



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**ÖZOFAGUS VARİS KANAMASI NEDENİYLE  
YATIRILAN SİROZLU HASTALARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOZU  
BELİRLEMEDE NON-İNVAZİV SKORLAMA  
SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Murat KIRDAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ADANA-2023**





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**ÖZOFAGUS VARİS KANAMASI NEDENİYLE  
YATIRILAN SİROZLU HASTALARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOZU  
BELİRLEMEDE NON-İNVAZİV SKORLAMA  
SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Murat KIRDAR**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Şehmus ÖLMEZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ADANA-2023**

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve gerçekleşmesinde bilgi ve katkıları benimle paylaşan, asistanlık sürecimde engin bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, değerli danışman hocam Doç. Dr. Şehmus ÖLMEZ'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bizlerden bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, hekimlik sanatının ve iç hastalıklarının temel ilkelerini öğrendiğim, insani duruşuyla örnek aldığım, asistanı olmaktan onur duyduğum, değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tayyibe SALER'e,

Bizlerle bilgisini ve tecrübesini cömertçe paylaşan, asistanlık sürecinde her türlü sorunumuzla ilgilenen ve çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli hocalarım; Doç. Dr. Hilmi Erdem SÜMBÜL'e, Doç. Dr. Mehmet BANKİR'e, Doç. Dr. Begüm Şeyda AVCI'ya, Uzm. Dr. Nurettin AY'a,

4 yıllık asistanlığım sürecinde beraber çalıştığım başta Uzm. Dr. Asım TEKİN'e, Dr. Abdullah İLHAN'a, Dr. İsmail YİĞİTDÖL'e ve Dr. İbrahim ERDEM'e olmak üzere ismini sayamadığım asistan arkadaşlarıma, uzmanlarımıza, hocalarımıza ve beraber mesai yaptığım tüm hastane personeline,

Hayatın her anında yanımda olan, zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz sevgili eşim İlknur KIRDAR'a ve varlıklarıyla kendimi bahtiyar hissettiğim değerli kızım Ranya KIRDAR'a ve oğlum Civan KIRDAR'a,

Sonsuz teşekkürlerimi, saygılarımı ve minnetlerimi sunarım.

**Dr. Murat KIRDAR**

**ADANA 2023**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	V
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. KARACİĞER SİROZU .....	3
2.1.1. Patogenez .....	3
2.1.2. Karaciğer Sirozu Sınıflaması .....	3
2.1.4. Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi .....	4
2.1.5. Karaciğer Sirozunun Kliniği .....	5
2.1.6. Laboratuvar .....	6
2.1.7. Görüntüleme Yöntemleri .....	7
2.1.8. Karaciğer Sirozu Tanısı.....	8
2.1.9. Prognoz .....	8
2.1.9.1. Child-Turcotte-Pugh skoru.....	9
2.1.9.2. MELD skoru .....	9
2.1.10. Non-invaziv Skorlar .....	10
2.1.10.1. APRI skoru.....	10
2.1.10.2. FIB-4 indeks.....	10
2.1.10.3. GUCI skoru .....	11
2.1.10.4. King's skoru.....	11
2.1.10.5. S- indeks.....	11
2.2. KARACİĞER SİROZUNUN KOMPLİKASYONLARI.....	11
2.2.1. Portal Hipertansiyon.....	12
2.2.2. Özofagogastrik Varisler .....	13
2.2.3. Akut Özofagus Varis Kanamasının Tedavisi.....	16

2.2.3.1. Özofagus varis kanamalarında medikal tedaviler .....	17
2.2.3.2. Özofagus varis kanamalarında endoskopik tedaviler.....	18
2.2.3.3. Özofagus varis kanamalarında diğer tedaviler.....	19
2.2.4. Asit .....	19
2.2.5. Hepatik Ensefalopati .....	20
2.2.6. Hepatoselüler Kanser .....	20
2.2.7. Hepatorenal Sendrom.....	21
2.2.8. Enfeksiyonlar .....	22
2.2.9. Sirotik Kardiyomiyopati .....	22
2.3. SİROZUN TEDAVİSİ.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. ÇALIŞMANIN YERİ, ZAMANI VE ETİĞİ.....	25
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ .....	25
3.3. ÇALIŞMANIN İÇERİĞİ.....	25
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA .....	44
6. SONUÇ .....	51
7. KAYNAKLAR .....	52

## TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Karaciğer sirozunun morfolojik, fonksiyonel, klinik evre ve etiyolojik nedenlere göre sınıflandırılması .....	4
Tablo 2. Karaciğer sirozunun nedenleri.....	5
Tablo 3. Karaciğer sirozunda semptom ve bulgular .....	6
Tablo 4. Child-Turcotte-Pugh skoru ve sınıflaması .....	9
Tablo 5. Sirozun major komplikasyonları .....	12
Tablo 6. Portal hipertansiyon etiyolojisi .....	13
Tablo 7. Asitin şiddetine göre sınıflaması.....	19
Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri .....	30
Tablo 9. Hastaların başlangıç laboratuvar değerleri .....	32
Tablo 10. Hastaların uygulanan medikal ve endoskopik tedavilere göre dağılımı .....	32
Tablo 11. Hastaların 6 haftalık prognozlarına göre laboratuvar değerleri karşılaştırılması .....	33
Tablo 12. Hastaların 6 aylık prognozlarına göre laboratuvar değerleri karşılaştırılması .....	34
Tablo 13. Hastaların 6 haftalık prognozlarına göre prognostik skorların karşılaştırılması .....	35
Tablo 14. 6 haftalık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorlarının tanısal test performansı .....	36
Tablo 15. Hastaların 6 aylık prognozlarına göre prognostik skorların karşılaştırılması .....	37
Tablo 16. 6 aylık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorlarının tanısal test performansı .....	38
Tablo 17. Hastaların ortalama sağ kalm süreleri ile skorların arasındaki farklılıkların incelenmesi .....	39

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Özofagus varislerinin endoskopik evrelemesi. A: grade 1 özofagus varisleri, B: grade 2 özofagus varisleri, C: grade 3 özofagus varisleri .....	16
Şekil 2. Sirozlu hastalarda dekompanseasyonun önlenmesi için etiyolojiye yönelik tedaviler.....	24
Şekil 3. Hastaların başlangıç CTP evresine göre dağılımı .....	31
Şekil 4. Hastaların sirozun etiyolojisine göre dağılımı .....	31
Şekil 5. 6 haftalık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorlarının ROC Curve testi ile incelenmesi.....	36
Şekil 6. 6 aylık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4 King's ve GUCI değerinin ROC Curve testi ile incelenmesi.....	38
Şekil 7. CTP evre ile sağ kalım arasındaki ilişki.....	40
Şekil 8. MELD skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki .....	40
Şekil 9. APRI skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki .....	41
Şekil 10. FIB-4 skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki .....	41
Şekil 11. King's skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki .....	42
Şekil 12. GUCI skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki.....	42
Şekil 13. S-indeks ile sağ kalım arasındaki ilişki .....	43

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AASLD</b>	: American Association for the Study of Liver Diseases
<b>ALP</b>	: Alkalin Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>APASL</b>	: Asian Pasific Association fort the Study of the Liver
<b>APRI</b>	: AST to Platelet Ratio Index
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>AVK</b>	: Akut Varis Kanaması
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CTP</b>	: Child-Turcotte-Pugh
<b>EASL</b>	: European Association fort the Study of the Liver
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler Matriks
<b>EVL</b>	: Endoskopik Varis Ligasyonu
<b>FIB-4</b>	: Fibrosis-4 Index
<b>GGT</b>	: Gama-glutamil Transferaz
<b>GUCl</b>	: Göteborg University Cirrhosis Index
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüs
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler Karsinom
<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HE</b>	: Hepatik Ensefalopati
<b>HRS</b>	: Hepatorenal Sendrom
<b>HVPG</b>	: Hepatik Venöz Basınç Gradiyenti
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>K</b>	: Potasyum
<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>MELD</b>	: Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NASH</b>	: Non-alkolik Steatohepatit

<b>NSBB</b>	: Non-selektif Beta Blokör
<b>ÖGD</b>	: Özofagogastroduodenoskopi
<b>ÖVK</b>	: Özofagus Varis Kanaması
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>SBP</b>	: Spontan Bakteriyel Peritonit
<b>TİPS</b>	: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WBC</b>	: White Blood Cell



## ÖZET

### Özofagus Varis Kanaması Nedeniyle Yatırılan Sirozlu Hastaların Değerlendirilmesi Ve Prognozu Belirlemede Non-İnvaziv Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması

**Amaç:** Özofagus varis kanamaları (ÖVK) sirozun sık görülen ve mortalitesi yüksek komplikasyonudur. Bu hastaların hızlı tanısı, uygun yönetimi ve prognozlarının belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmanın amacı ÖVK nedeniyle hastaneye yatırılan sirozlu hastaların prognozunun belirlenmesinde Child-Turcotte-Pugh (CTP) ve son dönem karaciğer (KC) hastalığı modeli (MELD) skorları ile birlikte APRI, FIB-4, S-indeks, King's ve GUCI skorlarının etkinliklerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Eylül 2017-Ekim 2022 yılları arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniği tarafından ÖVK nedeni ile takip edilen 85 hasta çalışmaya alındı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalamaları  $59,4 \pm 13,9$  yıl ve  $55$  (%64,7)'i erkekti. En sık siroz etiyolojisi kronik hepatit B idi. En sık uygulanan vazoaktif tedavi somatostatin ve en sık uygulanan endoskopik tedavi endoskopik bant ligasyonu idi. 6 haftalık ve 6 aylık mortalite oranları sırasıyla %21,2 ve %28,2 idi. Hastaların 6 haftalık ve 6 aylık prognozları ile CTP, MELD APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı.

**Sonuç:** ÖVK'si olan hastalarda prognoz kötüdür. Endoskopik bant ligasyonu (EVL) en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Kısa ve uzun dönem prognozu CTP ve MELD skorları yanında non-invaziv skorlar olan APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorları da öngörebilir. Prognozu öngörmede CTP skoru ve MELD skoru non invaziv skorlardan daha etkin olarak saptanmıştır. Non invaziv skorlardan en etkin skor king's skorudur. Prognoz belirlenmesinde CTP ve MELD skoru yanında King's, APRI, FIB-4 ve GUCI skorları da kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Özofagus varis kanaması, tedavi, prognoz, CTP, MELD, non-invaziv skorlar, King's skoru

## ABSTRACT

### **Evaluation Of Patients With Cirrosis Hospitalized Due To Esophagus Varices Bleeding and Comparison of Non-Invasive Scoring Systems In Determining The Prognosis**

**Aims:** Esophageal variceal bleeding is a common complication of cirrhosis with a high mortality rate. Rapid diagnosis, appropriate management and determination of prognosis of these patients are important. The aim of this study is to evaluate and compare the effectiveness of Child Turcotte-Pugh and end-stage liver disease model scores, as well as APRI, FIB4, S-index, King's and GUCI scores, in determining the prognosis of patients with cirrhosis hospitalized for esophageal variceal bleeding.

**Materials and Method:** Eighty-five patients who were followed up by Adana City Training and Research Hospital Gastroenterology clinic between September 2017 and October 2022 due to esophageal variceal bleeding were included in the study.

**Findings:** The mean age of the patients was  $59.4 \pm 13.9$  years and 55 (64.7%) were male. The most common etiology of cirrhosis was chronic hepatitis B. The most frequently applied vasoactive treatment was somatostatin and the most frequently applied endoscopic treatment was endoscopic band ligation. The 6-week and 6-month mortality rates were 21.2% and 28.2%, respectively. A statistically significant correlation was found between the 6-week and 6-month prognoses of the patients and their CTP, MELD APRI, FIB-4, King's and GUCI scores.

**Conclusion:** The prognosis is poor in patients with esophageal variceal bleeding. Endoscopic band ligation is the most commonly used treatment. In addition to CTP and MELD scores, the non-invasive scores of APRI, FIB-4, King's and GUCI can predict short and long-term prognosis. CTP score and MELD score were found to be more effective than non-invasive scores in predicting prognosis. The most effective score among non-invasive scores is King's score. In addition to CTP and MELD scores, King's, APRI, FIB-4 and GUCI scores can also be used to determine the prognosis.

**Keywords:** Esophageal variceal bleeding, treatment, prognosis, CTP and MELD, non-invasive scores, King's score

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Siroz, kronik KC hastalığının en illeri evresini temsil eder ve kronik KC hasarına neden olan farklı etiyojilerin ortak sonucudur. Küresel olarak, yılda 1 milyon ölümden sorumludur. Ölüm nedenleri arasında Orta Avrupa'da 4., Amerika Birleşik Devletleri'nde 12. sıradadır (1).

Gastroözofageal varisler KC sirozunun sık görülen ve önemli bir komplikasyonudur. Yeni tanı konmuş siroz hastalarının yarısından fazlasında özofagus varisleri mevcuttur. Varis görülme sıklığı KC hastalığının şiddeti ile artmaktadır. Varis kanaması ise varislerin en korkulan komplikasyondur. Varislerin kanama riski varisin boyutu, varislerin üzerindeki kanama belirteçleri (fibrin tıkaç ve kırmızı kamçı işareti), dekompanse siroz varlığı ve hepatik venöz basınç gradiyenti (HVPG) ile ilişkilidir. Varis kanamaları siroz hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tanı, tedavi ve yönetimdeki ilerlemelere rağmen varis kanaması ile başvuran hastalarda 6 haftalık mortalite %15-20 civarındadır (2-5).

Akut varis kanaması (AVK), acil ve yoğun müdahale gerektiren tıbbi bir acil durumdur. Temel tedavi amaçları, aktif kanamanın kontrolü, tekrar kanamanın önlenmesi ve erken mortalitenin azaltılmasıdır. Tedavide sınırlı kan ürünleri transfüzyonu, antibiyotik tedavisi, vazoaaktif ilaçlar ve özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) ile (sıklıkla endoskopik bant ligasyonu ve injeksiyon tedavileri) kanama kontrolü sağlanması önerilmektedir. Endoskopik tedavinin erken yapılması ve uygun endoskopik tedavi modalitesinin seçilmesi prognozu iyileştirebilmektedir (2,3).

Sirozlu hastalarda prognozun başlangıçta belirlenmesi önemlidir. Varisin varlığı ve kanama riski sirozun şiddeti ile ilişkilidir. CTP ve MELD skorları sirozun şiddetini göstermede en sık kullanılan skorlardır. Bu skorlarının AVK'ye bağlı mortaliteyi öngörmeye etkin skorlar olduğu daha önce yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (6,7). APRI, FIB-4 ve diğer non-invaziv skorlar varislerin varlığı ve kanama riskini öngörmeye kullanılabilir. Bildiğimiz kadarıyla AVK'de prognozu öngörmeye CTP ve MELD skoru ile APRI, FIB-4, S-indeks, King's ve GUCI skorlarını birbiri ile karşılaştıran çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı ÖVK nedeniyle yatırılan sirozlu hastaların 6 haftalık ve 6 aylık prognozunun belirlenmesinde sirozun şiddetini gösteren Child-Turcotte-Pugh

(CTP) ve son dönem karaciğer (KC) hastalığı modeli (MELD) skorları ile birlikte non-invaziv fibrozis skorları olan APRI, FIB-4, S-indeks, King's ve GUCI skorlarının etkinliklerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu parankimal nekroz, rejenerasyon ve yaygın fibrozis sonucu normal KC yapısının ve vasküler anatomisinin bozulduğu, portal hipertansiyon (PHT) ve KC işlev bozukluğu ile sonuçlanan ilerleyici bir süreçtir (8). Histolojik bir tanı olmasına rağmen klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması ile siroz tanısı konabilir (9).

#### 2.1.1. Patogenez

Hepatik fibrozis, tekrarlayan hasara karşı verilen yara iyileşmesi yanıtının sonucu olarak meydana gelir. Akut hasarı takiben parankimal hücreler yenilenerek nekrotik veya apoptotik hücrelerin yerini alır. Bu süreç, inflamatuvar bir yanıt ve sınırlı miktarda ekstraselüler matriks (ECM) birikimi ile ilişkilidir. Hepatik hasar devam ederse, parankimal rejenerasyon nekrotik ve apoptotik hücrelerin yerini almakta başarısız olur ve fibriller kollajen de dahil olmak üzere bol miktarda ECM birikimi meydana gelir (10). Artan kollajen yapımı ve fibrotik bantların oluşumu nedeniyle KC'nin normal yapısı bozulur. Parankim hücrelerinin sürekli yıkım ve onarımı bozulmuş olan anatomik yapı içerisinde değişik büyüklükte nodüller oluşmasına neden olur. Nodüller içerisinde adacıklar halini almış olan hepatositlerin portal venden gelen kanla perfüzyonu bozulmuş olup portal venden gelen kan sinüzoidlere geçemeyip hepatik vene by-pass olur. Bu dolaşım bozukluğu hepatosit hasarının daha da ilerlemesine neden olmaktadır. Fibrotik septalar ile ayrılan KC parankiminde rejeneratif nodüllerinin görüldüğü bu illeri fibrozis aşaması siroz olarak adlandırılır (11).

#### 2.1.2. Karaciğer Sirozu Sınıflaması

Siroz morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etiyojisine göre sınıflandırılabilir. Histolojisine göre mikronodüller, makronodüller ve karışık (miks) tip olarak sınıflandırılmaktadır (12). Klinik evresine göre kompanse ve dekompanse siroz olarak sınıflandırılır. Kompense KC sirozu: major

komplikasyon geliştirmemiş asemptomatik sirozlu hastaları tanımlar. Kompanse sirozlu hastaların ortalama sağ kalımı >12 yıldır. Dekompanse KC sirozu: Asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati (HE), sarılık gibi siroz komplikasyonları gelişen hastaları tanımlamaktadır. Dekompanse sirozlu hastaların ortalama sağ kalımı yaklaşık 2 yıldır (13). Klinik uygulamalarda etiyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır. KC sirozunun morfolojik, fonksiyonel, klinik evre ve etiyolojik nedenlere göre sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir (12).

**Tablo 1. Karaciğer sirozunun morfolojik, fonksiyonel, klinik evre ve etiyolojik nedenlere göre sınıflandırılması**

Morfolojik	Fonksiyonel	Klinik evre	Etiyolojik
1-Mikronodüller 2-Makronodüller 3- Karışık(miks)	1-Aktif 2-İnaktif	1-Kompanse 2-Dekompanse	1-Viral 2- Otoimmün 3-Biliyer 4-Metabolik 5-İlaç ve toksinler 6- Vasküler 7-Diğer

#### 2.1.4. Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi

Sirozun birçok etiyolojik nedeni vardır. Hastaların bir kısmında etiyolojik neden saptanamaz. Bu durum kriptojenik KC sirozu olarak tanımlanmaktadır. Sirozun etiyolojik faktörleri ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmektedir (14-18). Kronik viral hepatitler (B ve C), alkol tüketimi ve non-alkolik steatohepatit sirozun en sık nedenleridir (19). Amerika’da sirozun en sık nedeni alkol iken ülkemizde viral hepatitler ilk sıradadır (20,21). Japonya’da yapılan bir çalışmada %48,2 oranında kronik hepatit C, %11,5 oranında kronik hepatit B, %19,9 oranında alkol ve %6,3 oranında non-alkolik steatohepatit sirozun başlıca etiyolojik faktörleri olarak saptanmıştır (14). İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise %53,9 oranında alkol, %11,2 oranında viral hepatitler, %7,1 oranında otoimmün hepatitler başlıca etiyolojik neden olarak saptanmış ve hastaların %25,1’i kriptojenik KC sirozu olarak değerlendirilmiştir (18).

Ülkemizde 2015 yılında Bařyiđit ve ark. tarafından yapılan çalışmada %38,5 oranında HBV, %13,3 oranında HCV, %24,4 oranında kriptojenik ve %10,4 oranında alkol sirozun başlıca etiyolojik faktörleri olarak saptanmıştır (16). KC sirozunun etiyolojik nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir (19,22).

**Tablo 2. Karaciğer sirozunun nedenleri**

<b>Kronik viral hepatitler</b> Hepatit B Hepatit C Hepatit D
<b>Metabolik ve genetik nedenler</b> Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı Hemokromatozis Wilson hastalığı Alfa 1 antitripsin eksikliği Kistik fibrozis Lizozomal asit lipaz eksikliği Progresif familyal intrahepatik kolestaz Tirozinemi tip 1 Tip 4 glikojen depo hastalığı
<b>Otoimmün nedenler</b> Otoimmün hepatit Primer biliyer kolanjit Primer sklerozan kolanjit
<b>Biliyer nedenler</b> Biliyer atrezi Biliyer obstruksiyonlar
<b>Vasküler nedenler</b> Budd-Chiari sendromu Venookluzif hastalık Sağ kalp yetmezliği
<b>İlaçlar ve toksinler</b> Metotreksate Amiodoran Metildopa Vitamin A
<b>Kriptojenik siroz (nedeni bilinmeyen)</b>

### **2.1.5. Karaciğer Sirozunun Kliniği**

Siroz sıklıkla yavaş ilerleyen bir hastalık olup dekompanse dönemine kadar genellikle asemptomatik seyretmektedir. Kompanse ve dekompanse hastalarda görülen semptomlar farklılık gösterebilir. Hastaların yarısına yakın kısmı sarılık ve asit ile dekompanse evrede hekime başvururken, diğer hastalar ise nonspesifik semptomlar ile hekime başvururlar (23).

