**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# KARACİĞER SİROZ HASTALARINDA ÖZOFAGUS VARİSLERİNİ ÖNGÖRMEDE TROMBOSİT PARAMETRELERİ VE SKORLAMA SİSTEMLERİ

**Dr. Ümit ŞAİR**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL – 2022**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE**

**ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# KARACİĞER SİROZ HASTALARINDA ÖZOFAGUS VARİSLERİNİ ÖNGÖRMEDE TROMBOSİT PARAMETRELERİ VE SKORLAMA SİSTEMLERİ

**Dr. Ümit ŞAİR**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL – 2022**

# ÖNSÖZ

Başta asistanı olabildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim, ömrünü uzman hekim yetiştirmeye adamış, kıymetli hocam **Uzm. Dr. İsmail Ekizoğlu**'na,

Günün her saatinde hastalarımız için yardıma koşan, çalışkanlığı, fedakarlığı ve akademik yönüyle daima örnek alacağım, asistanlığım boyunca engin mesleki tecrübelerini benden esirgemeyen, tez danışmanım ve kıymetli hocam **Doç. Dr. Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ**'a,

Hiçbir zaman bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen hocam **Uzm. Dr. Osman MAVİŞ**'e, engin bilgi birikimi ve tecrübesiyle örnek alacağım hocam **Uzm. Dr. Rahime ÖZGÜR**'e, akademik ve klinik bilgi birikimi ile asistanlığımın önemli bir bölümünde tecrübelerinden faydalandığım hocam **Doç. Dr. Banu BÖYÜK**'e, eğitimimde önemli katkısı olan Nefroloji uzmanlarımız **Uzm. Dr. Tuğba KİP TEYMUR** ve **Uzm. Dr. Emel TATLI**'ya,

Asistanlığım süresince dostluğu ile hep yanımda olan **Dr. Nadin Margrit MİLETLİ**'ye, öz kardeşim gibi hissettiğim **Dr. Ozan BİÇEN**'e, kıdemlilerim **Dr. Büşra SARIKAYA** ve **Dr. Tolga AÇIKGÖZ**'e, eş kıdemlilerim **Dr. Çağdaş KARA** ve **Dr. Bilge AŞIKOĞLU**'na, asistan arkadaşlarım **Dr. Furkan, Dr. Buse** ve **Dr. Ayça**'ya,

Hekim olduğum için benimle gurur duyan, benim de oğlu olmaktan gurur duyduğum Rahmetli babama, hekim olabilmeme sebep olan ve üzerimdeki emeğini asla ödeyemeyeceğim canım anneme, sımsıkı bağlı olduğumuz ablam ve kardeşlerime,

Hayatı boyunca çalışkanlığı, duruşu ve hekimliğiyle bana her zaman örnek olan, tezimin oluşumunda yardımını esirgemeyen, hayatın acı ve tatlısını birlikte paylaştığım kıymetli eşim **Uzm. Dr. İtibar CANPOLAT ŞAİR**'e,

Sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

**Dr. Ümit ŞAİR**

# İÇİNDEKİLER

**ÖNSÖZ** ..... **i**

**İÇİNDEKİLER** ..... **ii**

**KISALTMALAR** ..... **v**

**ÖZET** ..... **viii**

**ABSTRACT** ..... **x**

**1. GİRİŞ** ..... **1**

**2. GENEL BİLGİLER** ..... **3**

2.1. Karaciğer Sirozu ..... 3

2.2 Karaciğer Sirozunun Epidemiyolojisi ..... 3

2.3. Karaciğer Sirozunda Semptom ve Klinik Bulgular ..... 4

2.3.1.Spider anjioma ..... 5

2.3.2.Kaput medusa ..... 5

2.3.3.Palmar eritem ..... 5

2.3.4.Jinekomasti ..... 5

2.3.5.Hipogonadizm ..... 6

2.3.6.Fetor hepatikus ..... 6

2.4. Karaciğer Sirozunun Doğal Seyri ve prognozu ..... 6

2.5.Karaciğer sirozunda etyolojik faktörler ..... 7

2.5.1.En sık görülenler ..... 7

2.5.2.Otoimmün karaciğer hastalıkları ..... 7

2.5.3.Metabolik hastalıklar ..... 7

2.5.4.Hepatik venöz çıkış obstrüksiyonları ..... 7

2.6.Karaciğer Sirozunda Görüntüleme ..... 8
2.6.1.Ultrasonografi ..... 8
2.6.1.1.Dopler ultrasonografi ..... 8
2.6.1.2.Kontrast ultrasonografi ..... 8
2.6.1.3.Sonografik elastikiyet ölçümü ..... 9
2.6.1.4.Geçici Elastografi (Fibroscan) ..... 9
2.6.2.Bilgisayarlı tomografi ..... 9
2.6.3.Manyetik rezonans görüntüleme ..... 9
2.7. Karaciğer sirozunda laboratuvar ..... 10
2.8.Kronik karaciğer hastalıklarında histolojik skorlamalar ..... 10
2.8.1.Knodell Skoru(Histolojik aktivite indeksi) ..... 11
2.8.2.İshak puanı (Modifiye Knodell) ..... 12
2.9. Portal Hipertansiyon ..... 12
2.9.1.Portal Hipertansiyonun Sınıflandırılması ..... 14
2.10. Karaciğer Sirozunun Komplikasyonları ..... 15
2.10.1. Asit ..... 15
2.10.2. Spontan bakteriyel peritonit: ..... 16
2.10.3. Hepatik enselafopati ..... 17
2.10.3.1.Hepatik ensefalopati tedavisi ..... 17
2.10.4. Özofagus varis Kanaması ..... 19
2.10.5. Hepatorenal sendrom ..... 20
2.10.6. Portopulmoner Hipertansiyon ..... 22
2.10.7. Hepatopulmoner sendrom ..... 22
2.10.8. Hepatoselüler kanser ..... 23
2.10.9. Sirotik kardiyomiyopati ..... 24

2.10.10. Portal ven trombozu ..... 25
2.11. Prognozu Öngörmede Kullanılan Skorlamalar ..... 26
2.11.1. Child-Pugh skoru ..... 26
2.11.2. Meld Skoru ..... 27
2.12. Hepatik fibrozis non-invaziv belirteçleri ..... 27
2.12.1. Fibrotest ve APRI skoru ..... 27
2.12.2. LOC indeksi ..... 28
2.12.3. Fib-4 skoru ..... 28
2.12.4. GGT/PLT oranı ..... 28
2.12.5. FibroQ ..... 29
2.13. Trombosit İndeksleri ..... 29
2.14. Karaciğer Transplantasyonu ..... 29
**3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 30**
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ ..... 31
**4.BULGULAR ..... 32**
**5.TARTIŞMA ..... 43**
**6.SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 47**
**7. KAYNAKLAR ..... 48**

# KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| HCV | Hepatit C Virüsü |
| HBV | Hepatit B virüsü |
| GİS: | Gastrointestinal sistem |
| TIPS: | Transjuguler intrahepatik portosistemik şant |
| USG: | Ultrasonografi |
| LH: | Luteinize edici hormon |
| SPSS: | Statistical Package for Social Sciences for Windows |
| SBP | Spontan bakteriyel peritonit |
| NASH | Non-alkolik steatohepatit |
| BT | Bilgisayarlı tomografi |
| MR | Manyetik resonans |
| HCC | Hepatoselüler karsinom |
| AFP | Alfa feto protein |
| LMWH | Düşük molekül ağırlıklı heparin |
| PCT | Plateletcrit |
| PDW | Platelet dağılım genişliği |
| MPV | Ortalama trombosit hacmi |
| AST | Aspartat amino transferaz |
| ALT | Alanin amino transferaz |
| PTZ | Protrombin zamanı |
| INR | PTZ için uluslararası düzeltme oranı |
| ÖGD | Özefagogastroduodenoskopi |
| GGT | Gamaglutamil transpeptidaz |

# TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bonacini skoru ..... 4

Tablo 2. Karaciğer sirozunda laboratuvar ..... 10

Tablo 3. Knodell skoru (Histolojik aktivite indeksi) ..... 11

Tablo 4. İshak puanı (Modifiye Knodell sınıflaması) ..... 12

Tablo 5. Özefagus varis derecelendirmesi (54): ..... 19

Tablo 6. Child Pugh Skoru ..... 26

Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı bilgileri ..... 33

Tablo 8. Hastaların laboratuvar bilgileri (n=110) ..... 34

Tablo 9. Özefagus varislerini belirlemede noninvaziv belirteçlerin değerleri ..... 34

Tablo 10. Özofagus varis gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması ..... 36

Tablo 11. Özofagus varis grupları arasında noninvaziv belirteçlerin karşılaştırılması ..... 37

Tablo 12. Özofagus varis derecelerine göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 38

Tablo 13. Özofagus varis derecelerine göre noninvaziv belirteç değerlerinin karşılaştırılması. ..... 39

Tablo 14. Özofagus varisleri için noninvaziv belirteçlerin ve trombosit parametrelerinin tanısal performansı ..... 41

Tablo 15. Özofagus varisini öngörmede değişkenlerin regresyon analizleri ..... 41

Tablo 16. Özofagus varis derecesine göre noninvaziv belirteçler ile trombosit parametreleri arasındaki ilişki ..... 42

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Portal venöz sistem anatomisi ve kollateraller ..... 13

Şekil 2. Siroz Hastalarında Etiyoloji Dağılımı..... 32

Şekil 3. Özofagus varisi olan ve olmayan siroz hastalarında PLT değerlerinin gösterimi..... 35

Şekil 4. Özofagus varis teşhisinde non invaziv belirteçlerin ve trombosit parametrelerinin ROC eğrileri..... 40

Şekil 5. Özofagus varis teşhisinde APRI, FIB4, FibroQ, PLT değerlerinin ROC eğrileri. ..... 40

# ÖZET

**Amaç:** Özofagus varis kanaması, karaciğer sirozunun tehdit edici bir komplikasyonudur. Mevcut kılavuzlar özofagus varis tanısında endoskopiyi önermektedir, ancak endoskopi invaziv bir işlemdir ve tekrarlayan muayeneler gerektirir. Bu çalışmada, karaciğer sirozu olan hastalarda özofagus varislerini öngörmede trombosit parametrelerinin ve ilgili non-invaziv belirteçlerin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Ocak 2017-Haziran 2022 tarihleri arasında hastanemizde karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen ve özofagus varis tanısı için endoskopi yapılmış olan 110 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar özofagus varisi olan (EV) ve olmayan (NEV) olarak iki gruba ayrıldı. EV grubunda hastalar varis derecelerine göre grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak alt gruplara ayrıldı.

**Bulgular:** Hastaların 76'sı EV grubunda ve 34'ü NEV grubundaydı. EV grubunda PLT ve albümin değerleri NEV grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla, p=0,001, p=0,012). Özofagus varis varlığını belirlemede PLT, PCT, MPV, PDW değerleri AUROC değerleri sırasıyla 0.721, 0,549, 0,511, 0,561 ve APRI, FIB-4, FibroQ, GGT/PLT, Lok indeksi AUROC değerleri sırasıyla 0.648, 0.681, 0.665, 0.588, 0.577 idi. Özofagus varis varlığını belirlemede PLT, APRI, FIB-4, FibroQ'nun AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı. PLT ve FIB4'ün AUROC değerleri en yüksekti ve PLT'nin sensitivitesi %73,68, spesifitesi %67,65, pozitif prediktif değeri %83,6 ve negatif prediktif değeri %53,5'ti (p=0.001) ve FIB4'ün sensitivitesi %69,74, spesifitesi %61,76, pozitif prediktif değeri %80,3 ve negatif prediktif değeri %47,7 idi (p=0.001). Özofagus varisleri öngören PLT kesim noktası <120000 $mm^3$ olarak saptandı. Ayrıca PLT, albümin ve Lok skor özofagus varislerini öngörmede risk faktörleri olarak belirlendi.

**Sonuç:** Karaciğer siroz hastalarında özofagus varis varlığını öngörmede PLT değerleri orta seviyede tanısal doğruluk oranına, APRI, FIB-4, FibroQ düşük seviyede tanısal doğruluk oranına sahipti. Bu parametrelerin kullanımı özofagus varislerini dolaylı olarak öngörmede yararlı bir araç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Siroz, Özofagus varisi, trombosit, FIB-4, FibroQ, Lok skor,APRI

# ABSTRACT

**Objective:** Esophageal variceal bleeding is a threatening complication of liver cirrhosis. Current guidelines recommend endoscopy to diagnose esophageal varices, but endoscopy is an invasive procedure requiring repeated examinations. In this study, we aimed to investigate the effectiveness of platelet parameters and related non-invasive markers in predicting esophageal varices in patients with liver cirrhosis.

