük karaciğer, splenomegali, spider anjiom, palmar eritem, sarılık, asteriksis, parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati, caput medusa, jinekomasti, testiküler atrofi, özofagus ve gastrik varislerden kanama gibi kronik karaciğer hastalığı bulgularıyla karşımıza çıkar. Bu bulgulardan derideki spider nevüslerin intrapulmoner vasküler dilatasyonların göstergesi olabileceğiyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada spider nevüsü olan hastalarda sistemik ve pulmoner vazodilatasyonların daha fazla olduğu, gaz değişim anomalilerinin daha şiddetli görüldüğü, hipoksemik pulmoner vazokonstriksiyonun spider nevüsü olmayan hastalara göre daha az görüldüğü saptanmıştır. Alveoler-arteryal oksijen gradiyenti 20 mmHg olan spider nevüslü hastalarla, alveoler-arteryal oksijenbasıncı 8 mmHg olan spider nevüsü olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada spider nevüslü hastalarda şant fraksiyonu (Q_s/Q_t) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (171).

Sendromun tanısı, beraberinde ciddi karaciğer hastalığı olsun ya da olmasın portal hipertansiyonun gösterilmesi, gaz değişiminde bozulma ve intrapulmoner vasküler dilatasyonlara ait delillerin bulunmasına dayanır (174). Avrupa Solunum Derneği PaO_2 seviyelerine göre HPS ağırlık derecesi belirlemiştir. Bu derecelendirme sağkalımda, karaciğer transplantasyonunun zamanlamasında ve risklerin belirlenmesinde önemlidir (175). Tablo-14'te HPS'nin klinik özellikleri ve tanı kriterleri, Tablo-15'te ise Avrupa Solunum Derneği'nin önerdiği HPS ağırlık derecelendirmesi gösterilmiştir.

Tablo-14:HPS Tanı Kriterleri

<i>HPS için tanı kriterleri</i>
• Karaciğer Hastalığı • PA-a O₂ ≥15mmHg veya PaO₂ < 80mmHg • Pozitif Kontrast Ekokardiografi

Tablo-15:HPS Şiddetinin Derecelendirilmesi (64 Yaşın Üzerindeki Hastalarda PA-a O₂ nin cut-off Değeri ≥20 mmHg ve PaO₂ <70 mmHg Olarak Önerilmektedir)

<i>Evre</i>	<i>PA-a O₂ (mmHg)</i>	<i>Pa O₂ (mmHg)</i>
<i>Hafif</i>	≥15	≥80
<i>Orta</i>	≥15	<80 - ≥60
<i>Şiddetli</i>	≥15	<60 - ≥50
<i>Çok Şiddetli</i>	≥15	<50 (%100 O ₂ ile <300)

Karaciğer hastalığına HPS'nin eşlik etmesi kötü prognostik göstergedir. Gözlemsel bir çalışmanın sonucuna göre HPS'li hastalarda mortalite %78 iken, şiddetli karaciğer hastalığı olan ama HPS'nin eşlik etmediği kontrol grubunda mortalite %43 olarak saptanmıştır. HPS'li hastalarda ortalama sağkalım süresi 24 ay ve 5 yıllık yaşam oranı %23 iken, HPS'nin eşlik etmediği hastalarda ortalama sağkalım 87 ay ve 5 yıllık yaşam oranı %63 bulunmuştur. HPS'li hastalarda bu süre tıbbi koşullarla ve ileri yaşla beraber daha da kötüleşebilir (176). HPS'li hastalarda ölüm nedeni multi faktöryeldir ve gastrointestinal kanama, hepatoselüler kanser, sepsise bağlı multi organ yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi karaciğer hastalığının komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Primer ölüm nedeninin progresif solunum yetmezliği olduğu vakalar nadirdir (177).

İndometazin (178), somatostatin analogları (179) ve plazma exchange gibi çeşitli medikal tedaviler HPS'de görülen vazodilatasyona karşı kullanılmış, fakat pek bir başarı sağlanamamıştır (180). HPS hastalarında günümüzde başarılı tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonu olup, hastaların %85'inden fazlasında hipoksemide önemli oranlarda düzelme veya tam düzelmeye yol açacak şekilde uygulanmaktadır (181). Buna rağmen özellikle transplantasyon öncesi ağır hastalarda transplantasyon sonrası mortalite yüksektir. İlave olarak transplantasyon sonrası HPS hastalarında mortalite önemli oranda artmaktadır (182). Aspirin tedavisiyle HPS olan iki çocuk olguda arteriyel oksijenizasyonda düzelme bildirilmiştir (183).

1.1.10.7. Hepatosellüler Karsinom

HCC agresif bir tümördür ve sıklıkla siroz zemininde gelişir. İnsidansı ve etiyolojisi ülkeden ülkeye değişir. HCC dünyada en yaygın 5. Kanserdir (184). Hastaların çoğu ileri evrede tanı alır. Tanı konulduktan sonra ortalama sürveyi yaklaşık 20 aydır (185). Tümörün boyutu, vasküler invazyon, kötü fonksiyonel durum ve nodal metastaz prognozla ilişkilidir (186,187). HCC sirozlu olgularda ölüm nedeni olabilir (188). Sirozlu hastalar HCC için yüksek risk taşır (70). HCC tanısı semptomlar oluşana kadar konulmamışsa ortalama sürvey sıklıkla 4 aydan düşüktür (70). Vakaların çoğu HBV ve HCV'ye bağlı siroz zemininde gelişir (190). HCC siroz zemininde geliştiği için karaciğer fonksiyonları tümör yüküne bakılmaksızın prognoz üzerine önemli etki yapar (191).

Hepatosellüler karsinom gelişimindeki en önemli olay karaciğerdeki rejenerasyondur. Etken ne olursa olsun karaciğerde ilk önce inflamasyon görülür. İnflamasyondan sonra sırasıyla nekrozis, fibrozis ve rejenerasyon gelişir. Fibrosiz ve rejenerasyon sirozun en önemli patofizyolojik göstergeleridir. Rejenerasyon nodüllerinden sırayla displastik nodül, erken hepatoma ve mutlak hepatoma gelişir.

HCC gelişmesinden ve progresyonundan sorumlu moleküler olaylar henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Deneysel karaciğer tümörü modellerinde çok sayıda karsinojen tanımlanmış olmakla birlikte bunların insanlarda gelişen karaciğer tümörü ile ilişkisi net değildir. Karsinojen ile karşılaştıktan sonra kanser gelişimine kadar birçok basamak mevcuttur. Karsinojen madde kovalent bağ ile DNA'ya bağlanır. Kanser gelişimi DNA onarım kapasitesi ile karsinojen toleransına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. “Transgenic” ve “knock-out” ratlarla yapılan çalışmalarda karaciğer hasarına eşlik eden hepatosit proliferasyonunun tümör gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (192).

Hepatosellüler karsinom tanısında; görüntüleme yöntemleri, biomarkerlar ve biyopsi kullanılır. Görüntüleme yöntemleri olarak kontrast ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR)'dan yararlanılır. Biomarker olarak alfa fetoprotein (AFP) değerine bakılır. Biyopsi tüm tetkiklere rağmen tanı konulamazsa devreye sokulacak yöntemdir.

Sirotik zeminde karaciğerde nodül saptandığında EASL ve AASLD kılavuzlarının önerileri doğrultusunda oluşturulan yaklaşım algoritması şöyledir:

a) Lezyon 1 cm'nin altındaysa 3 ay arayla USG ile takip edilir. Ek bir tanısal işleme gerek yoktur. Üç ay arayla yapılan kontrollerde lezyonun büyüklüğüne göre daha sonraki aşamalar uygulanır.

b) Lezyon 1-2 cm arasında ise üç kontrastlı teknikten (kontrast USG, BT ve MR) en az iki tanesinde hepatoma lehine bulgu varsa hepatoma tanısı konur. Eğer üç kontrastlı teknikten en az iki tanesinde hepatoma lehine bulgu yoksa karaciğer biyopsisi yapılır.

c) Lezyon 2 cm'den büyükse üç kontrastlı teknikten (kontrast USG, BT ve MR) bir tanesi hepatoma lehine ise veya AFP değeri 200 ng/ml den yüksekse hepatoma tanısı konur. Aksi durumunda biyopsi yapılır (186).

HCC tedavisi; cerrahi yaklaşım, perkütan ve transarteriyel girişimler, radyoterapi, kemoterapi, moleküler tedaviler olarak sınıflandırılabilir. Uygun olanlarda 5 yıllık yaşam cerrahi alanlarda %60-70 iken, perkütan girişimlerde %40-50 arasındadır (193,194).

HCC tanılı hastalar için prognoz ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından hem AASLD hem de EASL kılavuzlarının önerileri göz önünde tutularak Barselona Klinik Karaciğer evrelendirme sınıflaması (BCLC) oluşturulmuştur. (Tablo-16) (196).

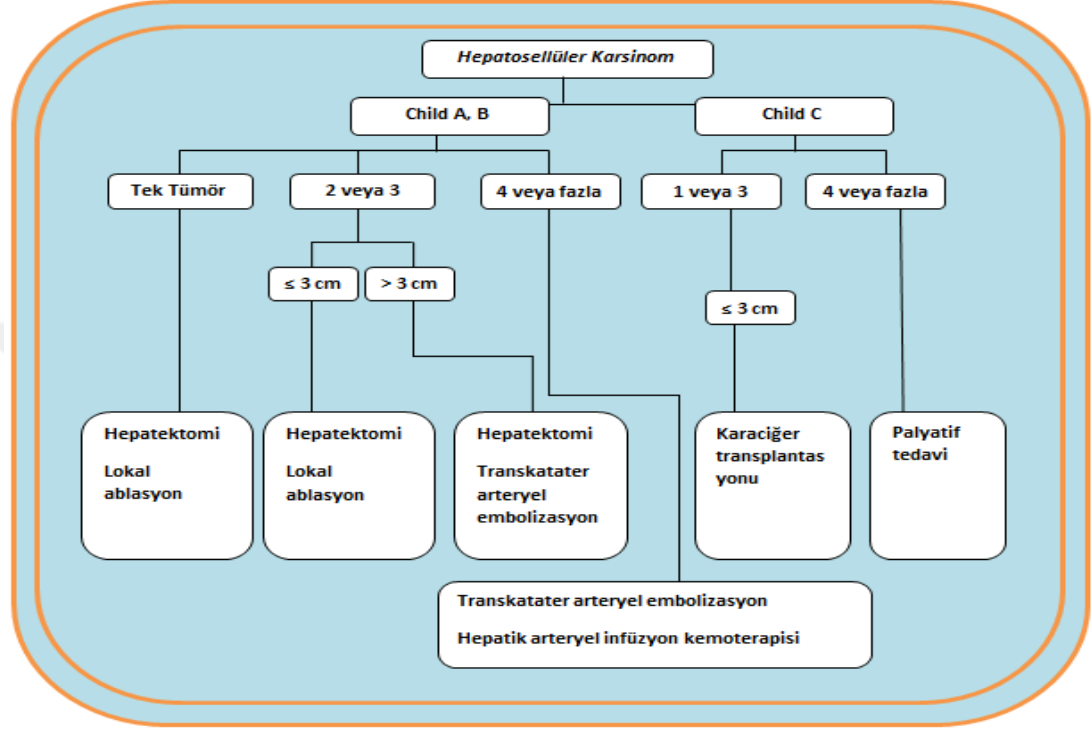
Tablo-16:BCLC Sınıflaması

<i>Tümör Evresi</i>	<i>Hastanın genel durumu</i>	<i>Tümör Karakteristiği</i>	<i>Child Sınıfı</i>
<i>0 : Çok erken evre</i>	İyi	Tek nodül < 2 cm	A,B
<i>A : Erken evre</i>	İyi	Tek nodül < 5 cm 3 nodül < 3 cm	A,B
<i>B : Orta evre</i>	İyi	Geniş, multipl nodüller	A,B
<i>C : İleri evre</i>	Bozuk	Vasküler invazyon, Ekstrahepatik metastazlar	A,B
<i>D : Terminal dönem</i>	Ciddi derecede bozuk	Herhangi bir form	C

HCC tedavisi seçiminde en önemli faktör hastanın karaciğer rezervi olmakla birlikte tümör sayısı ve tümör çapı da uygulanılacak olan tedavi seçiminde belirleyici faktörlerdendir. Japon karaciğer hastalıkları topluluğu tarafından güncel bilgiler

doğrultusunda karaciğer rezervi, tümör sayısı ve tümör çapı göz önünde tutularak basit bir tedavi algoritması oluşturulmuştur (Tablo-17) (196).

Tablo-17: HCC’de Tedavi Algoritması



1.1.10.8. Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar akut karaciğer hastalıklarından ziyade, kronik yetmezliklerde daha sık görülmektedir. Sirotik hastalarda etkenlerin yarısının toplum kökenli, daha az kısmında ise hastane kökenli olduğu bulunmuştur. Esas etken gram (-) bakteriler olduğu gösterilmişse de gram (+) etkenler de yer almaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda, humoral ve hücrel savunma mekanizmaları ile retikuloendotelial sistem mekanizmaları rol oynamaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda, enfeksiyona karşı humoral ve hücrel konak savunması daha sık bozulmaktadır fakat defektif retikuloendotelial fagositik fonksiyon daha fazla enfeksiyon riski ve kötü prognoza sahiptir (197).

Sirotik hastaların %32-34 ünde başvuru esnasında ya da sonraki dönemde hastaneye yatış periyotları sırasında bakteriyel enfeksiyon geliştiği görülmüştür

(198). Enfeksiyonu olan sirotik hastaların hastane içi mortalite oranları %15 civarındadır. Bu oran enfeksiyonu olmayan sirotik hastaların mortalite oranlarının iki katıdır (199).

Kronik karaciğer hastalığı, kazanılmış immün yetmezliğin en sık sebeplerinden biridir. Septik immünsuprese hastalarda, erken antibiyoterapinin olumlu sonuçları birçok çalışmada gösterilmiştir (200). Bu hasta grubunda semptomlar olmasa bile erken dönemde enfeksiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Erken tanı, etkin antibiyotik kullanımı ve destek tedavisi sirotik hastalarda morbidite ve mortaliteyi düşürmektedir (201). Antibiyoterapinin uygunsuz kullanımı ise antibiyotik direncine sebep olmakta ve ileri dönemlerde yıkıcı sonuçlara neden olabilmektedir.