Sirozun başlıca semptomları iştahsızlık, bulantı, hazımsızlık, karın şişkinliği, halsizlik, çabuk yorulma ve kilo kaybıdır (24). Klinik bulgular PHT ve hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak meydana gelir. Hepatoselüler yetmezlik nedeniyle görülenler: kanama diyatezi (dişeti kanaması, burun), sarılık, hormonal bozukluklar (hipoglisemi, genital organlarda atrofi, hipogonadizm, feminizasyon, diyabet), hematolojik bozukluklar (anemi), cilt değişiklikleri (spider angioma, palmar eritem),

protein metabolizma bozuklukları (ödem, adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi)'dir. PHT nedeniyle görülenler: ödem, asit, splenomegali, ÖVK, pulmoner ve kollateral dolaşım anormallikleri (dispne, siyanoz)'dir. Asit dekompanse sirozun en önemli göstergesidir (25). Sirozun semptom ve bulguları Tablo 3'te özetlenmiştir (26).

**Tablo 3. Karaciğer sirozunda semptom ve bulgular**

Semptomlar	Bulgular
Halsizlik, yorgunluk	Dupuytren kontraktürü Kayser-fleischer halkası (Wilson hastalığında)
Kilo kaybı	Fetor hepatikus Tırnak değişiklikleri (Muehrcke tırnağı, Terry tırnağı)
Sarılık	Hipertrofik osteoartropati Sklerada ikter
Kaşıntı	Çomak parmak Spider telenjektazi, angiom
İştahsızlık	Testiküler atrofi
Kas krampları	Asteriksis
Bulantı	Asit
Menstrüasyon bozuklukları	Kaput medusa
Libido kaybı	Splenomegali
Unutkanlık	

#### 2.1.6. Laboratuvar

Siroz hastalarında anemi sık görülen bir bulgu olup genellikle makrositer tipte anemi görülmektedir. Anemi nedenleri arasında alkol ile eritropoezin baskılanmasının yanı sıra folat eksikliği, hemoliz, hipersplenizm ve gastrointestinal sistem kanamaları yer alır. Lökosit sayısı hipersplenizme bağlı olarak düşük olabileceği gibi enfeksiyonlara bağlı yüksek olabilir. Alkole bağlı kemik iliği baskılanmasına, sepsise, folat eksikliğine veya hipersplenizme bağlı trombositopeni görülebilir. Pıhtılaşma faktörlerinin sentezindeki yetersizliğe bağlı olarak protrombin zamanında (INR) uzama görülebilir (27).

Sirozun evresine ve etiyojisine bağlı olarak biyokimyasal parametreler değişiklik gösterir. Bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) düzeyleri normal veya yükselmiş olabilir. Sirozda görülen biyokimyasal değişikliklerden en önemlisi KC'nin sentez fonksiyonunu yansıtan serum albümin düzeyindeki düşüş ve KC dışı retiküloendotelial sistem tarafından üretilen gama globulin düzeyindeki artıştır. Protein elektroforezinde albümin düzeyi düşük, gama globulin düzeyi yüksek bulunur. Elektroforezde görülen bu gama globulin artışı siroz ve kronik KC hastalığı için önemli bir bulgudur. Primer biliyer sirozda

immünglobulin M (IgM), otoimmün hepatitte ise immünglobulin G (IgG) artışı belirgindir (28).

Dekompanse sirozlu hastalarda serum elektrolitleri mutlaka ölçülmelidir. Hiponatremi, hipopotasemi ve böbrek yetmezliği sirozda gözlenen renal hemodinamik değişiklikler ve sodyum-su homeostazındaki değişikliklerin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Bu denge özellikle diüretik kullananlarda ve hepatik koma ihtimalinde çok önemlidir (29).

Etiyolojide rol oynaması muhtemel viral hepatitleri saptamaya yönelik hepatit B, C ve Delta virüsüne ait serolojik markerler araştırılmalı ve gerekli hastalarda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır.

Sirozda alfa fetoprotein (AFP) düzeyinde hafif artış görülebilmekle birlikte devamlı bir artış olması, hepatosellüler kanser (HCC) gelişimi açısından dikkatli olmayı gerektirir (32). Sirozun nadir görülen nedenlerini ortaya çıkarmak için serum bakır, seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır ölçümü, serum ferritini, serum transferin saturasyonu, alfa-1 antitripsin düzeyi, anti-mitokondriyal antikor (AMA), anti-nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti liver/kidney mikrosomal tip 1 antikor (Anti-LKM1) bakılmalıdır (30).

### **2.1.7. Görüntüleme Yöntemleri**

Standart görüntüleme yöntemleri siroz varlığını öngörebilse de siroz tanısı koymak veya sirozu dışlamak için tek başına güvenilir değildir (31). Abdomen ultrasonografi (USG) ve portal dopler USG hepatik fibrozise bağlı morfolojik değişiklikleri ve PHT belirtilerini tespit etmek için yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bu görüntüleme yöntemleri: KC'nin görüntüsü, parankim ekojenitesi, dalak büyüklüğü, asit, portosistemik kollateraller, portal ven çapı ve kan akım hızı hakkında bilgi sağlarlar (32). Sirozun başlıca ultrasonografik bulguları: Nodüler görünüm, kenar düzensizliği, artmış parankim ekojenitesi, asit ve KC boyutlarında küçülmedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme erken evre sirozda morfolojik değişiklikleri saptamada yetersiz kalabilmesine karşın illeri evre sirozda asit ve varislerin yanı sıra nodularite ve lobar atrofik-hipertrofik değişiklikleri doğru bir şekilde gösterebilirler (33).

### **2.1.8. Karaciğer Sirozu Tanısı**

Siroz tanısı histolojik ve/veya klinik bir tanıdır (33). Biyopsi siroz tanısı ve fibrozis evrelemede altın standart yöntemdir (34). Perkütan, transjuguler, laparoskopik, açık ameliyat veya USG ya da BT kılavuzluğunda ince iğne yaklaşımlarıyla yapılabilir (33). Biyopsi örneklerinde fibrozis derecesini belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Biyopsi ile fibrozis evrelemede doğruluğunu biyopsi örneğinin uzunluğu, örneğin alındığı KC lobu, kronik KC hastalığının etiyojisi gibi birçok faktör etkilemektedir. Ayrıca aynı biyopsi örneği farklı patolojiler tarafından farklı fibrozis evresi olarak da değerlendirilebilmektedir. Fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart yöntem olmasına rağmen; invaziv bir işlemdir ve çok sayıda dezavantaja sahiptir (34). Bu nedenle detaylı serolojik ve radyolojik değerlendirmeler ile siroz tanısı konulamadığında, biyopsi yapılmasının yararının riskinden fazla olduğu durumlarda ve biyopsinin kronik KC hastalığının tedavisi üzerine olumlu katkı sağlayacağı hastalarda düşünülmelidir (33).

Siroz tanısı sıklıkla klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması ile konur. Asit, hepatomegali, spider nevi gibi klinik bulgular ile birlikte azalmış pıhtılaşma faktörleri ve albümin düzeyi siroz hastalığını düşündürür. USG’de splenomegali, kenar düzensizliği, portosistemik şantların görülmesi siroz tanısını doğrular. Klinik, laboratuvar ve USG bulgularının kombinasyonu %90’a yakın bir tanı kesinliği sağlar (9).

### **2.1.9. Prognoz**

Sirozun prognozu hepatik sentez fonksiyonu, altta yatan etiyojistik neden, HCC varlığı, eşlik eden diğer hastalıklar gibi çeşitli faktörler nedeniyle hastadan hastaya farklılık göstermektedir (35). Hastaların sağ kalımı KC hastalığının şiddeti yanında eşlik eden ek hastalıkların ve PHT’nin şiddeti ile de ilişkilidir. Hastalığın doğal seyrinde genellikle asemptomatik seyreden ve ortalama sağ kalım süresi 12 yılın üzerinde olan kompanse siroz evresini asit, HE, varis kanaması gibi komplikasyonların ortaya çıktığı dekompanse siroz evresi izlemektedir. Dekompansasyon gelişen hastalarda komplikasyonlar birikme eğilimi göstermekte ve hastaların hastaneye yatış ihtiyacında artış ile birlikte ortalama sağ kalım süreleri 2 yıla kadar düşmektedir (13,19,30).

Sirozlu hastalarda prognozu tahmin etmek ve en uygun tedavi seçeneğini belirlemek için birçok prognostik model ve skor önerilmiştir. Prognozu öngörmeye kullanılan başlıca skorlar CTP ve MELD skorlardır (35).

### 2.1.9.1. Child-Turcotte-Pugh skoru

CTP skoru, sirozun prognozunu değerlendirmek için uzun bir süredir kullanılmaktadır. Albümin, bilirubin, INR, asit ve HE'den oluşan bu skorlama sisteminde hastalar her bir bileşen için minimum 1 puan maksimum 3 puan almaktadır. Bu puanların toplamına göre hastalar CTP A (5-6 puan) CTP B (7-9 puan) ve CTP C (10-15 puan) olarak sınıflandırılır. CTP skorunu oluşturan 5 bileşenin aynı düzeyde prognozu öngörmemesine karşın prognoz üzerine aynı düzeyde etkili olması, HE ve asit gibi subjektif değerlendirilen bileşenlerin olması ve kreatinin değerinin skorlamada değerlendirilmemesi CTP skorunun eksiklikleridir (36). CTP skoru ve sınıflaması tablo 4'te gösterilmiştir (36).

**Tablo 4. Child-Turcotte-Pugh skoru ve sınıflaması**

Parametre	Puan		
	1	2	3
Hepatik ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre3-4
Asit	Yok	Hafif veya orta	Şiddetli-tens
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	> 3
Albümin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

Sınıflama

Evre A: 5-6 puan (iyi, kompanse)

Evre B: 7-9 puan (orta derecede fonksiyonel bozukluk)

Evre C: 10-15 puan (İleri hepatik disfonksiyon, dekompanse siroz)

### 2.1.9.2. MELD skoru

MELD skoru transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) operasyonu sonrası hastaların sağ kalımını tahmin etmek için oluşturulmuştur. Sirozlu hastalarda mortaliteyi, organ transplantasyonu önceliğini ve hastalığın şiddetini tespit etmek için kullanılır. MELD skoru INR, bilirubin ve kreatinin düzeyleri olmak üzere 3 parametreden oluşmaktadır (37). MELD skoru aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır (38).

$$\text{MELD} = 3.78 \cdot \log_e(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.57 \cdot \log_e(\text{serum creatinine [mg/dL]}) + 6.43 \quad (41)$$

### **2.1.10. Non-invaziv Skorlar**

Karaciğer hasarının değerlendirilmesi, hastaların yönetiminde önemli bir adımdır. Biyopsi nekroinflamasyon ve fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart yöntem olmasına rağmen invaziv bir prosedürün doğal sınırlamaları ve tekrarlanan örnekleme ihtiyacı biyopsiye alternatif olarak non-invaziv fibrozis skorlarının geliştirilmesine yol açmıştır. Fibrozis şiddetinin değerlendirilmesine yönelik bu invaziv olmayan yaklaşımlar çeşitli biyokimyasal serum belirteçlerini veya KC sertliğinin fiziksel bir ölçümünü sağlayan görüntüleme yöntemlerini içerir. Günümüzde ilerlemiş fibrozisin tanısında ve kronik KC hastalığının prognozunun belirlenmesinde biyopsiye alternatif olarak bu testlerin kabulü ve kullanılabilirliği artmaktadır (39-41).

#### **2.1.10.1. APRI skoru**

APRI (AST platelet ratio index) skoru ilk olarak 2003 yılında Wai ve arkadaşları tarafından hepatit C'li hastalarda illeri düzeyde fibrozisin ve sirozun tanısında biyopsiye alternatif olarak önerilmiştir. AST düzeyi ve trombosit sayısı değişkenlerinden oluşan bu skor ((AST/AST normal üst sınırı) / (trombosit sayısı)) x100 formülü ile hesaplanır (42).

#### **2.1.10.2. FIB-4 indeksi**

Dört değişkenden (Yaş, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve trombosit sayısı) oluşan FIB-4 indeksi başlangıçta HIV/HCV koinfekte hastalarda KC fibrozisini tahmin etmek için geliştirilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda non-alkolik steatohepatitte ve viral hepatitlerde de fibrozis evresini tahmin etmede kullanılabileceği kanıtlanmıştır. (Yaş (yıl) \* AST (U/L)) / (trombosit sayısı\* (ALT (U/L)<sup>1/2</sup>) formülü ile hesaplanır. 2006 yılında Sterling ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu modelde illeri fibrozisin dışlanması ve doğrulanması için sırasıyla 1,45 ve 3,25 kesim noktaları tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak farklı kesim noktaları önerilmiştir (43).

### **2.1.10.3. GUCI skoru**

GUCI (the Göteborg University Cirrhosis Index) skoru 2005 yılında Islam ve arkadaşları tarafından hepatit C'li hastalarda illeri düzeyde fibrozisin ve siroz tanısının tahmin edilebilmesi için geliştirilmiştir. AST, INR ve trombosit sayısı değişkenlerinden oluşur.  $(AST(U/L) \times INR \times 100) / (\text{trombosit sayısı } (10^9/L))$  şeklinde hesaplanır (44).

### **2.1.10.4. King's skoru**

Hepatit C'li hastalarda hepatik fibrozisi ve siroz tanısını tahmin etmek için geliştirilmiştir. Yaş, AST, INR ve trombosit sayısı değişkenlerinden oluşur.  $(\text{Yaş (yıl)} \times AST (IU/L) \times INR) / (\text{trombosit sayısı } (10^9/L))$  olarak hesaplanır (45).

### **2.1.10.5. S- indeks**

Kronik HBV'li hastalarda fibrozis derecesini ve sirozu tahmin etmede biyopsiye alternatif olarak önerilmiştir. GGT, trombosit sayısı ve albümin değişkenlerinden oluşur.  $(GGT \times 1000) / ((\text{trombosit sayısı } (10^9/L) \times \text{Albümin}^2))$  şeklinde hesaplanır (46).

## **2.2. KARACİĞER SİROZUNUN KOMPLİKASYONLARI**

İlerleyici hasar ve fibrozis, KC dokusunun normal mimari yapısını bozarak intrahepatik direncin artmasına ve dolayısı ile PHT ve hepatik fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Sirozlu hastalarda artmış portal basınç ve hepatik sentez bozukluğu varis kanamaları, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom (HRS), hepatopulmoner sendrom ve koagülasyon bozuklukları gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar hastanın yaşam kalitesini bozmakla birlikte sağ kalım süresini de kısaltmaktadır. Bu nedenle sirozlu hastalarda komplikasyonların önlenmesi, erken tanısı ve uygun yönetimi önemlidir (47). Sirozun ana komplikasyonları Tablo 5'te verilmiştir (48).

**Tablo 5. Sirozun major komplikasyonları**

Asit
Spontan bakteriyel peritonit
Varis kanamaları
Portal hipertansiyon
Hepatik ensefalopati
Hepatorenal sendrom
HCC
Sirotik kardiyomiyopati
Hepatopulmoner sendrom
Portal ven trombozu
Portopulmoner hipertansiyon
Portal hipertansif gastropati
Hepatik hidrotoraks

### **2.2.1. Portal Hipertansiyon**

PHT basitçe portal sistemdeki venöz basıncın anormal artışı olarak tanımlanabilir ve sirozun sık görülen bir komplikasyonudur. Gastroözofageal varislerin gelişmesine neden olmakla birlikte asit, HE, HRS gibi diğer komplikasyonların da gelişiminde rol oynamaktadır. Portal kan basıncı, basınç= vasküler direnç x kan akımı formülü ile hesaplanabilir. Formülden de anlaşılacağı üzere vasküler direncin veya kan akımının artması portal kan basıncında artışa neden olmaktadır (49). Sirozlu hastalarda intrahepatik vasküler direnç artışı ile birlikte splanknik arteriyel vazodilatasyon ve hiperkinetik dolaşımın neden olduğu portal kan akımı artışı PHT gelişimine neden olmaktadır (50).

PHT tanısında HVPG ölçümü altın standarttır. Hepatik ven kateterizasyonu yoluyla portal ven ile vena kava inferior arasındaki basınç gradiyentinin ölçümü esasına dayanmaktadır. HVPG'nin üst sınırı 5 mmHg olup üzerindeki değerler PHT'yi gösterir. HVPG 10 mmHg üzerine çıktığında klinik olarak önemli komplikasyonlar ortaya çıkmaya başlar. 12 mmHg üzerindeki değerler varis kanaması riskinde önemli artışa neden olmaktadır (51). Sirozlu hastalarda HVPG'nin 12 mmHg'nin altına düşürülmesi veya başlangıca göre %20 düşürülmesi komplikasyon riskini ve varis kanaması riskini azaltmaktadır. Non-selektif beta blokörler (NSBB) portal ven basıncında azalma sağlayarak, varis kanamasının primer ve sekonder profilaksisinde kullanılan başlıca ilaçlardır (52).

PHT'nin kesin tanısı her ne kadar invaziv yöntemlerin kullanılmasını gerektirse de klinik uygulamada bu yöntemler nadiren kullanılır. Sirozun klinik, laboratuvar ve radyolojik kanıtları ile birlikte PHT'ye bağlı ortaya çıkan asit,

gastroözofageal varisler, splenomegali, HE gibi komplikasyonların varlığı ile PHT tanısı konulabilir (53).

Portal venöz sistemde kan akışını engelleyen herhangi bir durum PHT'ye neden olabilir. Batı ülkelerinde PHT'nin en sık nedeni sirozdur. Diğer nedenler ise etiyojinin %10'undan azını oluşturmaktadır. PHT nedenleri anatomik yerleşim yerlerine göre prehepatik, hepatik ve posthepatik olarak sınıflandırılır (53). PHT etiyojisi Tablo 6'da gösterilmiştir (53).

**Tablo 6. Portal hipertansiyon etiyojisi**

Prehepatik	Hepatik			Posthepatik
	Presinüzoidal	Sinüzoidal	Postsinüzoidal	
Portal ven trombozu Splenik arteriovenöz fistül	şistozomiazis  Nodüller regeneratif hiperplazi Kolanjiopati  Karaciğer metastazları Sarkoidoz Amiloidoz Polikistik karaciğer hastalığı Konjenital hepatik fibrozis	Siroz  Akut hepatit/alkolik hepatit Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Amiloidoz  Mastositozis Gaucher hastalığı	Veno-oklüziv hastalık Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu	Budd-chiari sendromu Konjestif kalp yetmezliği

Sirozun klinik olarak önemli komplikasyonlarının çoğu portal hipertansiyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır. HVPG ölçümü PHT'nin değerlendirilmesinde mevcut en iyi yöntem olmakla birlikte sadece özelleşmiş merkezlerde yapılabilen bir işlemdir (54,55). Bu nedenle siroz hastalarında klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon (HVPG>10mmhg) varlığını öngörmeye invaziv olmayan yöntemlerin kullanılabilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu yöntemler genellikle illeri düzeyde fibrozisi ve sirozu saptamada kullanılan görüntüleme yöntemleri ve non-invaziv skorlama sistemleridir (56-59).

### 2.2.2. Özofagogastrik Varisler

Özofagogastrik varisler, PHT nedeniyle gastrointestinal sistemde ortaya çıkan anormal şekilde genişlemiş submukozal venlerdir ve potansiyel olarak hayatı tehdit

eden kanamalara neden olabilirler (60). Lokalizasyonlarına göre özofageal ve gastrik varisler olarak sınıflandırılırlar. Gastrik varisler ayrıca gastroözofageal varisler ve izole gastrik varisler olarak sınıflandırılabilir. Normal şartlarda splanknik kan portal ven yoluyla KC üzerinden sistemik dolaşıma katılır. Sirozlu hastalarda artmış intrahepatik direnç ve portal kan akımı portal ven basıncının artmasına neden olarak splanknik yataktaki kanın sistemik dolaşıma katılmasını güçleştirmektedir. Artmış portal ven basıncı nedeni ile KC üzerinden sistemik dolaşıma geçmesi güçleşen splanknik yataktaki kan alternatif olarak başta sol gastrik ven olmak üzere gastrik venler üzerinden önce gastroözofageal kollaterallere oradan da vena azigosa katılarak sistemik dolaşıma katılır. Bu kollaterallerden geçen kanın artışına bağlı olarak gastrik ve özofageal submukozal venlerde görülen genişleme varis olarak adlandırılmaktadır (61).