**Method:** Medical records of 110 patients who were followed up in our hospital with the diagnosis of liver cirrhosis and underwent endoscopy for the diagnosis of esophageal varices between January 2017 and June 2022 were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups as esophageal varices (EV) and non-esophageal varices (NEV). In the EV group, the patients were divided into subgroups according to the degree of varicose veins as grade 1, grade 2, and grade 3.

**Results**: 76 of the patients were in the EV group and 34 were in the NEV group. PLT and albumin values were significantly lower in the EV group than in the NEV group (p=0.001, p=0.012, respectively). AUROC values of PLT, PCT, MPV, PDW values in determining the presence of esophageal varices were 0.721, 0.549, 0.511, 0.561 and AUROC values of APRI, FIB-4, FibroQ, GGT/PLT, Lok index were 0.648, 0.681, 0.665, 0.588, 0.577, respectively. AUC values of PLT, APRI, FIB-4, and FibroQ were statistically significant in determining the presence of esophageal varices. PLT and FIB4 had the highest AUROC values. The sensitivity of PLT was 73.68%, specificity was 67.65%, positive predictive value was 83.6% and negative predictive value was 53.5% (p=0.001). The sensitivity of FIB4 was 69.74%, specificity was 61.76%, positive predictive value was 80.3%, and negative predictive value was 47.7% (p=0.001). The PLT cutoff point predicting esophageal varices was <120000 mm3. In addition, PLT, albumin and Lok score were determined as risk factors in predicting esophageal varices.

**Conclusion**: PLT values had moderate diagnostic accuracy in predicting the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis, while APRI, FIB-4,

and FibroQ had low diagnostic accuracy. The use of these parameters can be a useful tool to indirectly predict esophageal varices.

**Keyword**: Cirrhosis, esophageal varices, trombosit, FIB-4, FibroQ, Lok score, APRI

# 1. GİRİŞ

Özofagus varisleri portal basıncın artmasının bir sonucu olarak özofageal venlerin genişlemesi neticesinde oluşan patolojik bir durumdur. Portal hipertansiyon artışına bağlı olarak, azigos venleri ile gastrik venler arasında kalan venlerde varis gelişmesi ile oluşur. Portal hipertansiyonun en sık nedeni ise karaciğer sirozudur. Özofagus varislerinin varlığı, hayatı tehdit edebilen kanamalara yol açabileceği için, tespiti ve tedavisi son derece önemlidir. Üst gis kanamalarında %10 neden özofagus varislerine bağlıdır ve sirozlu hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir (1). Özofagus varisleri genellikle alt özofagusta gelişir. Karaciğer sirozu olan hastalarda tanı anında yaklaşık üçte birinde özofagus varisi bulunmaktadır, bu oran 10 yılın sonunda %90'a ulaşmaktadır. Özofagus varis kanamalarının %40'ı kendiliğinden durmaktadır. Sirozlu bir hastada hastalık ilerledikçe varis gelişim ihtimali artmaktadır, varis gelişmemişse portal hipertansiyon özofagus venlerinin duvar gerilimini henüz aşmamış denilebilir. Özofagus varislerinde, ven içi basınç maksimum duvar gerilimini aştığında rüptürle sonuçlanacak ve özofagus varis kanaması gelişecektir. Özofagus varislerinin tanısında altın standart özofagogastroduedonoskopidir (2).

Sirozlu hastalarda özofagus varis varlığının bilinmesi, kanamanın önlenmesinde birincil profilaksi açısından önem arz etmektedir. Özofagus varislerinin birincil profilaksisinde selektif olmayan yani hem β1 hem β2 reseptörlerini bloke eden ajanlar (propronolol, pindolol, timolol) tercih edilmelidir.

Özofagus varis kanamalarının tedavisi endoskopik, farmakolojik ve şant cerrahisi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Farmakolojik tedaviler kanamayı durdurmada etkili olsa da, mortalite üzerine etkisi yoktur (2)

Farmakolojik tedaviler (2):

1-Splanknik vazokonstrüksiyon yapanlar

a-Vazopressin analogları

b-Somatostatin analogları

c-Non-selektif β blokerler

2-Venodilatörler (Nitratlar)

3-İsosorbid 5 mononitrat ile non-selektif β bloker kombinasyonu

Endoskopik tedaviler ise endoskopik bant ligasyonu ve skleroterapidir. Endoskopik tedaviler ile farmakolojik tedavilerin birlikte kullanılması kanamayı durdurmada daha etkili olmaktadır (2).

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu, nihai olarak karaciğerin son dönem hastalığı ve portal hipertansiyon ile neticelenen, karaciğer dokusunun kronik hasarı sonucu histolojik olarak fibrozis ve rejenerasyon nodüllerinin gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (3, 4).

Siroz başlıca şu komponentleri içerir: Yaygın fibrozis, rejenerasyon nodülleri, karaciğerin lobüler mimarisinin değişmesi ve tüm bunların sonucunda; karaciğerin afferent ve efferent kan dolaşımı arasında intrahepatik şant gelişmesidir. Gelişen fibrozis ve rejenerasyon nodülleri karaciğer parankimi ve vaskülaritesinin bozulmasına neden olurken, bunun sonucunda portal hipertansiyon başta olmak üzere, diğer karaciğer fonksiyonlarından olan bilirubin metabolizasyonu, albümin ve pıhtılaşma faktörleri gibi proteinlerin sentezlenmesi, ayrıca potansiyel zararlı maddelerin ve özellikle de bakteriyel son ürünlerin detoksifiye edilmesinde bozulma meydana gelir (5, 6).

Özellikle portal hipertansiyon karaciğer sirozunda mortalitenin en temel sebebidir. Ayrıca tüm bu değişiklikler, sistemik proinflamatuar bir sürecin gelişmesine de yol açar (5).

Siroz neticesinde gelişen, bozulmuş hepatosit (karaciğer) işlevi, intrahepatik vasküler direnç artışına bağlı gelişen portal hipertansiyon ve hepatosellüler karsinom karaciğer sirozunun klinik önemini oluşturan temel faktörlerdir (3).

## 2.2 Karaciğer Sirozunun Epidemiyolojisi

Karaciğer sirozu özellikle gelişmiş ülkelerde daha önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Karaciğer sirozu, tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 14. sırada iken, örneğin Orta Avrupa'da 4. sırada yer almaktadır (7).

Avrupa, dünya genelinde karaciğer hastalıkları ve dolayısıyla sirozun en yüksek oranda görüldüğü bölgedir. Bunun nedenleri arasında, sağlık politikaları, giderek artan alkol tüketimi, obezitenin yaygınlaşması ve viral hepatit gibi önlenebilir nedenler sıralanabilir. Karaciğer hastalıkları özellikle genç erişkin, yani çalışma hayatı dönemindeki insanları etkilemektedir. Bu nedenle, karaciğer

hastalıklarının artışı sadece bireyleri değil, sağlık sistemi, ekonomi ve iş sektörünü de olumsuz yönde etkilemektedir (8).

### 2.3.Karaciğer Sirozunda Semptom ve Klinik Bulgular

Sirozdan şüphelenilen hastalarda sirozu tahmin etmede en faydalı bulgular aşağıdaki gibidir (9);

1-Asit varlığı

2-PLT sayısının 160000 $mm^3$ ün altında olması

3-Spider anjiomların varlığı

4-Bonacini siroz diskriminant skoru 7'den büyük olan hastalar.

Bonacini diskriminant skoru aşağıda bulunan tablodaki parametrelerin varlığına göre skorlanarak hesaplanabilir (10, 11):

**Tablo 1. Bonacini skoru**

| **Trombosit sayısı (x1000/$mm^3$):** | **Puan** |
|---|---|
| >340 | 0 |
| 280 ila 339 | 1 |
| 220 ila 279 | 2 |
| 160 ila 219 | 3 |
| 100 ila 159 | 4 |
| 40 ila 99 | 5 |
| <40 | 6 |
| **(ALT/AST) oranı** | |
| >1.7 | 0 |
| 1,2-1,7 | 1 |
| 0,6-1,19 | 2 |
| <0,6 | 3 |
| **INR** | |
| <1,1 | 0 |
| 1,1-1,4 | 1 |
| >1,4 | 2 |

Bonacini skoru: Trombosit skoru+ ALT/AST skoru + INR skoru

Karaciğer sirozu hastaları uzun süre asemptomatik seyredebileceğinden hastalar farkında olmadan yıllarca yaşayabilirler. Karın ağrısı, sarılık, şuur aksaklıkları, karında şişlik (asit), ödem, kaşıntı, yorgunluk, nefes darlığı, kanamaya eğilim başlıca semptomlar olarak sıralanabilir (12). Sirozlu hastaların bir kısmında bazen ağrılı olabilen kas krampları görülebilir (13-16).

### 2.3.1.Spider anjioma

Periferik uç kılcal damarların dilatasyonu ile meydana gelen vasküler cilt lezyonlarıdır (17). Genellikle 0,5 cm den küçüktür ve bu damar yumağının ortasına basmakla lezyon beyazlaşır ve geçici olarak kaybolur (18). Vücutta üçten fazla spider anjioma bulunması %95'lik özgüllükle karaciğer sirozunu düşündürür. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte östrojen fazlalığı, steroid hormonlarının metabolizmasındaki bozukluklar öne sürülmektedir (17).

### 2.3.2.Kaput medusa

Şiddetli portal hipertansiyonu olan hastalarda görülebilen, karın ön duvarında yağ dokusu içinde seyreden, genişlemiş paraumblikal venleri tanımlar. İleri evre siroz göstergesi kabul edilir. Dışarıdan fark edilebileceği gibi, USG ile rastlantısal olarak da tespit edilebilmektedir (19).

### 2.3.3.Palmar eritem

Karaciğer sirozunda görülen bulgulardan olmakla birlikte siroza spesifik değildir. Patogenezi net bilinmemekle beraber, östrojen metabolizmasındaki bozukluklar neticesinde gelişen vasküler değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Siroz dışında, bağ dokusu hastalıkları, paraneoplastik sendromlar, dermatolojik hastalıklar gibi nedenlere bağlı da görülebilmektedir (20).

### 2.3.4.Jinekomasti

Karaciğer sirozuna özgü olmamakla birlikte karaciğer sirozunda görülen bulgulardandır (21-23). Jinekomasti gelişiminde ileri yaş, artmış vücut kitle indeksi ve yağlanma artışı sorumludur. Artan östrojen reseptör duyarlılığı ve bu tabloya

östrojen testosteron oranının artışı eklendiğinde jinekomasti gelişimi kolaylaşmaktadır (21, 22). Ayrıca spironolakton ve nifedipin gibi ilaçlar da jinekomasti gelişimine neden olabilmektedir (23).

#### 2.3.5.Hipogonadizm

Sirozlu erkeklerde hipogonadizm görülebilmektedir. Hemokromatozis ve alkolik sirozu olan hastalarda sıklığı daha fazladır. Gonadal hasar sonucu görülebileceği gibi, hipotalamo-hipofizer aksın baskılanması neticesinde düşük LH seviyeleri de hipogonadizme katkıda bulunabilmektedir. Yine kadınlarda da testosteron, LH, prolaktin, östradiol düzeylerindeki değişikliklere bağlı olarak, amenore ve menstruel siklus bozuklukları görülebilmektedir (4).

#### 2.3.6.Fetor hepatikus

Karaciğer sirozlu hastalarının nefeslerinde, karaciğer fonksiyon bozukluğu, portosistemik şantlar neticesinde oluşan, temelini kükürt bileşiklerinden alan şekerli, küflü aromaya sahip koku bulunabilir. Bu koku fetor hepatikus olarak tanımlanmaktadır (24).

Tırnak değişiklikleri, hipertrofik osteoartropati, dupuytren kontraktürü, clubbing karaciğer sirozunda görülebilen diğer bulgulardandır (4).

### 2.4.Karaciğer Sirozunun Doğal Seyri ve prognozu

Siroz asemptomatik dönemden, dekompanse siroz kliniğine kadar olan bir seyir göstermektedir (25).