1.1.10.9. Hematolojik Bozukluklar

Karaciğer sirozunda anemi ve hemostatik değişiklikler sık olarak görülen bulgulardandır. Kronik karaciğer hastalıklarında anemi %75 oranında görülürken, trombositopeni %76 oranındadır (202,203). Primer ve sekonder hemostaz farklı mekanizmalarla etkilenir. Sirozda görülen hemostatik değişiklikler kanama komplikasyonlarına katkıda bulunur. Her hastada kanama görülmeyebileceği gibi tablo tromboz ile de komplike olabilir (204). Hemostatik değişiklikler prokoagülan ve fibrinolitik faktörlerdeki azalma arasındaki dengenin bozulması yönünde ortaya çıkar (205). Sirozlu hastalarda kan volümü normal kişilerden %10-15 fazladır (202). Hemodilüsyon, aneminin derecesi ve sıklığını artırır. Ancak aneminin temel nedeni, özellikle gastrointestinal sistem içine olan kanamalardır.

Gastrointestinal sistem içine olan kanama yaygın görülür ve kanama, portal hipertansiyonun (PHT) ciddi komplikasyonlarından biridir. Kanama, özefageal ve gastrik varislerin rüptürü ile meydana gelir. Bu hastalarda ikinci en sık mortalite nedenini oluşturur (206). Özefageal kanamalar sirozda görülen üst GİS kanamalarının %70'ini oluşturur (206). Tedavide hemodinamik stabilizasyon; kan kaybı %30'u aşarsa kan transfüzyonu, varis tedavisi ve oral, parenteral demir tedavisi yaklaşımları düşünülür. Karaciğer sirozunda hipersplenizm aneminin diğer bir nedenidir. PHT'na sekonder meydana gelebileceği gibi portal venöz sistemde basınç artışı sonucu splenik ven trombozuna da bağlı olabilir (206). Hipersplenizmin temel bulguları splenomegali ve pansitopenidir. Değişiklikler kan hücrelerinin dalak içinde yıkımına bağlı meydana gelir ve oluşan anemi hemolitik anemidir. Tedavide pansitopeni bulguları

semptomatik olursa, splenektomi düşünülür. Diğer bir yaklaşım ise splenik arterin parsiyal ya da total embolizasyonudur (207).

Karaciğer tüm koagülasyon faktörlerinin sentezlendiği en önemli organdır. Kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin hemen hepsi azalır. Akut karaciğer yetersizliklerinde (AKY), yarılanma ömrü kısa olan FV ve FVII en erken azalırken, bunları FII ve FX izler. FIX ve FXI düzeyleri ise, AKY’de normal KKH’da ise düşüktür (208). K vitamini; FII, FVII, FIX, FX ve protein C ve S sentezi için temeldir ve K vitamini bu faktörlerin prekürsörleri üzerindeki glutamat rezidülerinin gama-karboksilasyonu için gerekli bir kofaktördür. K vitamini eksikliği, gama-karboksilasyonun bozulmasına yol açar. K vitamini eksikliği karaciğer hastalıklarında beslenme bozukluğuna, antibiyotik tedavisi sonrası barsak bakterilerinin K vitamini üretememesi veya kolestaza bağlı olabilir (211).

Doku plazminojen aktivatörü (tPA) dışındaki tüm profibrinolitik ve antifibrinolitik proteinler karaciğerde üretilir. KKH’larında tPA, karaciğerde yıkımının azalması nedeniyle düzeyinde artış olur. Hem karaciğerden hemde endotel hücrelerinden üretilen plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)’in düzeyi ise normal veya azalmış olarak bulunur. AKY’de ise, PAI-1 düzeyi bir akut faz reaktanı olarak artmış bulunur ve hipofibrinogenemi oluşturabilir. Kolastatik karaciğer hastalıklarında da PAI-1 düzeyi diğer nedenlere karşın daha yüksek saptanır. Asit sıvısı yüksek fibrinolitik aktivite içerir. Yüksek fibrinolitik aktivite torasik kanal yolu ile genel dolaşıma katılarak sistemik fibrinolizi başlatabilir. Bu hastalarda, fibrinolyze ikincil fibrinogen yıkım ürünleri, d-dimer ve trombin-antitrombin kompleksinde yükselme olur ve globulin pıhtı erime zamanı kısalır. Bu testler AKY veKKH’lı kişilerde de bozuk olarak bulunur (209). Ancak bu hastalarda, artmış fibrinolitik aktiviteye ikincil klinik bulgular olmayabilir. Bu durum, antifibrinolitik sistemde ki proteinlerin azalması ile birlikte profibrinolitik sistemdeki proteinlerin de azalması ile açıklanmaktadır. Ancak bu hastalardaki hiperfibrinoliz kliniği; sepsis, kanama veya perioperatif durumlarda daha belirgin olmaktadır (210).

Budd Chiari Sendromu (BCS) gibi trombotik durumlar karaciğer hastalıklarının sebebi olabilirken, karaciğer hastalıklarına sekonder trombotik bir komplikasyon olarak da görülebilir. Bu hastalıklarda prokoagulan faktörlerin azalmasının yanında antikoagulan proteinlerde azalır. Buna ek olarak lokal endotelial

fonksiyon bozuklukları ve koagülasyonun intravasküler aktivasyonu tromboz oluşumuna katkıda bulunan önemli risk faktörleri arasındadır (212).

Karaciğer sirozunda lökopeni PHT'na bağlı splenik ve splankik sekestrasyona, granulosit-granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktörlerdeki değişikliklere ve kemik iliği supresyonuna (alkol, hepatit virüslerine bağlı olarak) bağlı olarak meydana gelebilir (213).

1.1.10.10. Hepatik Kardiyomyopati

Sirozlu hastalarda kardiyak kontraktilitede görülen zayıflamaya/bozulmaya Sirotik Kardiyomyopati denir.

İleri karaciğer hastalığında düşük arteriyel basınç, artmış kardiyak output, azalmış sistemik vasküler direnç ile karakterize kardiyak disfonksiyon gelişmektedir (214). Sirozlu hastaların %30-40'ında periferik vasküler dirençte azalma, kardiyak outputta artışla karakterize hiperdinamik dolaşım bozukluğu gelişir. Bu değişiklikler egzersizle artmaktadır. Bu hastalarda egzersiz kapasitesi azalmıştır (215). Egzersizle belirgin hale gelen sol ventrikül disfonksiyonu vardır. Bu hastalarda hiperdinamik dolaşımın klinik yansımaları arasında sıçrayıcı nabız, sıcak eller, kapiller pulsasyonlar saptanabilir. Taşikardi ve diastolik basınçta orta derecede düşme görülebilir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu hastalarda vasküler dirençte azalmanın nedeni katekolaminlere arteriolar sensitivitenin azalması olabilir. Bu anormalliğin mekanizması bilinmemektedir. Kardiyak outputta artışa rağmen sistemik kan basıncı sıklıkla sistemik vasküler direncin azalmasına bağlı düşüktür.

1.1.11. Karaciğer Sirozunda Tedavi

Günümüzde karaciğer sirozunun irreversibl bir hastalık olduğuna inanılır (12). Siroz hastalığının kendisine yönelik tedavi ne yazık ki kısıtlıdır ve sirozun spesifik bir ilaç tedavisi yoktur, ancak Wilson hastalığı (çinko ve trientin) ve Hemokromatozisin (flebotomi) spesifik tedavisi ile bu olgularda mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir ve hatta geriletilebilir. Buna benzer olarak her hastalığın ayrı ayrı tedavilerinde; alkolik hepatitte alkolün kesilmesi, otoimmün hepatit için prednizon ve azathioprine, hepatit B ve C için interferon ve oral antiviraller, primer biliyer siroz için ursodeoksikolik asit verilebilir. Uzun vadede en etkili tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur (12). Kompanse karaciğer sirozunun

tedavisinde hepatoselüler yetmezliğin erken saptanması ve doğru zamanda karaciğer nakli kararı verilmesi önemlidir, ancak ülkemizde sirozlu hastaların büyük bir kısmına karaciğer nakli uygulanamamaktadır (12). Tedavi genellikle semptomatik ve komplikasyonlara yönelik olarak yapılmaktadır (39). İstirahat, diyet, sıvı ve tuz kısıtlaması bazı olgulara önerilebilir. Tüm hastalarda alkol kesin olarak yasaklanmalıdır (39).

Oksidatif stres hücrelere verdiği zararlarla doku bütünlüğünün bozulmasına katkıda bulunur. Deneysel modellerde oksidatif stresin karaciğer hasarında önemli role sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu anlamda antioksidan verilmesinin potansiyel kemopreventif olabileceği bildirilmiştir (216,217).

Literatürde belli ölçülerde kahve tüketiminin karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser gelişimi üzerine yararlı etkisine vurgu yapılmaktadır. (43,189). Kahve tüketiminin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte adenosine reseptör antagonisti veya antioksidan etkiler yaptığı düşünülmektedir (65). Hayvan modellerinde kahve tüketiminin artmış hepatik glutatyon düzeyleri kimyasal karsinogenlerce oluşturulan DNA artıklarında azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(26,54).

2. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya; Aralık 2011 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında 18 aylık sürede Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalında herhangi bir yakınma ya da karaciğer sirozu komplikasyonları nedeniyle yatarak tedavi gören, taburculuk esnasında “Karaciğer Sirozu” tanısı olan 255 olgu alınmıştır. Ancak bu olgulardan; 30 hastanın çoğu verilerine ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle verilerimiz 225 hastayı içermektedir.

Çalışmaya alınma kriterleri; hastane yatmış olmak, taburculuk esnasında veya hastanede yatışı esnasında karaciğer sirozu tanısı almış olmak, 18 yaş üstü, verilerine tam olarak ulaşılabilen olgulardır.

Çalışmadan dışlama kriterleri; ayaktan başvuran olgular, siroz dışı portal hipertansiyon varlığı, 18 yaş altı, verilerinin çoğuna ulaşılamayan olgulardır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları çıkarılarak; dosyalardan ve/veya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi laboratuvar ve sonuç sisteminden verilerine ulaşılmıştır. Tüm bu veriler hastanın hastaneye yattığı ilk gün verileridir. Bu hastaların; yaş, cinsiyet, hastane protokol numaraları, hastaneye yatış nedenleri, karaciğer sirozu etyolojisi, hepatit B ve hepatit C li olgularda viral yük, özefagus varis varlığı, hastaneye yatış esnasında hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, trombosit sayısı, INR/PZ, CRP, AFP seviyesi, AST, ALT, ALP, GGT düzeyi, kreatinin, total bilirubin, direk bilirubin, albumin, globulin seviyesi, MELD skoru, CHİLD puan ve skoru, HCC varlığı, asit varlığı maddeler halinde olgu rapor formuna yazılmıştır.

Asit olan olgularda; Serum Assit Abümin Gradienti (SAAG), SAİ varlığı, asit sıvısında albumin, total protein seviyesi, lökosit düzeyi, üreyen bakteri varlığı, ateş yüksekliği ve tedavi süresi ile tedavide kullanılan antibiyotikler olgu rapor formuna yazılmıştır. Yatışı esnasında eksitus olan hastalar ve eksitus tarihleri not edilmiştir.

Hastalara karaciğer sirozu tanısı; yapılabilenlerde karaciğer biyopsisi, klinik, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile koyulmuştur. Klinik tanı; portal hipertansiyon, diğer nedenleri olmadan endoskopi ile saptanmış özefagus varisi; abdominal USG, portal doppler USG ve/veya fizik muayene ile saptanmış splenomegali ve asit. Ayrıca laboratuvar da bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri ve pıhtılaşma profili, USG veya Tomografi kriterlerine göre yapılmıştır.

Modifiye Child-Pugh Skoru; asit, pz/INR, albümin, total bilirubin, ensafalopati kullanılarak hesaplanmıştır (57).

Tablo-4: Siroz için Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi.

Parametreler	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PTZ'de uzama veya INR	<4 sn veya INR<1,7	4-6 sn veya INR 1,7-2,3	>6 sn veya INR >2,3

MELD skoru=INR, bilirubin ve kreatinin değerlerine göre www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.htm adresinden hesaplanmıştır.

Hepatorenal sendrom kriterleri; Uluslararası asit kulübünün (The International Ascites Club) 1996 yılında HRS tanımlamasına göre belirlenmiştir. Bu tanımlamalara göre; GFR düşüklüğü (serum kreatinin 1.5 mg/dL üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/dk'ın altında), şok bulgularının, altta yatan bakteriyel enfeksiyonun, sıvı kaybının ve nefrotoksik tedavi kullanımının olmaması, diüretik tedavinin sonlandırılmasından veya plazma volüm desteğinden (1.5 L) sonra renal fonksiyonlarda düzelme olmaması (serum kreatinin 1.5 mg/dl üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/ dk'ın altında devam etmesi),proteinürinin 500 mg/gün altında olması ve ultrasonografide obstrüktif veya renal parankimal hastalık bulgusunun olmaması major tanı kriteri olarak belirlendi. İlave kriterler; idrar volümü 500 ml/günün altında olması, idrar sodyumunun 10 mEq/l altında olması, idrar osmolalitesinin plazma osmolalitesinden fazla olması, idrar sedimentinin büyük büyütmesinde her sahada 50'den az eritrosit olması, serum sodyum konsantrasyonunun 130 mEq/L'nin altında olmasıdır.

HRS tanısı için tüm major kriterlerin bulunması gerekir. İlave kriterler tanı için gerekli değil ancak tanıyı destekleyen kanıtlar olarak değerlendirildi.

Spontan Asit Enfeksiyonları; karın içinde cerrahi olarak tedavi edilebilir bir enfeksiyon odağının yokluğunda meydana gelen asitin enfeksiyonu olarak değerlendirildi (110). Spontan asit enfeksiyonları; spontan bakteriyel peritonit (SBP), kültür negatif nötroitik asit (KNA) ve monomikrobiyal non-nötroitik bakteriasit (MNB) olarak adlandırılan üç farklı klinik form şeklinde tanımlandı (109). Spontan bakteriyel peritonit'te asidik sıvı kültürü pozitif ve asidik PMNL sayısı 250 hücre/mm³ ten daha yüksek, kültür negatif nötroitik asitte asidik PMNL sayısı 250 hücre/mm³ ten yüksek fakat asidik sıvı kültürü negatif olanlar, monomikrobiyal

nonnötrositik bakterasitte asidik sıvı kültürü pozitif, fakat asidik PMNL sayısı 250 hücre/mm³‘ ten daha düşük olanlar tanımlanmıştır (Tablo-10).