Özofagus varislerinin prevalansı KC hastalığının şiddeti ile birlikte artmaktadır (Child-Turcotte-Pugh sınıf A %43, sınıf B %71 ve sınıf C %76). Yeni tanı siroz hastalarının yaklaşık %50'sinde gastrointestinal varisler mevcuttur. Yıllık varis kanama riski küçük (<5mm) ve büyük (>5mm) varislerde sırasıyla %5 ve %15'tir. Varis kanaması olan hastalar arasında altı haftalık mortalite oranı yaklaşık %20'dir. Varisin büyüklüğü, kırmızı renk bulgularının varlığı, dekompanse siroz varlığı varis kanaması için başlıca risk faktörleridir (60).

Siroz hastalarında PHT gelişimi portal ve sistemik dolaşım değişikliklerine bağlı ortaya çıkan multifaktöryel bir süreçtir (62). PHT HVPG'nin 5 mmHg üzerinde olması olarak tanımlanır. Gastroözofageal varisler genellikle HVPG 10 mmHg üzerinde olduğunda gelişir. HVPG 12 mmHg üzerinde olması varis kanaması için bir risk faktörüdür. Varis kanaması olan hastalarda HVPG'nin 16 mmHg üzerinde olması artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Varis kanaması öyküsü olan hastalarda HVPG'nin 12 mmHg'nin altına veya başlangıç değerinden  $\geq$ %20'den fazla düşürülmesi yeniden kanama, asit, ensefalopati ve ölüm riskini önemli ölçüde azaltır (63).

Siroz hastalarda ÖVK'nin önlenmesi için tedavi aşamaları üç ana gruba ayrılır (64):

Primer profilaksi: Hiç kanaması olmayan sirotik hastalardaki koruyucu tedavilerdir.

Akut kanamanın tedavisi: İndeks kanamadaki tedavi yöntemlerini içerir.

Sekonder profilaksi: İndeks kanamanın akut tedavisi sonlandıktan sonraki tekrar kanamaların önlenmesi için verilen tedavilerdir.

Primer profilaksi sirozu olan hastalarda ilk varis kanamasının önlenmesini ifade eder. Kılavuzlar orta (G2) veya geniş çaplı (G3) varisi olan hastalarda ve küçük çaplı (G1) varis olan CTP C hastalarında veya küçük çaplı varisin üzerinde kamçı işareti olması durumunda primer profilaksiyi önerir (63,65). Primer profilaksi amacı ile sıklıkla NSBB'ler veya endoskopik varis ligasyonu (EVL) kullanılabilir. NSBB'ler maliyetinin düşük olması, kolay kullanılabilmesi ve HVPG'yi düşürme özellikleri nedeni ile EVL'ye tercih edilirler. Bu amaçla kullanılacak beta blokörler: propranolol, nadolol ve karvedilol'dür (66). Propranolol 2x20 mg/gün veya nadolol 40 mg/gün ilk önerilecek ilaçlardır. HVPG'nin %25 düşmesi veya 12 mmHg'nin altına inmesi ideal sonuçtur. Tedavi öncesi kalp hızının tedavi ile %25 azaltılması veya istirahat kalp hızının 50-60 atım/dk civarında tutulması hedef olmalıdır. En düşük dozda başlanır. Hastanın toleransına göre doz artırılır. Tolere edemeyen hastalarda tedavi kesilir (64).

AVK düşünülen hastalarda hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede (AASLD ve EASL'ye göre 12 saat içinde; APASL'ye göre 6 saat içinde) endoskopik girişim yapılmalıdır (67). Şuur bozukluğu olan ve endoskopi öncesi aktif kanlı kusması olan hastalarda endoskopi öncesi entübasyon ve endoskopi yapıldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede ekstübasyon yapılması önerilir (68). Yapılan endoskopide aktif kanayan varis veya kanama kaynağı olarak başka bir neden bulunamayan bir hastada yapışık pıhtı ve fibrin tıkaç işareti gibi yakın zamanda kanama belirtilerinin görülmesi ile varis kanaması tanısı konur (67).

Sirozlu hastalarda ÖGD varis tanısında kullanılan altın standart prosedürdür. Endoskopik değerlendirmeye göre varisler aşağıdaki gibi sınıflandırılır (69).

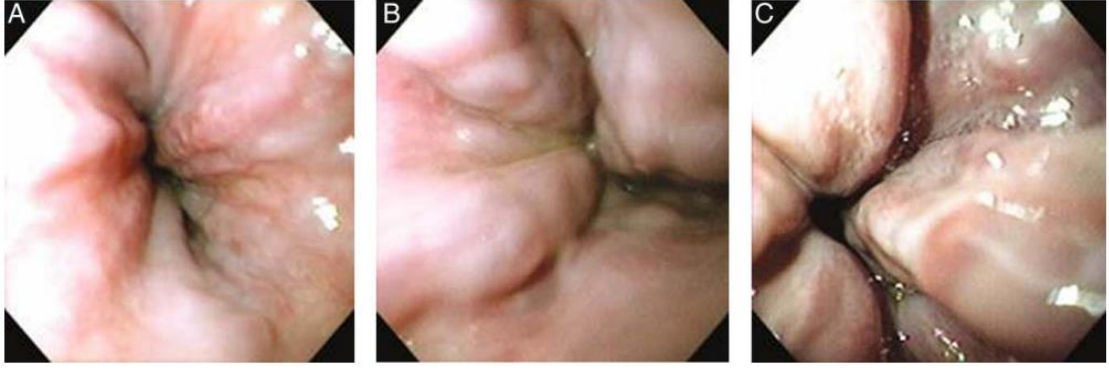
Grade 0: Varis yok

Grade1: Mukozal seviyenin hemen üzerinde küçük, düz varisler

Grade 2: Lümenin üçte birinden az yer kaplayan orta büyüklükte, kıvrımlı varisler

Grade 3: Lümenin üçte birinden fazlasını kaplayan, büyük boyutlu varisler

Varislerin endoskopik görünümü şekil 1 de gösterilmiştir (70).



**Şekil 1. Özofagus varislerinin endoskopik evrelemesi. A: grade 1 özofagus varisleri, B: grade 2 özofagus varisleri, C: grade 3 özofagus varisleri**

Yeni tanı konmuş tüm sirozlu hastalar özofagogastrik varisler açısından ÖGD ile taranmalıdır. Kompanse sirozlu hastalarda başlangıçta ÖGD’de varis yoksa her 2-3 yılda 1; küçük varis varlığı durumunda ise 1-2 yılda bir ÖGD tekrarı önerilmektedir. Dekompanse sirozlu hastalarda yıllık ÖGD ile varis taraması yapılması önerilmektedir (66).

Kanamayan varisli hastaların yıllık mortalitesi düşük olmasına karşın, varis kanaması gelişen hastaların mortalite oranları çok yüksek ve prognozları kötüdür. Bu nedenle sirozlu hastalarda varislerin erken saptanması ve kanama riski yüksek olan varislerin uygun tedavisi oldukça önemlidir (71).

### **2.2.3. Akut Özofagus Varis Kanamasının Tedavisi**

Varis kanamaları siroza bağlı ölümlerin yaklaşık üçte birinden, PHT’li hastalarda üst gastrointestinal sistem kanamasının yaklaşık %70’inden sorumludur. Özofageal ve gastrik varis kanamalarının tedavisi endoskopik tedavi dışında benzerdir (67). AVK ile başvuran bütün hastalar havayolunun korunması ve hemodinamik stabiliteyi sağlamak için yoğun bakımda takip edilmelidir. HVPG, CTP ve MELD skoru AVK’ye bağlı erken mortalite için prognostik göstergelerdir. Akut kanamanın ilk 24 saati içinde ölçülen HVPG’nin 20 mmHg’nin üzerinde olması erken yeniden kanama ve ölüm riskinin yüksek olduğunu öngörmektedir. Vazoaktif ajanlar, antibiyotikler, kan transfüzyonu ve endoskopik tedavi AVK’si olan hastalarda standart tedavilerdir (63).

AVK’si olan bütün hastalarda hemoglobin 7-8 g/dl arasında tutulmalıdır. Hb  $\leq 7$  g/dL olan tüm hastalara eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Sirozlu hastalarda

plazma ürünlerinin kullanımına ve INR'nin güvenilirliğine ilişkin tutarsız veriler nedeniyle varis kanamalı hastalarda rutin olarak plazma ürünlerinin kullanımı ve trombosit transfüzyonunu önerilmemektedir. Ancak hemodinamik olarak stabil olmayan ve aktif varis kanaması olan hastalarda trombosit ve plazma transfüzyonu yapılabilir (hedef: trombosit sayısı > 50000/ $\mu$ L ve INR <1.5). (72).

ÖVK'de tekrar kanama riski yüksektir. İlk varis kanaması atağını takiben sekonder profilaksi uygulanmayan hastalarda yeniden kanama oranı %60'a kadar çıkmaktadır. NSBB'lerin EVL ile kombinasyon tedavisi, varisleri ortadan kaldırmak ve tekrarlayan kanamayı önlemek amacıyla sekonder profilaksi için ilk tedavi basamağıdır (73).

### **2.2.3.1. Özofagus varis kanamalarında medikal tedaviler**

AVK'den şüphelenilen hastalarda vazoaaktif ilaçların kullanılmasının amacı splanknik kan akımını azaltmak ve PHT'yi düşürmektir. Vazoaaktif ilaçlar mortaliteyi ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltmakla birlikte kanamanın kontrol edilmesinde de etkilidir. Varis kanaması olan veya varis kanamasından şüphelenilen tüm hastalara mümkün olan en kısa sürede vazoaaktif ajanlar başlanmalı ve 3-5 gün kadar bu ajanlara devam edilmelidir (68,74).

Somatostatin, oktretid ve terlipressin gibi vazoaaktif ajanlar splanknik vazokonstriksiyon yaparak portal basıncı azaltırlar. Vazoaaktif ajanların kullanımının yeniden kanamayı ve yedi günlük tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu ajanlar arasında belirtilen etkinlik veya faydalarında anlamlı bir fark yoktur (75). Somatostatin standart uygulama: 250 mcg puşe + 250 mcg/saat IV İnfüzyon şeklindedir. Oktretid somatostatinin sentetik analogudur ve daha uzun yarılanma süresine sahiptir. Oktretidle 50 mcg puşe + 50 mcg/saat IV İnfüzyon ile aynı sonuçlar elde edilebilir. Terlipressin ise uzun yarı ömürlü, sentetik vazopressin analogudur. ÖVK'de vazopressinden daha etkilidir. Terlipressin sürekli infüzyon gerektirmez ve belirli aralıklarla intravenöz puşe olarak uygulanabilir. Genellikle 2 mg puşe sonrasında her 4-6 saatte bir 1-2 mg IV uygulama sık tercih edilir. Hem somatostatin ve hem de oktretid iyi güvenlik profiline sahiptir. Nadiren hafif hiperglisemi ve karın krampları olabilir. Ancak terlipressinin özellikle hiponatremiye sebep olabileceği bilinmelidir (64,68,75).

Günümüzde kılavuzlarda, varis kanaması olan tüm hastalara bakteriyel enfeksiyonun önlenmesi amacıyla enfeksiyon şüphesi veya hepatik disfonksiyon derecesine bakılmaksızın, vazoaktif ilaçlarla birlikte antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Antibiyotik profilaksisi bakteriyel enfeksiyon, tekrar kanama ve mortalite oranını azaltmaktadır. Aynı zamanda hastaların hastanede yatış süresini de kısaltmaktadır (74). Bu amaçla genellikle 24 saatte bir intravenöz 1 gram seftriakson ile 7 günlük tedavi tercih edilmektedir (75).

AVK'si olan ve proton pompa inhibitörü başlanmış hastalarda sıkı bir endikasyon yok ve endoskopi öncesi başlanmışsa PPI tedavisine gerek yoktur ve kesilmelidir (68).

### **2.2.3.2. Özofagus varis kanamalarında endoskopik tedaviler**

ÖVK'nin endoskopik tedavisinde EVL ilk basamak olarak kabul edilirken; gastrik varis kanamalarının tedavisinde varisin lokalizasyonuna göre EVL veya siyanoakrilat enjeksiyon tedavisi tercih edilmektedir (67). Günümüzde ÖVK'nin endoskopik tedavisinde iki ana yöntem vardır. Bu tedaviler endoskopik bant ligasyonu ve endoskopik injeksiyon tedavisidir. Endoskopik skleroterapi daha eski bir tedavi yöntemidir. Bant ligasyonuna göre daha fazla komplikasyonlara neden olur. Endoskopik skleroterapiye bağlı postoperatif kanama, göğüs ağrısı, yutma güçlüğü ve özofagusta darlık gibi komplikasyonlar daha sıktır (76). ÖVK'de EVL etkinliği yüksek ve komplikasyon oranı düşük olduğu için tercih edilen birinci basamak tedavi yöntemidir (74,77).

ÖVK'de endoskopik skleroterapi sıklıkla EVL yapılamadığı durumlarda kullanılır (74). Bu iki tedavi yönteminin de etkili olmadığı refrakter kanamalarda metal stent takılması da uygulanan nadir tedavilerden biridir. (77). Endoskopik olarak yerleştirilen ve kendiliğinden genişleyen metal stentler kontrol altına alınmayan kanamalarda Sengstaken-Blakemore tüpüne alternatif olarak kullanılabilir ve 14 güne kadar yerinde kalabilmesi başlıca avantajıdır (74). Endoskopik olarak uygulanan çok nadir tedaviler ise kanayan varise hemostatik klips uygulaması ve argon plazma uygulamasıdır. ÖVK'de metal stent, hemostatik klips ve argon plazma koagülasyon standart tedaviler olan ve sıklıkla kullanılan EVL ve endoskopik injeksiyon tedavisi gibi tedavilerin etkili olmadığı hastalarda uygulanmaktadır (77).

### 2.2.3.3. Özofagus varis kanamalarında diğer tedaviler

**Balon tamponat (Sengstaken-Blakemore tüpü) tedavisi:** Vazoaktif ajanlar ve endoskopik tedavi gibi standart tedaviler ile kontrol edilemeyen AVK'de TİPS veya şant cerrahisi gibi daha kesin tedavilere köprü olarak geçici hemostatik önlem amaçlı kullanılmaktadır. Kanamayı etkin bir şekilde kontrol edebilmesine karşın 24 saatten fazla kullanılamamakta ve yüksek oranda aspirasyon, özofagus ülserasyonu gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (74).

**Tranjuguler intrahepatik portosistemik şant:** Durdurulamayan aktif varis kanamalarının tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemidir (68,78). TİPS yeniden kanamanın önlenmesinde medikal ve endoskopik tedaviden daha iyidir ancak ensefalopati riskini artırır ve sağ kalım üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle yeterli medikal ve endoskopik tedaviye rağmen tekrar kanayan hastalarda kurtarma tedavisi olarak düşünülmelidir (79).

### 2.2.4. Asit

Asit periton boşluğunda sıvı birikimi olarak tanımlanmaktadır (80). Siroz tanısı konan hastaların yaklaşık %60'ında 10 yıl içinde asit gelişmekte ve asit gelişen hastaların %44'ü 5 yıl içinde ölmektedir. Sirozlu hastalarda asit gelişmesi için HVPG 12 mmHg'nin üzerinde olmalıdır (81). Asitin şiddetine göre sınıflaması Tablo 7'de gösterilmiştir (80).

**Tablo 7. Asitin şiddetine göre sınıflaması**

<b>Grade 1</b>	Sadece görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilen asittir.
<b>Grade2</b>	Orta derecede karın distansiyonu olan fizik muayenede tespit edilebilen asit.
<b>Grade 3</b>	Belirgin karın distansiyonuna neden olan yaygın asittir.

Asitli bir hastanın ilk değerlendirmesinde ayrıntılı anamnez ve fizik muayene önemlidir. Abdominal USG asit varlığını ve miktarını doğrulamak için ilk istenecek görüntüleme yöntemi olup PHT bulguları hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Siroz dışındaki asit nedenleri ve sirotik asitte spontan bakteriyel peritoniti ekarte etmek için asitli tüm hastalara parasentez yapılmalıdır. Altta yatan bir malignite şüphesi varsa asit sitolojisi bakılmalıdır.

Serum albümin değerinden asit albümin değerinin çıkarılması ile elde edilen serum asit-albümin gradiyenti PHT /hepatik konjesyon ve diğer nedenlere bağlı asitleri %97 doğrulukla birbirinden ayırt eder. PHT ve hepatik konjesyonda 1,1'e eşit veya daha büyükken malignite, pankreatit ve enfeksiyon durumlarında 1,1'den düşüktür (80). Asitli hastalarda SBP gelişebilir. Belirgin bir karın içi enfeksiyon kaynağı ya da malignite yokluğunda asit sıvısında PMNL > 250 /mm<sup>3</sup> varlığı SBP olarak tanımlanır (82).

### **2.2.5. Hepatik Ensefalopati**

HE kronik veya fulminan KC yetmezliğinin en ciddi komplikasyonlarından birisidir. Geniş bir etiyolojik spektrum ile karakterize nöropsikiyatrik, bilişsel ve motor bileşenlerden oluşan, karmaşık ve potansiyel olarak geri dönüşümlü bir serebral disfonksiyon sendromunu ifade eder. Sirotik hastalarda ve akut KC yetmezliği olan hastalarda bilinen diğer nedenlerin yokluğunda, dekompanse KC fonksiyonunun bir sonucu olarak gözlenir. HE'nin patogenezi multifaktöryeldir. HE gelişmesini en sık presipite eden nedenler aşırı protein alımı, gastrointestinal kanama, kabızlık, ateşli hastalık ve sedatif ilaç kullanımınıdır (83).

HE tanısı diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konur. Asteriksiz ve psikomotor yavaşlama gibi HE'nin sık ve tipik bulgularının varlığında tanı koymak nispeten daha basittir. Ancak HE semptomlarının dalgalı seyir izlemesi nedeni ile bazı hastalarda tanı koymak güçleşir. İlk HE atağında ve ayırıcı tanının zor olduğu durumlarda tanıyı desteklemek amacı ile ek testler yapılmalıdır. Amonyak düzeyinin normal olması yüksek negatif prediktif değere (%80) sahip olduğundan normal serum amonyak düzeyine sahip hastalarda tanı tekrar gözden geçirilmelidir (84).

### **2.2.6. Hepatoselüler Kanser**

Siroz HCC gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Primer KC kanseri vakalarının %75-80'ini kronik viral enfeksiyonlara (hepatit B-C) sekonder gelişen siroz oluşturmaktadır. Diğer önemli risk faktörleri arasında alkolik KC hastalığı ve non-alkolik steatohepatit bulunur (85).

HCC için risk faktörü olan hastalar düzenli aralıklarla taranmalıdır. Tarama amaçlı genel olarak USG kullanılır. USG'nin duyarlılığı %60-80 arasında

değişmektedir. Özgüllüğü özellikle sirozlu hastalarda %90'ın üzerindedir. Bu nedenle sirozlu hastalarda altı ayda bir abdomen USG ile HCC taraması önerilmektedir. Tanı koymada kontrastlı abdomen BT ve MR önemlidir. Kontrastlı abdomen BT veya MR görüntüleme arteriyel fazda aşırı kontrastlanma artışı (wash-in) portal ve geç fazda ise kontrast maddenin hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasının (wash-out) görülmesi ile HCC tanısı konur (86).

### 2.2.7. Hepatorenal Sendrom

HRS sirozda görülen önemli komplikasyonlardan biridir (87). 2 haftadan daha kısa bir süre içinde serum kreatinin değerinin 2,5 mg/dl üzerine çıktığı, böbrek fonksiyonlarında hızlı bir bozulmanın görüldüğü tip 1 HRS ve nispeten daha yavaş ilerleyen, kreatinin değerinin 1,5-2,5 mg/dl arasında olduğu tip 2 HRS olmak üzere 2 tipte sınıflandırılmıştır (88). HRS tip 1'de ortalama sağ kalım 1 ayken HRS tip 2'de 6,7 aydır (89). Klasik olarak tip 2 HRS olarak bilinen ikinci klinik tip daha çok diüretik dirençli refrakter asitli hastalarda görülür. Tip 1 HRS ile karşılaştırıldığında tip 2 HRS'de böbrek fonksiyonları kademeli olarak azalmaktadır (90).