Kompanse evrede karaciğer dokusunda önemli ölçüde fibrozis gelişmiş olmasına rağmen, mevcut karaciğer dokusu yeterli fonksiyon gösterebildiğinden hastalar asemptomatik olabilirler, yada hafif semptomlar gösterebilirler (6).

Hastalar dekompanse evrede sarılık, asit, kanama ve ensefalopati gibi klinik tablolarla karşımıza gelirler (25).

Asemptomatik kompanse sirozda medyan sağ kalım 6,5 ile 12 yıl arasında değişirken, semptomatik dekompanse sirozda bu süre 2-2,5 yıl kadardır (6, 25).

## 2.5.Karaciğer sirozunda etyolojik faktörler

Karaciğer sirozunda etyolojik faktörler aşağıdaki gibidir (26):

### 2.5.1.En sık görülenler

Kronik hepatit c

Kronik hepatit b

Alkolik karaciğer hastalığı

Non-alkolik steatohepatit

### 2.5.2.Otoimmün karaciğer hastalıkları

Primer sklerozan kolanjit

Primer biliyer siroz

Otoimmün hepatit

### 2.5.3.Metabolik hastalıklar

Hemokromatozis

Wilson hastalığı

Alfa 1-antitripsin eksikliği

A-betalipoproteinemi

Glikojen depo hastalıkları

Porfiriler

### 2.5.4.Hepatik venöz çıkış obstrüksiyonları

Sağ kalp yetmezliği

Budd-chiari sendromu

Venookluzif hastalık

## 2.6.Karaciğer Sirozunda Görüntüleme

### 2.6.1.Ultrasonografi

Ultrasonografi diğer görüntüleme yöntemlerine nazaran, ucuz, ulaşılabilir ve sadece hastanelerde değil, muayenehane gibi ortamlarda bulunabilen, radyasyon içermeyen ve dolayısıyla zararsız bir görüntüleme yöntemidir. Kalitatif ve subjektif sonuçlar sunması en bilinen dezavantajlarıdır. Karaciğer sirozunun tanısında, karaciğer dokusunun nodüler görünümü, kaba ekojenite ve sinyal azlığı, intrahepatik damarların konturları, dalak uzunluğu gibi parametrelerden faydalanılmaktadır. Erken evre sirozda güvenirliliği azdır (27).

#### 2.6.1.1.Dopler ultrasonografi

Karaciğer sirozu ve fibrozisinin, portal sistemde ve sistemik hemodinamik değişikliklerde rol oynadığı bilinmektedir. Doppler ultrasonografi bu hemodinamik değişiklikleri saptamada kullanılabilen bir görüntüleme yöntemidir. Normal ultrasondan farklı olarak, hepatik akım hızı, portal ven çapı, dalak ve hepatik vasküler direnç ölçümü gibi kantitatif veriler sunabilmektedir. Sirotik hastalarda portal ven akım hızının azaldığı yönünde genel bir görüş hakimdir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda portal ven hızı ile hepatik fibrozis arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak tek ölçümle fibrozisi öngörmesi açısından yeterli bulunmamıştır. Ayrıca portal ven akış hızı, vücut pozisyonuna, öğün zamanlaması ve egzersiz durumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir (27).

#### 2.6.1.2.Kontrast ultrasonografi

Vasküler sinyalleri arttıran mikrokabarcıklar oluşturan intravenöz kontrast madde uygulanarak yapılan bu ultrasonografik görüntüleme yöntemi, kronik karaciğer hastalığının ultrasonografik görüntüleme yöntemlerine yeni bir boyut kazandırmıştır. Kontrast madde geçişi ve kaybolma süresine dayanılan bu görüntüleme yöntemi siroz tanısında faydalı bilgiler sağlamaktadır. Kontrast madde uygulanmasına bağlı beceri ve ileri teknolojik gereksinim, bazı dezavantajlarıdır (27).

#### 2.6.1.3.Sonografik elastikiyet ölçümü

Ses dalgaları ile karaciğer dokusundaki titreşimi ölçmeye dayanan bir görüntüleme/test yöntemidir. Fibrozis miktarı ile elastikiyetin azalması söz konusudur. Güvenirliliği henüz tartışmalıdır (27).

#### 2.6.1.4.Geçici Elastografi (Fibroscan)

Diğer adıyla fibroscan, ultrason tabanlı karaciğerin sertliğini-elastikiyetini ölçmede kullanılan yatak başı, pratik bir görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda karaciğer fibrozisini non-invaziv olarak ölçmede yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Ultrasonografik olarak dalga verilerek, dalganın ilerleme hızını ölçmeye dayanır. Doku sertliği ne kadar fazla ise, dalga yayılımı o kadar hızlı olacaktır. Vücut kitle indeksi, interkostal boşluk ve hekimin becerisiyle sonuçlar etkilenmektedir. Fibroscan bugüne kadar özellikle viral hepatitlerde tecrübe edildiğinden, diğer siroz nedenlerinde güvenirliliği şimdilik sınırlıdır. Fibroscan fibrozisi erken evrede tanıyabilir. Sonuçlar kilopaskal cinsinden kaydedilir (27-30).

### 2.6.2.Bilgisayarlı tomografi

Kayaaltı ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada BT nin, yazılımsal destek uygulamalarıyla sirozda kullanılabileceğini göstermiştir. Fakat yine de BT nin fibrozisi ölçmede ve siroz tanısında görüntüleme yöntemi olarak etkinliği sınırlıdır (31).

### 2.6.3.Manyetik rezonans görüntüleme

MR değişken fazlı bir kontrast kullanılarak, karaciğer sertliğini yüksek doğrulukla ölçebilen non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografik yöntemlerden farklı olarak obezite, kaburgalar arası darlık, asit gibi faktörlerden etkilenmeden ölçüm sağlayabilir. Ayrıca karaciğerin tüm alanını değerlendirebilme olanağı sağlar. Kontrastsız MR'ın fibrozisi değerlendirilebilmesi ise sınırlıdır (27, 32).

### 2.7. Karaciğer sirozunda laboratuvar

Karaciğer sirozunda laboratuvar beklenen laboratuvar bulguları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (33):

**Tablo 2. Karaciğer sirozunda laboratuvar**

| | |
|---|---|
| AST, ALT | Genellikle orta derecede yükselir. Alkolik sirozda AST/ALT>1 |
| ALP | Genelde yükselir. PBS ve PSK dışında 3 kattan az yükselir |
| GGT (Gama glutamil transpeptidaz) | Genelde yükselir. Alkole bağlı sirozda daha fazla yükselir |
| Bilirubinler | Kompanse sirozda genellikle normaldir. Siroz ilerledikçe yükselir. PBS de kötü prognoz göstergesidir. |
| Albümin | Albümin yalnızca karaciğerde sentezlendiğinden siroz ilerledikçe albümin seviyeleri düşer. Ancak hipoalbüminemi siroza spesifik değildir. |
| PTZ-INR | Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu karaciğerde sentezlendiğinden, siroz ilerledikçe PTZ-INR uzar. |
| İmmünglobulinler | Globulinler sirozda artma eğilimindedir. IgG artışı otoimmün hepatit, IgM artışı PBS habercisi olabilir. |
| Sodyum dengesi | Sirozlu hastalar sıvı atılımında azalmaya bağlı olarak hiponatremi eğilimindedir. |
| Hematolojik anomaliler | Trombositopeni en sık olmak üzere, hastalık ilerledikçe lökopeni ve anemi gelişebilir. |

### 2.8.Kronik karaciğer hastalıklarında histolojik skorlamalar

Kronik karaciğer hastalıklarında, hastalığın ilerleyişini ve prognozunu tahmin edebilmek, tedavi stratejilerini belirleyebilmek amacıyla, kılavuz olabilecek histolojik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlamaların yaygın olanları, Knodell skoru, Metavir puanı ve Ishak (Modifiye Knodell) skorlamasıdır (34).

### 2.8.1.Knodell Skoru(Histolojik aktivite indeksi)

Periportal ve/veya köprü nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozisin histolojik değerlendirmesini içeren dört parametrenin değerlendirildiği histolojik skorlama sistemidir. Skor 0'dan 22 ye kadar puanlandırılır, yüksek puan hastalığın ileri olduğu anlamına gelir. Knodell skorunun güvenirliliğini azaltan bir durum, fibrozis derecesinin skor bileşenlerinin dört parçasından biri olmasıdır. Çünkü hastalığın sekel bırakan ana etmeni fibrozisin miktarıdır. Güvenirliliğini azaltan bir diğer durum ise, skorun hekime göre nispeten göreceli değişebilmesidir (34).

Knodell skorlaması aşağıdaki tablodaki gibidir (35):

**Tablo 3. Knodell skoru (Histolojik aktivite indeksi)**

| **Periportal ve/veya köprü nekrozu** | **Skor** | **İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz** | **Skor** | **Portal inflamasyon** | **Skor** | **Fibrozis** | **Skor** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A. Yok | 0 | Yok | 0 | Yok | 0 | Yok | 0 |
| B.Hafif piecemeal nekroz | 1 | Hafif | 1 | Hafif | 1 | Fibröz portal genişleme | 1 |
| C.Orta derecede piecemeal nekroz | 3 | Orta | 3 | Orta | 3 | Köprüleşme fibrozisi | 3 |
| D.Belirgin piecemeal nekroz | 4 | Belirgin | 4 | Belirgin | 4 | Siroz | 4 |
| E.Orta derecede piecemeal nekroz ve köprüleşme nekrozu | 5 | | | | | | |
| F. Belirgin piecemeal nekroz ve köprüleşme nekrozu | 6 | | | | | | |
| G.Multilobüler nekroz | 10 | | | | | | |

### 2.8.2.İshak puanı (Modifiye Knodell)

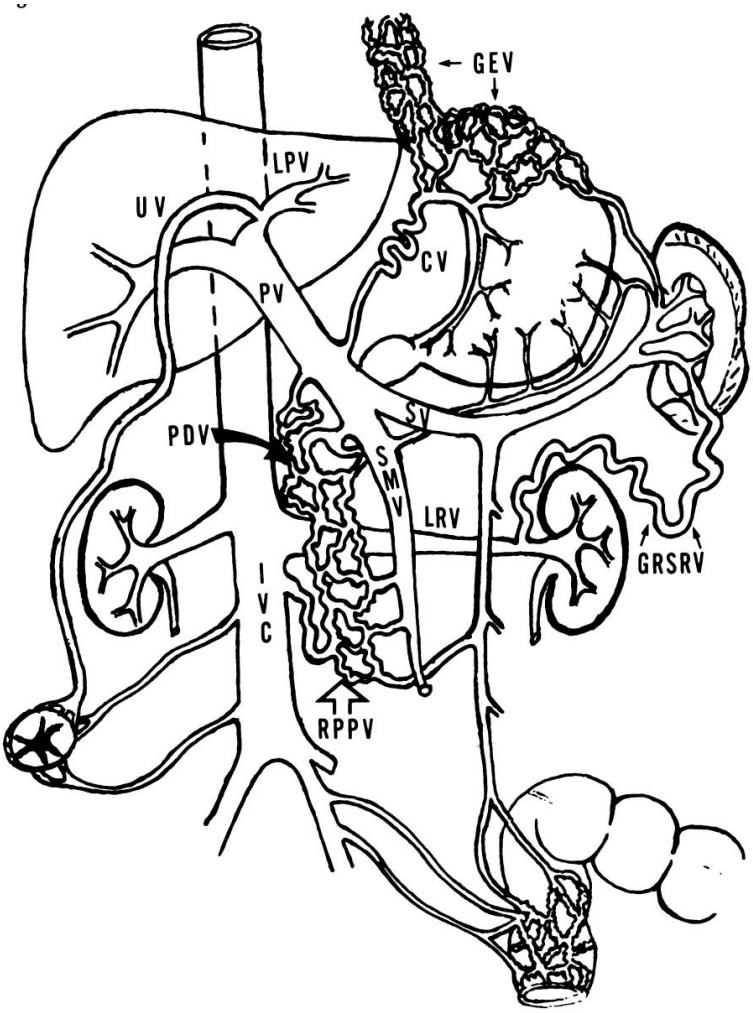
Modifiye Knodell sınıflamasına ait tablo aşağıda verilmiştir (36):

**Tablo 4. İshak puanı (Modifiye Knodell sınıflaması)**

| | Skor |
|---|---|
| Fibrozis yok | 0 |
| Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil | 1 |
| Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil | 2 |
| Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal köprüleşme | 3 |
| Portal alanlarda fibröz genişleme, eşlik eden porto-portal ve porto-sentral köprüleşme | 4 |
| Belirgin porto-portal ve porto-sentral köprüleşme ve nadir nodüler formasyon (inkomplet siroz) | 5 |
| Siroz (büyük olasılıkla veya kesin) | 6 |

## 2.9. Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyon normalde 10 mm/Hg altında olan portal sistem basıncının ortalama 1-5 mm/Hg artması olarak tanımlanmaktadır (37, 38). Karaciğere portal ven yoluyla gastrointestinal sistem, dalak ve pankreastan gelen kan, bakteri ve toksinlerden arındırılıp hepatik ven yoluyla sistemik dolaşıma katılır (6).