Tablo-10:Spontan Asit İnfeksiyonlarında Ayırıcı Tanısı

	SBP	KNNA	MNB
PMNL sayısı	>250 hücre/mm ³	> 250 hücre/mm ³	< 250 hücre/mm ³
Kültür	Pozitif	Negatif	Pozitif

HCC tanısı; olgulara en az iki görüntüleme yöntemine başvurularak ve alfa fetoprotein düzeyi tayini ile koyulmuştur. Hastalarımıza HCC ön tanısı ile kitle biyopsisi yapılmamıştır.

Özefagus varis tanıları; hastalara üst Gis endoskopi yapılarak koyulmuştur.

Hepatik ensefalopati West Haven kriterleriyle, belirti ve bulguların ciddiyetine bağlı olarak tanımlanmıştır (154) (Tablo-12).

Tablo-12:HE için Önerilen Terminoloji

HE Ti-pi	Terminoloji	Alt Grup	Alt Bölüm
A	Akut karaciğer yetersizliğine bağlı HE		
B	Hepatosellüler hasar olmaksızın porto-sistemik by-pass’a bağlı HE		
C	Siroz ve portal hipertansiyon veya sistemik şantlara bağlı HE	Epizodik HE	Presipite edilen Spontan Tekrarlayan
		Persistan HE	Hafif Ağır Tedavi bağımlı
		Minimal HE	

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20 paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans tabloları ve çapraz tablolar ile özetlenmiş, aralarındaki ilişkiler ki-kare analizi (ya da Fisher’in Tam Olasılık Testi) ile incelenmiştir.

Nümerik değişkenlerin, analize alınmadan önce, normal dağılışı uyumları Shapiro Wilk Testi ile incelenmiştir. Test sonucunda nümerik değişkenlerin hiç birinin normal dağılıma uymadığı görülmüştür. Bu nedenle hipotez kontrollerinde parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir. Nümerik değişkenler öncelikle medyan, minimum ve maksimum değerler kullanılarak özetlenmiştir. Grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U Testi, ikiden fazla bağımsız grup durumunda ise ilgili nümerik değişken açısından anlamlı bir fark olup olmadığı Kruskal Wallis Testi ile incelenmiştir.

Tüm hipotez kontrolleri $\alpha=0,05$ önem seviyesinde iki yönlü olarak gerçekleştirilmiştir.



3.BULGULAR

Bulgularımız aşağıdaki tablo ve grafiklerle özetlenmiştir.

Tablo-18: Kc-Siroz Cinsiyet Dağılımı

	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>Erkek</i>	158	70,2
<i>Kadın</i>	67	29,8
<i>Toplam</i>	225	100



Karaciğer Sirozlu 225 hastanın 158'ini (%70,2) erkek, 67'sini (%29,8) ise kadın olgu oluşturmaktadır.

Tablo-19: Kc-Sirozu Yaş Dağılımı

	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
<i>Minimum Yaş</i>	19	44
<i>Maksimum Yaş</i>	84	84
<i>Ortalama Yaş</i>	62	67

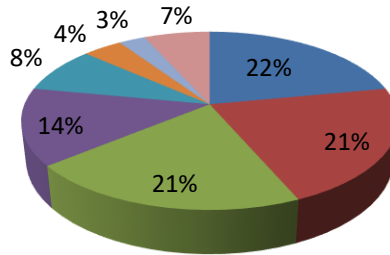
Kc-Sirozlu 225 hastanın minimum yaşı erkeklerde 19 iken kadınlarda 44'tür. Maksimum yaş erkeklerde ve kadınlarda 84'tür. Ortalama yaş ise erkeklerde 62 iken kadınlarda 67'dir.

Tablo-20: Kc-Sirozlu Olguların Hastaneye Yatış Nedenleri

	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
HCC	49	21,8
HES	48	21,3
Kc-S (Etiyoloji ve ileri tetkik)	46	20,4
ÖVK	31	13,8
ASSİT	19	8,4
SAİ	9	4,0
HRS	6	2,7
DM	2	0,9
DVT	2	0,9
KOLANJİT	2	0,9
ABY	1	0,4
AKUT HEPATİT	1	0,4
AKUT KOLESİSTİT	1	0,4
AML	1	0,4
PEPTİK ÜLSER	1	0,4
PLEVRAL EFÜZYON	1	0,4
PNÖMONİ	1	0,4
PORTAL VEN TROMBOZU	1	0,4
PULMONER ÖDEM	1	0,4
SELLÜLİT	1	0,4
SPLENİK VEN TROMBOZU	1	0,4
TOPLAM	225	100

Kc-S Olgularının Hastaneye Yatış Nedenleri Dağılımı

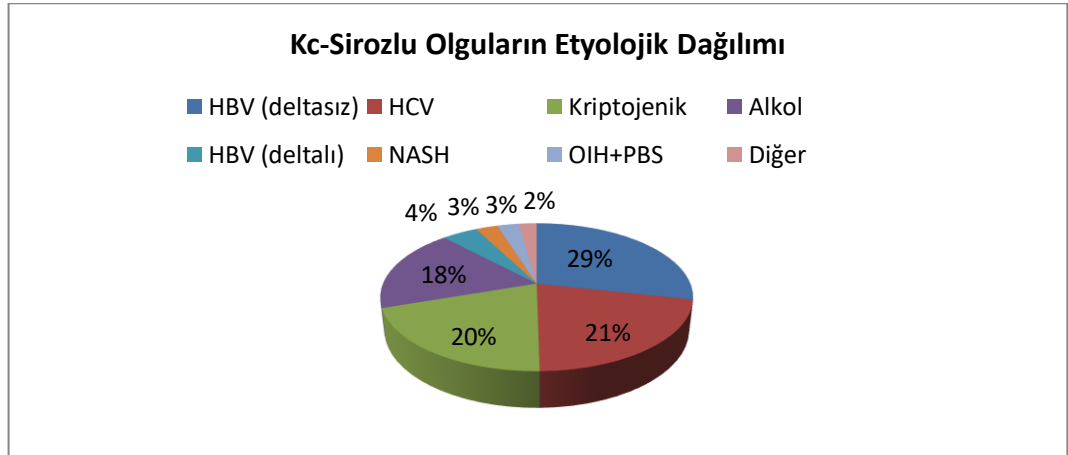
■ HCC ■ HES ■ Kc-S ■ ÖVK ■ ASSİT ■ SBP ■ HRS ■ DİĞER



Kc-Sirozlu olguların hastaneye yatış nedenleri olarak 225 kişiden 49'u HCC (%21,8), 48'i HES (%21,3), 46'sı Kc-S (%20,4), 31'i ÖVK (%13,8), 19'u Asit (%8,4), 9'u SAİ (%4,0), 6'sı HRS (%2,7) iken, ikişer kişide DM, DVT ve Kolanjit (%0,9'ar), birer kişide ise ABY, Akut Hepatit, Akut Kolesistit, AML, Peptik Ülser, Plevral Efüzyon, Pnömoni, Portal Ven Trombozu, Pulmoner Ödem, Sellülit ve Splenik Ven Trombozu (%0,4'er) bulunmaktadır.

Tablo-21:Kc-Sirozlu Olguların Etyolojisi

	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
HBV (deltasız)	64	28,4
HCV	48	21,3
Kriptojenik	45	20,0
Alkol	41	18,2
HBV (deltalı)	10	4,4
NASH	6	2,7
OIH+PBS	6	2,7
Diğer	5	2,2
Toplam	225	100

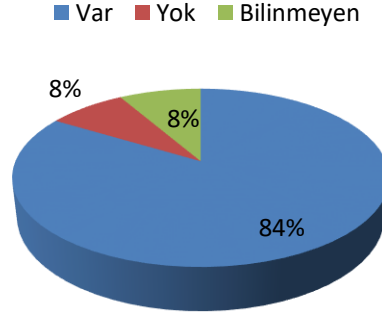


Kc-S'li olguların etyolojileri irdelendiğinde 225 kişiden 64'ü HBV (deltasız) (%28,4), 48'i HCV (%21,3), 45'i Kriptojenik (%20), 41'i Alkol (%18,2), 10'u HBV (deltalı) (%4,4), altışar kişi NASH ve OIH+PBS (%2,7'şer) oluşturmaktadır.

Tablo-22: Kc-Sirozlu Olgularda Özefagus Varis Görülme sıklığı

	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>Var</i>	188	83,6
<i>Yok</i>	18	8,0
<i>Bilinmeyen</i>	19	8,4
<i>Toplam</i>	225	100

Kc-Sirozlu Olgularda Özefagus Varis Dağılımı

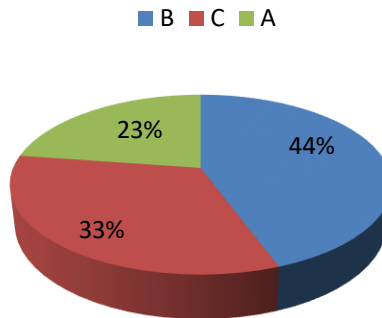


Kc-Sirozlu olgulardan 225 kişiden 188 kişide (%83,6) özefagus varis bulunurken, 18 kişide (%8,0) özefagus varis bulunmamaktadır. 19 kişinin ise (%8,4) verilerine ulaşılammıştır.

Tablo-23: Kc-Sirozlu olguların Child Sınıflaması

	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>A</i>	51	22,7
<i>B</i>	100	44,4
<i>C</i>	74	32,9
<i>Toplam</i>	225	100

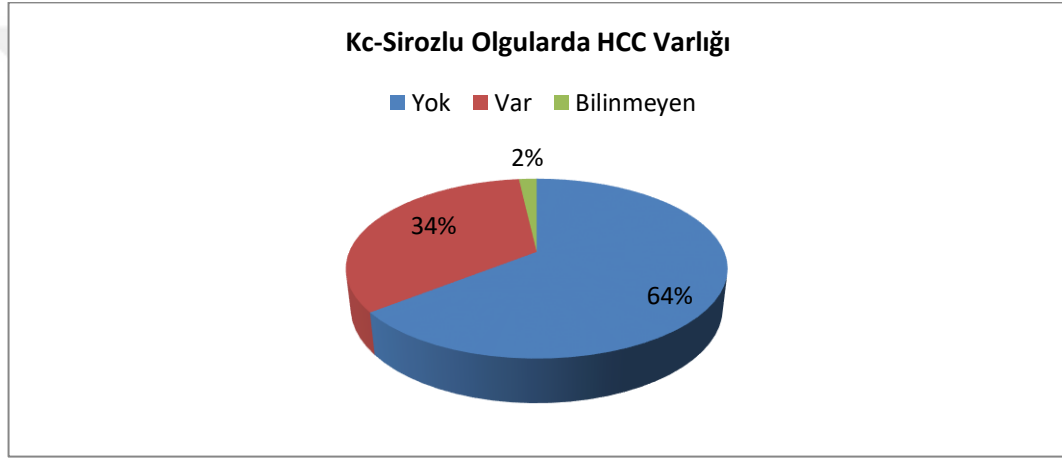
Kc-Sirozlu olgularda Child Sınıflaması



Kc-Sirozlu olgulardan 225 kişiden 51'i (%22,7) Child A, 100'ü (%44,4) Child B ve 74'ü (%32,9) Child C grubundadır.

Tablo-24: Kc-Sirozlu Olgularda HCC Varlığı

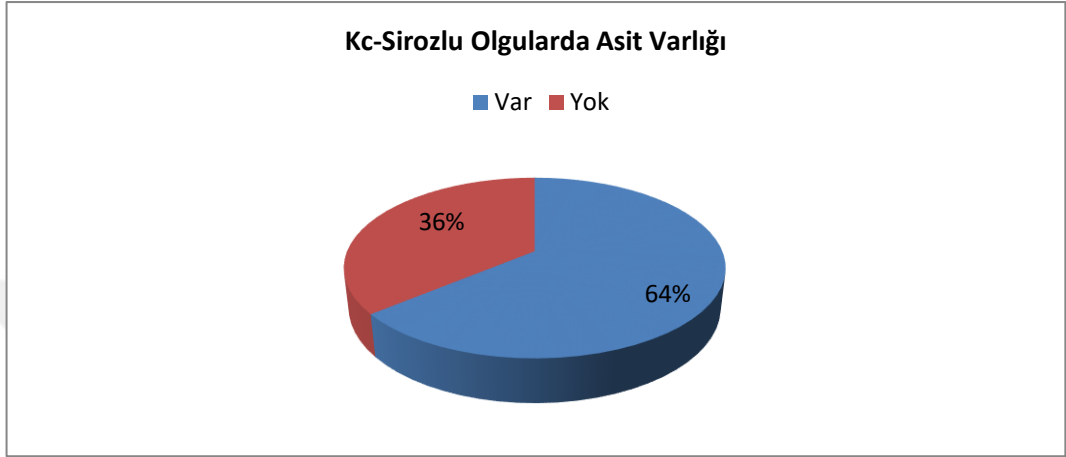
	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
Yok	145	64,4
Var	76	33,8
Bilinmeyen	4	1,8
Genel toplam	225	100



Kc-Sirozlu 255 olgunun 145'inde (%64,4) HCC yokken, 76'sında (%33,8) HCC vardır. 4 hastanın (%1,8'nin) verilerine ulaşamamıştır.