HRS tanısı için tanımlanmış tanı kriterleri kullanılmaktadır (91)

HRS tanı kriterleri

- Asit varlığı
- Diüretiklerin kesilmesi ve ardından en az 2 gün albümin replasmanı ile serum kreatinin değerinde düzelme olmaması
- Şok olmaması
- Nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması (antibiyotik, kontrast madde, NSAİD)
- Parankimal böbrek hastalığının olmaması (Proteinüri <500 mg/gün, her sahada eritrosit sayısı < 50 ve/veya normal renal USG)

Sirozlu hastalarda HRS erken tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Presipite edici faktörler akut böbrek hasarını tetikleyebilir veya var olan akut böbrek hasarını daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle presipite edici faktörler erken tanınmalı ve düzeltilmelidir. Aşırı diüretik veya laktuloz kullanımından dolayı dehidrate olan hastalarda diüretiklerin kesilmesi veya laktuloz dozunun azaltılması gerekecektir. NSAİD, kontrast madde gibi nefrotoksik ajan kullanımı varsa bu ajanlar kesilmelidir.

Gastrointestinal sistem kanaması olan hastalar transfüzyon açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bakteriyel enfeksiyonlar sirozlu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunu en sık presipite eden faktördür. Bu nedenle akut böbrek yetmezliği olan tüm hastalar bakteriyel enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir (92).

### **2.2.8. Enfeksiyonlar**

Enfeksiyonlar siroz hastalarında kötü prognosisla ilişkilidir ve KC fonksiyonları kötüleştikçe enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır. Siroz hastalarında spontan bakteriyel peritonit, üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni ve cilt enfeksiyonları yaygın görülen enfeksiyonlardır. Bağırsak motilitesinde azalma, bakteriyel aşırı çoğalma ve intestinal geçirgenlik artışı bağırsak mikrobiyotasının mezenterik lenf düğümlerine translokasyon riskini artırarak sirozlu hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır (93).

### **2.2.9. Sirotik Kardiyomiopati**

Sirotik kardiyomiopati sirozu olan hastalarda görülen fizyolojik, patolojik veya farmakolojik strese karşı anormal veya azalmış yanıt ile karakterize klinik bir sendromdur. Bu hastalarda istirahatte normal veya artmış kardiyak debi ve kardiyak kontraktilite mevcutken strese karşı bozulmuş hemodinamik yanıt mevcuttur. PHT ve siroz ile ilişkili olduğu düşünülen bu sendrom miyokard fonksiyon değişiklikleri ile karakterizedir (94).

## **2.3. SİROZUN TEDAVİSİ**

Siroza neden olan birçok etiyolojik faktör olmasına rağmen tüm siroz hastalarında hepatositlerin dejenerasyonu ve nekrozu, normal KC parankiminin fibrozisi ve rejeneratif nodüller ile yer değiştirmesi ve fonksiyon kaybı gibi bazı ortak patolojik özellikler vardır. Siroz öncüsü olan hepatik fibrozis tüm kronik KC hastalıklarının siroza dönüşmesinde önemli bir süreçtir. Siroza yol açan moleküller mekanizmaların yeterince anlaşılabilmesi nedeniyle sirozun etkili tedavi stratejisi hala eksikliğini korumaktadır (95).

Hepatik fibrojenez süreci ile ilgili yapılan son çalışmalar bu sürecin dinamik ve geriye dönüşümlü olabileceğini ortaya koymuştur. Klinik kanıtlar hepatik fibrozisin ve hatta sirozun makul tedavi yöntemleri ile potansiyel olarak tersine çevrilebileceğini doğrulamaktadır (95).

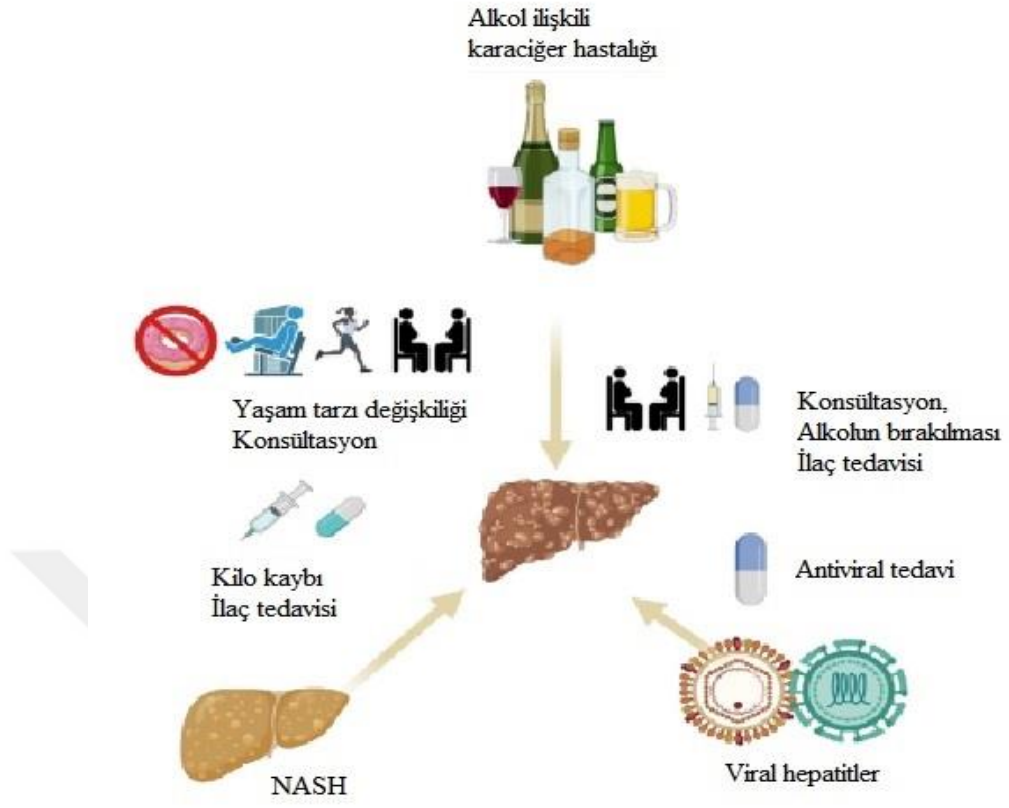
Komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi hastaların yaşam sürelerinin uzatılmasında ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Asit, HE, HRS, ÖVK gibi komplikasyonların uygun tedavisi oldukça önemlidir (96).

Asit tedavisinde tuz kısıtlaması ve diüretikler birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Diürez amacıyla en sık kullanılan diüretikler furosemid ve spironolaktondur. Tipik başlangıç diüretik dozu günlük 100 mg spironolakton ve 40 mg furosemidtir. Yanıt alınamayan durumlarda günlük 400 mg spironolakton, 160 mg furosemid dozuna kadar çıkılabilir.

HE'nin tedavisinde presipite edici etkenlerin hızlı bir şekilde tanınması ve tedavi edilmesine ek olarak günde 2-3 defa yumuşak dışkılama olacak şekilde osmotik laksatif kullanımı önerilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan laksatif laktulozdur. Yanıt alınamayan hastalarda günde 2 kez 550 mg rifaksaminin tedaviye eklenmesi önerilmektedir (97).

Sirozlu hastalarda yüksek mortalite ile seyreden HRS'nin tedavisinde terlipresin + albümin tedavisi birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Yanıt alınamayan hastalar TIPS, renal replasman tedavisi ve transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (98).

Etiyolojiye yönelik tedavi siroz tedavisinde anahtar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda dekompanse sirozlu hastalarda HBV ve HCV'nin antiviral ajanlarla etkin tedavisinin KC fonksiyonlarında iyileşme ve transplantasyon ihtiyacında azalma sağlayabileceği gösterilmiştir. Ig G4 ilişkili kolangiopati tedavisinde immünsupresif tedavi, girişimsel ve cerrahi tedavi endike olabilir. Wilson hastalığının tedavisinde bakır emilimini azaltan d-penisilamin ve trientin kullanımına ek olarak bakır bakımından zengin gıdaların alımından kaçınmak önerilir. Hemokromatozise sekonder siroz gelişen hastaların tedavisinde demir şelatörleri kullanılmaktadır (99). Sirozlu hastalarda dekompanasyonun önlenmesi için etiyolojiye yönelik tedaviler Şekil 2'de özetlenmiştir (100).



Şekil 2. Sirozlu hastalarda dekompanseasyonun önlenmesi için etiyolojiye yönelik tedaviler

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMANIN YERİ, ZAMANI VE ETİĞİ**

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından protokol numarası: 2022/1762 ile onaylanan çalışma; Eylül 2017-Ekim 2022 yılları arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde özofagus varis kanaması nedeni ile takip edilen hastalar retrospektif kesitsel olarak değerlendirildi.

Özofagus varis kanaması nedeni ile gastroenteroloji kliniğinde takip edilen hastalar dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre değerlendirildikten sonra çalışmaya 85 hasta alındı.

#### **3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ**

##### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. Özofagus varis kanaması olan
2. Histopatolojik veya sirozun tipik klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularıyla sirozu tanısı almış olan
3. Başvuru anında 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi.

##### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

1. 18 yaş altı hastalar
2. Gebe veya emziren hastalar
3. Portosistemik şanti olan hastalar
4. Gastrik varise veya başka nedenlere bağlı kanaması olan hastalar
5. Verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.3. ÇALIŞMANIN İÇERİĞİ**

Siroz tanısı KC biyopsisi veya sirozun tipik klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile konuldu (9). Kanamaya ait semptom ve bulgular ile başvuran hastalardan endoskopide aktif varis kanaması olan hastalar veya varis üzerinde yakın zamanda kanama bulguları (yapışık pıhtı, fibrin tıkaç) olan hastalar

veya diğerk potansiyel kanama kaynağı olmayan ancak özofagus varisleri olan hastalarda midede taze kan görülen hastalar özofagus varis kanaması olarak çalışmaya alındı (101).

Hasta bilgilerine hastane elektronik kayıt dosyaları ve dosyaları üzerinden erişildi. Dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların başvuru tarihi, yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları, siroz süresi, sirozun etiyolojisi, CTP puanı ve evresi MELD skoru, eşlik eden siroz komplikasyonu (asit, ensefalopati, HCC, HRS), enfeksiyon varlığı, portal ven trombozu varlığı, prezentasyonu, endoskopi yapıma süresi kaydedildi. Ayrıca hastalara kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı ve yapılmışsa sayısı kaydedildi. Hastalara uygulanan medikal (somatostatin, oktreotid, terlipressin) ve endoskopik tedaviler (endoskopik bant ligasyonu, endoskopik skleroterapi, ve diğerk tedaviler) kaydedildi.

Hastaların başvuru anındaki WBC, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, INR, glukoz, albümin, protein, total bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, Üre, kreatinin Na, K, laktat, CRP ve prokalsitonin değerleri kaydedildi.

Başvuru anında APRI, FIB-4, S- indeks, King's ve GUCI skoru hesaplandı.

Histopatolojik olarak veya kontrastlı BT veya MR görüntüleme yöntemlerinde wash-out bulgusuna dayanarak HCC tanısı konmuş hastalar HCC'li hastalar olarak kaydedildi (102).

Fizik muayene veya görüntüleme (USG; BT) yöntemleri ile asitin varlığı değerlendirildi.

HE tanısı ensefalopati yapabilecek diğerk nedenler dışlandıktan sonra West Haven kriterlerine göre konuldu (84).

HRS tanısı Uluslararası Assit Kulübü (The International Ascites Club) hepatorenal sendrom tanı kriterlerine göre konuldu (91).

CTP skoru hesaplandı. Ensefalopati olmaması 1 puan, evre 1-2 ensefalopati varlığı 2 puan, evre 3-4 ensefalopati varlığı 3 puan olarak değerlendirildi. Asit olmaması 1 puan, minimal asit varlığı 2 puan, tense asit varlığı 3 puan olarak değerlendirildi. Serum bilirubin değerleri <2 mg/ dl 1 puan, 2-3 mg/dl 2 puan, >3 mg/dl 3 puan olarak değerlendirildi. INR değerleri <1,7 1 puan, 1,7- 2,2 2 puan, >2,2 3 puan olarak değerlendirildi. Serum albümin değerleri >3,5 gr/dl 1 puan, 2,8-3,5 gr/dl 2 puan, <2,8 mg/dl 3 puan olarak değerlendirildi. Bu değerlere göre hastaların

skoru ve evresi (CTP evre A: 5-6 puan; evre B: 7-9 puan; evre C: 10-15 puan) belirlendi (36).

MELD skoru:  $3.78 \cdot \log_e(\text{serum bilirubin (mg/dL)}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.57 \cdot \log_e(\text{serum creatinine (mg/dL)}) + 6.43$  formülü ile hesaplandı (38). MELD puanına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. MELD puanı  $\leq 12$  olan hastalar düşük MELD skoru ve MELD puanı  $>12$  olan hastalar yüksek MELD skoru olarak gruplandırıldı.

APRI skoru:  $((\text{AST}/\text{AST normal üst sınırı}) / (\text{trombosit sayısı})) \times 100$  formülü ile hesaplandı (42).

FIB-4 indeksi:  $(\text{yaş} \times \text{AST}) / (\text{trombosit sayısı} \times \sqrt{\text{ALT}})$  formülü ile hesaplandı (43).

GUCI skoru:  $(\text{AST} \times \text{INR} \times 100) / (\text{trombosit sayısı})$  formülü ile hesaplandı (44).

King's skoru:  $(\text{Yaş} \times \text{AST} \times \text{INR}) / (\text{trombosit sayısı})$  formülü ile hesaplandı (45).

S-indeks:  $(\text{GGT} \times 1000) / (\text{trombosit sayısı} \times (\text{albümin})^2)$  formülü ile hesaplandı (46).

Hastaların yoğun bakım ve total yatış süreleri kaydedildi. Klinik kanama bulguları olan hastalarda (hematemez/melena) şok veya 24 saat içerisinde hemoglobin miktarında 2 gr/dl'den fazla düşüş olan hastalar yeniden kanama (ilk 5 gün ve hastanede) olarak kaydedildi (103).

Elektronik kayıt sistemleri üzerinden hastaların kısa (5 günlük, hastane içi, 6 haftalık) ve uzun dönem (6 aylık) prognozları kaydedildi. Hastalar yaşayan ve ölen hastalar olarak ayrıldı.

Hastaların 6 haftalık ve 6 aylık prognozlarına göre başlangıç laboratuvar değerleri ve CTP, MELD, APRI, FIB-4, S-indeks, King's ve GUCI skoru karşılaştırıldı. Prognoz ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorlarının ROC analizi yapıldı. Skorların belirlenmiş cut-off değerlerine göre survival analizi yapıldı.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerde Bağımsız student t-test; Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Mann Whitney U kullanıldı. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Prognozu belirlemede başlangıç CTP, MELD, APRI, FIB-4, S-indeks, King's ve GUCI skorlarının sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cut off değeri belirlendi. Hastaların sağ kalım bulgularında Kaplan meier ve Log rank testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları  $59,4 \pm 13,9$  (22-85) yıl ve 55 (%64,7)'i erkek, 30 (%35,3)'u kadın idi. Hastaların siroz süresi ortalama  $5,12 \pm 4,1$  (1-25) yıl idi. Sirozun etiyojisi 23 hastada (%27,1) HBV, 14 (%16,5) hastada HCV, 11 (%12,9) hastada alkol, 7 (%8,2) hastada NASH, 9 (%10,6) hastada diğer nedenler (4 (%4,7) hastada primer bilayer kolanjit, 4 (%4,7) hastada kalp yetmezliği ve 1 (%1,2) hastada otoimmün hepatit) idi. 21 (%24,7) hastada siroz etiyojisi saptanmadı. Hastaların siroz etiyojisine göre dağılımı tablo 8 ve şekil 4'te verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri tablo 8'de ve laboratuvar değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

Hastaların ortalama CTP puanı  $8,04 \pm 1,9$  (5-13) ve MELD puanı  $13,02 \pm 4,7$  (6-29) idi. Hastaların CTP evresine göre 19 (%22,4) hasta CTP evre A, 47 (%55,2) hasta CTP evre B ve 19 (%22,4) hasta CTP evre C idi. Hastalar MELD skorlarına göre gruplandırıldı. 49 (%57,6) hastada  $MELD \leq 12$  idi (düşük MELD skoru) ve 36 (%42,4) hastada MELD skoru  $>12$  idi (yüksek MELD skoru).

Hastaların CTP evresine göre dağılımı Tablo 8 ve Şekil 3'te verilmiştir.

Hastalarda en sık görülen komplikasyonlar asit 63 (%74,1), ensefalopati 11 (%12,9) ve HCC 10 (%11,8) idi. Hastaların 9 (%10,6)'unda enfeksiyon (4 (%4,7) hastada pnömoni, 4 (%4,7) hastada üriner sistem enfeksiyonu ve 1 (%1,2) hastada SBP) vardı. 27 (%31,8)'sinde daha önce varis kanaması öyküsü mevcuttu ve 5 (%5,9) hastada ise portal ven trombozu vardı.

Hastaların prezentasyonu 53 (%62,4) hastada hematemez, 11 (%12,9) hastada hematemez ve melena, 9 (%10,6) hastada melena, 8 (%9,4) hastada hematemez ve hematokezya, 3 (%3,5) hastada hematokezya ve 1 (%1,2) hastada senkop idi.

Hastaların hastaneye başvurusu sonrası gastroenterolojiye konsültasyonu takiben ortalama endoskopi yapılma süresi  $5,36 \pm 10,3$  (1-72) saat idi. 66 (%77,6) hastaya kan transfuzyonu yapıldı. Ortalama kan tranfuzyonu sayısı  $3,30 \pm 2,8$  (1-17) idi.

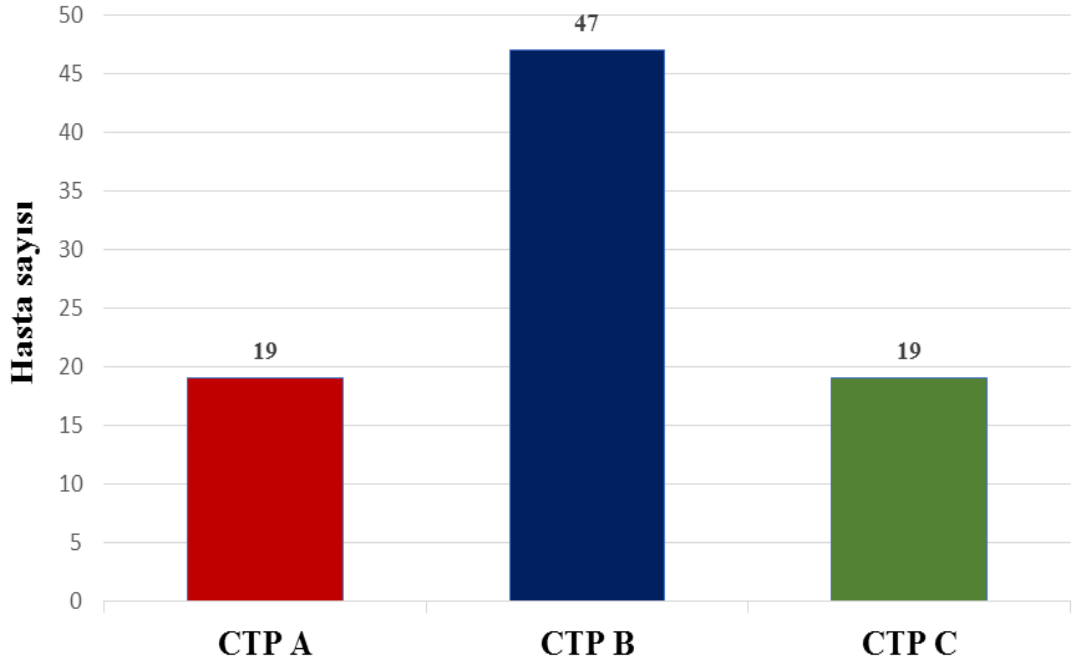
Hastalarda siroza eşlik eden hastalıklar sırasıyla 35 (%41,2) hastada diyabetes mellitus, 25 (%29,4) hastada hipertansiyon (HT), 9 (%10,6) hastada koroner arter

hastalığı (KAH), 5 (%5,9) hastada kalp yetmezliği (KY) ve 5 (%5,9) hastada diğer hastalıklar (KOAİ, SVO, diğer) vardı.