**Şekil 1. Portal venöz sistem anatomisi ve kollateraller**

Portal venöz sistem anatomisi ve portosistemik kollateraller: PV, portal ven; IVC, inferior vena kava; SMV, süperior mezenterik ven; SV, splenik ven; LPV, portal ven sol dalı; UV, umblikal ven (kaput medusa); CV, koroner ven (kısa gastrik venle birlikte özefagus varislerine yol açar); GRSRV, gastrorenal-splenorenal ven; RPPV, retroperitoneal-paravertebral ven; PDV, pankreatikoduodenal ven (39).

Portal hipertansiyon karaciğer sirozu ve siroz dışı nedenlerle meydana gelebilmektedir (37).

Portal hipertansiyon, portal sistem direncinin geliştiği bölgeye göre prehepatik, intrahepatik ve posthepatik olmak üzere üç ana guruba ayrılır. İntrahepatik olanlar ise presinüzoidal, sinüzoidal ve postsinüzoidal olmak üzere üç grup halinde tanımlanmaktadır (40).

### 2.9.1.Portal Hipertansiyonun Sınıflandırılması

A-Prehepatik Portal Hipertansiyon

1-Konjenital: Arterioportal fistül, portal venin atrezi veya hipoplazisi, portal ven trombozu, Cruveilher-Baumgarden hastalığı, portal venin kavernöz transformasyonu

2-Edinsel: Portal ven trombozu, portal vene bası, arterioportal fistül, segmental portal hipertansiyon (Splenik ven trombozu veya basısı)

B-İntrahepatik Portal Hipertansiyon

1-Presinüzoidal: Osler-Weber Rendu Hastalığı, Gaucher Hastalığı, Portal ven dallarının trombozu, Granulamatoz hastalıklar (Tüberküloz, Sarkoidoz, Şistozomiazis, Lepra), Myeloproliferatif hastalıklar, Wilson Hastalığı, Hemokromatozis, İdiopatik Portal Hipertansiyon ve Nodüler Rejeneratif Hiperplazi (Hepatoportal skleroz)

2-Sinüzoidal: Yağlı karaciğer, gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı, amiloidozis, Gaucher hastalığı, Alfa 1 antitripsin eksikliği, vitamin A fazlalığı, alkolik hepatit, metotreksat, akut viral hepatitler, akut karaciğer yetmezliği, malaria, kronik hepatitler, siroz, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu

3-Postsinüzoidal: Wilson Hastalığı, Hemokromatozis, Budd-Chiari sendromu, veno-okluziv hastalık, alkolik hepatit-alkolik santral hyalinizasyon

C-Posthepatik Portal Hipertansiyon: Kronik konstrüktif perikardit, sağ kalp yetmezliği, triküspit yetmezlik, inferior vena kavaya ait olanlar, trombozis (tümör vs.), membranöz obstrüksiyon (40, 41).

Karaciğer sirozunda da hepatik dolaşıma karşı direnç gelişir ve portal hipertansiyon ile neticelenir. Portal hipertansiyon splanknik vazodilasyonla daha da kötüleşir. Zamanla gelişen portal kollateraller portal basıncı biraz düşürse de varis kanaması gibi komplikasyonlara da zemin hazırlar (6).

Siroza bağlı portal hipertansiyon gelişiminde çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmalar rol oynamaktadır. Bu mekanizmaların anlaşılması hastalığın tedavi

stratejilerinin geliştirilmesinde büyük öneme sahiptir. Karaciğerin sinüzoidal entotel hücreleri ve hepatik stellat hücrelerinin düzensizliği, hepatik mikrovasküler trombozlar, ekstrahepatik vaskülaritedeki değişiklikler siroza bağlı portal hipertansiyon gelişimindeki temel faktörlerdir (42).

## 2.10. Karaciğer Sirozunun Komplikasyonları

Karaciğer sirozunun komplikasyonları, hepatik ensefalopati, asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, özofagus varis kanaması, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, sirotik kardiyomiyopati, hepatoselüler karsinom, portal ven trombozu olarak sıralanabilir (33, 43, 44)

### 2.10.1. Asit

Asit, adını Yunanca 'da torba anlamındaki "askos" kelimesinden almış olup, periton boşluğundaki sıvı toplanmasını ifade eder (33, 44, 45). Asit oluşumunun en sık nedeni sirozdur, aynı zamanda asit sirozun en sık görülen komplikasyonudur (33, 44). Asit oluşumunda dolaşım, vasküler, fonksiyonel ve biyokimyasal faktörler rol alır. Sirozda asit oluşumunu tetikleyen mekanizma portal hipertansiyondur (33). Asitli bir hastada tanısal amaçlı parasentez mutlaka yapılmalıdır. Asit sıvısındaki albümin, total protein ve lökosit sayımı yapılmalıdır. Serum albümin düzeyi asit sıvısındaki albümin düzeyinden 1,1 gr/dl den fazla ise portal hipertansif asitten söz edilebilir. Eğer bu fark 1,1 gr/dl den daha az ise peritoneal karsinomatozis, tüberküloz, pankreatik asit gibi diğer nedenler araştırılmalıdır. Asit tedavisinin temelini tuz kısıtlaması, diüretikler (furosemid, spironolakton) ve alkolden tamamen uzak durma oluşturur. Tüm bunlara rağmen tedaviye dirençli asit vakalarından söz edilebilir. Tedaviye rağmen dirençli olan, boşaltıcı amaçlı sık parasentez ihtiyacı olan hastalar karaciğer nakli ve TIPS için hazırlanmalıdır. 5 lt üzerinde yapılacak boşaltıcı parasentez işleminde,5 lt üzeri her 1 lt için 8-10 gr. albümin infüzyonu verilmelidir (44).

### 2.10.2. Spontan bakteriyel peritonit:

Spontan bakteriyel peritonit, ilk kez 1960 lı yılların başında tanımlanmış olup, geri döndürülebilir olduğu kadar, tedavi edilmezse ölümcül sonuçlara yol açabilecek, sirozun enfeksiyöz bir komplikasyonudur. SBP, cerrahi tedavi gerektirecek intraabdominal bir enfeksiyonu olmayan, asit sıvısında PNL sayısının >250 $mm^3$ ve asit sıvısında monobakteriyel pozitif kültür üremesi olarak tanımlanabilir. Hastalarda ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma, mental durum değişikliği gibi semptomlar bulunabilir. Şüphelenilen hastalarda yatak başı kültür yapılmalı ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Asit sıvısında polimikrobiyal bir üreme söz konusu olduğunda sekonder bakteriyel peritonitten söz edilebilir. Sekonder bakteriyel peritonit organ perforasyonu ya da intraabdominal apse varlığında gelişen ve cerrahi tedavi gerektiren asit enfeksiyonudur. SBP, retiküloendotelyal sistemin yetersiz fonksiyonu neticesinde, artan barsak florasındaki bakterilerin lenfatik sistem yoluyla mezenterik lenf bezlerine gelmesi neticesinde meydana gelmektedir. Etken sıklıkla E.coli dir. Asit sıvısında total protein miktarı 1 gr/dl altına indiğinde SBP gelişme ihtimali artmaktadır. SBP enfeksiyonunda anaerobik bakterilerin neredeyse hiç etken olmaması, barsak florasının doğrudan asit sıvısına geçmediğinin göstergesidir. Asit bulunan tüm sirozlu hastalarda, SBP geçirme riski mevcut olup, bu risk üst gastrointestinal sistem kanaması geçiren hastalarda daha fazladır. SBP tedavisinde asit sıvısına çok iyi geçen, nefrotoksik olmayan, sefotaksim günlük 3x2 gr dozunda en sık kullanılan rejimdir. Bunun dışında amoksisilin-klavulinat da diğer bir alternatif olarak kullanılabilmektedir. Tedavi süresi 5-10 gündür. SBP profilaksisi seçilmiş hastalarda kullanılır. GİS kanama geçirmiş olan hastalar, daha önce SBP geçiren hastalar, asit sıvısı total protein miktarı 1 gr/dl nin altında olan hastalar risk gurubundaki hastalar olup, ilaca bağlı komplikasyonları en aza indirebilmek amacıyla, SBP profilaksisi sadece bu risk gurubundaki hastalarda uygulanmalıdır. Profilakside norfloksasin 400 mg/gün ya da günde iki kez trimetoprim-sülfometoksazol 800/160 mg kullanılabilir. Alternatif olarak günde iki kez ciprofloksasin 500 mg tablet verilebilir. Profilaksi verilen hastalarda, başlangıçta 1 ay sonra, devamında 6 ay aralıklarda böbrek fonksiyonları, serum elektrolitleri izlenmelidir (45-47).

### 2.10.3. Hepatik enselafopati

Hepatik ensefalopati üç şekilde meydana gelebilir; Akut karaciğer yetmezliğinde meydana gelen ensefalopati, intrahepatik hastalık olmamasına rağmen, portosistemik şant uygulanan hastalarda meydana gelen ensefelopati, ve siroz hastalarında gelişen portal hipertansiyon ve portosistemik şant neticesinde meydana gelen hepatik ensefalopati olarak sınıflandırılabilir. Hepatik ensefalopatide kronik karaciğer hastalığı veya portal hipertansiyonu olan hastalarda, kanda artan ve kan-beyin bariyerini geçen toksinlerin rol aldığı düşünülmektedir. Amonyak sirozlu hastalarda 50 yılı aşkın süredir arttığı bilinen bir moleküldür. Kanıtlar, hepatik ensefalopati mekanizmasındaki karmaşık nöropsikiyatrik bozulmada ana sorumlunun amonyak olduğu yönündedir (48). Amonyağın nörotoksik etkisi, astrosit ödemi, eksitatör nörotransmisyonun azalması üzerinden olmaktadır (48, 49).

Hepatik ensefalopatiyi presipite eden faktörler, GİS kanama, enfeksiyonlar (SBP ve idrar yolu enfeksiyonları dahil), hipokalemi ve/veya metabolik alkaloz, hiponatremi, aşırı protein tüketimi, renal fonksiyon aksaklıkları, hipovolemi-dehidratasyon, hipoksemi, hipoglisemi, sedatif ilaç kullanımı, kabızlık, ishal olarak sıralanabilir (50-52).

Hepatik ensefalopati evrelemesi (52):

Evre 1: Uyku bozukluğu, entelektüel fonksiyonlarda azalma, öfori, el yazısı kas koordinasyon fonksiyonlarında bozulma.

Evre 2: Letarji, hafif dezoryantasyon, amnezi, hesaplama fonksiyonunda bozulma, kişilik değişikliği, uygunsuz davranışlar.

Evre 3: Somnolans, semistupor, hesaplama yapamaz, paranoya, tuhaf davranışlar, hiperaktif refleksler, nistagmus, babinski pozitifliği, klonus, rijidite.

Evre 4: Stupor, bilinç kapalı, pupiller dilate, koma.

#### 2.10.3.1.Hepatik ensefalopati tedavisi

A-Presipite edici faktörlerin tedavisi: Presipite eden faktörler ortadan kaldırılınca genellikle hepatik ensefalopati kendiliğinden geriler.

En sık presipite eden nedenler; Kanama, enfeksiyon, diüretik ve sedatif kullanımıdır. Kanama mümkünse endoskopik olarak durdurulmalı, spontan bakteriyel peritonit tedavi edilmelidir.

B-Amonyak düşürücü tedaviler:

1-Kolon temizliği: Oral veya lavman ürünler kullanılabilir. Oral ürünler kullanılırken diyare açısından dikkatli olunmalıdır. Oral alamayacak evre 3-4 hepatik ensefalopatili hastalarda lavman tercih edilmelidir.