Tablo-25: Kc-Sirozlu Olgularda Asit Varlığı

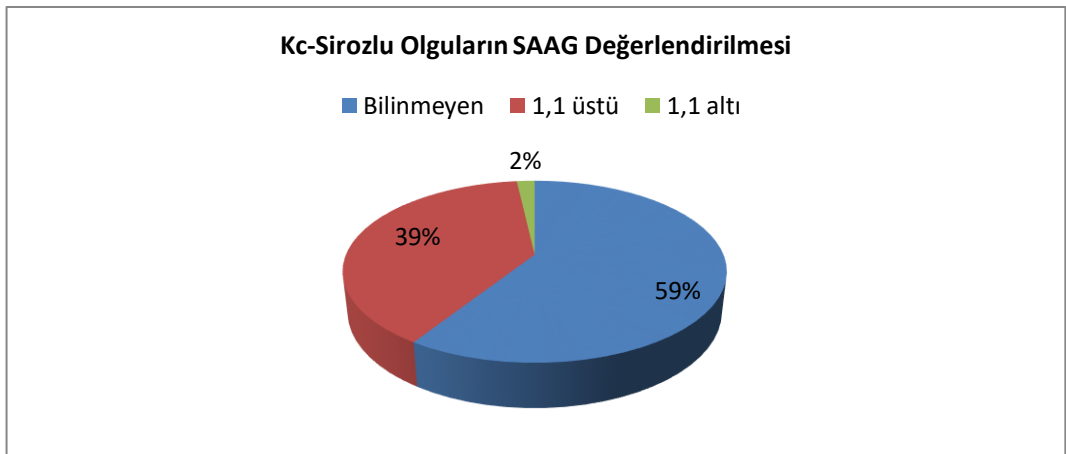
	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>Var</i>	144	64
<i>Yok</i>	81	36
<i>Toplam</i>	225	100



Kc-Sirozlu 225 olgunun 144'ünde (%64) Asit varken, 81'inde (%36) yoktur.

Tablo-26: Kc-Sirozlu Olguların SAAG Değerlendirilmesi

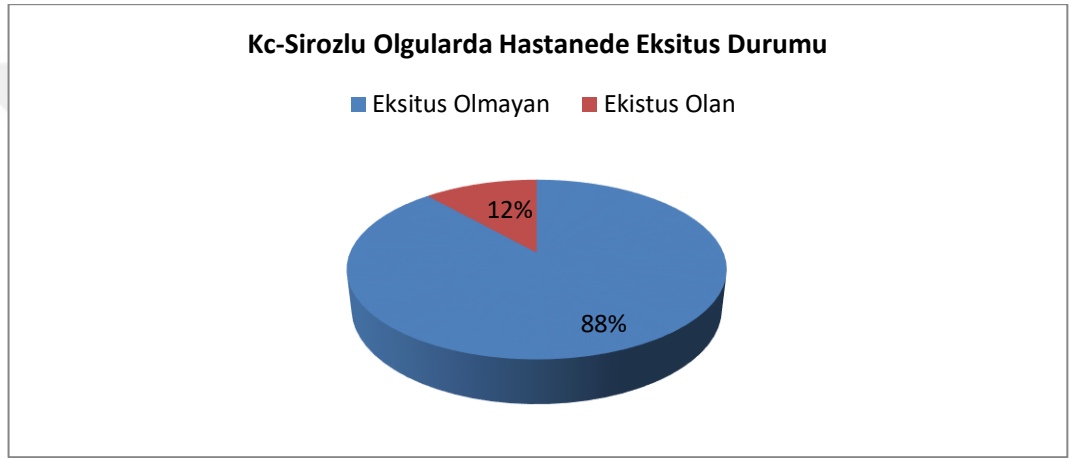
	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>1,1 üstü</i>	88	39,1
<i>1,1 altı</i>	4	1,8
<i>Bilinmeyen</i>	133	59,1
<i>Toplam</i>	225	100



Kc-Sirozlu 225 olgunun 88'inin SAAG'i 1,1 üstü iken (%39,1), 4'ünün SAAG'i 1,1 altıdır (%1,8). 133 olgunun ise (%59,1) verilerine ulaşılammıştır.

Tablo-27: Kc-Sirozlu Olgularda Hastanede Eksitus Durumu

	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>Eksitus Olan</i>	26	11,6
<i>Eksitus Olmayan</i>	199	88,4
<i>Toplam</i>	225	100



Kc-Sirozlu 225 olgunun 26'sı (%11,6) hastanede yattığı süre içerisinde eksitus olup, kalan 199 olgu (%88,4) taburcu edilmiştir.

Tablo-28: Yatış Esnasında Eksitus Olan Olguların İrdelenme Tablosu

OLGULAR	Yaş	Cinsiyet	Yatış Sebebi	Etiyoloji	SAİ Varlığı
Olgu 1	58	E	SAİ	Alkol	Var
Olgu 2	34	E	Asit	Caroli	Var
Olgu 3	63	E	HES	HBV	Var
Olgu 4	64	E	SAİ	HCV	Var
Olgu 5	84	E	Pnomoni	HBV	Yok
Olgu 6	75	K	HES	HCV	Yok
Olgu 7	57	K	Kc-S	HCV	Yok
Olgu 8	67	E	HES	HCV	Yok
Olgu 9	60	E	Asit	HBV(deltasız)	Yok
Olgu 10	62	K	Akut Hepatit	Alkol	Yok
Olgu 11	72	E	HES	HCV	Yok
Olgu 12	72	K	SAİ	HCV	Var
Olgu 13	74	E	HRS	HBV(deltasız)	Var
Olgu 14	69	E	HES	HBV(deltasız)	Yok
Olgu 15	81	E	HES	Kriptojenik	Var
Olgu 16	53	E	HES	HCV	Yok
Olgu 17	63	E	HRS	HCV	Var
Olgu 18	29	E	ÖVK	Wilson	Yok
Olgu 19	69	E	HES	Kriptojenik	Yok
Olgu 20	63	E	HES	Alkol	Yok
Olgu 21	58	E	Sellülit	HBV(deltasız)	Yok
Olgu 22	61	K	HES	Kriptojenik	Yok
Olgu 23	53	E	ÖVK	Alkol	Yok
Olgu 24	62	E	ÖVK	Alkol	Yok
Olgu 25	82	E	HCC	HBV(deltasız)	Yok
Olgu 26	74	K	HRS	HCV	Yok

Hastanede yatış esnasında eksitus olan 26 Kc-Sirozlu olgu cinsiyet açısından değerlendirildiğinde 6 olgunun kadın (%23) 20 olgunun erkek (%77) olduğu görülmüştür.

Hastanede yatış esnasında eksitus olan 26 Kc-Sirozlu olgunun hastaneye yatış sebepleri irdelendiğinde 10 olgu HES (%38), 3 olgu SAİ (%11), 3 olgu HRS (%11), 3 olgu ÖVK (%11), 2 olgu Asit (%7), 1 olgu Pnomoni (%3), 1 olgu Kc-S (%3), 1 olgu Akut Hepatit (%3), 1 olgu Sellülit (%3) ve 1 olgu da HCC (%3) olduğu görülmüştür.

Hastanede yatış esnasında eksitus olan 26 Kc-Sirozlu olgunun etiyolojisi değerlendirildiğinde etiyolojilerin; 9 olgu HCV (%34), 5 olgu HBV (deltasız) (%19), 5 olgu Alkol (%19), 3 olgu Kriptojenik (%11), 2 olgu HBV(detalı) (%7), 1 olgu Caroli (%3), 1 olgunun da Wilson (%3) olduğu görülmüştür.

Hastanede yatış esnasında eksitus olan 26 Kc-Sirozlu olgunun 8 tanesinde SAİ (%30) saptanmış olup, 18 tanesinde SAİ bulunmamaktadır (%70).

Tablo-29: HCC ile Etyoloji Arasındaki İlişki

			HCC		TOPLAM
			Yok	Var	
ETYOLOJİ	Alkol	Kişi sayısı	34	4	38
		Etyoloji yüzde	89,5%	10,5%	100,0%
		HCC yüzde	23,4%	5,3%	17,2%
	HBV(deltasız)	Kişi sayısı	23	41	64
		Etyoloji yüzde	35,9%	64,1%	100,0%
		HCC yüzde	15,9%	53,9%	29,0%
	HBV(deltalı)	Kişi sayısı	6	4	10
		Etyoloji yüzde	60,0%	40,0%	100,0%
		HCC yüzde	4,1%	5,3%	4,5%
	HCV	Kişi sayısı	32	16	48
		Etyoloji yüzde	66,7%	33,3%	100,0%
		HCC yüzde	22,1%	21,1%	21,7%
	Kriptojenik	Kişi sayısı	35	9	44
		Etyoloji yüzde	79,5%	20,5%	100,0%
		HCC yüzde	24,1%	11,8%	19,9%
NASH	Kişi sayısı	4	2	6	
	Etyoloji yüzde	66,7%	33,3%	100,0%	
	HCC yüzde	2,8%	2,6%	2,7%	
OIH+PBS	Kişi sayısı	6	0	6	
	Etyoloji yüzde	100,0%	,0%	100,0%	
	HCC yüzde	4,1%	,0%	2,7%	
Diğer	Kişi sayısı	5	0	5	
	Etyoloji yüzde	100,0%	,0%	100,0%	
	HCC yüzde	3,4%	,0%	2,3%	
TOPLAM		Kişi sayısı	145	76	221
		Etyoloji yüzde	65,6%	34,4%	100,0%
		HCC yüzde	100,0%	100,0%	100,0%
	p	<0,0001			

Perason Ki-Kare olasılığı 0,0001'den küçüktür. Dolayısıyla HCC ile Etyoloji arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. HCC'li olgularda HBV (deltasız) sıklığı daha fazladır.

HCC'si olan 76 kişinin 41'i (%53,9'u) HBV (deltasız), 16'sı (%21,1'i) HCV, 9'u (%11,8'i) Kriptojenik, 4'ü (%5,3'ü) Alkol, 4'ü (%5,3'ü) HBV (deltalı), 2'si (%2,6'sı) NASH etyoloji grubundadırlar. HCC'si olanlardan OIH+PBS ve diğer etiyoloji grubunda olan olgu yoktur.

HCC'si olmayan 145 kişinin 35'i (%24,1'i) Kriptojenik, 34'ü (%23,4'ü) Alkol, 32'si (%22,1'i) HCV, 23'ü (%15,9'u) HBV (deltasız), 6'sı (%4,1'i) HBV (deltalı), 6'sı (%4,1'i) OIH+PBS, 4'ü (%2,8'i) NASH ve 5'i (%3,4'ü) diğer etiyoloji grubundadırlar.

Tablo-30: Kc-Sirozlu Olgularda Cinsiyet ve Etyoloji Arasındaki İlişki

			CİNSİYET		TOPLAM
			E	K	
ETYOLOJİ	Alkol	Kişi sayısı	37	4	41
		Etyoloji yüzdesi	90,2%	9,8%	100,0%
		Cinsiyet yüzdesi	23,4%	6,0%	18,2%
	HBV(deltasız)	Kişi sayısı	55	9	64
		Etyoloji yüzdesi	85,9%	14,1%	100,0%
		Cinsiyet yüzdesi	34,8%	13,4%	28,4%
	HBV(deltalı)	Kişi sayısı	9	1	10
		Etyoloji yüzdesi	90,0%	10,0%	100,0%
		Cinsiyet yüzdesi	5,7%	1,5%	4,4%
	HCV	Kişi sayısı	22	26	48
		Etyoloji yüzdesi	45,8%	54,2%	100,0%
		Cinsiyet yüzdesi	13,9%	38,8%	21,3%
	Kriptojenik	Kişi sayısı	24	21	45
		Etyoloji yüzdesi	53,3%	46,7%	100,0%
		Cinsiyet yüzdesi	15,2%	31,3%	20,0%
	NASH	Kişi sayısı	4	2	6
		Etyoloji yüzdesi	66,7%	33,3%	100,0%
		Cinsiyet yüzdesi	2,5%	3,0%	2,7%
	OIH+PBS	Kişi sayısı	2	4	6
		Etyoloji yüzdesi	33,3%	66,7%	100,0%
		Cinsiyet yüzdesi	1,3%	6,0%	2,7%
	Diğer	Kişi sayısı	5	0	5
		Etyoloji yüzdesi	100,0%	,0%	100,0%
		Cinsiyet yüzdesi	3,2%	,0%	2,2%
TOPLAM		Kişi sayısı	158	67	225
		Etyoloji yüzdesi	70,2%	29,8%	100,0%
		Cinsiyet yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%
	p	<0,0001			

Pearson Ki-Kare olasılığı 0,0001'den küçüktür. Dolayısıyla Cinsiyet ile Etyoloji arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. Erkek hastalarda Alkol ve HBV(deltasız) sıklığı daha fazladır. Kadın hastalarda ise HCV ve Kriptojenik Kc-S daha fazladır.

158 erkeğin 55'i (%34,8'i) HBV (deltasız), 37'si (%23,4'ü) Alkol, 24'ü (%15,2'si) Kriptojenik, 22'si (%13,9'u) HCV, 9'u (%5,7'si) HBV (deltalı), 4'ü (%2,5'i) NASH, 2'si (%1,3'ü) OIH+PBS ve 5'i (%3,2'si) diğer etyoloji gruplarında yer almaktadır. 67 kadının ise 26'sı (%38,8'i) HCV, 21'i (%31,3'ü) Kriptojenik, 9'u (%13,4'ü) HBV (deltasız), 4'ü (%6'sı) Alkol, 4'ü (%6'sı) OIH+PBS, 2'si (%3'ü)

NASH, 1'i (%1,5'i) HBV (deltalı) grubunda yer almaktadır, diğer grubunda yer alan hiçbir kadın yoktur.

Tablo-31: Kc-Sirozlu Olgularda Yaş ve Etyoloji Arasındaki İlişki

	<i>ETİYOLOJİ</i>	<i>Ortalama Yaş</i>	<i>Minimum Yaş</i>	<i>Maksimum Yaş</i>
YAŞ	Alkol	58	39	81
	HBV(deltasız)	62	40	84
	HBV(deltalı)	57	40	76
	HCV	67	53	82
	Kriptojenik	68	30	82
	NASH	67	58	77
	OIH+PBS	60	46	66
	Diğer	34	19	75
	p	<0,0001		

Kruskal Wallis Test İstatistiğinin olasılığı 0,0001'den küçüktür. Dolayısıyla etyoloji gruplarının yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz.

Hangi grupların diğerlerinden farklı olduğunu tespit etmek amacıyla Mann Whitney U Test uygulanmıştır.

Man Whitney U Test olasılığı 0,0001'den küçük olduğundan Alkol ve HCV grupları açısından yaş arasından anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. Alkole bağlı Kc-S'li olguların HCV'ye bağlı Kc-S'li olgulardan yaş ortalamasının daha küçük olduğu görülmüştür.

Man Whitney U Test olasılığı 0,0001'den küçük olduğundan Alkol ve Kriptojenik grupları arasından yaş açısından anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. Alkole bağlı Kc-S'li olguların Kriptojenik Kc-S'li olgulardan yaş ortalamasının daha küçük olduğu görülmüştür.