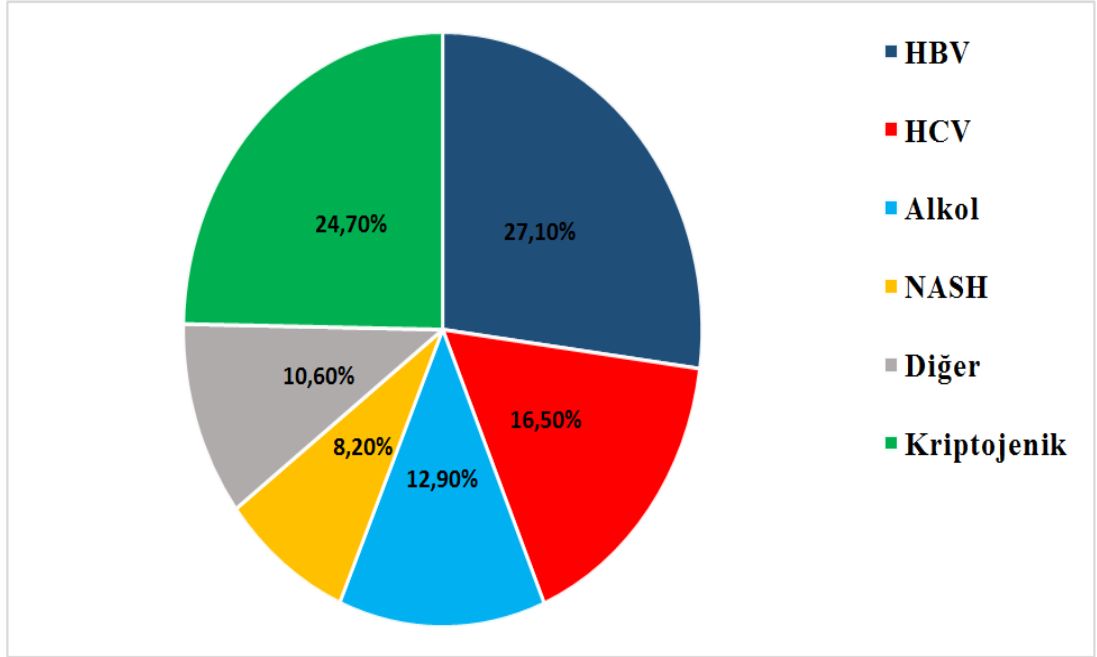
Çalışmaya alınan hastaların takibinde 4 (%4,7) hastada kanamadan sonraki ilk 5 günde, 5 (%5,9) hastada hastanede yeniden kanama meydana geldi.

**Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri**

<b>Yas (ort±SS(min-max))</b>	59,4±13,9 (22-85)
<b>Cinsiyet n (%)</b>	
Erkek	55 (% 64,7)
Kadın	30 (%35,3)
<b>Siroz süresi</b>	5,12±4,1 (1-25)
<b>Etiyoloji n (%)</b>	
HBV	23 (%27,1)
HCV	14 (% 16,5)
Alkol	11 (% 12,9)
NASH	7 (%8,2)
Diğer	9 (%10,6)
Kritojenik	21 (%24,7)
<b>CTP puanı (ort±SS(min-max))</b>	8,04±1,9 (5-13)
<b>CTP evresi n (%)</b>	
A	19 (%22,4)
B	47 (%55,2)
C	19 (%22,4)
<b>MELD skoru (ort±SS(min-max))</b>	13,02±4,7 (6-29)
<b>Eşlik eden komplikasyonlar</b>	
Asit	63 (%74,1)
Ensefalopati	11 (% 12,9)
HCC	10 (%11,8)
HRS	1 (%1,2)
Enfeksiyonlar	9 (%10,6)
Portal ven trombozu	5 (%5,9)
<b>Varis kanaması öyküsü</b>	27 (%31,8)
<b>Pezentasyon n (%)</b>	
Hematemez	53 (%62,4)
Hematemez +Melana	11 (% 12,9)
Melana	9 (%10,6)
Hematemez + Hematokezya	8 (%9,4)
hematokezya	3 (%3,5)
Senkop	1 (% 1,2)
<b>Endoskopi yapılma süresi (saat)</b>	5,36±10,3 (1-72)
<b>Kan transfuzyonu n (%)</b>	66 (%77,6)
<b>Transfuzyon sayısı</b>	3,30±2,8 (1-17)



Şekil 3. Hastaların başlangıç CTP evresine göre dağılımı



Şekil 4. Hastaların sirozun etiyojisine göre dağılımı

**Tablo 9. Hastaların başlangıç laboratuvar değerleri**

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
WBC(/ $\mu$ l)	8970,4	4453,1	2000	26800
Hb (gr/dl)	8,81	2,3	3,6	14,1
Hct (%)	26,7	6,1	11,7	40,9
PLT (/ $\mu$ l)	128,9	54,9	26	291
INR	1,43	0,3	0,89	2,66
Glukoz (mg/dl)	199,1	117,7	81	730
Albümin (gr/dl)	2,87	0,5	1,62	3,75
Protein (gr/dl)	6,06	0,82	3,9	7,6
T.bilirubin (mg/dl)	1,90	2,1	0,23	11,4
AST (U/L)	52,9	49	13	291
ALT (U/L)	30,8	24,9	6	156
ALP (U/L)	110,4	89,6	36	697
GGT (U/L)	126,5	187,8	11	1136
LDH (U/L)	272,2	148,0	141	1160
Üre (mg/dL)	70,0	48,2	15	308
Cr (mg/dL)	0,92	0,5	0,33	3,09
Na (mmol/L)	136,9	4,1	128	148
K (mmol/L)	4,53	0,6	3,23	6,7
Laktat (mg/dL)	35,9	29,6	7	149
CRP (mg/L)	17,3	31,1	0,12	174
Prokalsitonin ( $\mu$ g/L)	1,16	4,0	0,07	23,3

Çalışmaya alınan hastalar uygulanan medikal tedavilere göre değerlendirildiğinde 36 (%42,3) hastaya somatostatin, 26 (%30,6) hastaya oktreotid ve 19 (%22,4) hastaya terlipressin verilmişti. 4 (%4,7) hastaya ise bu tedavilerden hiçbiri verilememiştir.

Hastalar uygulanan endoskopik tedavilere göre değerlendirildiğinde 79 (%92,9) hastaya endoskopik bant ligasyonu, 3 (%3,5) hastaya skleroterapi, 1 (%1,2) hastaya kombine tedavi ve 1 (%1,2) hastaya endoklips uygulanmıştı. 1 (%1,2) hastaya ise işlem sırasında hemodinamik instabilite gelişmesi nedeniyle endoskopik tedavi uygulanamamıştı. Hastaların uygulanan medikal ve endoskopik tedavilere göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10. Hastaların uygulanan medikal ve endoskopik tedavilere göre dağılımı**

Medikal tedavi	n(%)
Somatostatin	36 (%42,3)
Oktreotid	26 (%30,6)
Terlipressin	19 (%22,4)
Tedavi almayan	4 (%4,7)
Endoskopik tedavi	n(%)
Endoskopik bant ligasyonu	79 (%92,9)
Skleroterapi	3 (%3,5)
Kombine tedavi (ligasyon +skleroterapi)	1 (%1,2)
Endoklips	1(%1,2)
Endoskopik tedavi uygulanamayan	1(%1,2)

Çalışmamızda 10 (%11,8) hastada kanamadan sonraki ilk 5 günde, 14 (%16,5) hastada hastanede ve 18 (%21,2) hastada kanamadan sonraki ilk 6 hafta içinde ölüm gelişti. 6 haftalık mortalite %21,2 olarak saptandı. 6 haftalık prognozlarına göre hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. İlk 6 haftada ölüm gelişen hastalarda INR, T. bilirubin, AST, ALT, LDH, Üre, Cr, Laktat, CRP ve prokalsitonin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla p=0,001; p=0,025; p=0,002; p=0,022; p=0,014; p=0,029; p=0,001; p=0,001; p=0,003; p=0,018); albümin ve Na değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,001; p=0,030). Diğer laboratuvar değerleri ile 6 haftalık ölüm gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). Hastaların 6 haftalık prognozlarına göre laboratuvar değerleri karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11. Hastaların 6 haftalık prognozlarına göre laboratuvar değerleri karşılaştırılması**

	Yaşayan (n: 67) (Ort±Ss)	Ölen (n: 18) (Ort±Ss)	p
WBC(/µl)	8711,6±4734,5	9933,3±3116,7	0,304 <sup>a</sup>
Hb (gr/dl)	8,7±2,1	9,2±2,8	0,333 <sup>b</sup>
Hct (%)	26,5±5,8	27,5±7,2	0,534 <sup>a</sup>
PLT (/µl)	129,8±60,2	125,2±28,6	0,751 <sup>a</sup>
INR	1,38±0,3	1,64±0,4	<b>0,001**<sup>a</sup></b>
Glukoz (mg/dl)	198,4±105,0	201,9±161,9	0,491 <sup>b</sup>
Albümin (gr/dl)	2,97±0,5	2,52±0,5	<b>0,001**<sup>a</sup></b>
Protein (gr/dl)	6,13±0,8	5,76±0,9	0,150 <sup>a</sup>
T.bilirubin (mg/dl)	1,44±1,6	3,59±3,1	<b>0,025*<sup>b</sup></b>
AST (U/L)	42,6±27,6	91,6±83,2	<b>0,002**<sup>b</sup></b>
ALT (U/L)	26,6±16,9	46,2±40,2	<b>0,022**<sup>b</sup></b>
ALP (U/L)	110,0±98,9	111,9±44,9	0,947 <sup>a</sup>
GGT (U/L)	110,5±151,8	180,6±277,1	0,138 <sup>b</sup>
LDH (U/L)	251,7±105,1	360,4±251,5	<b>0,014*<sup>b</sup></b>
Üre (mg/dL)	64,3±32,8	92,7±83,3	<b>0,029*<sup>a</sup></b>
Cr (mg/dL)	0,82±0,4	1,27±0,7	<b>0,001**<sup>b</sup></b>
Na (mmol/L)	137,5±4,2	135,1±3,1	<b>0,030*<sup>a</sup></b>
K (mmol/L)	4,52±0,6	4,58±0,7	0,788 <sup>b</sup>
Laktat (mg/dL)	30,5±24,1	52,6±38,6	<b>0,001**<sup>b</sup></b>
CRP (mg/L)	13,3±25,6	32±43,9	<b>0,003**<sup>b</sup></b>
Prokalsitonin ((µg/L)	0,28±0,2	4,02±7,9	<b>0,018*<sup>b</sup></b>

\* p<0,05, \*\*p<0,001, a: Bağımsız student t-test, b: Mann Whitney

Çalışmamızda 6 ayda 24 (%28,2) hastada ölüm gelişti. 6 aylık prognozlarına göre hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Ölüm gelişen hastalarda INR, T. bilirubin, AST, ALT, ALP, LDH, Cr, CRP ve prokalsitonin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla p=0,009; p<0,001; p=0,002; p=0,035;

p=0,020; p=0,027; p=0,042; p<0,001; p=0,019); albümin ve Na değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (sırasıyla p=0,009; p=0,025). Diğer laboratuvar değerleri ile 6 aylık prognoz arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05). Hastaların 6 aylık prognozlara göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12. Hastaların 6 aylık prognozlara göre laboratuvar değerleri karşılaştırılması**

	Yaşayan (n: 61) (Ort±Ss)	Ölen (n: 24) (Ort±Ss)	p
WBC (/µl)	9006,2±4856,4	8879,2±3299,4	0,907 <sup>a</sup>
Hb (gr/dl)	8,65±2,2	9,23±2,5	0,289 <sup>b</sup>
Hct (%)	26,5±5,9	27,3±6,7	0,566 <sup>a</sup>
PLT (/µl)	129,8±61,1	126,5±35,9	0,803 <sup>a</sup>
INR	1,38±0,3	1,57±0,4	<b>0,009**<sup>a</sup></b>
Glukoz(mg/dl)	200±108,1	196,7±142,6	0,597 <sup>b</sup>
Albümin (gr/dl)	2,96±0,5	2,64±0,5	<b>0,009**<sup>a</sup></b>
Protein (gr/dl)	6,07±0,8	6,04±0,9	0,914 <sup>a</sup>
T.bilirubin (mg/dl)	1,28±1,2	3,46±3,1	<b>&lt;0,001**<sup>a,b</sup></b>
AST (U/L)	44,2±39,8	75,2±62,7	<b>0,002**<sup>a,b</sup></b>
ALT (U/L)	27,1±19,3	40,2±34,0	<b>0,035**<sup>a,b</sup></b>
ALP (U/L)	93,1±50,2	148,7±136,7	<b>0,020**<sup>a</sup></b>
GGT (U/L)	100,2±143,8	187,9±257,6	0,073 <sup>a</sup>
LDH (U/L)	251,7±07,8	330,2±220,6	<b>0,027**<sup>a,b</sup></b>
Üre (mg/dL)	65,0±32,8	83,3±74,7	0,122 <sup>a</sup>
Cr (mg/dL)	0,84±0,4	1,12±0,7	<b>0,042**<sup>a,b</sup></b>
Na (mmol/L)	137,6±4,3	135,4±3,1	<b>0,025**<sup>a</sup></b>
K (mmol/L)	4,53±0,6	4,53±0,7	0,838 <sup>b</sup>
Laktat (mg/dL)	31,7±24,9	44,9±36,7	0,060 <sup>b</sup>
CRP (mg/dL)	11,9±25,3	30,6±39,9	<b>&lt;0,001**<sup>a,b</sup></b>
Prokalsitonin ((µg/L)	0,26±0,2	3,03±6,9	<b>0,019**<sup>a,b</sup></b>

\* p<0,05, \*\*p<0,001, a: Bağımsız student t-test, b: Mann Whitney U

6 haftalık prognozlara göre hastalarda sirozun şiddetini gösteren CTP ve MELD skorları ile APRI, FIB-4, S-indeks, King’s ve GUCI skorları karşılaştırıldı. Ölen hastaların CTP, MELD, APRI, FIB-4, King’s ve GUCI skorlarının yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p=0,027; p=0,08; p<0,001; p=0,013). S-indeks ile ölüm gelişimi arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,114).

Hastalar CTP evrelerine göre değerlendirildiğinde CTP evre B ve C de ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0,001). MELD sınıflamasına göre (MELD skoru ≤12 olan hastalar düşük MELD skoru, MELD skoru >12 olan hastalar yüksek MELD skoru) düşük MELD skorlu hastalar ile

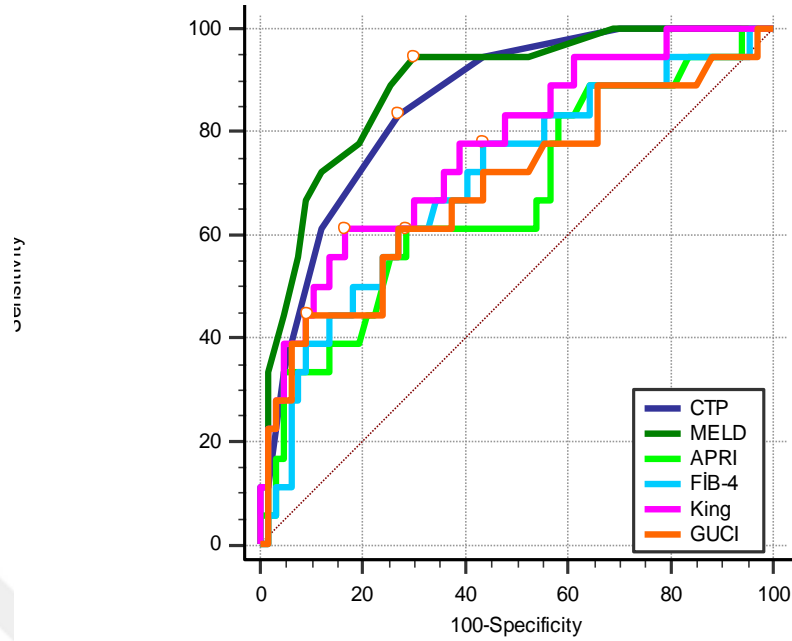
karşılaştırıldığında yüksek MELD skorlu hastalarda ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Hastaların 6 haftalık prognozlarına göre prognostik skorların karşılaştırılması Tablo 13'te gösterilmiştir.

**Tablo 13. Hastaların 6 haftalık prognozlarına göre prognostik skorların karşılaştırılması**

	Yaşayan (n: 67) (Ort±Ss)	Ölen (n: 18) (Ort±Ss)	<i>p</i>
<b>CTP puan</b>	7,53±1,6	9,94±1,6	<b>&lt;0,001**<sup>b</sup></b>
<b>CTP evre n(%)</b>			
CTP A	19 (%28,4)	-	<b>&lt;0,001**<sup>a</sup></b>
CTP B	40 (%59,7)	7 (%38,9)	
CTP C	8 (% 11,9)	11 (%61,1)	
<b>MELD puan</b>	11,6±3,8	18,3±4,3	<b>&lt;0,001**<sup>b</sup></b>
<b>MELD sınıflama n (%)</b>			
Düşük	48 (%71,6)	1 (%5,6)	<b>&lt;0,001**<sup>a</sup></b>
Yüksek	19 (%28,4)	17 (%94,4)	
<b>APRI</b>	0,94±0,8	1,67±1,4	<b>0,027**<sup>b</sup></b>
<b>FIB-4</b>	4,59±3,7	6,59±3,6	<b>0,008**<sup>b</sup></b>
<b>S-indeks</b>	129,6±189,5	217,7±318,4	0,114 <sup>b</sup>
<b>King's skoru</b>	31,6±24,7	69,7±49,2	<b>&lt;0,001**<sup>b</sup></b>
<b>GUCI</b>	1,33±1,3	2,72±2,2	<b>0,013**<sup>b</sup></b>

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , *b*: Mann Whitney U, *a*: Ki, kare testi

Çalışmada hastaların 6 haftalık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorlarına cut-off (eşik) değeri belirlemek için ROC Curve testi ile tanısal test performansları Tablo 14'te gösterildi. Buna göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI değerlerinin cut off değerleri sırasıyla >8; >12; >0,98; >3,95; >51,38 ve >2,6 olduğu saptandı. Elde edilen cut-off değerlerinin tamamının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilirken; hastaların 6 haftalık mortaliteyi öngörmeye MELD skorunun AUC değerinin %88,8, duyarlılığının %94,44, özgüllüğünün ise %70,15 ile en iyi tanısal test performansına sahip olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ). Hastaların 6 haftalık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorlarının ROC Curve testi ile incelenmesi ve skorların tanısal test performansı Şekil 5, Tablo 14'de verilmiştir.



Şekil 5. 6 haftalık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorlarının ROC Curve testi ile incelenmesi

Tablo 14. 6 haftalık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorlarının tanısıl test performansı

	CTP	MELD	APRI	FIB-4	King's	GUCI
<b>AUC</b>	0,857	0,888	0,670	0,704	0,770	0,692
<b>95%-CI (%)</b>	(0,764-0,923)	(0,801-0,946)	(0,560-0,769)	(0,596-0,798)	(0,666-0,855)	(0,583-0,788)
<b>Cut-off</b>	>8	>12	>0,98	>3,95	>51,38	>2,6
<b>Sensitive (%)</b>	83,33	94,44	61,11	77,78	61,11	44,44
<b>95%-CI (%)</b>	(58,6-96,4)	(72,7-99,9)	(35,7-82,7)	(52,4-93,6)	(35,7-82,7)	(21,5-69,2)
<b>Spesitive (%)</b>	73,13	70,15	71,64	56,72	83,58	91,04
<b>95%-CI (%)</b>	(60,9-83,2)	(57,7-80,7)	(59,3-82)	(44-68,8)	(72,5-91,5)	(81,5-96,6)
<b>PPV</b>	45,5	45,9	36,7	32,6	50	57,1
<b>95%-CI (%)</b>	(34,8-56,5)	(36,7-55,5)	(25,4-49,6)	(25-41,1)	(34,2-65,8)	(34,7-77)
<b>NPV</b>	94,2	97,9	87,3	90,5	88,9	85,9
<b>95%-CI (%)</b>	(85,2-97,9)	(87,4-99,7)	(79-92,6)	(79,6-95,9)	(81,6-93,5)	(80-90,3)
<b>p</b>	<0,001**	<0,001**	0,026*	0,005**	<0,001**	0,014*

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$ , ROC Curve

6 aylık prognozlarına göre hastalarda sirozun şiddetini gösteren CTP ve MELD skorları ile APRI, FIB-4, S-indeks, King's ve GUCI skorları karşılaştırıldı. Ölen hastaların CTP, MELD, APRI, FIB-4, S-indeks, King's ve GUCI skorlarının yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,018$ ;  $p = 0,012$ ;  $p = 0,046$ ;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,010$ ).