2-Disakkaritler: Laktuloz ve sentetik laktilol, ince bağırsakta emilmeyip kalın bağırsakta bakteriler aracılığıyla kısa zincirli organik asitlere parçalanır. Ph düşer ve osmotik basınç artar. Düşük ph bakteriyostatik etki yapar ve ayrıca düşük ph da amonyağın kandan bağırsağa geçişi kolaylaşır, emilimi zorlaşır. Osmotik basıncın artması laksatif etki yaparak transit zamanını kısaltır. Laktuloz oral olarak günde 2-4 yumuşak dışkılama olacak şekilde verilir.

3-Antibiyotikler: Amonyak üreten bakterilerin azaltılması için verilmektedir. Bu amaçla kullanılan ajanlar, neomisin, paramomisin, metronidazol, aminopenisilinler, rifaksimin ve vankomisindir.

C-Amonyağı metabolize eden ilaçlar: L-Ornitin L-Aspart karaciğer amonyağın üre ve glutamine dönüşmesinde rol oynar. Böylelikle kan amonyak seviyesi azaltılarak hepatik ensefalopatide etkili olmaktadır. Hayvan deneylerinde verilip faydası görüldükten sonra insanlarda uygulanmaya başlanmıştır. Oral ve i.v formları mevcuttur.

4-Diyet: Sirozlu hastalarda 0,8-1 gr/kg/gün protein alımı, 25-30 gr/gün lifli beslenme, çinko, vitaminler ve yeterli kalorinin sağlanması hedeflenmelidir. Bazı hastalarda protein alımı serebral fonksiyonları bozabilir, böyle durumlarda 0,25 gr/kg dallı zincirli aminoasitlerden zengin diyet uygulaması protein toleransını arttırabilmektedir (53).

Persistan veya kronik hepatik ensefalopati tedavisinde laktuloz ile birlikte rifaksimin kullanımı uygun bir seçenektir (52).

### 2.10.4. Özofagus varis Kanaması

Özofagus varisleri portal hipertansiyon sonucu gelişen özofageal venlerin genişleyerek, variköz yapılar haline gelmesidir. Portal hipertansiyonun derecesi arttıkça, varisleşme de artmaktadır. Varis boyutu ile varis kanama ihtimali arasında pozitif korelasyon mevcuttur (6)

**Tablo 5. Özofagus varis derecelendirmesi (54):**

| | |
|---|---|
| Grade 0 | Özofagusta varis yok |
| Grade 1 | Tek kolon halinde varisler, hava vermekle düzleşiyor |
| Grade 2 | Birden fazla sayıda, birbirlerinden normal mukoza ile ayrılan, hava vermekle düzleşmeyen varisler |
| Grade 3 | Çok sayıda kümeler oluşturan, hava vermekle düzleşmeyen varisler |

Özofagus varis kanaması sirozun ölümcül bir komplikasyonudur. Sirozlu bir hastanın varise bağlı kanama olma ihtimali %30 dur. Her varis kanamasında mortalite riski %30-%50 arasındadır. Bu sebeple özofagus varislerinin önlenmesi amacıyla profilaktik tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Endoskopik bant ligasyonu, skleroterapi ve beta blokerler bu amaçla kullanılan yöntemlerdir. Endoskopik bant ligasyonu mekanik olarak varisi ortadan kaldıran bir yöntemdir. Skleroterapi son yıllarda artan mortalite ve morbiditeler nedeniyle yerini bant ligasyonuna bırakmıştır. Beta blokerler kontrendike olmayan hastalarda varis kanamasını önlemede etkili bulunmuştur (55).

Terlipressin akut özofagus varis kanamasında en etkili ajan olup, ilk sırada tercih edilmelidir. Terlipressin bulunamıyorsa, somatostatin veya oktreotit kullanılabilir. Somatostatin ve analogları özofagus varis kanamasında mortaliteyi azaltmamakla beraber, kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmaktadır (2).

Sengstaken blakemore özofagus varislerine bağlı akut kanamalarda kullanılabilen, çift balondan oluşan bir tüptür. Kanama kontrolünde etkili olabilmesine karşın komplikasyonları açısından dezavantaj oluşturmaktadır.

Özofagus rüptürü, basınca bağlı nekroz ve erozyonlar, balonun patlaması neticesinde gelişen komplikasyonlar bildirilmiştir (56, 57).

Endoskopi taramasında özofagus varisi olmayan ve devam eden karaciğer hastalığı olan kişilerde 2 yılda bir endoskopi tekrarı, düşük grade varisi olup karaciğer hastalığı devam eden hastalarda yılda bir endoskopi tekrarı, kontrol endoskopide varisi olmayıp, etyolojik faktörün kaldırıldığı (hcv tedavisi, alkol bırakılması) hastalarda 3 yılda bir endoskopi tekrarı, küçük varisi olup etyolojik faktörün ortadan kaldırıldığı hastalarda 2 yılda bir endoskopi tekrar önerilmektedir (58).

Özofagus varisli hastalarda eritrosit transfüzyonu yapılırken hedef 7-8 gr/dl aralığında hedeflenmelidir. Yaş, kardiyovasküler hastalık gibi ek komorbid durumlar ayrıca göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirmelidir(58).

### 2.10.5. Hepatorenal sendrom

İleri sirozlu hastalarda meydana gelen ve intravasküler volümün arttırılması ile düzelmeyen, mortalitesi oldukça yüksek, sirozun en kötü prognozlu komplikasyonudur. Sirozlu bir hastada kreatinindeki herhangi yükselme durumunda, idrar çıkışında azalma veya anüri gelişmesinden bağımsız olarak, aksi ispat edilene kadar hepatorenal sendromun eşlik ettiği akut böbrek hasarı olarak değerlendirilmelidir. HRS nin patogenezi, splanknik vazodilatasyon, azalmış sistemik vasküler direnç, kalp debisinin azalması ve renal sempatik aktivite artışı ile gelişen renal vazokonstrüksiyon neticesinde, GFR de azalma ile karakterizedir. Dekompanse sirozun erken dönemlerinde, renal vazodilatör faktörlerin (prostoglandinler gibi.) etkisiyle, renal fonksiyonlar korunur. İlerleyen evrelerde sistemik vasküler direncin iyice düşmesiyle renal perfüzyon sürdürülemez ve hepatorenal sendrom gelişir (59-62). Hiponatremi HRS da çoğunlukla beklenen bir bozukluktur. Hiponatreminin bulunmaması başka böbrek yetmezliği nedenlerine de yönlendirmelidir (60).

Hepatorenal sendromun iki tipi vardır (62):

Tip 1 HRS: HRS nin ağır formudur. 2 haftadan daha kısa bir süre içerisinde, serum kreatinin düzeyinin 2,5 mg/dl üzerinde olmak kaydıyla ve 2 katına çıkması veya GFR nin <20 ml/dk olacak şekilde %50 azalma olması olarak tanımlanabilir.

Tip 2 HRS: Daha hafif form olarak bilinir. GFR de aylarca süren yavaş bir düşüş ve tedaviye dirençli asit ile karakterize HRS formudur.

Hepatorenal sendromlu hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Yakın hemodinami izlemi, volüm durumu, kilo değişimi, aldığı ve çıkardığı sıvı takibi, biyokimya izlemi dikkatle yapılmalıdır. Hastaların hemen hemen tamamında asit mevcut olacağından, SBP açısından parasentez örneği alınmalı, gergin asiti olanlarda albümin replasmanı ile birlikte boşaltıcı parasentez yapılmalıdır. HRS gelişen hastalarda mortalite yüksek olduğundan, tüm bu tedavi yaklaşımlarında asıl amaç hastayı KC transplantasyonuna uygun hale getirebilmek olmalıdır (62). Yaygın farmakolojik tedavi yaklaşımı albümin ile birlikte uygulanan sistemik vazokonstrüktör ajanlardır. Albümin ile birlikte Terlipressin veya noradrenalin uygulanması önerilen rejimlerdir (59, 62).

Terlipressin her 4-6 saatte bir 0,5-1 mg i.v bolus dozuyla başlanır. Yanıt durumuna göre, 4 saatte bir 2 mg i.v doza kadar çıkılabilir. Tedavi tam yanıt alınana kadar ya da kısmi yanıt durumunda 14 güne kadar devam ettirilebilir. Akut miyokart enfarktüsü ve barsak iskemisi terlipressinin en ciddi yan etkileridir. Norepinefrin 0,5-3 mg/saat dozunda i.v olarak uygulanır. HRS lu hastalarda diyaliz gereksinimi ihtimali terlipressinden daha yüksek olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Albümin ilk gün 1 gr/kg i.v, sonraki günler 20-50 gr/gün i.v olarak uygulanır. (59)

TIPS, farmakolojik tedavinin başarısız olduğu durumlarda uygun hastalarda tercih edilebilir. Hepatik ensefalopatiyi arttırma ve komplikasyon oranları nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Renal replasman tedavisi, farmakolojik tedavi ve TIPS uygulamasına yanıtsız hastalarda, özellikle de elektrolit bozukluğu, diüretik direnci, idrar çıkışı yetersizliği

gibi volüm yükü oluşturacak hastalarda tercih edilebilir. Kullanımı ve başarısını gösteren çalışmalar sınırlıdır (59, 62).

### 2.10.6. Portopulmoner Hipertansiyon

Esas olarak siroz olsun veya olmasın, portal hipertansiyon ile ilişkili, pulmoner vazokonstruksiyon neticesinde gelişen bir komplikasyondur. Patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Hafif portopulmoner hipertansiyonu olan olgular genellikle semptomsuzdur ve tedavi gerektirmezler. İntravenöz uygulanan epoprostenol, portopulmoner hipertansiyonlu hastalarda etkinlik ve güvenlik yönünden randomize kontrollü çalışmalarda ele alınmamış olmasına rağmen, şeffaf çalışmalarda elde edilen sonuçlar, bu hastalarda egzersiz kapasitesi ve hemodinamik düzelme sağladığı görülmüştür. İntravenöz epoprostenol şimdilik, portopulmoner hipertansiyon tedavisindeki en etkili ilaçtır. Bunun dışında pulmoner hipertansiyon tedavisinde oral, s.c ve inhaler kullanılabilen i.v epoprostenolden daha güvenli prostanoidler mevcuttur, fakat portopulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılabilmeleri için, güvenlik ve etkinlik açısından çalışmalara ihtiyaç vardır. Endotelin reseptör antagonisti olan bosentan ile ilgili de bazı çalışmalarda portopulmoner hipertansiyon tedavisinde güvenli olabileceği belirtilmiş olsa da, daha büyük çalışmalarda güvenliği kanıtlanana kadar kullanımı hususunda dikkatli olunmalıdır (63).

### 2.10.7. Hepatopulmoner sendrom

HPS, portopulmoner hipertansiyonun aksine, pulmoner vazodilatasyon, anatomik şant ve difüzyon-perfüzyon anormalliği neticesinde meydana gelir. Bozulan barsak perfüzyonu, artan barsak gram negatif toksinlerinin intestinal geçirgenliğinin artışı ve tüm bunlara bağlı salınımı artan NO, CO, TNF gibi vazoaktif medyatörlerin patogenezde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca artan endotelin sistemi aktivasyonu da HPS gelişimine katkıda bulunur. HPS nin prognozu kötü olup, 2,5 yıllık izlemde mortalite %41 civarı rapor edilmiştir. Hepatopulmoner sendromlu hastalarda progresif olarak artan dispne mevcuttur. Kural olmasa da tipik bir bulgu ortodeoksidir (yatar pozisyonda nefesin rahatlayıp, ayağa kalkınca ve oturunca nefesin daralması). Bu yüzden HPS den şüphelenilen hastalardan ayakta ve

yatarken ayrı arter kan gazı alınarak değerlendirilmelidir. HPS tanısında görüntüleme olarak, kontrast ekokardiyografi ve Teknesyum-99 ile bağlanmış makroagregat albümin sintigrafisi kullanılabilmektedir. Etkin bir farmakolojik tedavi yöntemi yoktur. NO düzeyini azaltacak yaklaşımlar deneme aşamasında olup oksijenasyonda nispi bir düzelme sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. TIPS uygulamasının da faydası gösterilememiştir. Şimdilik karaciğer nakli en etkili tedavi seçeneğidir (63, 64).