Tablo-32: CHILD Skoru ve Özefagus Varis Arasındaki İlişki

			Özefagus Varis		Toplam
			Yok	Var	
CHILD	A	Kişi sayısı	11	34	45
		CHILD yüzde	24,4%	75,6%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	61,1%	18,1%	21,8%
	B	Kişi sayısı	5	86	91
		CHILD yüzde	5,5%	94,5%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	27,8%	45,7%	44,2%
	C	Kişi sayısı	2	68	70
		CHILD yüzde	2,9%	97,1%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	11,1%	36,2%	34,0%
Toplam		Kişi sayısı	18	188	206
		CHILD yüzde	8,7%	91,3%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	100,0%	100,0%	100,0%
	p	<0,0001			

Pearson Ki-Kare olasılığı 0,0001'den küçüktür. Dolayısıyla CHILD grubu ve Özefagus Varis değişkenleri arasında anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz.

Özefagus Varisi olmayan olgularda CHILD A görülme sıklığı daha fazladır.

Özefagus Varisi olmayan 18 kişinin 11'i (%61,1'i) CHILD A, 5'i (%27,8'i) CHILD B, 2'si (%11,1'i) CHILD C gruplarında yer alırken, Özefagus Varisi olan 188 kişinin 34'ü (%18,1'i) CHILD A, 86'sı (%45,7'si) CHILD B, 68'i (%36,2'si) CHILD C gruplarında yer alır.

Tablo-33: Asitli Olgular ve Özefagus Varis Arasındaki İlişki

			Özefagus Varis		Toplam
			Yok	Var	
ASİT	VAR	Kişi sayısı	5	128	133
		Asit yüzde	3,8%	96,2%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	27,8%	68,1%	64,6%
	YOK	Kişi sayısı	13	60	73
		Asit yüzde	17,8%	82,2%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	72,2%	31,9%	35,4%
Toplam		Kişi sayısı	18	188	206
		Asit yüzde	8,7%	91,3%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	100,0%	100,0%	100,0%
	p	0,0002			

Yates Ki-Kare olasılığı 0,002'dir ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05'ten) küçüktür. Dolayısıyla asit ve Özefagus Varis değişkenleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. Asitli olgularda Özefagus Varis sıklığı daha fazladır.

Özefagus Varis'i olan 188 kişinin 128'inde (%68,1'inde) asit var iken, 60'ında (%31,9'unda) asit yoktur. Özefagus Varis'i olmayan 18 kişinin 5'inde (%27,8'inde) asit var iken, 13'ünde (%72,2'sinde) asit yoktur.

Tablo-34: HCC ile Özefagus Varis Arasındaki İlişki

			Özefagus Varis		Toplam
			Yok	Var	
HCC	Yok	Kişi sayısı	6	133	139
		HCC yüzde	4,3%	95,7%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	33,3%	71,9%	68,5%
	Var	Kişi sayısı	12	52	64
		HCC yüzde	18,8%	81,3%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	66,7%	28,1%	31,5%
Toplam		Kişi sayısı	18	185	203
		HCC yüzde	8,9%	91,1%	100,0%
		Özefagus varis yüzde	100,0%	100,0%	100,0%
	p	0,002			

Yates Ki-Kare olasılığı 0,002'dir ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05'ten) küçüktür. Dolayısıyla HCC ve Özefagus Varis değişkenleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. HCC'li olgularda Özefagus Varis daha az rastlanmıştır.

Özefagus Varisi olan 185 kişinin 133'ünde (%68,1'inde) HCC yok iken, 52'sinde (%28,1'inde) HCC vardır. Özefagus Varisi olmayan 18 kişinin 6'sında (%33,3'ünde) HCC yok iken, 12'sinde (%66,7'sinde) HCC vardır.

Tablo-35: Hb ile Özefagus Varis Arasındaki İlişki

	<i>Özefagus Varis</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>Hb</i>	<i>Yok</i>	12,75	8,9	14,8
	<i>Var</i>	11	4,8	16,9
	p	0,026		

Mann Whitney Test istatistiğinin olasılığı 0,026'dır ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05'ten) küçüktür. Dolayısıyla Özefagus Varis grupları arasında Hb değişkeni için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. Özefagus Varisli olgularda Hb düzeyi daha düşük çıkmıştır.

Özefagus Varisli olguların Hb medyanları 11 iken, Özefagus Varis olmayan olguların Hb medyanları 12,7 dir.

Tablo-36: Özefagus Varis ile T. Bil Arasındaki İlişki

	<i>Özefagus Varis</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>T.BİL</i>	<i>Yok</i>	1,115	0,61	10,5
	<i>Var</i>	1,880	0,28	31,0
	p	0,043		

Mann Whitney Test istatistiğinin olasılığı 0,043'tür ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05'ten) küçüktür. Dolayısıyla Özefagus Varis grupları arasında T. Bil değişkeni için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. Özefagus Varisli olgularda T.Bil düzeyi daha yüksektir.

Özefagus Varisli olguların T.Bil medyanları 1,88 iken, Özefagus Varis olmayan olguların T.Bil medyanları 1,11 dir.

Tablo-37: Özefagus Varis ile MELD Skoru Arasındaki İlişki

	<i>Özefagus VARİS</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
MELD	<i>Yok</i>	9,5	6	24
	<i>Var</i>	13	6	45
	p	0,07		

Mann Whitney Test istatistiğinin olasılığı 0,07’dir ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05’ten) küçüktür. Dolayısıyla Özefagus Varis grupları arasında MELD değişkeni için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. Özefagus Varisli olgularda MELD skoru daha yüksektir.

Tablo-38: Özefagus Varis ile CHILD Puan Arasındaki İlişki

	<i>Özefagus VARİS</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
CHILD PUAN	<i>Yok</i>	5	5	15
	<i>Var</i>	9	5	15
	p	0,01		

Mann Whitney Test istatistiğinin olasılığı 0,01’tür ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05’ten) küçüktür. Dolayısıyla Özefagus Varis grupları arasında CHILD puan değişkeni için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. Özefagus Varisli olguların CHILD puanı daha yüksektir.

Tablo-39: Asit ile HCC arasındaki İlişki

			HCC		Toplam
			Yok	Var	
ASİT	VAR	Kişi sayısı	103	38	141
		Asit yüzdesi	73,0%	27,0%	100,0%
		HCC yüzdesi	71,0%	50,0%	63,8%
	YOK	Kişi sayısı	42	38	80
		Asit yüzdesi	52,5%	47,5%	100,0%
		HCC yüzdesi	29,0%	50,0%	36,2%
Toplam		Kişi sayısı	145	76	221
		Asit yüzdesi	65,6%	34,4%	100,0%
		HCC yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%
	p	0,002			

Pearson Ki-Kare olasılığı 0,002'dir ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05'ten) küçüktür. Dolayısıyla asit ve HCC arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. HCC'li olgularda asit daha az rastlanmıştır.

HCC'si olmayan 145 kişinin 103'ünde (%71'inde) asit var iken, 42'sinde (%29'unda) asit yoktur. HCC'si olan 76 kişinin 38'inde (%50'sinde) asit var iken, 38'inde (%50'sinde) asit yoktur.

Tablo-40: MELD Skoru ile HCC Arasındaki İlişki

	<i>HCC</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>MELD</i>	<i>Yok</i>	14	6	45
	<i>Var</i>	12	6	39
	p	0,042		

Mann Whitney Test istatistiğinin olasılığı 0,042'dir ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05'ten) küçüktür. Dolayısıyla HCC grupları arasında MELD değişkeni için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. MELD skoru yüksek olgularda HCC sıklığı daha az saptanmıştır.

Tablo-41: CHILD Puan Değişkeni ile HCC Arasındaki İlişki

	<i>HCC</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
CHILD PUAN	YOK	9	5	15
	VAR	7,5	5	14
	Toplam	8	5	15
	p	0,001		

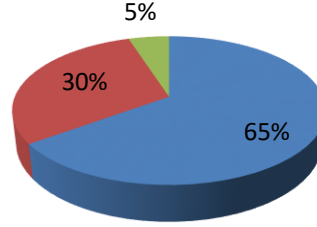
Mann Whitney Test istatistiğinin olasılığı 0,001’dir ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05’ten) küçüktür. Dolayısıyla HCC grupları arasında CHILD puan değişkeni için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. CHILD puanı yüksek olgularda HCC sıklığı daha az saptanmıştır.

Tablo-42: Spontan Asit Enfeksiyonlu Olguların İrdelenmesi

OLGULAR	YAŞ	CİNSİYET	ETİYOLOJİ	WBC	CRP	SAİ TÜRÜ	KARIN AĞRISI	ATEŞ	ÜREYEN BAKTERİ	TEDAVİ
OLGU 1	58	E	ALKOL	05700	5,07	SBP	VAR	VAR	ACİNETOBACTER BAUMANNII	MERONEM TARGOÇİD
OLGU 2	34	E	CAROLİ	08320		SBP	VAR	VAR	E COLİ +PSEUDOMONAS	BETAKSİM
OLGU 3	57	E	HBV(deltasız)	15510	3,47	SBP	YOK	YOK	E.COLİ	BETAKSİM
OLGU 4	63	E	HBV	13550	3,45	SBP	YOK	YOK	ESBL+ ENTEROBAKTER	İEŞEF
OLGU 5	58	E	HBV(deltasız)	14560	5,45	MNB	VAR	VAR	KLEBSİELLA PNEUMONİAE	MERONEM
OLGU 6	46	E	ALKOL	05120	2,5	SBP	YOK	YOK	STAF AUREUS	SULPERAZON
OLGU 7	64	E	HCV	26830	13	SBP	YOK	YOK	STAF AUREUS	DORİPENEM CUBİCİN
OLGU 8	49	E	ALKOL	06690	1,92	KNNA	VAR	YOK	YOK	
OLGU 9	54	E	HBV(deltasız)	06760	5,4	KNNA	YOK	YOK	YOK	BETAKSİM
OLGU 10	68	K	HCV	02600	0,7	KNNA	VAR	VAR	YOK	İEŞEF + FLAGYL
OLGU 11	67	K	HCV	03160	0,1	KNNA	YOK	YOK	YOK	İEŞEF
OLGU 12	72	K	HCV	16060	17,5	KNNA	VAR	YOK	YOK	SULPERAZON
OLGU 13	74	E	HBV(deltasız)	14100	6,79	KNNA	YOK	YOK	YOK	BETAKSİM + FLAGYL
OLGU 14	41	E	HBV(deltasız)	08060	6,9	KNNA	VAR	YOK	YOK	İEŞEF
OLGU 15	81	E	KRİPTOJENİK	15290		KNNA	VAR	YOK	YOK	MERONEM TARGOÇİD
OLGU 16	56	E	HBV(deltalı)	08310	2,16	KNNA	VAR	VAR	YOK	BETAKSİM
OLGU 17	61	E	HBV(deltasız)	07980	4,67	KNNA	YOK	YOK	YOK	BETAKSİM + FLAGYL
OLGU 18	63	E	HCV	08860	10,9	KNNA	YOK	YOK	YOK	MERONEM
OLGU 19	58	E	HCV	15650	4,71	KNNA	VAR	VAR	YOK	İEŞEF
OLGU 20	65	E	HCV	01850		KNNA	YOK	YOK	YOK	İEŞEF

Spontan Asit Enfeksiyonu (SAİ) Dağılımı

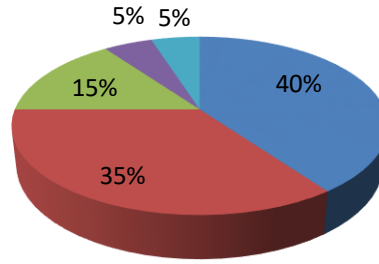
■ KNNA ■ SBP ■ MNB



Toplam 225 Kc-S'li olgunun 20'sinde (%8) SAİ saptanmıştır. Spontan Asit Enfeksiyonlu 20 olgumuzun 13 tanesinin (%65) KNNA, 6 tanesinin (%30) SBP ve 1 tanesinin de (%5) MNB olduğu görülmüştür.

Spontan Asit Enfeksiyonlu Hastaların Etiyolojik Dağılımı

■ HBV ■ HCV ■ Alkol ■ Kriptojenik ■ Caroli



Spontan Asit Enfeksiyonlu olguların siroz etyolojilerini değerlendirirken HBV'ye bağlı Kc-S'li 8 olgu (%40), HCV'ye bağlı Kc-S'li 7 olgu (%35), alkole bağlı Kc-S'li 3 olgu (%15), kriptojenik ve Caroli hastalığına bağlı Kc-S'li birer olgu (%5'er) oluşturmaktadır.

Tablo-43: Ateş ile SAİ Arasındaki İlişki

			SAİ		Toplam
			Yok	Var	
Ateş	Var	Kişi sayısı	4	6	10
		Ateş yüzdesi	40,0%	60,0%	100,0%
		SAİ yüzdesi	5,6%	30,0%	10,9%
	Yok	Kişi sayısı	68	14	82
		Ateş yüzdesi	82,9%	17,1%	100,0%
		SAİ yüzdesi	94,4%	70,0%	89,1%
Toplam		Kişi sayısı	72	20	92
		Ateş yüzdesi	78,3%	21,7%	100,0%
		SAİ yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%
	p	0,006			

Fisher Ki-Kare olasılığı 0,006'dır ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05'ten) küçüktür. Dolayısıyla ateş ve SAİ değişkenleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. SAİ'li olgularda ateş sıklığı daha fazladır.

SAİ'si olan 20 kişinin 6'sında (%30'unda) ateş var iken, 14'ünde (%70'inde) ateş yoktur. SAİ'si olmayan 72 kişinin 4'ünde (%5,6'sında) ateş var iken, 68'inde (%82,9'unda) ateş yoktur.

Tablo-44: SAİ ile Kan Lökosit Arasındaki İlişki

	<i>SAİ</i>	<i>Medyan</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
<i>WBC</i>	<i>Yok</i>	5455	1300	127500
	<i>Var</i>	8315	1850	26830
		<i>p</i>	0,005	

Mann Whitney Test istatistiğinin olasılığı 0,005'tir ve bu değer birinci tip hata olasılığından (0,05'ten) küçüktür. Dolayısıyla SAİ grupları arasında WBC değişkenleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır yorumunu yapabiliriz. SAİ'li olgularda WBC daha yüksektir.