Hastalar CTP evrelerine göre değerlendirildiğinde CTP evre B ve C de ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ). MELD

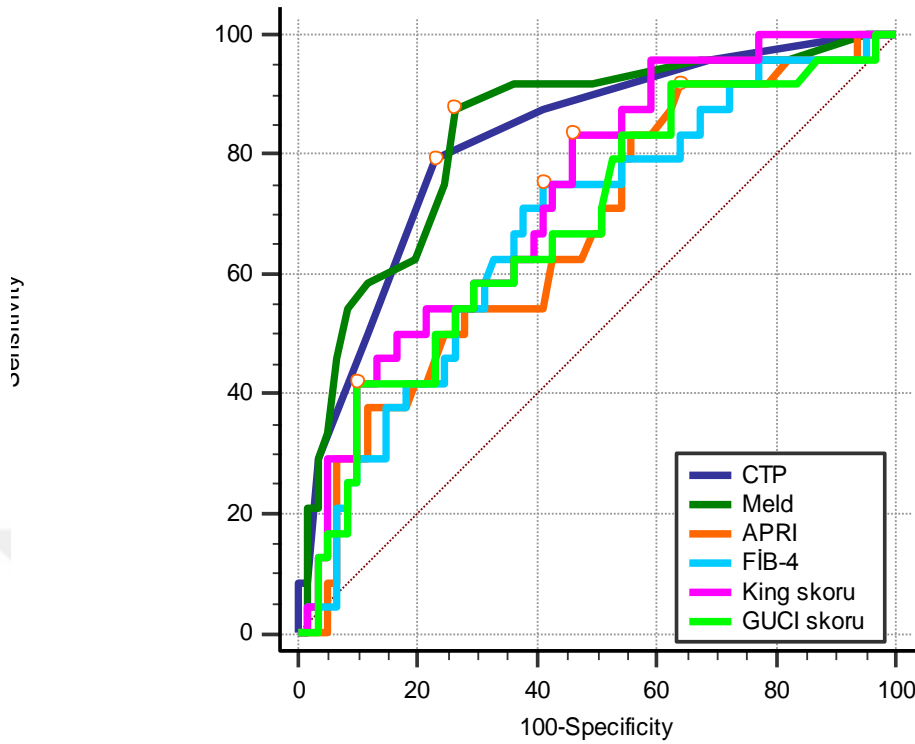
sınıflamasına göre (MELD skoru  $\leq 12$  olan hastalar düşük MELD skoru, MELD skoru  $>12$  olan hastalar yüksek MELD skoru) düşük MELD skorlu hastalar ile karşılaştırıldığında yüksek MELD skorlu hastalarda ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Hastaların 6 aylık prognazlarına göre prognostik skorların karşılaştırılması Tablo 15’te gösterilmiştir.

**Tablo 15. Hastaların 6 aylık prognazlarına göre prognostik skorların karşılaştırılması**

	Yaşayan (n: 61) (Ort±Ss)	Ölen (n: 24) (Ort±Ss)	p
<b>CTP puan</b>	7,44±1,5	9,58±1,7	<b>&lt;0,001**<sup>b</sup></b>
<b>CTP evre n(%)</b>			
CTP A	18 (%29,5)	1 (%4,2)	<b>&lt;0,001**<sup>a</sup></b>
CTP B	36 (%59,0)	11 (%45,8)	
CTP C	7 (%11,5)	12 (%50,0)	
<b>MELD puan</b>	11,49±3,9	16,91±4,6	<b>&lt;0,001**<sup>b</sup></b>
<b>MELD sınıflama n(%)</b>			
Düşük	46 (%75,4)	3 (%12,5)	<b>&lt;0,001**<sup>a</sup></b>
Yüksek	15 (%24,6)	21 (%87,5)	
<b>APRI</b>	0,98±0,9	1,41±1,0	<b>0,018**<sup>b</sup></b>
<b>FIB-4 indeks</b>	4,63±3,9	6,0±3,2	<b>0,012**<sup>b</sup></b>
<b>S-indeks</b>	116,4±166,3	227,6±317,1	<b>0,046**<sup>b</sup></b>
<b>King’s skoru</b>	32,8±31,0	57,1±38,5	<b>0,001**<sup>b</sup></b>
<b>GUCI skoru</b>	1,38±1,5	2,24±1,8	<b>0,010**<sup>b</sup></b>

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , b: Mann Whitney U, a: Ki, kare testi

Çalışmamızda hastaların 6 aylık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King’s ve GUCI değerlerine cut-off (eşik) değeri belirlemek için ROC Curve testi ile tanısal test performansları Tablo 16’da gösterildi. Buna göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King’s ve GUCI değerlerinin cut off değerleri sırasıyla sırasıyla  $>8$ ;  $>12$ ;  $>0,52$ ;  $>3,95$ ;  $>22,01$  ve  $>2,57$  olduğu saptandı. Elde edilen cut-off değerlerinden tamamının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilirken; en iyi tanısal test performansının %83,5 AUC, %87,50 sensitivite, %73,77 spesifite ile MELD skoru olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Hastaların 6 aylık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King’s ve GUCI skorlarının ROC Curve testi ile incelenmesi ve skorların tanısal test performansı Şekil 6, Tablo 16’da verilmiştir.



Şekil 6. 6 aylık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4 King's ve GUCI değerinin ROC Curve testi ile incelenmesi

Tablo 16. 6 aylık mortalite bulgularına göre CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorlarının tanısal test performansı

	CTP	MELD	APRI	FIB-4	King's	GUCI
AUC	0,823	0,835	0,666	0,676	0,734	0,681
95%-CI (%)	(0,725-0,897)	(0,738-0,906)	(0,555-0,764)	(0,566-0,773)	(0,627-0,824)	(0,571-0,778)
Cut-off	>8	>12	>0,52	>3,95	>22,01	>2,57
Sensitive (%)	79,17	87,50	91,67	75	83,33	41,67
95%-CI (%)	(57,8-92,9)	(67,6-97,3)	(73-99)	(53,3-90,2)	(62,6-95,3)	(22,1-63,4)
Spesitive (%)	77,05	73,77	36,07	59,02	54,1	90,16
95%-CI (%)	(64,5-86,8)	(60,9-84,2)	(24,2-49,4)	(45,7-71,4)	(40,8-66,9)	(79,8-96,3)
PPV	57,6	56,8	36,1	41,9	41,7	62,5
95%-CI (%)	(45,1-69,2)	(45,6-67,2)	(31,1-41,4)	(33-51,3)	(34-49,7)	(40,5-80,3)
NPV	90,4	93,7	91,7	85,7	89,2	79,7
95%-CI (%)	(81-95,4)	(83,7-97,8)	(73,7-97,7)	(74,4-92,5)	(76,6-95,4)	(73,5-84,8)
p	<0,001**	<0,001**	0,010*	0,006**	<0,001**	0,005**

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$ , ROC Curve

Çalışmaya alınan hastaların ortalama takip süresi  $21,5 \pm 18,8$  ay idi. Hastalar CTP, MELD skoru, APRI, FIB-4, King's, GUCI ve S- indeks skoruna göre gruplandırıldı. Hastaların CTP skoru 8 üstü, MELD skoru 12 üstü, APRI skoru 0,59 üstü, FIB-4 indeksi 3,49 üstü, King's skoru 25,46 üstü, GUCI skoru 1,32 üstü ve S- indeks skoru yüksek olan hastaların ortalama sağ kalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ;

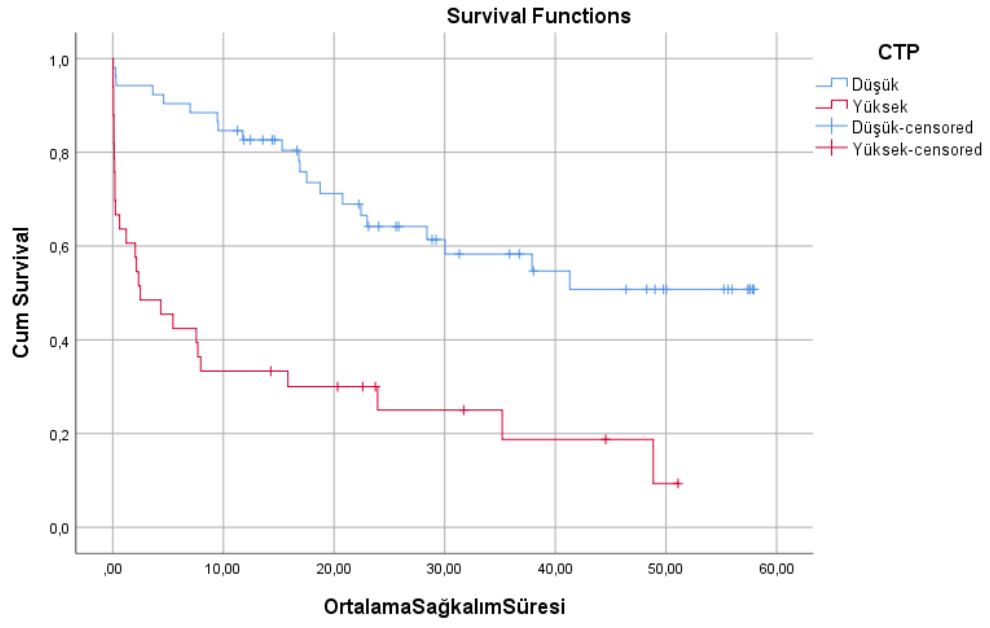
p=0,001; p<0,001; p=0,003; p=0,012). Hastaların ortalama sağ kalım süreleri ile skorların gruplandırılması arasındaki farklılıklar Tablo 17’de gösterilmiştir.

Hastalar CTP, MELD, APRI, FIB-4, King’s, GUCI ve S- indeks skoruna göre gruplandırılması ile yaşam süreleri arasındaki ilişki sırasıyla Şekil 7, 8, 9, 10, 11, 12 ve 13’te gösterilmiştir.

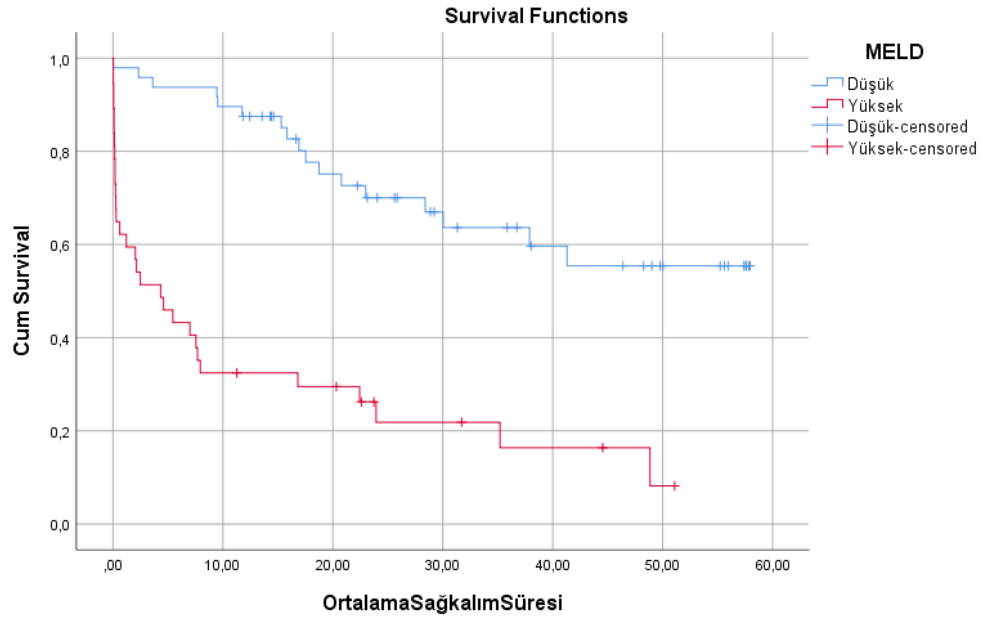
**Tablo 17. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri ile skorların arasındaki farklılıkların incelenmesi**

	Ortalama	SE	%95 Güven Aralığı		P
			En Düşük	En Yüksek	
<b>Total sağ kalım</b>	29,7	2,8	24,3	35,1	
<b>CTP</b>					
<8	38,5	3,2	32,2	44,8	<b>&lt;0,001**</b>
>8	14,7	3,5	7,8	21,5	
<b>MELD</b>					
<12	41,2	3,2	34,9	47,5	<b>&lt;0,001**</b>
>12	13,9	3,1	7,7	20,0	
<b>APRI</b>					
<0,59	41,5	4,3	33,1	49,9	<b>0,002**</b>
>0,59	23,1	3,2	16,9	29,4	
<b>FIB4</b>					
<3,49	42,4	4,2	34,3	50,6	<b>0,001**</b>
>3,49	22,2	3,1	16,0	28,3	
<b>King’s</b>					
<25,46	39,0	3,8	31,7	46,4	<b>&lt;0,001**</b>
>25,46	20,4	3,4	13,6	27,1	
<b>GUCI</b>					
<1,32	35,9	3,5	29,2	42,8	<b>0,003**</b>
>1,32	20,4	4,0	12,5	28,2	
<b>S-İndeks</b>					
Düşük	36,1	4,7	26,9	45,4	<b>0,012*</b>
Yüksek	20,1	3,4	13,5	26,6	

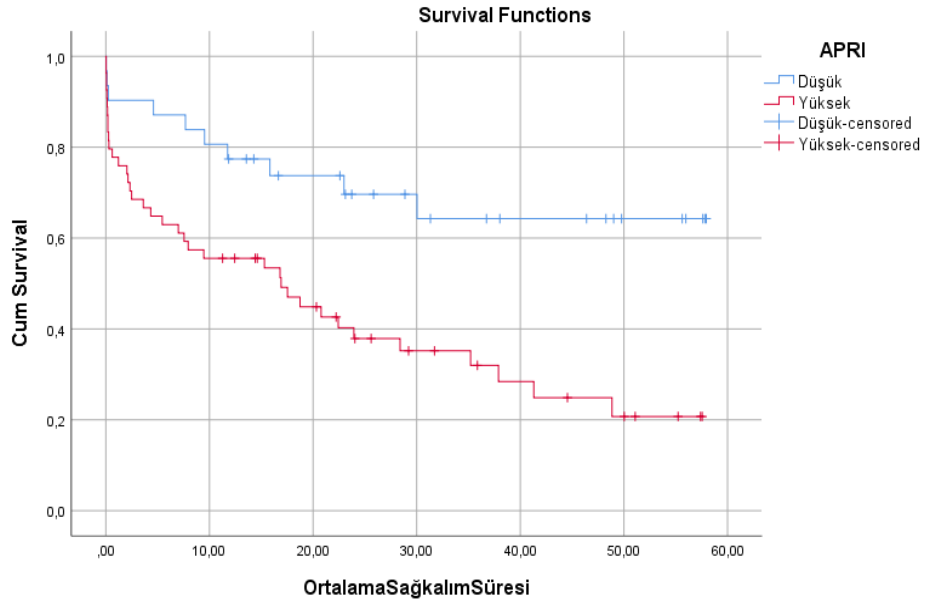
\* p<0,05, \*\*p<0,001, Kaplan meier log rank test



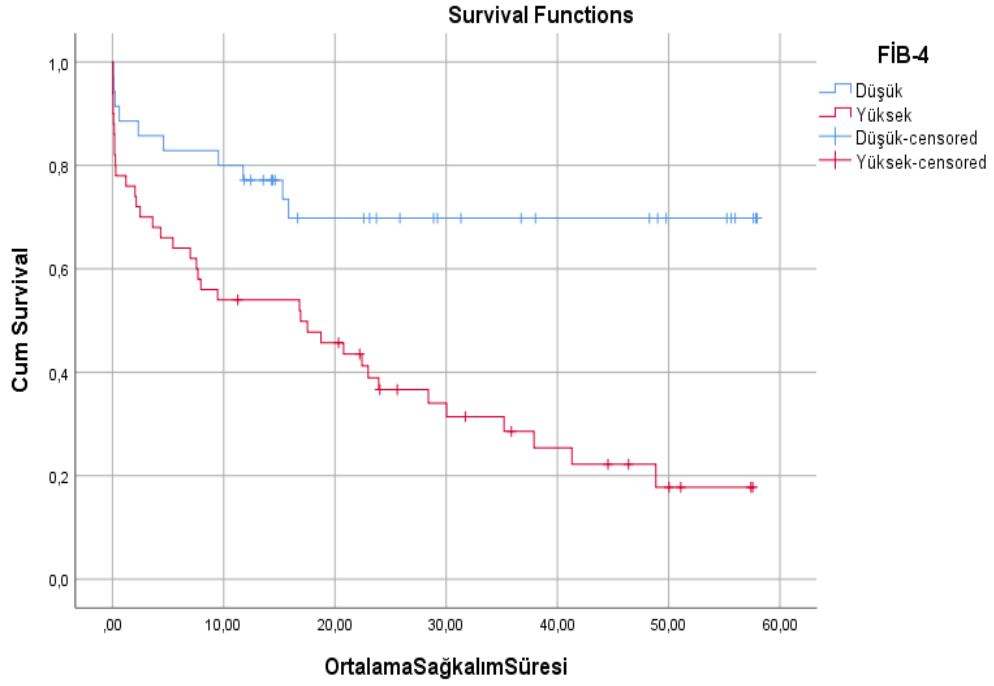
Şekil 7. CTP evre ile sağ kalım arasındaki ilişki



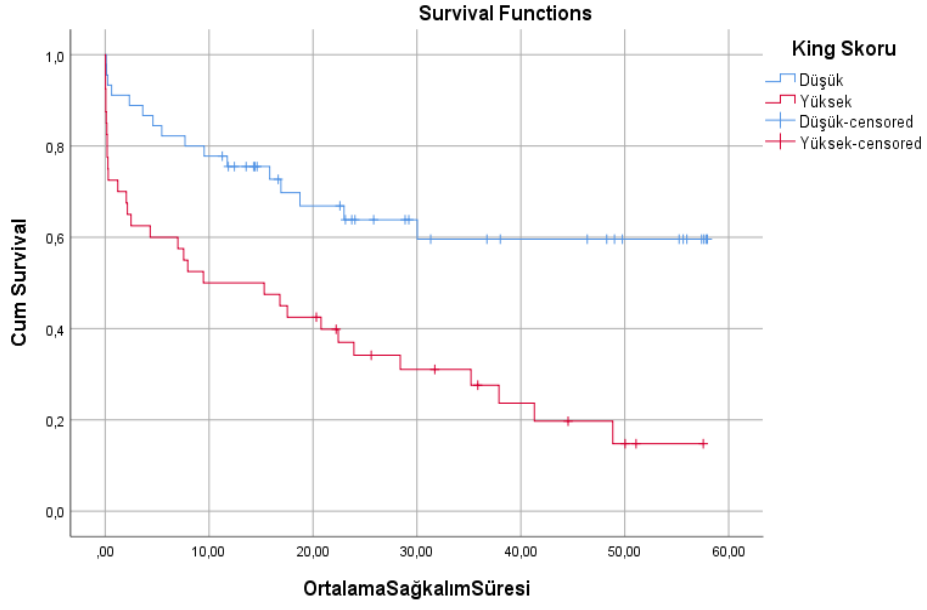
Şekil 8. MELD skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki



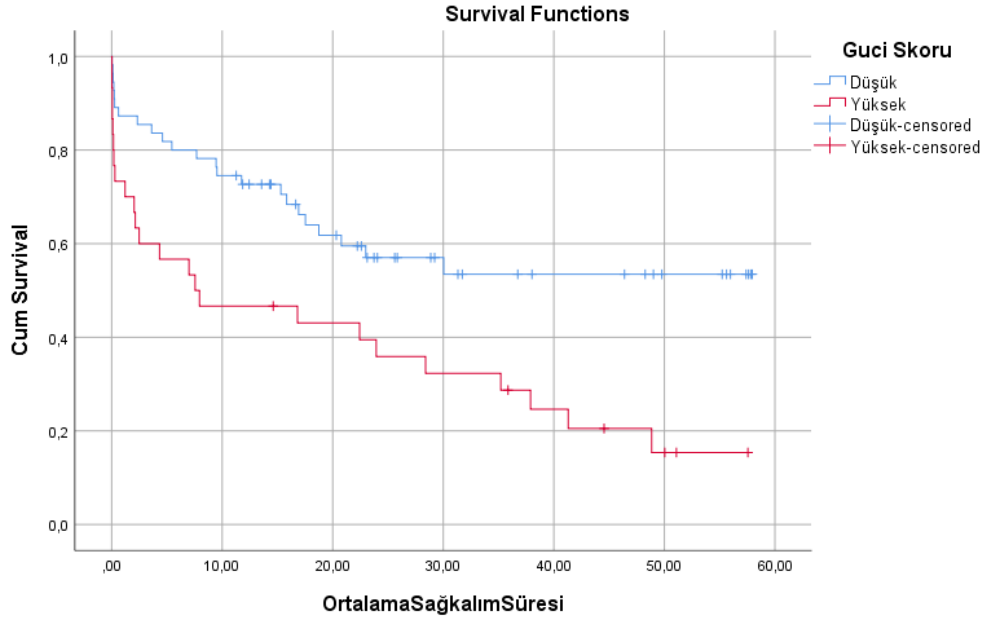
Şekil 9. APRI skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki



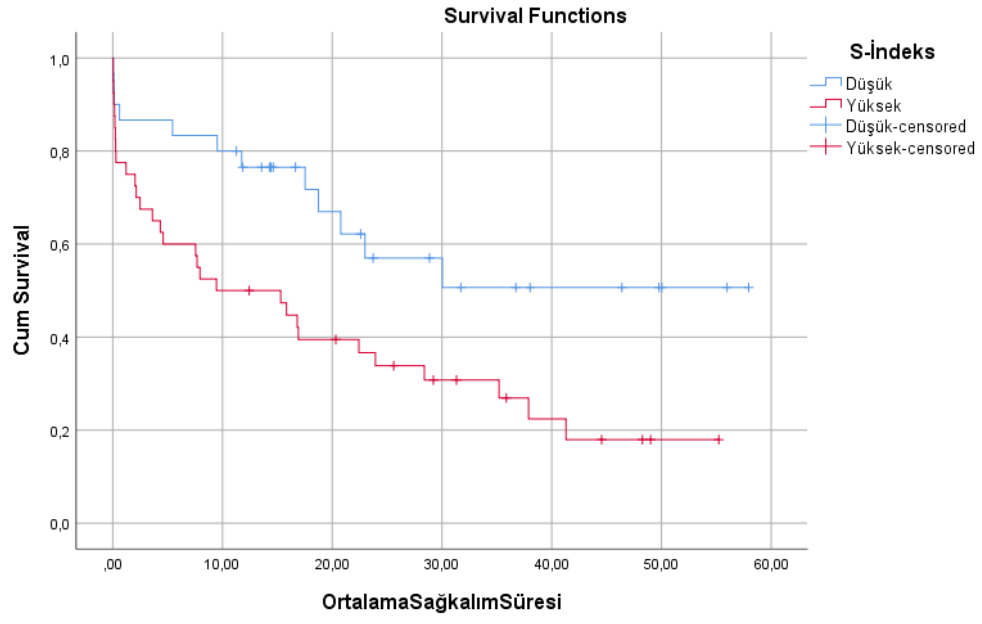
Şekil 10. FIB-4 skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki



Şekil 11. King's skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki



Şekil 12. GUCI skoru ile sağ kalım arasındaki ilişki



Şekil 13. S-İndeks ile sağ kalım arasındaki ilişki

## 5. TARTIŞMA

Sirozlu hastaların yönetimi ve prognozunun değerlendirilmesi için PHT'nin şiddeti ve varislerin değerlendirilmesi önemlidir. PHT varlığı ve şiddetinin saptanmasında HVPG ölçümü önerilen altın standart yöntem olmasına karşın invaziv, zor yapılan ve özelleşmiş merkezlerde yapılabilen bir işlemdir (55,104). PHT'nin şiddeti artıkça varis ve varis kanaması gelişme riski artış göstermektedir. Sirozlu hastalarda KC hastalığının ve PHT'nin şiddeti artıkça varis ve varis kanaması gelişimi beklenen bir durumdur ve bu durum prognozu kötüleştirir (68,71).