### 2.10.8. Hepatoselüler kanser

Genellikle kronik karaciğer hastalığı zemininde meydana gelen, karaciğerin primer malignitesidir. HCC, özellikle alkol kullanımı, HBV, HCV, NASH zemininde sık karşılaşılmaktadır. Semptomsuz seyretme ihtimalinin yüksek olması neticesinde, genellikle geç tanı konulur. Tanı koymanın güçlüğü ise, birden çok görüntülemeye ihtiyaç duyulmasıdır. Amaç tümör boyutu 2 cm ve altındayken teşhis edebilmektir. Erken evrede yakalanan ve tedavi başlanan hastalarda, 5 yıllık sağ kalım %70 den fazladır. Semptomatik hastalar genellikle ileri evredeki hastalardır. Ele gelen kitle, sağ üst karın ağrısı ve erken doyma, karşılaşılabilecek semptomlardır. Bunun dışında hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, ishal ve dermatomiyozit, pemfigus gibi deri bulgularına sahip paraneoplastik sendromla karşılaşılabilmektedir. Hastaların yaklaşık %10-15'inde tanı anında karaciğer dışı metastazlar bulunmaktadır. Metastazlar en sık, akciğer, intraabdominal lenf bezleri, adrenal bezler ve kemiğe olmaktadır. Görüntülemelerde HCC den şüphelenilen hastalarda AFP düzeyi, tanıya en yardımcı laboratuvar testidir. Görüntülemede kontrastlı BT ve MR, kontrastlı USG ile yapılır. Lezyonun radyolojik görüntüleme özelliklerine göre, histopatoloji yapılmadan HCC tanısı konulabilmektedir (65).

Siroz tanılı bir hastada karaciğerde lezyon saptanması durumunda, lezyon boyutuna göre aşağıdaki algoritma ile karar verilir (66);

a) 1 cm altındaki lezyonlarda 3 ay arayla USG takibi yeterlidir. Yapılan kontrollerde lezyonun büyüklüğüne göre daha sonraki aşamalar uygulanır.

b) 1-2 cm arasındaki lezyonlarda, kontrastlı USG, BT ve MR istenir. En az iki tanesinde bulgular HCC lehine ise HCC tanısı konulur. Görüntüleme yöntemlerinin en az iki tanesi HCC lehine değilse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

c) 2 cm'den büyük lezyonlarda kontrast USG, BT ve MR görüntülemelerinden en az bir tanesi HCC lehine değerlendirilirse, ya da AFP değeri 200 ng/ml nin üzerinde saptanırsa HCC tanısı konur. Tanı konulamaz ise karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Siroz, kronik hcv ve hbv enfeksiyonu olan hastalarda, ailesinde HCC öyküsü bulunanlarda ve alkol kullananlarda 6 ayda bir USG ve AFP ile tarama yapılmalıdır. HCC tedavisinde tedavi yöntemleri; cerrahi rezeksiyon, perkütan alkol enjeksiyonu, radyofrekans ablasyon, transarteriyel emboliasyon, transarteriyel kemoembolizasyon olarak sıralanabilir. Alkol enjeksiyonu 3 cm'den küçük, radyofrekans ablasyonun ise 5 cm'den küçük lezyonlarda başarısı yüksektir. Kemoterapi tedavisinin HCC de başarısı sınırlıdır (66).

### 2.10.9. Sirotik kardiyomiyopati

Sirotik kardiyomiyopati, sirozlu hastalarda, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, elektrofizyolojik değişiklikler (QT uzaması), ayrıca mikroskobik ve makroskobik değişikliklerin olduğu gizli bir kalp yetmezliği tablosunun gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer transplantasyonu, TIPS, portosistemik şantlar, enfeksiyonlar, ilaçlar, kalp üzerinde bir stres kaynağı oluşturarak bu gizli gelişen kalp yetmezliği tablosuna neden olmaktadır. Çalışmalar karaciğer transplantasyonuna bağlı ölümlerin % 7-15 kadarının kalp yetmezliğine bağlı olduğunu göstermiştir (67, 68). Birçok çalışmada daha önce kalp yetmezliği tanısı olmayan hastaların bir kısmında karaciğer transplantasyonu sonrası ilk haftada klinik ve radyolojik olarak pulmoner ödem tablosu geliştiğini doğrulamıştır (69, 70). Sirotik kardiyomiyopatinin spesifik bir tedavisi yoktur. B blokerler QT uzamasında kısmen fayda gösterse de uzun vadede kardiyak fonksiyonlarda düzelme bildirilmemiştir. Karaciğer nakli sonrası da yeni gelişen akut kalp yetmezliği bazı vakalarda bildirilmiş olsa da, sirotik kardiyomiyopatinin şimdilik tek etkili tedavi

seçeneği karaciğer transplantasyonudur (68). Çeşitli çalışmalarda karaciğer transplantasyonu sonrası kardiyak fonksiyonlarda düzelme gösterilmiştir (68, 71).

### 2.10.10. Portal ven trombozu

Portal ven trombozu sıklıkla siroz zemininde gelişen, ayrıca diğer tromboza eğilim yaratan durumlarda da görülebilen portal venin trombozudur. Zaten sirotik hastalarda yüksek derecede tromboza eğilim vardır. Bu sebeple siroz tanısı olmayan hastalar dışında tromboza eğilim yaratan diğer durumların araştırılması genellikle önerilmemektedir. Tromboza eğilim yaratan durumlar için izlenecek yol, venöz tromboembolizm kılavuzlarına göre yapılmalıdır. Portal ven trombozu, portal venin gövdesinde olabileceği gibi, sağ ve sol portal ven dallarını, superior mezenterik ven ve splenik veni de içerek şekilde gelişebilmektedir. Kliniği genelde sessiz seyreder. Ateş, titreme, karın ağrısı gibi semptomlar ile hasta karşımıza gelebilmektedir. Mezenterik venin tutulduğu vakalarda oldukça mortal olabilen, barsak enfarktüsü gelişebilir. Tanı için genellikle doppler USG yeterli sonuç verebilmekle beraber, şüpheli hastalarda USG ile trombüs saptanamaması gibi durumlarda BT anjiografi çekilebilir. Portal ven trombozu akut ve kronik portal ven trombozu şeklinde iki sınıfa ayrılabilir. Genellikle 60 günden önce gelişmiş portal ven trombozu olan hastalar akut portal ven trombozu gibi değerlendirilip, tedavi yaklaşımı ona göre planlanır. Portal ven trombozu olan bir hastada ilk adım hastanın sirotik olup olmadığının belirlenmesi olmalıdır. Tedavide ilk seçenek antikoagülan kullanımıdır. Antikoagülan kullanımındaki ana amaç rekanalizasyon değil, trombüs oluşumunun sınırlandırılması, özellikle de trombüsün, mezenterik vene uzanımının engellenmesidir. Sirozlu hastalarda kronik portal ven trombozunda antikoagülan kullanımının faydasını gösteren bir çalışma yoktur. Akut portal ven trombozu olan sirozlu veya sirozu olmayan hastalarda ise antikoagülan kullanımı önerilmektedir. Tedavi süresi genellikle 6 aydır. Antikoagülan kullanımına bağlı kanama riski sirozu olan hastalarda %0-6 arasında iken sirozlu hastalarda bu risk daha yüksektir. Özellikle PLT sayısı 50000/$mm^3$ ün altındaki hastalarda kanama riski daha fazladır. Sirozlu hastalarda özofagus varis taraması için özofagogastroskopi mutlaka yapılmalıdır. Orta ve büyük özofagus varisi olan hastalarda antikoagülan kullanımı genel olarak önerilmez. Tedavi yaklaşımı genellikle LMWH ile başlayıp, doğrudan

etkili oral antikoagülan kullanımına geçilmesi şeklindedir. Mezenterik veni tutan trombozlarda, cerrahi trombektomi yapılabilir (72-75).

## 2.11. Prognozu Öngörmede Kullanılan Skorlamalar

Karaciğer sirozunun yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olması, bu hastalarda prognozu öngörmede çeşitli skorlamaların geliştirilmesine itmiştir. (76) Bahsedilen skorlamalar, karaciğer sirozunda belli bir zaman aralığında mortaliteyi öngörmek, yapılabilecek cerrahi işlemlerden hastanın görebileceği faydayı tahmin edebilmek, ayrıca karaciğer nakli için endikasyon ve öncelik sırası belirleyebilmektir (77).

### 2.11.1. Child-Pugh skoru

Child-Pugh-Turcotte olarak da bilinen, ilk kez 1964 yılında Child ve Turcotte tarafından özofagus varis kanaması geçiren hastalarda, şant cerrahisi öncesinde preoperatif risk belirlenmesi amacıyla öne sürülmüştür. Bu ilk versiyon, asit, hepatik ensefalopati, beslenme durumu, total bilirubin ve albümin değerlerinden oluşmaktaydı. Pugh ve arkadaşları beslenme durumu yerine INR değerini ekleyerek Child-Pugh skorlamasının yeni ve güncel versiyonunu geliştirdiler (76-78).

Child-pugh skorlamasına ait tablo aşağıdaki gibidir (79):

**Tablo 6. Child Pugh Skoru**

| Puan | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| Asit | Yok | Hafif | Şiddetli |
| Bilirubin(mg/dl) | <2 | 2-3 | >3 |
| Albümin(g/dl) | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| Protrombin zamanı uzama(sn) | <4 | 4-6 | >6 |
| INR | <1,7 | 1,7-2,3 | >2,3 |
| Ensefalopati | Yok | Grade 1-2 | Grade 3-4 |

Child A:5-6 puan (İyi kompanse) Child B:7-9 puan (Ciddi fonksiyonel bozukluk)
Child C:10-15 puan (Dekompanse siroz)

Child-pugh skorunun dezavantajları aşağıdaki gibi sırlanabilir (77);

1-Hepatik ensefalopati ve asit miktarının doktorun muayenesine bağlı olması

2-Asit miktarının diüretik kullanımına bağlı değişebilmesi

3-Hepatik ensefalopatinin laktuloz gibi farmakolojik ajan kullanımına göre değişebilmesi

4-INR nin karaciğer sirozunda koagülopatiyi doğru yansıtmaması

5-Albüminin akut faz reaktanı olup, örneğin sepsis gibi bir durumda azalması

#### 2.11.2. Meld Skoru

Meld skorunun açılımı; "Mayo son dönem karaciğer hastalığı modeli" şeklindedir. Başlangıçta TIPS uygulanacak hastalarda sağ kalımı öngörebilmek için tasarlanmış ve kullanılmış olup, ilerleyen süreçte, karaciğer transplantasyonu için donör bekleyen hastalarda sağ kalım ve öncelik sırası belirlemede etkin olarak kullanılmaya başlamıştır. Bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki, meld skoru sayesinde donör bekleme süresinde azalma sağlanabilmiştir (80).

Meld skoru:

0,957 x loge (Cre mg/dL) + 0,378 x loge (Bil mg/dL) + 1,120 x log e (INR) + 0,643 ya da (9,6 x Cre mg/dL) + (3,8 x Bil mg/dL) + (11.2 x INR) şeklinde hesaplanmaktadır.

Meld skorun 8 ve üzerinde ise 30-90 günlük mortalitenin yüksek olduğu kabul edilir. Ayrıca meld skoru 15 ve üzerinde olan hastalarda, karaciğer transplantasyonu önerilmektedir (79).

### 2.12. Hepatik fibrozis non-invaziv belirteçleri

#### 2.12.1. Fibrotest ve APRI skoru

183 kronik hepatit c hastası üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, APRI ve Fibrotest skorları geçici elastografi ile karşılaştırılmış, sonuçlar APRI ve Fibrotest

skorunun kronik hepatit c hastalarında fibrozisi öngörmede etkili olduğunu göstermiştir. APRI ve fibrotest hesaplama formülleri aşağıdaki gibidir (30, 54):

Fibrotest hesaplama formülü= 4.467 x log [$\alpha_2$-macroglobulin (g/L)]-1.357 x log [haptoglobin (g/L)] + 1.017 x log [$\gamma$-glutamyl transpeptidase (IU/L)] + 0.0281 x [age (in years)] + 1.737 x log [bilirubin (μmol/L)] -1.184 x [apolipoprotein A1 (g/L)] + 0.301 x sex (female= 0, male= 1) - 5.540

APRI hesaplama formülü= [AST (U/L) (hastanın değeri) / AST (U/L) (normalin üst sınırı) x100)] /trombosit sayısı (103 /μL)

### 2.12.2. LOC indeksi

94 karaciğeri sirozu tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada, LOC indeksi ve plateletcrit (PCT) özofagus varlığını öngörmede etkili bulunmuştur. LOC indeksinin formülü aşağıdaki gibidir (54):

Lok indeks: - 5.56 - (0.0089 x (trombosit sayısı (103 /μL))) + (1.26 x (AST (U/L)/ALT (U/L))) + (5.27 x (İNR))

### 2.12.3. Fib-4 skoru

Fib-4 skoru karaciğer fibrozisini öngörme skorları arasında yer alır. Yaş, AST, ALT ve trombosit sayısını içeren dört parametre ile hesaplanır. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalarında fibrozisi öngörmede BARDS, NFS ile Fib-4 ün karşılaştırıldığı bir meta-analizde Fib-4 skorunun NFS ve BARD skorlarına göre fibrozisi öngörmede daha üstün olduğunu göstermiştir. Ancak, Fib-4 skorunun ilerlemiş fibrozisi olan hastalarda kullanılabileceği, hafif fibrozisi olan hastalarda ise özgüllüğünün düşük olduğu belirlenmiştir (81).