4.TARTIŞMA

Çalışmamızda EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı kliniğinde 18 aylık zaman diliminde herhangi bir nedenle yatmış olup karaciğer sirozu tanısı alan veya yatışı esnasında karaciğer sirozlu hastaları kesitsel olarak retrospektif bir şekilde irdelemeyi amaçladık.

Ülkemizde karaciğer sirozu gerek mortalite gerekse morbiditeye neden olmasından dolayı önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye’de 2000 yılında yapılmış olan Ulusal Hastalık Yüğü Maliyet Etkinlik çalışmasında; ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 20 hastalık belirlenmiş olup, bu çalışmaya göre sirozun kentsel bölgedeki ölüm nedeni sırası tüm yaş gruplarında, erkeklerde ve kadınlarda 19 olup, kırsal bölgede ise 60 yaş altı erkeklerde ölüm nedeni sırası 16’dır. Aynı şekilde kırsal bölgede 60 yaş üzeri erkeklerde ölüm nedeni sırası 13 iken kadınlarda bu sıra 17’dir (Tablo-1) (8). Bu değerler batı dünyasına bakıldığında örneğin ABD’ye göre ölüm nedenlerine bakıldığında daha geri sıralarda yer almaktadır (9). Kc-S bu şekilde erken ölümlere neden olmanın yanı sıra hastaların çektiği acılar, iş gücü kayıpları, yüksek sağlık harcamaları gibi önemli kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle korunma ile ilgili stratejiler günümüzde ön plana çıkmıştır. Dünya genelinde etyolojide ilk iki sırada aşırı alkol tüketimi ve viral hepatitler gelmektedir. Bu farklılıkların nedenleri sosyoekonomik ve kültürel farklılıklara göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin; Asya ülkelerinde viral hepatitler siroz etyolojisinde önemli bir yer tutarken, ABD’de ve Batı Avrupa ülkelerinde alkole bağlı Kc-S ön sırayı almaktadır. Ayrıca bu ülkelerde obezitenin artması ve sonucunda gelişen NASH ve ilişkili sirozların giderek ön plana çıkacağı anlaşılmaktadır (7,218). Ülkemizde de son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite, diyabet prevalansında artış ülkemizi de benzer bir geleceği beklediği konusunda uyarıcı niteliktedir. Bu nedenlerden dolayı karaciğer sirozunda primer korunmanın önemi bir kez daha vurgulanmalıdır (219).

Çalışmamızda karaciğer siroz tanılı 225 hastanın 158’ini (%70,2) erkek, 67’sini (%29,8) kadınlar oluşturmaktadır. Özellikle kırsal bölgede siroza bağlı ölümlerin çoğunlukla erkek cinsiyette olması ile bizim olgularımızın cinsiyet dağılımı paralellik göstermektedir. Bizim olgularımızda cinsiyet ile karaciğer sirozu etyolojisi arasında önemli istatistiksel fark saptanmış olup (Tablo-30), erkek hastalarda alkol ve HBV sıklığı anlamlı şekilde fazla iken, kadınlarda ise HCV ve kriptojenik karaciğer sirozu ön plana çıkmaktadır. Elimizde veri olmamasına rağmen

kadınlarda otoimmün hastalıkların daha sık olması ve ülkemizde kadınlarda daha sık obezitenin görülmesi ile bu durumun varlığını destekleyebiliriz. Ancak dosyalarımızda BMI bulunmayışı önemli bir eksiklik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir diğer destekleyici faktör ise sosyal yapıdan kaynaklanan erkek nüfusun alkol tüketiminin daha fazla olmasına bağlayabiliriz. Kadın hastalarda HCV sıklığına ise bir yorum getirememekteyiz. Ayrıca büyük oranda Güneydoğu Anadolu Bölgesinden göç alan Ege Bölgesinde özellikle erkek olgularımızda HBV ve HDV ile ilişkili siroz varlığı bizim olgularımızda da ön plana çıkmaktadır.

Hastalarımızın hastaneye yatış nedenlerinin ilk sırasını %21,8 ile HCC almaktadır (Tablo-20). HCC'yi sırasıyla %21,3 ile HES, %20,4 ile Kc-S etyoloji, ileri tetkik ve tedavi için yatırılan olgular, %13,8 ile ÖVK, %8,4 ile Asit izlemektedir. Bu kadar çok sayıda HCC yatışının yapılması bu hastaların transartryel kemoembolizasyon, radyofrekans ablasyon işlemleri için kısa süreli (bir ya da iki günlük) yatış gerekliliğindendir. Şüphesiz ki hastaneye yatış sebepleri içerisinde HCC'nin birinci sırada yer alması hem ulusal hem de dünya literatürü ile uyumlu olmayı ülkemizin en büyük merkezlerinden biri olan kliniğimizin genel bir referans merkezi olup HCC'li olguların kısa süreli servisimize yatışı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Karaciğer sirozlu hastalarımızın etyolojileri irdelendiğinde (Tablo-21), sırasıyla ilk beş sırayı HBV(deltasız)(%28,4), HCV(%21,3), Kriptojenik(%20), Alkol(%18,2) ve HBV(detalı)(%4,4) almaktadır. Görüldüğü üzere HBV bizim serimizde en önemli neden olmaktadır. Delta ile birlikte alındığında hastalarımızın yaklaşık üçte birinin etyolojisinden HBV sorumludur. Türkiyede siroz nedenlerinin irdelendiği Yurdaydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yıllara göre siroz nedenleri sıralandıklarında viral etyolojinin %42,9-%55,1, alkolün ise %8,9-%12,4 oranında saptandığı görülmüştür. Diğer siroz nedenleri %32,5 ile %48,2 arasında değişmektedir (220,221). Bizim çalışmamızda siroz nedenlerini irdelediğimizde viral etyoloji %54 olup alkol ise %18 oranında yer almaktadır. Bu sonuçlarımız adı geçen Büyük Türkiye çalışması ile büyük oranda benzerdir. Alkol etyolojisinin ise Ege Bölgesinin sosyoekonomik ve kültürel özelliklerinden kaynaklı olarak daha yüksek çıktığı düşünülmektedir. Yine Yurdaydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sirozdaki viral etkenler arasında HBV %56,5-%42,6, HCV %25,2-%34,5, HDV %14,6-15,7, HBV+HCV %3,7-%1,2 olduğu görülmüştü. Bizim çalışmamızda ise HBV %52, HCV %42, HDV %6 viral etyolojiyi oluşturmaktadır. Bulgularımız

Türkiye verilerine göre viral etyolojiler içerisinde HBV ile benzer sıklıkta, HCV ise merkezimizde viral etyolojiler arasında Türkiye ortalamasının üstünde yer almaktadır.

Çalışmamızda bir eksiklik olarak HBV+HCV koenfeksiyonu durumunu saptayamadık. Yine Türkiye çalışmasında yıllara göre HBV'nin siroz viral etyolojideki yeri %56,5'tan %42,6 ya gerilerken, HCV %25,2'den %34,5'e ilerlemiştir. Biz bu kesitsel araştırmamızda viral etyolojinin yıllara göre dağılımı doğal olarak verememekteyiz.

Kliniğimizde Ocak 1998-2003 tarihleri arasında Oruç ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada yatarak tedavi gören 294 karaciğer sirozlu olgunun etyolojik incelenmesinde HBV %41, HCV %9, alkol %17, kriptojenik %19, HBV(deltalı) %4 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmaya büyük benzerlik gösteren ancak, karaciğer sirozunda safra kesesi taşı prevalansı araştırmaya yönelik bu çalışma bizim yaptığımız çalışmadan yaklaşık olarak 10 sene öncesini yansıtmaktadır. Şüphesi ki kliniğimizde Oruç ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, kliniğimizde yatarak girişimsel ileri radyolojik tedavilerin daha az sıklıkla yapıldığı dönemdeydi (HCC AREF/HCC TAKE). Bu ve benzer nedenlerle iki çalışmayı karşılaştırmak objektif bir sonuca ulaşmamızı engellemekle birlikte kliniğimiz verilerinin 10 yıllık bir periyotta nasıl bir değişim gösterdiğini irdelemek açısından önemlidir. Bu iki çalışmaya detaylı bakıldığında aşağıdaki yorumları yapabiliriz:

- 1- Oruç ve arkadaşlarının çalışmasında HBV %41 iken bizim çalışmamızda %28,4'tür.
- 2- Oruç ve arkadaşlarının çalışmasında HCV %9 iken bizim çalışmamızda HCV %21,3'tür.
- 3- Oruç ve arkadaşlarının çalışmasında kriptojenik %19 iken bizim çalışmamızda benzer şekilde %20 bulunmuştur.
- 4- Oruç ve arkadaşlarının çalışmasında alkol %17 iken bizim çalışmamızda benzer şekilde %18,2 saptanmıştır.

Daha önce belirttiğimiz sakıncaları göz ardı etmeden aynı klinikten yapılmış bu iki çalışmaya genel olarak baktığımızda, merkezimizde HCV'ye bağlı karaciğer sirozunun etyolojideki yeri belirgin olarak artmıştır. Alkol ve kriptojenik nedenler büyük oranda stabil kalmıştır. Bu durumda Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde gidişat gibi HCV enfeksiyonunun siroz etyolojisindeki oynadığı rol aşikar bir şekilde bölgemizde de artmaktadır. Bize benzer Akdeniz ülkeleri olan İtalya ve İspanya'da

HbsAg prevalansı sırasıyla %11 ve %10 iken Anti-HCV prevalansı %61 ve %32'dir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz HCV'ye bağlı Kc-S vakalarındaki artış ülkemizin bu ülkeler gibi HCV'nin daha sık görüldüğü ülkeler arasında yer alacağının göstergesi sayılabilir (222,223). Ancak son iki yıldır HCV tedavisinde ulaşılan dramatik olumlu sonuçlar bu durumu şüphesiz etkileyecek ve bizim çalışmamız bizden sonraki yapılacak olan çalışmalarda Anti-HCV pozitifliği açısından (HCV'ye bağlı Kc-S) en tepe değer olarak referans alınacağını tahmin etmekteyiz.

Ökten ve arkadaşları ülkemizin iki coğrafi bölgesinde siroz için etyolojik dağılımı incelediklerinde HBV ve HCV Batı Anadolu bölgesinde sırasıyla %36 ve %17 iken alkol kullanımı %12 bulunmuştur. Bizim bulgularımız HBV, HCV ve alkol için sırasıyla %32,8, %21,3, %18,2 olarak bulunmuştur. Ökten ve arkadaşlarının çalışması ile çalışmamız karşılaştırıldığında etyolojik açıdan benzer dağılım ortaya çıkmasına rağmen, çalışmamızda HBV etyolojide daha az sıklıkla yer alırken alkol ve HCV daha fazla yer almaktadır (224,225,226).

Hastalarımızın endoskopik olarak özefagus varis görülme sıklığı %83,6 iken %8 hastada özefagus varis saptanmamış olup %8,4 hastada ise verilere ulaşılamamıştır. Bunun yanı sıra özefagus varis kanama nedeni ile hastaneye yatış hastalarımızın %13,8'ini oluşturmaktadır. Kliniğimiz referans merkezi olduğundan bölgede özefagus varis kanaması nedeniyle hastaların daha sık olarak kliniğimize takip ve tedavi açısından başvurduğunu söyleyebiliriz. Özefagus varis kanamaları yaptığımız çalışmada mortalite sebepleri arasında ilk sırada yer almakta olup eksituslu olgularımızın %11'inde hastaneye yatış sebebinin oluşturmaktadır. Özefagus varisli olgularımızda hemoglobin ortalama değerinin daha düşük çıktığı Tablo-35'te gösterilmiştir. Bu durum daha çok aşikar olmayan kanamalar ile açıklanabilir. Child puanı ile özefagus varis varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olup Child puanı arttıkça özefagus varis varlığı artmıştır. Aynı şekilde MELD skoru ile özefagus varis arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olup MELD skoru arttıkça özefagus varis varlığı da artmaktadır. Özefagus varisli hastalarda Child ve MELD puanının yüksek olması beklenen bir bulgudur.

Kliniğimize yatırılan hastaların %64,4'ünde HCC yok iken %33,8'inde saptanmıştır. %1,8'de ise verilere ulaşılamamıştır (Tablo-24). HCC'li olguların etyolojisini inceleyecek olursak HBV'nin ilk sırayı aldığı Tablo-29'da görülmektedir. Bu veriler tüm dünyada HBV ile HCC sıklığı arasındaki bilinen kuvvetli ilişki ile paraleldir (227,228,229). Çalışmamızda HCV ve kriptojenik siroz

da benzer şekilde HCC etyolojisinde yer almıştır. Ancak otoimmün siroz nedeniyle gelişen HCC çalışmamızda bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ilginç olarak ve beklenenin aksine bir sonuç olarak Child ve MELD düzeyi yüksekliği ile HCC varlığı arasında ters bir ilişki saptandı ve bu ilişki her iki skor için de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo-40/41). Bu durumun muhtemel nedenlerini şöyle sıralayabiliriz:

- 1- HCC'li olgular kliniğimize AREF ve TAKE için sadece bir geceliğine yatış çıkış yapılan olgular olduğundan
- 2- Referans merkezi olan kliniğimiz gerek hepatoloji polikliniği tarafından gerekse dış merkezden takip sırasında yakalanan erken HCC'lilerin gönderilmesi ve yatırılması sonucu erken teşhis ve tedavi konusunda deneyimli
- 3- Hastaları yakın takibi

Olgularımızın 144'ünde(%64) asit varken 81(%36) olguda asit saptanmamıştır. Asitin varlığına ya da yokluğuna USG ile karar verilmişti. Kesin tanı konulamayan asitli olgulara, SAI kuşkulu olgularda, HES ile yatan asitli olgularda ve ileri derecede gergin batına sahip terapotik parasenteze gereksinimi olan olgularda, parasentez yapılarak asitin hematolojik, patolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal analizleri yapılmıştır. Karaciğer sirozlu olgularda ponksiyon yapılan ve verilerine ulaşılan olguların %95'inde SAAG 1,1'in üstünde iken %5'inde 1,1'in altındadır (Tablo-26). Bu durum klasik olarak beklenen bir bulgudur (90). Asit varlığı büyük oranda Child ve MELD skor yüksekliği ile beklendiği gibi korelasyon göstermiştir (Tablo-33).