Varis kanamaları sirozun sık görülen bir komplikasyonudur. Siroz hastalarının takiplerinde varis gelişmesi ve sonra da buna bağlı kanama olması beklenen bir durumdur ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Ayrıca özofagus varis kanaması sağlık harcamalarında ciddi bir artış ve önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkar (76).

Varislerin saptanmasında ÖGD yapılması önemlidir. ÖGD varislerin varlığını, büyüklüğünü ve özelliğini göstermede en doğru ve yaygın kullanılan metottur (65,104). Her ne kadar varisleri göstermede en etkili yöntem olsa da işlemin invaziv olması, anestezi gerektirebilmesi ve rahatsızlık yaratması nedeniyle hastalar işlemin yapılmasına isteksizdir. ÖGD maliyetli bir işlemdir ve endoskopinin tekrarlanması maliyeti artırır. Ayrıca ÖGD yapılan hastaların bir kısmında varis olmaması veya tedavi gerektirmeyen küçük çaplı varislerin varlığı nedeniyle ÖGD dışında non-invaziv yöntem ve skorlar ile varislerin varlığını, büyüklüğünü ve kanama riskini saptamaya yönelik çalışmalar mevcuttur (68,74,77,104). Bununla birlikte non-invaziv yöntemlerin sirozlu hastalarda varislerin varlığı ve kanama riskinin saptanmasında ÖGD'nin yerine kullanılabilirliği bütünüyle söylenemez (105-107). Ancak sirozlu hastalarda varislerin varlığını, boyutunu ve kanama riskini belirlemek için ÖGD veya non-invaziv skorların kullanılmasına dair tartışmalar devam etmektedir (108-110).

Sirozlu hastalarda varis gelişimi artmış karaciğer fibrozisi ve PHT'nin sonucudur. Bu nedenle karaciğer fibrozisinin şiddeti artıkça PHT artar ve varis gelişme riskinde artış olur (111-113). Kronik KC hastalıklarında illeri evre fibrozisi saptamada birçok non-invaziv skor kullanılmaktadır. Bu skorlar rutinde bakılan

laboratuvar testleri ile kolaylıkla hesaplanabilen, tekrarlanması kolay ve pratik testlerdir. Çok sayıda non-inzaviv skor vardır. APRI, FIB-4, S-indeks, King's skoru ve GUCI skoru bu skorlardan bazılarıdır (105,114,115). KC fibrozisini ve sirozunu saptamada APRI ve FIB-4 skoru önerilen ve etkinliği kanıtlanmış skorlardır (116,117).

Kronik KC hastalıklarında eğer varisin oluşumu ve varisin çapında artış KC'deki fibrozis ile ilişkili ise fibrozisi gösteren non-invaziv skorlar sirozlu hastalarda varislerin varlığını, varislerin çapını, tedavi gereken varislerin varlığını ve varis kanamalarını tahmin etmede kullanılabilir olması beklenen bir durumdur. Çalışmalarda bu skorların varislerin varlığını, boyutunu, tedavi gerekliliğini ve kanama riskini öngörebildiği gösterilmiştir (106,110,118,119). Ancak ÖVK'de prognozu belirlemede non-invaziv skorların kullanılabileceğine dair az sayıda çalışma vardır (140).

Sirozlu hastalarda varislerin kanama riski varisin çapı, varislerin üzerinde kamçı işareti olması, KC hastalığının ve PHT'nin şiddeti ile ilişkilidir (71). Varis kanamaları siroz hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tanı, tedavi ve yönetimdeki ilerlemelere rağmen 6 haftalık mortalite halen yüksektir. AVK acil ve yoğun müdahale gerektiren tıbbi bir durumdur. Temel tedavi amaçları, aktif kanamanın kontrolü, tekrar kanamanın önlenmesi ve erken mortalitenin azaltılmasıdır. Tedavide sınırlı kan ürünleri transfüzyonu, antibiyotik tedavisi, vazoaktif ilaçlar ve ÖGD yapılarak kanama kontrolü sağlanması önerilmektedir (2).

Sirozda hastalığın şiddeti ve PHT'nin derecesi kadar eşlik eden ek hastalıkların varlığı da prognoza kötü katkıda bulunur. Sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda siroza en sık eşlik eden hastalıklar diyabetes mellitüs ve hipertansiyondur (120,121). Bizim çalışmamızda siroza en sık eşlik eden hastalık diyabetes mellitüs iken 2. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon olarak saptanmıştır.

Sirozlu hastalarda ÖVK'de genel sağ kalım kanamadan sonra ortaya çıkan erken yeniden kanama ile yakından ilişkilidir (122). Mevcut en etkili tedavilerin uygulanmasına rağmen her dört hastadan birinde ilk varis kanamasını takiben 6 hafta içinde kanamayı kontrol edememe ya da erken yeniden kanama problemi görülebilmektedir. Düşük Albümin düzeyi, yüksek BUN düzeyi, enfeksiyon varlığı

ve HVPG'nin >16mmHg olması erken yeniden kanama ile ilişkilidir. Yeniden kanama riski kanamadan sonraki ilk 5 gün boyunca zirve yaptıktan sonra azalarak 6. haftada kanama öncesi riske eşitlenir (123). Amitrano ve ark.'nın ÖVK'si olan sirozlu hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %4,3'ünde ilk 5 günde yeniden kanama saptanmıştır (124). Mohammad ve ark.'nın Yaptığı çalışmada AVK'si olan sirozlu hastalarda hastane içi yeniden kanama oranı %6,6 saptanmıştır (121). Aluizio ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise AVK ile başvuran sirozlu hastalarda 5 günlük yeniden kanama oranı %4,5 olarak saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda hastaların %4,7'sinde kanamadan sonraki ilk 5 günde, %5,9'unda hastanede yeniden kanama saptandı.

Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen AVK %20-25 arasında değişen yüksek mortalite oranına sahiptir (125,126). Daha önce yapılan birçok çalışmada CTP ve MELD skorlarının mortaliteyi öngörmeye etkinliği gösterilmiştir (72,127-129). Ayrıca yüksek INR, kreatinin, bilirubin düzeyleri, başvuru sırasında asit, HE, HCC varlığı ve takipte kan transfüzyon ihtiyacı mortalite ile ilişkili diğer faktörler olarak bildirilmiştir (130). ÖVK'li hastalarda yapılan prognoz çalışmalarında çalışmaya alınan hastaların homojen olmaması ve sirozu evrelerinin farklı olması nedeniyle hastaların kısa ve uzun dönem prognozlarında farklılıklar mevcuttur (124,131-133). Bizim çalışmamızda 5 günlük mortalite %11,8 hastane içi mortalite %16,5 ve 6 haftalık mortalite %21,2 olarak saptandı. Çalışmamızın pandemi dönemini kapsamaması nedeniyle hastaların kanama öncesi takip ve tedavilerinde aksama olabilir ve bu durum artmış mortaliteye katkıda bulunmuş olabilir.

Sirozlu hastalar da ÖVK sıklıkla dekompanse hastalarda görülür. Hastalarda eşlik eden komplikasyonlar artıkça prognoz kötüleşir. Bizim çalışmamızda hastaların büyük kısmı dekompanse idi. 63 (%74,1) hastada asit, 11 (%12,9) hastada ensefalopati ve 10 (%11,8) hastada HCC vardı. Ayrıca 9 (%10,6) hastada enfeksiyon vardı.

Çalışmamızda hastaların ortalama CTP puanı  $8,04 \pm 1,9$  (5-13) idi. 19 (%22,4) hasta CTP A, 47 (%55,2) hasta CTP B ve 19 (%22,4) hastada CTP C evresinde idi. CTP A evresinde olan hiçbir hastada ölüm olmadı ve CTP evre C'de ise mortalite belirgin olarak yüksekti. Hastaların ortalama MELD puanı ise  $13,02 \pm 4,7$  (6-29) idi. Aynı zamanda ölen hastaların MELD puanı da belirgin olarak yüksekti. MELD ve

CTP skoru AVK'ye bağlı erken dönem mortalite için prognostik göstergelerdir. Literatürde birçok çalışmada AVK'ye bağlı mortaliteyi öngörmeye güçlü göstergeler olarak tanımlanmıştır (72,121,128,129).

Çalışmamızda hastaların büyük kısmına somatostatin, oktrotid veya terlipresin verilmişti. 79 (%92,9) hastaya EVL, 3 (%3,5) hastaya endoskopik skleroterapi, 1 hastaya kombine tedavi (Endoskopik skleroterapi ve EVL) ve 1 hastaya endoklips uygulanmıştı. Sadece 1 hastaya işlem sırasında hemodinamik instabilite gelişmesi nedeniyle endoskopik tedavi uygulanamamıştı. ÖVK'de EVL temel tedavi modalitesidir ve en sık kullanılan yöntemdir. Bu tedavi ÖVK kontrolünde injeksiyon tedavisinden daha fazla etkilidir ve daha az perforasyon, kanama, mediastinit riski taşır. Bu tedavi yöntemi vazoaktif ilaçlar ve profilaktik antibiyotik tedavisi ile sıklıkla kombine edilir. Hastalarda genellikle optimal varis ligasyonunu sağlamak için birkaç seans EVL yapılır. Özellikle refrakter kanamalarda balon tamponat, stent yerleştirme, hemostatik sprej kullanımı ve endoskopik klipslerde ve TIPS'de kullanılabilir (2,77).

Amitrano ve ark.'nın AVK ile başvuran 185 sirozlu hastada yaptığı çalışmada 5 günlük mortalite %14,6 ve 6 haftalık mortalite %22,7 olarak saptanmıştır (124). Tantai ve ark. tarafından AVK ile başvuran 330 sirozlu hastada yapılan çalışmada hastane içi mortalite %10,6 saptanmıştır (132). Tantai ve ark. tarafından yapılan çalışmaya kıyasla çalışmamızda hastane içi mortalite daha yüksek saptanmıştır. Bu yüksekliğin nedeni olarak çalışmamızın pandemi dönemini kapsamasına ek olarak çalışmamıza alınan hasta grubunun ortalama CTP ve MELD skorunun Tantai ve ark. yaptığı çalışmaya kıyasla daha yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Cerqueira ve ark. tarafından AVK ile başvuran 102 sirozlu hastada yapılan başka bir çalışmada ise hastane içi mortalite %18,6 olarak saptanmış olup bizim çalışmamızdan hafif yüksektir (133). Bunun nedeni olarak çalışmamıza alınan hasta grubunun ortalama CTP ve MELD skorunun Cerqueira ve ark. tarafından yapılan çalışmaya alınan hasta grubuna kıyasla daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda incelenen MELD, CTP, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorları 6 haftalık mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdi. MELD skoru %94,4 duyarlık ve %70,15 özgüllük (AUC:0,888 95%CI (0,801-0,946)

$p < 0,001$ ) ile prognozu en iyi tahmin edebilen skordu. CTP skoru ise %83,33 duyarlık ve %73,13 özgüllük (AUC:0,857 95%CI (0,764-0,923)  $p < 0,001$ ) ile prognozu en iyi tahmin edebilen 2. Skordu. Non-invaziv fibrozis skorlarının ÖVK'ye bağlı 6 haftalık prognozu öngörmedeki etkinlikleri sırasıyla King's, FIB-4, GUCI ve APRI (AUC 0,770; 0,704; 0,692 ve 0,670) skoru şeklindeydi.

Çalışmamızda incelenen CTP, MELD, APRI, FIB-4, King's ve GUCI skorları 6 aylık mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdi. MELD skoru %87,50 duyarlık ve %73,77 özgüllük (AUC 0,835 95%CI (0,738-0,906)  $p < 0,001$ ) ile prognozu en iyi tahmin edebilen skordu. CTP skoru ise %77,17 duyarlık ve %77,05 özgüllük (AUC 0,823 95%CI (0,725-0,897)  $p < 0,001$ ) ile prognozu en iyi tahmin edebilen 2. Skordu. Non-invaziv fibrozis skorlarının ÖVK'ye bağlı 6 aylık prognozu öngörmedeki etkinlikleri sırasıyla King's, FIB-4, GUCI ve APRI (AUC 0,734; 0,676; 0,681 ve 0,666) skoru şeklindeydi.

MELD ve CTP skorunun varis kanamalı siroz hastalarında kısa dönem mortaliteyi öngörmede güçlü göstergeler olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur (121, 128,129). Reverter ve ark. tarafından AVK'li 178 sirozlu hasta ile yapılan çalışmada MELD ve CTP skoru (AUC 0,79 ve 0,74) 6 haftalık mortaliteyi öngörmede güvenilir göstergeler olarak tanımlanmıştır (134). Altamirano ve ark. tarafından ÖVK ile başvuran 60 sirozlu hasta ile yapılan çalışmada MELD ve CTP skorlarının 6 haftalık mortaliteyi öngörmede güçlü göstergeler (AUC 0,88 ve 0,84) oldukları bildirilmiştir (135). Wang ve ark. AVK'li 202 sirozlu hasta ile yaptıkları çalışmada MELD ve CTP skorunun (AUC 0,761 ve 0,781) 6 haftalık mortaliteyi öngörmede anlamlı göstergeler olduklarını bildirmişlerdir (120). Wong ve ark. ÖVK ile başvuran 714 sirozlu hasta ile yaptıkları çalışmada MELD ve CTP (AUC 0,81 ve AUC 0,83) skorlarının 6 haftalık mortaliteyi öngörmede güçlü göstergeler olduğunu belirtmişlerdir (136). Çalışmamızda MELD ve CTP skorlarının ÖVK'li hastalarda 6 haftalık mortaliteyi (AUC 0,88 ve 0,85) güçlü bir şekilde öngördükleri saptandı.

Non-invaziv fibrozis skorları karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisine alternatif olarak geliştirilmiştir. Günümüzde ilerlemiş fibrozisin tanısında ve kronik karaciğer hastalığının prognozunun belirlenmesinde biyopsiye alternatif olarak bu testlerin kabulü ve kullanılabilirliği artmaktadır (39, 118,137).

Literatürde non-invaziv fibrozis skorlarının sirozlu hastalarda özofagus varislerinin varlığını ve kanama riskini tahmin etmede anlamlı belirteçler olduklarına dair çok sayıda çalışma mevcut (104,106,110,118,138,139,140) olmasına karşın ÖVK'si olan sirozlu hastalarda prognoz göstergesi olarak kullanılabilir olup olmadıklarına dair çalışmalar sınırlıdır (140). Bildiğimiz kadarıyla literatürde ÖVK'li siroz hastalarında non-invaziv fibrozis skorlarının mortalite ile ilişkisini inceleyen sadece 1 çalışma mevcuttu. Glisic ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bu çalışmada ÖVK'li siroz hastalarında non-invaziv fibrozis skorlarının hastane içi mortalite ile ilişkisi incelenmiş ve MELD, APRI, FIB-4 ve King's skorlarının hastane içi mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı göstergeler oldukları saptanmıştı. MELD skoru %73,2 duyarlık ve %65 özgüllük (AUC: 0.761, 95%CI (0.702, 0.8210, p = 0.000) ile prognozu en iyi öngören test olarak belirtilmiştir. APRI, FIB-4 ve King's skorları ise hastane içi mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdikleri belirtilmiş ancak kesme değerler ve duyarlık, özgüllük değerleri belirtilmemiştir (140). Bizim çalışmamız Glisic ve ark. tarafından yapılan çalışma ile bazı yönlerden farklılık göstermektedir. Çalışmamızda Glisic ve arkadaşları tarafından çalışılan MELD, APRI, FIB-4 ve King's skoruna ek olarak CTP, GUCI ve S-indeks skorlarının 6 haftalık ve 6 aylık prognoz ile ilişkisi değerlendirildi. Glisic ve arkadaşları tarafından APRI, FIB-4 ve King's skorunun ÖVK'li hastalarda hastane içi mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdikleri saptanmıştı. Çalışmamızda bu non-invaziv fibrozis skorlarının ve ek olarak GUCI skorunun ÖVK'li hastalarda 6 haftalık ve 6 aylık prognozu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı skorlar olduklarını saptadık. King's ve FIB-4 skorları 6 haftalık mortaliteyi orta düzeyde öngörmekteyken, GUCI ve APRI skoru ise daha zayıf öngörmekte idi. 6 aylık prognoza göre değerlendirildiğinde sadece King's skoru mortaliteyi orta düzeyde öngörmekte idi. King's skoru hem 6 haftalık hem de 6 aylık prognozu öngörmeye diğer non-invaziv fibrozis skorlarından daha başarılıydı. Ancak yine de ÖVK'li siroz hastalarında 6 haftalık ve 6 aylık prognozu öngörmeye MELD ve CTP skoru en başarılı skorlar idi. Bildiğimiz kadarıyla non-invaziv fibrozis skorlarının ÖVK'li siroz hastalarında 6 haftalık ve 6 aylık prognoz ile ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda saptadığımız bulguları başka çalışmalar ile karşılaştıramadık.