### 2.12.4. GGT/PLT oranı

115 sağlıklı ve 126 kronik hepatit b tanılı hastanın dahil edildiği Çin merkezli bir çalışmada GGT/PLT ve APRI skorunun fibrozisi öngörmede tarama amaçlı kullanılabileceği, fakat farklı fibrozis derecelerini öngörmede yetersiz olduğunu göstermiştir (82).

### 2.12.5. FibroQ

FibroQ testi, APRI ve AST/ALT oranı kronik karaciğer hastalıklarında fibrozisi değerlendirmede önerilen üç önemli testtir. 30 kronik karaciğer hastası ve 30 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada kronik karaciğer hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla FibroQ artışı oldukça anlamlı bulunmuştur (83).

## 2.13. Trombosit İndeksleri

Trombosit indeksleri (PCT, MPV, PDW), otomatik tam kan sayımı cihazlarında ölçülen trombosit ilişkili parametreler olup, çeşitli hastalıklarda, tanısal ve prognostik öneminin olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (84).

94 siroz tanısı almış hastanın dahil edildiği bir çalışmada PLT sayısı ve PCT nin özofagus varislerini ve varis derecesini öngörmede etkili olduğu bulunmuştur (54).

Yeni siroz tanısı almış 229 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, düşük trombosit sayısının özofagus varislerini öngörmede bağımsız belirleyici olabileceği bulunmuştur (85).

## 2.14. Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer nakli, kronik karaciğer hastalığı olup nakil endikasyonu olan hastalar ve bir şekilde akut fulminan hepatit gelişen hastalarda karaciğer fonksiyonlarının yeniden kazanılması amacıyla gerçekleştirilen transplantasyon işlemidir. Hasta önceliği belirlenmesi, uygun verici, cerrahi teknik ve transplantasyon sonrası uygulanacak immünsüpresif tedavi gibi aşamaları içermektedir. Meld skorlaması Amerika'da transplantasyon önceliğini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (86).

Karaciğer sirozu olan bir hastada asit, hepatik ensefalopati, özofagus varis kanaması gibi komplikasyonlar gelişen hastalarda MELD skoru 15 ve üzeri olması durumunda karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca hepatorenal sendrom ve hızlı hepatik dekompansasyon gelişmesi durumunda hastanın nakil açısından hızlıca değerlendirilmesi gerekir (87).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; tek merkezli, retrospektif bir araştırma olarak planlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulundan 08.06.2022 tarihli ve 92 sayılı kararı ile onay alındı.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Gastroenteroloji kliniğinde, Ocak 2017- Haziran 2022'ye kadar klinik, laboratuvar ve görüntüleme testleri ile karaciğer sirozu tanısı konan ve özofagus varisleri taraması için gastrointestinal endoskopi yapılan 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Karaciğer tümörü veya diğer malign tümörü olan hastalar, portosistemik şantı olanlar, özofagus varisleri için endoskopik tedavi, gastrointestinal cerrahi uygulananlar, portal ve splenik ven trombozu olanlar, hematolojik nedenli trombositopeni ve splenomegalisi olan hastalar, trombosit sayısını etkileyecek diğer faktörleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Varis ve laboratuvar testleri için özofagogastroduodenoskopi sonuçları ve hastane veri tabanı geriye dönük olarak analiz edildi. Laboratuvar testleri, hemoglobin, toplam lökosit sayısı, trombosit sayısı (PLT), trombosit parametreleri [trombosite özgü hacim (PCT), ortalama trombosit hacmi (MPW), trombosit dağılım genişliği (PDW)], protrombin zamanı (PTZ), uluslararası normalleştirilmiş oranı (INR) ve bilirubin (total ve konjuge), albümin, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazın (AST) serum konsantrasyonlarının ölçümünü içeriyordu. Her hasta için modifiye Child-Pugh skoru hesaplandı (88). Ayrıca laboratuvar değerlerinden her hasta için AST-trombosit oranı indeksi (APRI), FIB4, FibroQ, GGT/PLT ve Lok skoru gibi non-invaziv belirteçler hesaplandı. Tüm endoskopik işlemler deneyimli bir gastroenterolog tarafından yapıldı. Varisleri sınıflandırmada, Japon Portal Hipertansiyon Araştırma Derneğinin orijinal haliyle hala yaygın olarak kullanılan 3 dereceli sınıflandırma sistemi kullanıldı: Grade 1 (küçük), düz, küçük kalibreli varisler; Grade 2 (orta), orta derecede büyümüş, lümenin üçte birinden daha azını kaplayan boncuk gibi varisler; Grade 3 (büyük), lümenin üçte birinden fazlasını kaplayan belirgin şekilde genişlemiş, nodüler veya tümör şeklinde varisler (89).

Non-invaziv skorlamalar aşağıdaki gibi hesaplanmıştır (54, 90);

APRI: [AST(U/L) (hastanın değeri) / AST (U/L) (normalin üst sınırı) x100)] /trombosit sayısı (103 /µL)

FİB-4: (Yaş x AST (U/L)) / (Trombosit sayısı (103 /µL) x √ALT (U/L))

Lok indeks: - 5.56 - (0.0089 x (trombosit sayısı (103 /µL))) + (1.26 x (AST (U/L)/ALT (U/L))) + (5.27 x (İNR))

FibroQ skoru: (10 x (Yaş) x (AST (U/L)) x (İNR)) / ((trombosit sayısı (103 /µL)) x (ALT (U/L)))

GGT/PLT oranı: GGT (IU/L) / PLT (IU/L)

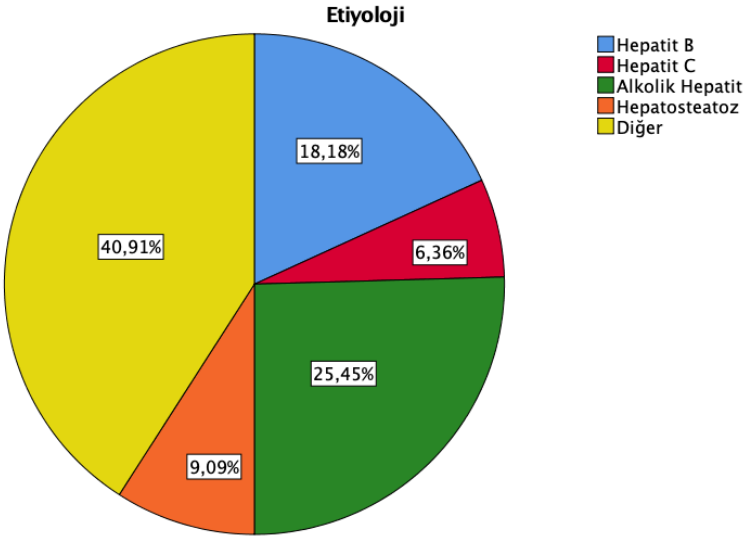
### 3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin iki grupta karşılaştırmasında Student t testi, ikiden fazla grupta karşılaştırmasında ANOVA ve LSD testleri kullanılmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupta karşılaştırmasında Kruskal Wallis ve Dunn testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Kİ-kare testi ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Değişkenlerin varis gruplarındaki kesim noktasının belirlenmesi için ROC curve analizi yapılmıştır. Varis varlığına değişkenlerin etkisi binary lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı ve MedCalc 19.7.1 versiyon paket programı kullanılmıştır. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

# 4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 110 hastanın 72'si (%65,45) erkek ve 38'i (%34,55) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 60,65±11,82 dir.

Karaciğer sirozunun nedenleri, alkolik hepatit (n=28), hepatit B (n=20), hepatosteatoz (n=10), hepatit C (n=7) ve kriptojenik siroz, biliyer siroz, otoimmün hepatit vb. diğer nedenler (n=45) olarak belirlendi (Şekil 2).




**Şekil 2. Siroz Hastalarında Etiyoloji Dağılımı**

Hastalar, gastroskopi sonucunda varis varlığına göre varisi olan (EV) grup (n=76) ve varisi olmayan (NEV) grup (n=34) olarak iki gruba ayrıldı. EV grubundaki 76 hastanın 15'inde (%19,7) grade 1, 27'sinde (%35,5) grade 2 ve 34'ünde (%44,7) grade 3 varis bulunmaktaydı.

Hastaların Child-Pugh sınıflarının dağılımı: A:45(%40,9), B: 48 (%43,6), C: 17 (%15,5) idi. Hastaların tanımlayıcı bilgileri Tablo 7'de gösterilmektedir.

**Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı bilgileri**

| | | n (%) |
|---|---|---|
| Cinsiyet | Erkek | 72 (%65,5) |
| | Kadın | 38 (%34,5) |
| Etiyoloji | Hepatit B | 20 (%18,18) |
| | Hepatit C | 7 (%6,36) |
| | Alkolik Hepatit | 28 (%25,45) |
| | Hepatosteatoz | 10 (%9,09) |
| | Diğer | 45 (%40,91) |
| Varis | Var | 76 (%69,1) |
| | Yok | 34 (%30,9) |
| Varis Grade | 1 | 15 (%19,7) |
| | 2 | 27 (%35,5) |
| | 3 | 34 (%44,7) |
| Child-Pugh sınıflaması | A | 45 (%40,9) |
| | B | 48 (%43,6) |
| | C | 17 (%15,5) |

Hastaların ortalama hemoglobin (Hb) değeri 11,7±7,6, trombosit (PLT) ortalama değeri 124,097±80,91 ve ortalama INR 1,3±0,2 olarak bulunmuştur. Hastaların diğer kan değerleri Tablo 8'de gösterilmektedir.