Karaciğer sirozlu olgularımızın 20 (%8) tanesinde SAI saptanmıştır. Olgularımızın ayrıntılı bir dökümünün yapıldığı Tablo-42'den de anlaşılacağı üzere bu olguların %65'inde KNA, %30 SBP ve %5 MNB saptanmıştır. Karaciğer sirozlu hastalarda SAI sık saptanan ciddi bir komplikasyondur (%10-25). Ve kısa dönemde %30 ve üzerinde bir mortalite ile seyrederek (90,129). Kendi çalışmamızda SAI görülme sıklığı %8 olarak saptanmıştır. SAI klinik bulguları siliktir. Tablo temelde peritonit olmasına rağmen klasik peritonit bulgularına rastlanmamaktadır. Periton irritasyon bulgularının ortaya çıkabilmesi için parietal ve visseral yaprakların birbirine sürtünmesi gerekir. Asit olduğu için bu sürtünme engellenmekte, sonuç olarak da kliniğin silik seyretmesine yol açmaktadır. Literatür bilgisi olarak tanı anında olguları %20-30 kadarı asemptomatiktir. (120). En sık ateş, mental durum değişikliği, karın ağrısı gibi nonspesifik bulgular görülmektedir. Klinisyen derhal

parasentez yapmazsa enfekte asitin tedavisi gecikebilir ve bu da ölüm ile sonuçlanabilir. Tanıda kan kültür tüpleri kullanılarak kültürde tek bir bakteri üretilmesi %80 olguda başarılabilir (230,231).

Bizim çalışmamızda SAI'li 20 olgunun %35'inde ancak bakteri üretilmiştir. %65 olguda asit sıvısında PML yüksek olmasına rağmen kültür negatif olduğu için KNNA olarak kalmıştır. Bu durum genel literatüre göre daha düşük bir orandır. Ticari olarak geliştirilen gen problemleri 30 dk gibi sürelerle bakteri DNA'sı ortaya konulabilmektedir (231,232). Fakat KNNA'li hastaların %50'sinde bu gen problemleri ile dahi bakteri DNA'sı ortaya konulamamaktadır. Bizim olgularımızda literatürde beklenenden daha düşük oranda SBP ve MNB olmasının nedenleri:

- 1- Bu hastaların kliniğe başvurmadan önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanmış olması (uygunsuz antibiyotik kullanımı, evde, acil serviste, sevk zinciri sırasında)
- 2- Klinikte yapılan paracentez sırasında yeterli miktarda asit örneğinin kültür şişesine usulüne uygun konulmamış olması
- 3- Kültür tüplerinin hasta başında ekim yapılmaması
- 4- Mikrobiyoloji laboratuvarında saklama ve kültür ekim sırasında gelişebilecek personel aksaklıkları şeklinde sıralanabilir.

Her ne olursa olsun çalışmamızda iyi şekilde tarifi yapılmış ve antibiyogram sonucu ile beraber 20 adet SAI mevcuttur (Tablo-42). Bu 20 olgumuzun 17 tanesi (%85) erkek, 3 tanesi (%15) kadındır. Erkek hastalarımızın etyolojisi çok çeşitli iken 3 kadın hastamızda HCV'ye bağlı karaciğer sirozu dikkatimizi çekmiştir. SAI'li olgularımızın yaşları görece olarak diğer asitli olgularımızdan daha yüksektir (min:34, maks:81). Karın ağrısı 20 hastamızın sadece 9'unda (%45) var iken 11'inde (%55) saptanmamıştır. SAI'li olgularımızın 6'sında (%30) 38 °C ve üzerinde ateş saptanmıştır. Bu bulgumuz da daha önce belirttiğimiz gibi SAI'li olgularda kliniğin silik olduğunu desteklemektedir. Ayrıca sirozlu hastalarda ateşin SAI dışındaki nedenlerle (periton dışı enfeksiyonlar, siroz aktivasyonu, paraneoplastik, HCC gelişimi...) de gelişebileceği unutulmamalıdır. SAI ile kan lökosit sayısı arasındaki ilişki Tablo-44'te net bir şekilde özetlenmiştir. Buradan da görüleceği üzere SAI varlığı ile kan lökositleri arasında anlamlı bir ilişki vardır. SAI'li olgularda lökosit sayısı daha yüksek beklenmektedir. Çalışmamızda da bu bulgu literatür ile paralel seyretmiştir. Ancak bu hastaların çoğunda portal hipertansiyon nedeniyle

gelişen hipersplenizm, çeşitli interlökinler ve faktörler ile gelişen kemik iliği supresyonu nedeniyle enfeksiyon durumunda lökosit artışını sağlıklı bireylerde olduğu kadar da beklememek lazım.

Çalışmaya aldığımız olgularımızın 26'sı (%11,6) hastaneye yatış esnasında eksitus olmuştur (Tablo-28). 199 olgu ise (%88,4) taburcu edilmiştir. Eksitus olan olgularımızın 6'sı kadın (%23), 20'si erkek (%77)'tir. Eksitus olan olgularımızın hastaneye yatış nedenleri irdelendiğinde en sık yatış nedeni %38 ile HES'tir. Eksitus olan diğer olgularımızda ise %11 oranlarda ÖVK, HRS ve SAİ bulunmaktadır. Yatış nedenleri bu şekilde olmasına rağmen eksitus olan 26 karaciğer sirozlu olgunun 8 tanesinde (%30) SAİ varlığı spontan asit enfeksiyonun önemini bir kez daha göstermektedir. Eksitus olan olgularımızda 2 olguda SAİ, HES ile birlikte iken diğer 2 olguda SAİ ve HRS birlikteliği dikkati çekmiştir.

Özellikle dekompanze sirozlu olgularda 1 yıllık survey karaciğer nakli olmadığında %10'dur. Fakat günümüzde başarılı karaciğer transplantasyonu ile 1 yıllık survey %80'den fazla, 5 yıllık survey %75 civarındadır. Bu nedenle karaciğer siroz komplikasyonlarının nedeni ile hastaneye yatırılan hastalar Child ve MELD sınıflaması göz önüne alınarak hepsi birer karaciğer nakli adayı olarak takip ve tedavilerine devam edilmelidir.

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada 18 aylık zaman diliminde EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı kliniğinde karaciğer sirozu ve komplikasyonları nedeniyle yatırılarak takip ve tedavi edilen ve yatışı esnasında karaciğer sirozu tanısı alan olgular irdelenmiş olup; başlıca aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- 1- Bu çalışmada hastaların çoğunu erkekler oluştururken erkeklerin ortalama yaşı 62 olup kadınların ortalama yaşı 67 bulunmuştur.
- 2- Karaciğer sirozu nedeniyle yatırılarak tetkik ve tedavi edilen olgularımızın hastaneye başlıca yatış nedenleri HCC (ileri girişimsel tedavi amacıyla), Kc-S (etyoloji ve ileri tetkik) HES ve ÖVK'dır.
- 3- Karaciğer sirozlu olgularımızın etyolojileri incelendiğinde HBV ilk sırayı alırken bunu sırasıyla HCV, kriptojenik ve alkole bağlı nedenler izlemektedir. Kliniğimizde daha önceden Oruç ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında HCV oranında son 10 yılda büyük oranda artış olduğu görülmüştür.
- 4- Karaciğer sirozlu olgularımızın çoğunda özefagus varisi saptanmıştır. Özefagus varis saptanan olgularda Child ve MELD skoru anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde özefagus varisli olgularımızın çoğunda asit saptanmıştır.
- 5- Karaciğer sirozlu olgularımızın Child sınıflamasına bakıldığında büyük bölümünü Child B ve Child C oluşturmaktadır.
- 6- Karaciğer sirozlu olgularımızın büyük bir çoğunluğunda asit saptanmıştır. Asitli olguların %95 kadarında SAAG 1,1'in üstünde saptanmıştır. Asit ponksiyonu yapılan olgularımızın %8'inde SAİ saptanmıştır. Bu SAİ'lerin büyük bir çoğunluğunu KNAA olduğu görülmüştür. Ayrıca eksitus olan olgular irdelendiğinde 26 eksitus olan olgunun 8 tanesinde (%30) SAİ saptanmıştır. Bu şekilde SAİ en önemli mortalite nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. SAİ'li olgularda klinik silik olmasına rağmen istatistiksel olarak ateş, karın ağrısı, kan lökosit düzeyi SAİ olmayan olgulara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- 7- HCC nedeniyle yatışı yapıp tetkik edilen olgularımızın ilginç bir şekilde beklenenin aksine Child ve MELD skorları düşük çıkmıştır.
- 8- Karaciğer sirozlu olgularımızın %11,6'sı hastanede yattığı süre içerisinde eksitus olmuştur. Eksitus olan olguların karaciğer sirozu etyolojileri irdelendiğinde sırasıyla HCV, HBV, alkol ve kriptojenik karaciğer sirozu oluşturmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Roguin A.Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826): the man behind the stethoscope. Clin Med Res 2006;4:230-5
2. Yılmaz Ş. Her Yönüyle Siroz, Pelikan Kitabevi, Ankara, 1.Baskı s:1-41 2012
3. Kumar V, Cotran R.S, Robbins S.L (Temel Patoloji, 7. Edisyon, 2003, syf:(598-599)
4. Lok AS. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. J Hepatol 2000;32 (1 Suppl):89-97.
5. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B virüs infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2007'de, Ed Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, Ankara, 2007,108-17.
6. Wolf DC. Cirrhosis. e-Medicine Specialties, 28 June 2010
7. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S. Dooley J, eds. Disease of the Liver and Biliary System
8. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi.Hastalık Yüğü Final Raporu.T.C. Sağlık Bakanlığı Aralık 2004
9. Anderson RN, Smith BL. "Deaths: leading causes for 2001". National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevation, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System 2003;52 (9):1-85
10. Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellekjar L, et al. "Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark". Journal of clinical epidemiology 2003;56(1):88-93
11. Talwakar J, Kamath P. Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis.Mayo Clin Proc 2005;80(11):1501-1508
12. Memik F,Dolar E. Karaciğer sirozu. Klinik gastroenteroloji.2004.
13. Özbay G, "Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları", 2002,28, 97-100.
14. Karagöz İ, Haktanır A, "Kronik Karaciğer Hastalıkları", 2004, 33-40.
15. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999;29(3):6649.
16. Kumar V, Abbas A, Aster J (Temel Patoloji, 9. Edition, Eylül 2013, syf:607-608)

17. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Dis Sci* 2004; 36: 231-242.
18. Battaler R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218.
19. Zakim D, Boyer TD. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. New York: Saunders. 2002; 395-409.
20. Battaler R, Sancho-Bru P, Gines P, et al. Liver fibrogenesis: A new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1346-1355.
21. Ramadori G, Saile B. Portal tract fibrogenesis in the liver. *Lab Invest* 2004; 84: 153-159.
22. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis* 2005; 10(5): 927-39.
23. Friedman S.L Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;1:98-105.
24. Pinzani M, Roselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2011;25:281-90
25. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-75
26. Huber WW, Scharf G, Rossmanith W, et al. The coffee components kahweol and cafestol induce gamma-glutamylcysteine synthetase, the rate limiting enzyme of chemoprotective glutathione synthesis, in several organs of the rat. *Arch Toxicol* 2002; 75: 685-94
27. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med.* 1994;331:1122-82
28. Mutchnick MG, Lerner E, Conn HO. Effect of portocaval anastomosis on hypersplenism. *Dig Dis Sci.* 1980 ;25:929-38
29. Witte CL, Witte MH, Dumont AE. The portal triad in hepatic cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1978 ;146:965-74
30. Blendis L, Kreel L, Williams R. The coeliac axis and its branches in splenomegaly and liver disease. *Gut.* 1969 ;10:85-90
31. Dolar E. Karaciğer sirozu. *Klinik karaciğer hastalıkları*. Bursa, Nobel-Güneş tıp kitapevi, 2002, pp.343–361

32. Li CP, Lee FY, Hwang SJ, et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 83:723-726
33. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol* 2000; 20(3): 286-92.
34. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatology* 1995; 22(6): 633-41.
35. Kaymakoglu S, Okten A, Cakaloglu Y, et al. Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 1995;30:745-50
36. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986, 8(4): 318-31.
37. Bianchi, G, Marchesini, G, Zoli, M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:119
38. Ellis, G, Goldberg, DM, Spooner, RJ, et al. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol* 1978; 70:248
39. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 2007
40. Williams, AL, Hoofnagle, JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95:734
41. Triger, DR, Wright, R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet* 1973; 1:1494
42. Pereira J, Accatino L, Alfaro J, et al. Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Hematol.* 1995;50:173-8
43. Masterton GS, Hayes PC. Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Nov;22(11):1277-83
44. Gosink BB, Leymaster CE: Ultrasonic determination of hepatomegaly. *J Clin Ultrasound* 1981; 9:37-44
45. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology.* Nov 1986;161(2):443-5
46. Ito K, Mitchell DG, Gabata T, Hussain SM. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. *Radiology.* Jun 1999;211(3):723-6

47. Marshak RH, Khilnani M, Eliasoph J, et al. Intestinal edema. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* Oct 1967; 101(2):379-87
48. Chawla A, Puthumana L, Thuluvath PJ. Autonomic dysfunction and cholelithiasis in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* Mar 2001; 46(3):495-8
49. Zimmerman P, Farooki S, Lu DSK. Doppler sonography of the hepatic vasculature. *Applied Radiol.* 2000; 29:11-21
50. Finn JP, Kane RA, Edelman RR et al. Imaging of portal venous system in patient with cirrhosis: MR angiography vs. duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:989-94
51. Micheal A, Heneghan and James P. Clinical manifestation of liver disease. In: Bacon BR, Bisceglie AMD, O'Grady J, Lake JR, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 1st ed. Elsevier Mosby; Printed in China; 2006: 191-202.
52. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrman E, et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol.* Mar 2007; 188(3):758-64
53. Huwart L, Salameh N, ter Beek L, et al. MR elastography of liver fibrosis: preliminary results comparing spin-echo and echo-planar imaging. *Eur Radiol.* 2008 Nov; 18(11):2535-41
54. Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, et al. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1155-63
55. Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N. Imaging of hepatic cirrhosis. *Radiology* 1997; 202:1-1699.
56. Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal Bleeding in Patients With Hepatic Cirrhosis: Clinical Course and Mortality Prediction. *The American Journal Of Gastroenterology*. 2000; 95:484-489.
57. Child CG, Turcotte JG. *Surgery and Portal Hypertension*. Philadelphia, Pa: Saunders 1964; 50- 5847. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the esophagus in the bleeding esophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60:648-652.
58. Infante-Rivard, C, Esnaola, S, Villeneuve, JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7:660- 664.

59. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Cretzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:269-276.
60. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*.2000;31(4):864-871
61. Wiesner R, Edwards E, Freeman R; et al. Model for end stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-96
62. 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* 2006;44: 217-31
63. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76
64. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, et al. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*.2010;32:1343-50
65. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 101-23
66. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-9.
67. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117: 626-31.
68. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-54.
69. De Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 85-101.
70. Thomas R. Riley III, M.D., M.S., And Ahsan M. Bhatti, M.D. Preventive Strategies In Chronic Liver Disease: Part II. Cirrhosis. *Am Fam Physician* 2001; 64:1735-1740.
71. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 1985;5:419-24

72. Bando T, Mitarai Y, Kitano S, et al. Clinical significance of esophageal variceal pressure in patients with esophageal varices. *J Hepatol.* 1994;21:326-31
73. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacologic treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. *Sem Liver Dis* 1999; 475-505.
74. Fue F, Garcia-Pgan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in the patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-9.
75. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1123-30.
76. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1081-5.
77. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. International Study Group on rFVIIa in UGI Hemorrhage. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 1604-14.
78. Luketic VA. Management of portal hypertension after variceal hemorrhage. *Clin Liv Dis* 2001; 5: 677.
79. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl Med* 1999; 340: 988-93.
80. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-7.
81. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation for the prevention of variceal rebleeding. A prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461-5.
82. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 151-168.
83. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128.
84. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, et al. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 435-440.

85. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-66
86. Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. *Neth J Med* 2007; 65: 283-288.
87. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 841-856.
88. Iwakiri Y, Groszmann RJ: The hyperdynamic circulation of chronic liver disease: From the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121-31
89. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2011 Jul 5. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x.)
90. Bruce A. Runyon. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Sleisenger and Fordran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, Vol. 2, 9th edn. Section IX (Liver)/Chapter 91. Saunders Company, 2010:1517-1541
91. McHutchison JG: Differential Diagnosis of Ascites. *Seminars in Liver Diseases*. 1997; 3: 1997 191-202.
92. 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* 1992; 117: 215-220.
93. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 260-273.
94. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988; 95: 1351-1355.
95. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2811-2812.
96. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32: 142-153.

97. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 127-133.
98. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol* 2001; 34: 215-221.
99. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988; 8: 1104-1109.
100. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:131-7
101. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized Comparative study of efficacy of furosemide vs. spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1983; 84: 961-968
102. Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002; 36: 93-98.
103. Yao F, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000; 33: 301-307.
104. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
105. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 330: 337-342.
106. Tito L, Gines P, Arroyo V, Planas R, Panes J, Rimola A, Llach J, Humbert P, Badalamenti S, Jiménez W, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990; 98: 146-151.
107. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994; 19: 72-79.
108. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 1982; 247: 1164-1166.

109. Ghassemi S, Garcia-Tsao G: Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007;21:77-95
110. Runyon BA. Pathogenesis and diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. In: Rodes J, Arrovo V, eds. *Therapy in liver disease*. Barcelona: Doyma, 1992:388-96.
111. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Mon* 1985;31(9):1-48.
112. Larcher VF, Wyke RJ, Mowat AP, Williams R. Bacterial and fungal infection in children with fulminant hepatic failure: Possible role of opsonisation and complement deficiency. *Gut* 1982;23:1037-43.
113. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity and predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988;8:632-5.
114. Runyon BA, Morrissey R, Hoefs JC. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:634-7
115. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:353-72
116. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: A severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(44):5505-10
117. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*. 2001;31:858-63
118. Slocum MM, Sitting KM, Specian RD et al. Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation. *Am Surg* 1992;58:305-10
119. Eaves-Pyles T, Alexander JW. Comparison of translocation of different types of microorganisms from intestinal tract of burned mice. *Shock*. 2001;16:148-52
120. Bernardi M. Spontaneous bacterial peritonitis: from pathophysiology to prevention. *Intern Emerg Med* 2010;5 (Suppl 1):S37-S44
121. Wrigt TL, Boyer TD. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Zakim D, Boyer TD (Eds.). *Hepatology: A Textbook of Liver Disease* vol. 2, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2006:336-9.

122. Sheer TA, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis* 2005; 23: 39-46.
123. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993; 17: 251-257.
124. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984; 4: 1209- 1211.
125. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353-358.
126. Correia JP, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic? *Med Clin North Am* 1975; 59: 963-981.
127. Carey WD, Boayke A, Leatherman J. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital-acquired cases. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1156-1161.
128. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495- 1501.
129. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 669-676.
130. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than ampicillin-tobramycin in cirrhosis with severe infections. *Hepatology*. 1985 May-Jun;5(3):457-62
131. Gines P, Rimola A, Planas R et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
132. Hand MM, Alexander SR, Harmon WE. Intensive care. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds), *Pediatric Nephrology*. 4th edition. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore 1999, pp 1135-1150.
133. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepato renal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int* 1998;53:S47-S53.
134. C1 Munoz SJ. The hepatorenal syndrome. *Med Clin N Am* 2008; 92:813-837.

135. C2 Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:616-824.
136. c3 Sort P, Navasa M, Arroya V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;5:403-409.
137. Gines P: Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. *Clinical Gastroenterology*. 2000; 14: 945-957.
138. Garcia-Tsao G, Parikh CP, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48:2064-77
139. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361: p. 1279-90.
140. Gines, P., et al., Hepatorenal syndrome. *Lancet*, 2003. 362(9398): p. 1819-27.
141. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
142. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005162.
143. Martin- Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-9.
144. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
145. Esrailian, E, et al., Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:742-8.
146. Hasper D, Jorres A. New insights into the management of hepato-renal syndrome. *Liver Int* 2011;31 Suppl 3:27-30.
147. Schroeder ET, Numann PJ, Chamberlain BE. Functional renal failure in cirrhosis. Recovery after portacaval shunt. *Ann Intern Med* 1970;72:293–298.
148. Ariyan S, Sweeney T, Kerstein MD. The hepatorenal syndrome: recovery after portacaval shunt. *Ann Surg* 1975;181:847–849.

149. Brensing KA, Textro J, Perz J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant patients with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288–295.
150. Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28:416–422.
151. Navasa M, Feu F, Garcia-Pagan JC, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:355–360.
152. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243-51.
153. Shawcross DL, Olde Damink SW, Butterworth RF, et al. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab. Brain. Dis.* 2005;20, 169-179
154. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy- definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the workingparty at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
155. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: A Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006; 44:788-94.
156. Shawcross D, Wright G, Olde Damink S, et al. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22:125-138
157. Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*1999;31:771-6.
158. Stewart CA, Reivich M, Lucey MR, et al. Neuroimaging in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Mar;3(3):197-207
159. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
160. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology.*2009 Sep;137(3):885-91

161. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-60.
162. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornithine- L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled doubleblind study. *J Hepatol* ;28:856-64.
163. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362(12):1071-1081
164. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liverinduced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
165. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Current conspts in diagnostic and thereapeutic considerations. *Chest* 1994; 105:1528
166. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, et al. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:749
167. Teuber G et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 311–318.
168. Martinez GP et al. ,Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 651–657.
169. De BK, Sen S, Biswas PK, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122: 897–903.
170. Gomez F, Barbera J, Roca J et al. Effects of nebulized NG-nitro-L-arginin mthyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2006;43:1084-1091
171. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1085-92.
172. Gomez F, Martinez-Palli G, Barbera J, et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004;40:660-666
173. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after 99mTc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118:615-624

174. Antonio J, Caneva J. Hepatopulmonary syndrome. PCCU Lesson 1, Volume 14, 1-7.
175. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. On behalf of the ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular disorders Scientific Committee ERS Task Force PHD Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). Eur Respir J 2004;24:861-880
176. Lange PA, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome: Natural history, treatment and outcomes. Uptodate 2011.
177. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. Hepatology 2005;41:1122-9.
178. Andrivet P, Cadranel J, Housset B, et al. Mechanisms of impaired oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency: effects of indomethacin. Chest 1993; 103:500-507
179. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. Chest 1993; 104:515-521
180. Abrams G, Fallon M. The hepatopulmonary syndrome. Clin Liver Dis.1997;1:185-200
181. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome: effect of liver transplantation. Clin Chest Med.1997;17:115-123
182. Arguedas M, Abrams GA, Krowka MJ et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Hepatology.2003;37:192-197
183. Song JY, Choi JY, Ko JT, et al. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. Pediatrics 1996;97: 917-920
184. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001; 94:153-156.
185. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology 1998; 28:751-755
186. Bruix J, Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42:1208- 1236.

187. Llovet, JM, Bustamante, J, Castells, A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29:62-67.
188. Chalasani N, Horlander JC, Said A, Hoen H, Kopecky KK, Stockberger SM, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2988-2993.
189. Cadden IS, Partovi N, Yoshida EM. Review article: possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jul 1;26(1):1-8
190. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127:35-50.
191. Forner A, Amelia J, Hessheimer M, Real I, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2006;.60:89-98.
192. Fausta N. Mouse liver tumorigenesis: models, mechanism and relevance to human disease. *Sem.Liver Disease* 1999; 19:243
193. Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an uptade. *Arch Iran Med* 2007;10: 361-71
194. Kulik LM. Advancements in hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:268-74
195. O'Neil BH, Venook AP. Hepatocellular carcinoma: the role of the North American GI Steering Committee Hepatobiliary Task Force and the advent of effective drug therapy. *Oncologist.* 2007;12:1425-1432
196. *Hepatology Research Special Issue: Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma – The Japan Society of Hepatology* 2010;40 (Suppl. 1) :8-9
197. Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 1987; 28: 623-41.
198. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F ve ark. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Digestive and Liver Disease.* vol. 33, no. 1, pp. 41-48, 2001.
199. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G ve ark. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club, *Gut*, vol. 54, no. 5, pp. 718-725, 2005

200. Runyon BA. Bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 271-2.
201. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-34.
202. Means RT. Anemias secondary to chronic disease and systemic disorders. Edited by Greer JP, Wintrobe's Clinical Hematology-12th edition.. 2009:1221-38
203. Giannini EG. Thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1055-65
204. Soogard KK, Horvath-Puhó E, Grønbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based study. *Am J gastroenterol* 2009;104:96-101
205. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Digestive surgery* 2007; 24: 250-8
206. Gonzales-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4653-8
207. Lee CM. Evaluation of the effects of partial splenic embolization on platelet values for liver cirrhosis patients with thrombocytopenia. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 619-22
208. Kerr R, Newsome P, Germian L, Thomson E, Dawson P, Stirling D. Effects of acute liver injury on blood coagulation. *J Thromb Haemost.* 2003;1: 754–759.,
209. Violi F, Basili S, Ferro D, Quintarelli C, Alessandri C, Cordova C et al. Association between high values of D-dimer and Tissue-plasminogen activator activity and first gastrointestinal bleeding event in cirrhotic patients. *Thromb Haemost.* 1996;76:177–183.
210. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7725–7736.
211. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 83-96

212. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA., Sanyal AJ, et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost.* 2008;6:2–9.
213. Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2009; 6: 441-5
214. Arroyo V, Jiménez W. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatology* 2000;32:(suppl 1):157–70.
215. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 1995;22:326-32
216. Poli G. Liver damage due to free radicalis. *Br Med Bull* 1993; 49: 604-20
217. Cortez-Pinto H. Oxidative stress in alcoholic and non-alcoholic liver disease. In: Leuscher , James OFW, Dancygier M, eds. Falk Symposium 121. Steatohepatitis (NASH and ASH). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001: 54-61
218. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. *J HepatoI* 1997;27(6):1120 32.
219. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *AmJ Gastroenterol* 2003; 98: 1395.
220. Seroprevalance of Hepatitis C in Turkey (Anti-HCV positivity in donors) www.vpb.org/files/html/Meetings_and.../VHPB.../S5BP0%20badur.ppt (10/05/2011)
221. Yurdaydın C. Epidemiology of chronic hepatitis and cirrhosis in Turkey. Viral Hepatitis Prevention Board Meeting, Istanbul, Nov 12-13, 2009
222. Ozer B, Serin E, Yilmaz U, et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:85-90
223. Bayan K, Yilmaz S, Tuzun Y, Yildirim Y. Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases. *Hepatogastroenterology* 2007;54:2198- 202
224. Ökten A, Yalçın Y, Yıldız C, Yeğinsu O. Karaciğer sirozu: 620 vakanın analizi. *Istanbul Tıp Fak Mecm.* 1981;44:229-304

225. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y, ve ark. Karaciğer sirozunun etiyolojisi (1052 vakanın analizi). Türkiye Klinikleri J 1995;6:45-9
226. Ökten A. Türkiyede kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etyolojisi. Güncel Gastroenteroloji 2003;7:187-91
227. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73
228. Chen CJ; Yang HI; Su j, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA. 2006;295:65-73
229. Yang HI; Lu SN; Liaw YF et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2002;347:168-169
230. Volk ML, Marrero JA. Advances in cirrhotic care hepatology. Minerva Anesthesiol. 2006 May;72(5):269-81
231. Soriano Gi Esparcia O, Montemayor M, et al. Bacterial DNA in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jan;33(2):275-84
232. Appenrodt B, Lehmann LE, Thyssen L, et al. Is detection of bacterial DNA in ascitic fluid of clinical relevance? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Dec;22(12):1487-94

7. ÖZGEÇMİŞ

10.12.1984 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlkokulumu Diyarbakır Yunus Emre İlöğretim Okulu'nda tamamladım. Ortaokulu Diyarbakır Anadolu Lisesi'nde bitirdikten sonra Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi'nde 2003 yılında liseyi tamamladım. 2004-2010 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdim. Devlet hizmet yükümlülüğümü Diyarbakır Acil Sağlık Hizmetleri ve Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde yaptım. 2013 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak başladım. Şu an Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda son sene araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