## 6. SONUÇ

ÖVK'de prognoz kötüdür. EVL en sık uygulanan endoskopik tedavi modalitesidir. ÖVK'si olan hastalar illeri evre siroza sahiptir. Hastalarda prognoz sirozun şiddetini gösteren CTP ve MELD skoru ile ilişkilidir. ÖVK'de prognoz ile non-invaziv skorlar arasında istatistiksel anlamlılık vardır. Kısa ve uzun dönem prognozu CTP ve MELD skorları yanında non-invaziv skorlar olan King's, APRI, FIB-4 ve GUCI skorları da öngörebilir. 6 haftalık ve 6 aylık prognozu öngörmede MELD skoru ve CTP skoru non-invaviz skorlardan daha etkin olarak saptanmıştır. Non invaziv skorlardan King's skoru hem 6 haftalık hem de 6 aylık prognozu öngörmede en etkin skor olarak saptandı. Bununla birlikte ÖVK'li hastalarda prognozu öngörmede CTP ve MELD skoru yanında APRI, FIB-4 ve GUCI skorlarının da etkinliği ile ilgili daha fazla hastanın olduğu ve prognoza etki eden diğer faktörlerinde değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK.** Future treatments of cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* **2014;** 8(5):571-81.
2. **Jakab SS, Garcia-Tsao G.** Evaluation and Management of Esophageal and Gastric Varices in Patients with Cirrhosis. *Clin Liver Dis.* **2020;** 24(3):335-350.
3. **Al-Obaid LN, Bazarbashi AN, Ryou M.** Variceal Bleeding: Beyond Banding. *Dig Dis Sci.* **2022;** 67(5):1442-1454.
4. **Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, Lópezbalaguer JM, Gonzalez B, et al.** A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J. Hepatol.,* **2006;** 45:560-567.
5. **Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garcá A-Pagán JC, et al.** Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J. Hepatol.,* **2008;** 48:229-236.
6. **Aluizio CLS, Montes CG, Reis GFSR, Nagasako CK.** Risk stratification in acute variceal bleeding: Far from an ideal score. *Clinics (Sao Paulo).* **2021;** 76:2921.
7. **Das V, Boelle PY, Galbois A, et al.** Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: Early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med,* **2010;** 38:2108-16.
8. **Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M.** Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* **2011;** 25(2):281-290.
9. **Bendtsen F, Larsen FS, Ott P, Vilstrup H.** Cirrhosis of the liver. *Ugeskr Laeger.* **2014;** 176(4):2130126.
10. **Bataller R, Brenner DA.** Liver fibrosis. *J Clin Invest.* **2005;** 115(2):209-18.
11. **Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmoulière A.** Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol.* **2006;** 38(2):135-51.

12. **Dolar E.** Karaciğer Sirozu. Dolar E. ed. Klinik Karaciğer Hastalıkları, Bursa, Nobel Güneş Tıp Kitapevi, **2002**:343-361.
13. **D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro LJ.** Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. **2006**; 44(1):217-31.
14. **Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, et al.** Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol.* **2020**; 55(3):353-362.
15. **Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, et al.** Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similarities and differences with other world regions. *World J Clin Cases.* **2018**; 6(15):922-930.
16. **Başyigit S, et al.** Hepatitis B virus is still the most common etiologic factor of liver cirrhosis: Results from a single center in Turkey. *Dicle Tıp Dergisi,* **2015**; 42(4):416-421.
17. **Karakütük N.** Bölgemizdeki karaciğer sirozu tanılı hastaların etiyolojik ve demografik özellikleri. İç hastalıkları ihtisas tezi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın, **2015**.
18. **Ratib S, West J, Crooks CJ, Fleming KM.** Diagnosis of liver cirrhosis in England, a cohort study, 1998-2009: a comparison with cancer. *Am J Gastroenterol.* **2014**; 109(2):190-198.
19. **Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS.** Liver cirrhosis. *Lancet.* **2021**; 398(10308):1359-1376.
20. **Ökten A, Büyüköztürk K, Atamer T, et al.** Karaciğer sirozu Dilmener M.(eds) İç Hastalıkları, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, **2007**:1077-88.
21. **Sherlock S, Dooley J.** Hepatic cirrhosis Disease of liver and biliary system. London, Oxford Blackwell scientific, **2002**:11:365-78.
22. **Wiegand J, Berg T.** The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* **2013**; 110(6):85-91.
23. **Büyüköztürk K, Ökten A.** İç Hastalıkları Kitabı. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri, **2007**:1080-1077.
24. **Cirrhosis.** In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; May 4, **2019**.

25. **Sherlock S, Dooley J.** Ascites diseases of the liver and biliary system. *Blackwell Science*, **1997**; 10:119-34.
26. **Goldberg E, Chopra SJU, Waltham MA.** Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis, **2015**.
27. **Lawrence SF, Lawrence MT, et al.** Liver, biliyer tract and pancreas. Current medical diagnosis and treatment, international edition. **2007**:664-719.
28. **Uygun A.** Sirozun Laboratuar Tanısı, *Türkiye Klinikleri Dergisi*, **2007**; 3(16): 28-33.
29. **D 'Amino, Malazia G.** Cirrhosis of the liver. In: Wenstein WM, Hawkey CJ, Bosch J, eds. Gastroenterology. Chicago, **2007**:2(15):452-480.
30. **Heneghan MA, James P.** Clinical manifestation of liver disease. In: Bacon BR, Bisceglie AMD, O'Grady J, Lake JR, eds. Comperhensive Clinical Hepatology, Elsevier Ltd., Amsterdam, **2006**:191-202.
31. **Tapper EB, Lok AS.** Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med.* **2017**; 377(8):756-768.
32. **Aubé C.** Imaging modalities for the diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* **2015**; 39(1):38-44.
33. **Heidelbaugh JJ, Bruderly M.** Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*, **2006**; 74:756.
34. **Sharma S, Khalili K, Nguyen GC.** Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* **2014**; 20(45):16820-30.
35. **Durand F, Valla D.** Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* **2008**; 28(1):110-22.
36. **Mishra A, Rustgi V.** Prognostic Models in Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis.* **2018**; 22(2):375-388.
37. **Kim HJ, Lee HW.** Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol.* **2013**; 19(2):105-15.

38. **Kalra A, Wedd JP, Biggins SW.** Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant.* **2016**; 21(2):120-6.
39. **Patel K, Sebastiani G.** Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep.* **2020**; 2(2):100067.
40. **Lambrecht J, Verhulst S, Mannaerts I, Reynaert H, van Grunsven LA.** Prospects in non-invasive assessment of liver fibrosis: Liquid biopsy as the future gold standard?. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* **2018**; 1864(4):1024-1036.
41. **Loomba R, Adams LA.** Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut.* **2020**; 69(7):1343-1352.
42. **Zhang X, Svn Z, Liv M, Liu M, Zhang Y, Sun Q.** Assessment of Prognostic Value of Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index in Patients With Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of 28 Cohort Studies. *Front Med (Lausanne).* **2021**; 8:756210.
43. **Xu XL, Jiang LS, Wu CS, Pan LY, Lou ZQ, Peng CT, Dong Y, Ruan B.** The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? *J Formos Med Assoc.* **2022**; 121(2):454-466.
44. **Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M.** Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol.* **2005**; 40(7):867-72.
45. **Cross TJ, Rizzi P, Berry PA, Bruce M, Portmann B, Harrison PM.** King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **2009**; 21(7):730-8.
46. **Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Mao YM, Zeng MD, Lu LG.** Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* **2010**; 25(9):1569-77.
47. **Premkumar M, Anand AC.** Overview of Complications in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* **2022**; 12(4):1150-1174.
48. **Ge PS, Runyon BA.** Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* **2016**; 375(8):767-777.
49. **Rajekar H.** Complication of cirrhosis portal hypertension: a review. *J. Liver,* **2015**; 4(188):2167-0889.

50. **Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB.** Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol.* **2020**; 26(40):6111-6140.
51. **Tetangco EP, Silva RG, Lerma EV.** Portal hypertension: Etiology, evaluation, and management. *Dis Mon.* **2016**; 62(12):411-426.
52. **Abraldes JG, Sarlieve P, Tandon P.** Measurement of portal pressure. *Clin Liver Dis.* **2014**; 18(4):779-92.
53. **Simonetto DA, Liu M, Kamath PS.** Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* **2019**; 94(4):714-726.
54. **Bloom S, Kemp W, Lubel J.** Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J.* **2015**; 45(1):16-26.
55. **Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, et al.** Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology.* **2012**; 143(3):646-654.
56. **Berzigotti A.** Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol.* **2017**; 67(2):399-411.
57. **Thabut D, Moreau R, Lebre C.** Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology.* **2011**; 53(2):683-694.
58. **Wang L, Feng Y, Ma X, et al.** Diagnostic efficacy of noninvasive liver fibrosis indexes in predicting portal hypertension in patients with cirrhosis. *PLoS One.* **2017**; 12(8):0182969.
59. **Procopet B, Cristea VM, Robic MA, et al.** Serum tests, liver stiffness and artificial neural networks for diagnosing cirrhosis and portal hypertension. *Dig Liver Dis.* **2015**; 47(5):411-416.
60. **Kovacs TOG, Jensen DM.** Varices: Esophageal, Gastric, and Rectal. *Clin Liver Dis.* **2019**; 23(4):625-642.
61. **Alqahtani SA, Jang S.** Pathophysiology and Management of Variceal Bleeding. *Drugs.* **2021**; 81(6):647-667.

62. **Garbuzenko DV, Arefyev NO.** Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. *J Evid Based Med.* **2020;** 13(4):313-324.
63. **Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J.** Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* **2017;** 65(1):310-335.
64. **Yılmaz Ş.** Siroz, genişletilmiş 2. baskı, **2021:**487-547.
65. **European Association for the Study of the Liver.** Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* **2018;** 69(2):406-460.
66. **Triantos C, Kalafateli M.** Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* **2014;** 20(36):13015-26.
67. **Lesmana CRA, Raharjo M, Gani RA.** Managing liver cirrhotic complications: Overview of esophageal and gastric varices. *Clin Mol Hepatol.* **2020;** 26(4):444-460.
68. **de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C.** Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* **2022;** 76(4):959-974.
69. **Cheng F, Cao H, Liu J, et al.** Meta-analysis of the accuracy of transient elastography in measuring liver stiffness to diagnose esophageal varices in cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* **2018;** 97(28):11368.
70. **Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al.** U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* **2015;** 64(11):1680-1704.
71. **Biecker E.** Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol.* **2013;** 19(31):5035-50.
72. **Boregowda U, Umopathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, et al.** Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* **2019;** 10(1):1-21.

73. **Xu X, Guo X, Tacke F, Shao X, Qi X.** Use of nonselective  $\beta$  blockers after variceal eradication in cirrhotic patients undergoing secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a critical review of current evidence. *Ther Adv Chronic Dis.* **2019**; 10:2040622319862693.
74. **Edelson J, Basso JE, Rockey DC.** Updated strategies in the management of acute variceal haemorrhage. *Curr Opin Gastroenterol.* **2021**; 37(3):167-172.
75. **Seo YS.** Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol.* **2018**; 24(1):20-42.
76. **Wang J, Chen S, Naga YM, Liu J, Dai M, Yang S, Wang L, Ye B.** Esophageal Variceal Ligation Monotherapy versus Combined Ligation and Sclerotherapy for the Treatment of Esophageal Varices. *Can J Gastroenterol Hepatol.* **2021**; 2021:8856048.
77. **Al-Obaid LN, Bazarbashi AN, Ryou M.** Variceal Bleeding: Beyond Banding. *Dig Dis Sci.* **2022**; 67(5):1442-1454.
78. **Rajesh S.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. *World Journal of Gastroenterology,* **2020**; 26(37):5561-5596.
79. **Vizzutti F, Schepis F, Arena U, et al.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes. *Intern Emerg Med.* **2020**; 15(1):37-48.
80. **Oey RC, van Buuren HR, de Man RA.** The diagnostic work-up in patients with ascites: current guidelines and future prospects. *Neth J Med.* **2016**; 74(8):330-335.
81. **Pose E, Cardenas A.** Translating Our Current Understanding of Ascites Management into New Therapies for Patients with Cirrhosis and Fluid Retention. *Dig Dis.* **2017**; 35(4):402-410.
82. **Wiest R, Krag A, Gerbes A.** Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut.* **2012**; 61(2):297-310.
83. **Toris GT, Bikis CN, Tsourouflis GS, Theocharis SE.** Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment. *Med Sci Monit.* **2011**; 17(2):53-63.
84. **Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D.** Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* **2021**; 25(2):393-417.

85. **Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, Singal AG, Kalva SP.** Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review. *Indian J Gastroenterol.* **2018**; 37(6):481-491.
86. **Chedid MF, Kruehl CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Kruehl CDP, Scaffaro LA, Chedid AD.** Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. *Arq Bras Cir Dig.* **2017**; 30(4):272-278.
87. **Khemichian S, Francoz C, Nadim MK.** Advances in management of hepatorenal syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* **2021**; 30(5):501-506.
88. **Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A.** Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol.* **2019**; 39(1):17-30.
89. **Mindikoglu AL, Pappas SC.** New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2018**; 16(2):162-177.
90. **Subedi A, Suresh Kumar VC, Sharma Subedi A, Sapkota B.** A Review of Hepatorenal Syndrome. *Cureus.* **2021**; 13(7):16084.
91. **Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, Li Y, Tait C, Catalano C, Rustgi VK.** Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* **2021**; 27(26):3984-4003.
92. **Wong F.** Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin Mol Hepatol.* **2016**; 22(4):415-422.
93. **Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK.** Liver cirrhosis. *Lancet.* **2014**; 383(9930):1749-61.
94. **Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, Afeltra A, Sanyal AJ.** Cirrhotic cardiomyopathy. **2010**; 56(7):539-49.
95. **Zhou WC, Zhang QB, Qiao L.** Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* **2014**; 20(23):7312-24.
96. **Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF.** Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol.* **2014**; 20(18):5442-5460.
97. **Mansour D, McPherson S.** Management of decompensated cirrhosis. *Clin Med (Lond).* **2018**; 18(2):60-65.

98. **Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK.** Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2019;** 14(5):774-781.
99. **Xu XY, Ding HG, Li WG, Xu JH, Han Y, Jia JD, et al.** Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis (abbreviated version). *World J Gastroenterol.* **2020;** 26(45):7088-7103.
100. **Tapper EB, Ufere NN, Huang DQ, Loomba R.** Review article: current and emerging therapies for the management of cirrhosis and its complications. *Aliment Pharmacol Ther.* **2022;** 55(9):1099-1115.
101. **Jing-Run Z.** Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage. *World journal of gastroenterology,* **2014;** 20(47):17941-8.
102. **Villanueva A.** Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* **2019;** 380(15):1450-1462.
103. **Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al.** The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol.* **2004;** 99(7):1238-1246.
104. **Cifici S, Ekmen N.** Evaluation of Non-invasive Fibrosis Markers in Predicting Esophageal Variceal Bleeding. *Clin Endosc.* **2021;** 54(6):857-863.
105. **Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, et al.** Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol.* **2010;** 53(4):630-638.
106. **Kothari HG, Gupta SJ, Gaikwad NR, Sankalecha TH, Samarth AR.** Role of non-invasive markers in prediction of esophageal varices and variceal bleeding in patients of alcoholic liver cirrhosis from central India. *Turk J Gastroenterol.* **2019;** 30(12):1036-1043.
107. **Tafarel JR, Tolentino LHL, Correa LM, Bonilha DR, Piauilino P, Martins FP, da Silveira Röhr MR.** Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by noninvasive markers. *European journal of gastroenterology & hepatology,* **2011;** 23(9):754-758.
108. **Deng H, Qi X, Guo X.** Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine,* **2015;** 94(42).

- 109. El-Kassas M, Elakel W, Alboraie M, et al.** Egyptian revalidation of non-invasive parameters for predicting esophageal varices in cirrhotic patients: A retrospective study. *Arab J Gastroenterol.* **2022**; 23(2):120-124.
- 110. Elham Ahmed H.** Noninvasive fibrosis scores as prognostic markers for varices needing treatment in advanced compensated liver cirrhosis. *Open Journal of Gastroenterology,* **2017**; 7(8):230-242.
- 111. Suk KT, Kim DJ.** Staging of liver fibrosis or cirrhosis: The role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J Hepatol.* **2015**; 7(3):607-615.
- 112. Kumar M, Kumar A, Hissar S, et al.** Hepatic venous pressure gradient as a predictor of fibrosis in chronic liver disease because of hepatitis B virus. *Liver Int.* **2008**; 28(5):690-698. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01711.x
- 113. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M.** Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology,* **2010**; 51:1445-1449.
- 114. Ekin N, Ucmak F, Ebik B, et al.** GPR, King's Score and S-Index are superior to other non-invasive fibrosis markers in predicting the liver fibrosis in chronic Hepatitis B patients. *Acta Gastroenterol Belg.* **2022**; 85(1):62-68.
- 115. Yosry A, Fouad R, Alem SA, et al.** FibroScan, APRI, FIB4, and GUCI: Role in prediction of fibrosis and response to therapy in Egyptian patients with HCV infection. *Arab J Gastroenterol.* **2016**; 17(2):78-83.
- 116. Stasi C, Milani S.** Non-invasive assessment of liver fibrosis: between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness. *World J Gastroenterol.* **2016**; 22:1711-1720.
- 117. Catanzaro R, Aleo A, Sciuto M, Zanoli L, Balakrishnan B, Marotta F.** FIB-4 and APRI scores for predicting severe liver fibrosis in chronic hepatitis HCV patients: a monocentric retrospective study. *Clin Exp Hepatol.* **2021**; 7(1):111-116.
- 118. Kraja B, Mone I, Akshija I, Koçollari A, Prifti S, Burazeri G.** Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol.* **2017**; 23(26):4806-4814.
- 119. Khalaf S, Ghada MG.** Clinical Value of Serum Fibrosis Biomarkers in Prediction of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients. *The Medical Journal of Cairo University,* **2019**; 87:3953-3960.

120. **Wang F, Cui S, Wang F, et al.** Different scoring systems to predict 6-week mortality in cirrhosis patients with acute variceal bleeding: a retrospective analysis of 202 patients. *Scand J Gastroenterol.* **2018**; 53(7):885-890.
121. **Mohammad AN, Morsy KH, Ali MA.** Variceal bleeding in cirrhotic patients: What is the best prognostic score?. *Turk J Gastroenterol.* **2016**; 27(5):464-469.
122. **Bendtsen F, Krag A, Møller S.** Treatment of acute variceal bleeding. *Dig Liver Dis.* **2008**; 40(5):328-336.
123. **Hunter SS, Hamdy S.** Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage. *Arab J Gastroenterol.* **2013**; 14(2):63-67.
124. **Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, et al.** The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol.* **2012**; 107(12):1872-1878.
125. **Da Hyun J.** Optimal endoscopy timing in patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* **2020**; 10(1):1-7.
126. **Cheal Wung H.** Optimal endoscopy timing according to the severity of underlying liver disease in patients with acute variceal bleeding. *Digestive and Liver Disease*, **2019**; 51(7):993-998.
127. **Fortune BE, Garcia-Tsao G, Ciarleglio M, et al.** Child-Turcotte-Pugh Class is Best at Stratifying Risk in Variceal Hemorrhage: Analysis of a US Multicenter Prospective Study. *J Clin Gastroenterol.* **2017**; 51(5):446-453.
128. **Acharya G, Kaushik RM, Gupta R, Kaushik R.** Child-Turcotte-Pugh Score, MELD Score and MELD-Na Score as Predictors of Short-Term Mortality among Patients with End-Stage Liver Disease in Northern India. *Inflamm Intest Dis.* **2020**; 5(1):1-10.
129. **Huy Quang D.** Comparative Research of the Value of Some Scoring Systems for Prognosis of Re-Bleeding and In-Hospital Mortality in Liver Cirrhosis with Acute Variceal Bleeding. **2022**.
130. **Rudler M, Bureau C, Carbonell N, et al.** Recalibrated MELD and hepatic encephalopathy are prognostic factors in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *Liver Int.* **2018**; 38(3):469-476.

- 131. Ichikawa T, Machida N, Kaneko H, Oi IA, Fujino M.** C-reactive Protein Can Predict Patients with Cirrhosis at a High Risk of Early Mortality after Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Intern Med.* **2019**; 58(4):487-495.
- 132. Tantai XX, Liu N, Yang LB, et al.** Prognostic value of risk scoring systems for cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* **2019**; 25(45):6668-6680.
- 133. Cerqueira RM, Andrade L, Correia MR, Fernandes CD, Manso MC.** Risk factors for in-hospital mortality in cirrhotic patients with oesophageal variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **2012**; 24(5):551-557.
- 134. Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al.** A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* **2014**; 146(2):412-19.
- 135. Altamirano J, Zapata L, Agustin S, et al.** Predicting 6-week mortality after acute variceal bleeding: role of Classification and Regression Tree analysis. *Ann Hepatol.* **2009**; 8(4):308-315.
- 136. Wong MW, Chen MJ, Chen HL, et al.** Application of chronic liver failure-sequential organ failure assessment score for the predication of mortality after esophageal variceal hemorrhage post endoscopic ligation. *PLoS One.* **2017**; 12(8):182529.
- 137. Bertrais S, Boursier J, Ducancelle A, et al.** Prognostic durability of liver fibrosis tests and improvement in predictive performance for mortality by combining tests. *J Gastroenterol Hepatol.* **2017**; 32(6):1240-1249.
- 138. Pandey R.** Diagnostic Accuracy of Non-invasive Laboratory-Based Fibrosis Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis. *Journal of Advances in Internal Medicine,* **2020**; 9(2):54-59.
- 139. Zhang F, Liu T, Gao P, Fei S.** Predictive Value of a Noninvasive Serological Hepatic Fibrosis Scoring System in Cirrhosis Combined with Oesophageal Varices. *Can J Gastroenterol Hepatol.* **2018**; 2018:7671508.
- 140. Glisic T, Stojkovic Lalosevic M, Milovanovic T, et al.** Diagnostic Value of Non-invasive Scoring Systems in the Prediction of Esophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis-Single Center Experience. *Medicina (Kaunas).* **2022**; 58(2):158.