**Tablo 8. Hastaların laboratuvar bilgileri (n=110)**

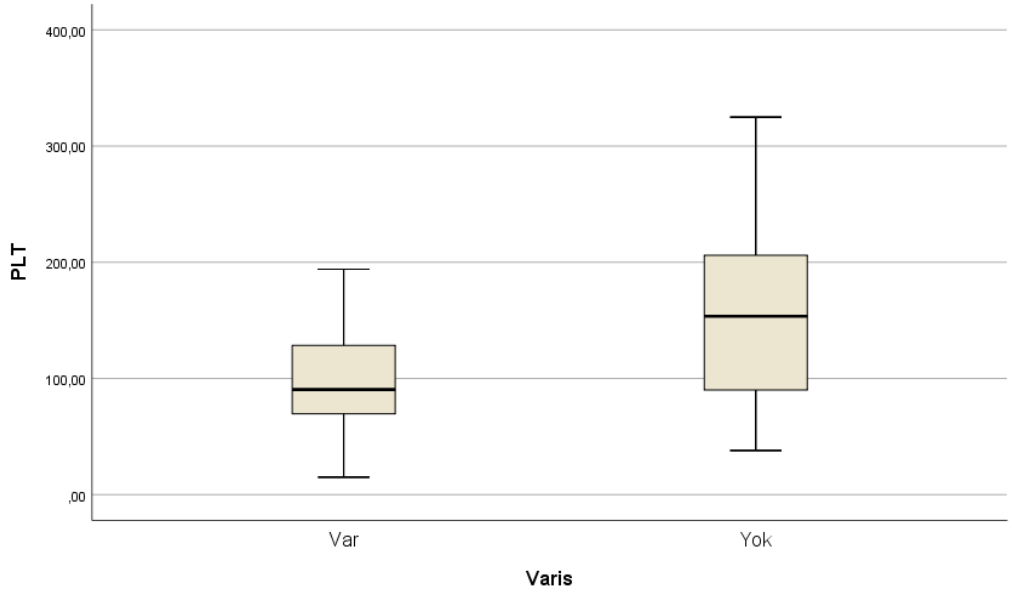
| | Ort±St.Sapma | Ortanca (Min-Max) |
|---|---|---|
| **Hemoglobin** | 11,7 ± 7,55 | 11 (5,6 -86) |
| **BUN** | 26,62 ± 20,91 | 19 (3 -110) |
| **Kreatinin** | 1 ± 0,66 | 0,8 (0,23 -5,42) |
| **Total bilirubin** | 1,89 ± 2,79 | 1,26 (0,12 -20,79) |
| **AST** | 79,37 ± 207,15 | 39,5 (12 -2066) |
| **ALT** | 46,9 ± 128,21 | 26 (5 -1291) |
| **GGT** | 113,25 ± 148,19 | 62 (7 -908) |
| **Na** | 136,59 ± 4,52 | 136,5 (122 -156) |
| **PTZ** | 14,95 ± 3,08 | 14,45 (9,1 -26,6) |
| **INR** | 1,3 ± 0,23 | 1,3 (0,9 -2,1) |
| **PLT** | 124,97 ± 80,91 | 106 (15 -506) |
| **PCT** | 2,24 ± 4,22 | 0,11 (0 -17) |
| **MPV** | 8,12 ± 4,26 | 10 (0 -14,3) |
| **PDW** | 16,58 ± 2,41 | 16,05 (12 -31,5) |
| **RDW** | 16,32 ± 3,29 | 15 (11,8 -26) |
| **Albümin** | 3,21 ± 0,7 | 3,2 (1,4 -4,6) |

Hastaların EV öngörmede kullanılan invaziv olmayan belirteçleri, APRI, FIB-4, GGT/PLT, FibroQ ve Lok indeksleri Tablo 9'te gösterilmektedir.

**Tablo 9. Özofagus varislerini belirlemede non-invaziv belirteçlerin değerleri**

| | Ort±St.Sapma | Ortanca (Min-Max) |
|---|---|---|
| **APRI** | 2,43 ± 8,07 | 1,07 (0,18 -81,98) |
| **FIB-4** | 1,25 ± 1,18 | 0,94 (0,11 -7,43) |
| **GGT/PLT** | 1,2 ± 1,89 | 0,58 (0,06 -14,8) |
| **FibroQ** | 17,35 ± 18,49 | 11,37 (1,09 -110,84) |
| **Lok** | 2,45 ± 2,26 | 2,17 (-3,47 -12,08) |

Siroz hastalarında EV grubu ve NEV grubu arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasında, EV grubunda PLT ortalaması (106,84±67,16) ve albümin değeri (3,1±0,7), NEV grubunun PLT ortalamasına (165,50±94,46) ve albümin değerine (3,5±0,7) göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, p=0,001, p=0,012) Her iki grubun PLT ortalaması karşılaştırması Şekil 3'te gösterilmektedir. Diğer kan değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 10).




**Şekil 3. Özofagus varisi olan ve olmayan siroz hastalarında PLT değerlerinin gösterimi**

**Tablo 10. Özofagus varis gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

| | Özofagus Varis | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | EV grubu (n=76) | | NEV grubu (n=34) | | |
| | Ort±St.Sapma | Medyan (%25-%75) | Ort±St.Sapma | Medyan (%25-%75) | P |
| **Hemoglobin** | 10,74 ± 2,51 | 10,75 (9,35 -12,6) | 13,85 ± 12,93 | 11,8 (10 -14) | 0,054‡ |
| **BUN** | 27,05 ± 21,14 | 19 (14,5 -29) | 25,66 ± 20,66 | 19,5 (14 -31) | 0,693‡ |
| **Kreatinin** | 1,02 ± 0,71 | 0,8 (0,7 -1,09) | 0,95 ± 0,55 | 0,83 (0,65 -0,99) | 0,803‡ |
| **Total bilirubin** | 1,68 ± 1,85 | 1,35 (0,82 -1,85) | 2,38 ± 4,2 | 1,01 (0,69 -1,57) | 0,196‡ |
| **AST** | 82,06 ± 236,39 | 42 (28,5 -60) | 73,35 ± 121,15 | 35,5 (25 -55) | 0,370‡ |
| **ALT** | 48,43 ± 145,83 | 26 (18 -39,5) | 43,47 ± 77,11 | 25 (14 -41) | 0,660‡ |
| **GGT** | 108,53 ± 138,56 | 57,5 (33 -121,5) | 123,82 ± 169,53 | 62,5 (38 -133) | 0,473‡ |
| **Na** | 136,61 ± 4,6 | 136 (134 -139) | 136,56 ± 4,4 | 137,5 (135 -139) | 0,597‡ |
| **PTZ** | 14,97 ± 3,2 | 14,3 (12,6 -17,1) | 14,9 ± 2,84 | 15,35 (12,6 -16,9) | 0,715‡ |
| **INR** | 1,31 ± 0,24 | 1,3 (1,1 -1,4) | 1,29 ± 0,21 | 1,3 (1,1 -1,44) | 0,940‡ |
| **PLT** | 106,84 ± 67,16 | 90,5 (69,5 -128,5) | 165,5 ± 94,46 | 153,5 (90 -206) | **0,001*‡** |
| **PCT** | 2,33 ± 4,41 | 0,1 (0,1 -0,2) | 2,06 ± 3,84 | 0,19 (0,1 -0,3) | 0,401‡ |
| **MPV** | 8,15 ± 4,35 | 10 (8,35 -11) | 8,03 ± 4,13 | 9,85 (8,6 -10,9) | 0,851‡ |
| **PDW** | 16,58 ± 2,29 | 16,3 (16 -17) | 16,59 ± 2,7 | 16 (16 -16,5) | 0,303‡ |
| **RDW** | 16,61 ± 3,32 | 15,7 (14 -18,8) | 15,67 ± 3,18 | 14,95 (13,7 -16,8) | 0,117‡ |
| **Albümin** | 3,09 ± 0,66 | 3,1 (2,67 -3,5) | 3,45 ± 0,73 | 3,57 (3 -3,9) | **0,012*†** |

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, †Student t testi, ‡Mann Whitney U testi

Siroz hastalarında EV grubu ve NEV grupları arasında non-invaziv belirteçlerin karşılaştırılmasında, APRI, FIB-4 ve FibroQ ortalaması EV grubunda, NEV grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, p=0,013, p=0,003, p=0,006). İki grup arasında GGT/PLT ve Lok indeksi ortalaması açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (sırasıyla, p=0,139, p=0,198) (Tablo 11).

**Tablo 11. Özofagus varis grupları arasında non-invaziv belirteçlerin karşılaştırılması**

| | **Özofagus Varis** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **EV grubu (n=76)** | | **NEV grubu (n=34)** | | |
| | Ort±st.sapma | Medyan (%25-%75) | Ort±st.sapma | Medyan (%25-%75) | P |
| **APRI** | 2,98 ± 9,63 | 1,17 (0,71 -1,98) | 1,21 ± 1,38 | 0,65 (0,34 -1,45) | **0,013*** |
| **FIB-4** | 1,45 ± 1,33 | 1,01 (0,71 -1,78) | 0,82 ± 0,54 | 0,64 (0,33 -1,1) | **0,003*** |
| **GGT/PLT** | 1,34 ± 2,12 | 0,64 (0,33 -1,24) | 0,88 ± 1,17 | 0,44 (0,25 -0,82) | 0,139 |
| **FibroQ** | 20,27 ± 20,99 | 12,55 (8,88 -22,44) | 10,81 ± 8,05 | 7,96 (4,59 -15,14) | **0,006*** |
| **Lok** | 2,64 ± 2,3 | 2,5 (1,18 -3,68) | 2,03 ± 2,14 | 1,63 (0,92 -3,25) | 0,198 |

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Mann Whitney U testi

Hastaların kan sonuçları ile özofagus varis dereceleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, çoklu karşılaştırmalarda, grade 1 özofagus varis grubu ile grade 2 ve grade 3 özofagus varis grubu arasında hemoglobin değerleri açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (sırasıyla, p=0,029, p=0,002). Özofagus varis büyüklüğü arttıkça hemoglobin ortalama değerleri düşmektedir. PLT değerleri çoklu karşılaştırmalarda, grade 2 (p=0,003) ve grade 3 (p=0,001) özofagus varisi olan hastaların PLT düzeyi grade 1 varisi olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur. INR ortalaması grade 2 özofagus varisi olanlarda, grade 1 (p=0,016) ve grade 3 (p=0,042) özofagus varisi olanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. PDW değeri, grade 2 özofagus varisi olan grupta, grade 3 varisi olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,014). Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ortalaması özofagus varis grade'i arttıkça artmaktadır. Grade 3 ile grade 1 özofagus varisi olan gruplar arasında RDW düzeyinde açısından istatistiksel olarak anlamlı

farklılık bulunmaktadır (p=0,013). PCT, grade 1 grubunda, grade 3 grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,042). Diğer laboratuvar parametreleri açısında özofagus varis grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 12).

**Tablo 12. Özofagus varis derecelerine göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

| | **Özofagus varisi** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Grade 1** | | **Grade 2** | | **Grade 3** | | |
| | Ort±st.sapma | Medyan (%25-%75) | Ort±st.sapma | Medyan (%25-%75) | Ort±st.sapma | Medyan (%25-%75) | P |
| **Hemoglobin** | 12,4 ± 2,56 | 12,5 (9,8 -14,4) | 10,69 ± 2,3 | 10,63 (9,6 -12,6) | 10,05 ± 2,38 | 10,05 (8,1 -12) | **0,009***† |
| **BUN** | 21,27 ± 14,93 | 17 (11 -25) | 31,63 ± 25,77 | 20 (15 -45) | 25,97 ± 19,07 | 19 (15 -28) | 0,379‡ |
| **Kreatinin** | 1,07 ± 1,23 | 0,73 (0,62 -0,91) | 1,09 ± 0,6 | 0,94 (0,74 -1,3) | 0,95 ± 0,45 | 0,79 (0,7 -0,96) | 0,163‡ |
| **Total bilirubin** | 1,54 ± 1,28 | 1,27 (0,66 -2,16) | 2,03 ± 2,81 | 1,3 (0,77 -2,17) | 1,46 ± 0,84 | 1,36 (0,88 -1,67) | 0,956‡ |
| **AST** | 51,75 ± 39,71 | 43 (21 -75) | 62,52 ± 57,8 | 49 (30 -63) | 110,94 ± 349,44 | 39,5 (28 -53) | 0,535‡ |
| **ALT** | 40,47 ± 25,24 | 31 (19 -68) | 31,69 ± 19,55 | 28 (18 -38) | 65,24 ± 217,28 | 23 (16 -35) | 0,329‡ |
| **GGT** | 192,33 ± 243,88 | 77 (21 -286) | 97,63 ± 100,97 | 67 (39 -105) | 80,21 ± 79,06 | 51,5 (27 -73) | 0,396‡ |
| **Na** | 137,53 ± 3,96 | 136 (134 -141) | 136,33 ± 3,93 | 137 (134 -139) | 136,41 ± 5,37 | 136 (134 -138) | 0,753‡ |
| **PTZ** | 14,04 ± 2,59 | 13 (12,5 -15) | 15,32 ± 3,43 | 14,6 (12,4 -17,9) | 15,11 ± 3,26 | 14,15 (12,8 -17,3) | 0,377‡ |
| **INR** | 1,2 ± 0,2 | 1,2 (1,1 -1,3) | 1,4 ± 0,25 | 1,4 (1,2 -1,5) | 1,28 ± 0,23 | 1,3 (1,1 -1,4) | **0,016***‡ |
| **PLT** | 157,67 ± 78,73 | 150 (108 -192) | 97,26 ± 62,74 | 76 (67 -120) | 92,03 ± 55,17 | 82 (63 -105) | **0,003***‡ |
| **PCT** | 0,82 ± 2,57 | 0,2 (0,12 -0,2) | 4,11 ± 5,52 | 0,12 (0,1 -10) | 1,57 ± 3,63 | 0,1 (0,1 -0,1) | **0,043***‡ |
| **MPV** | 9,64 ± 2,8 | 10 (9 -11) | 6,75 ± 5,31 | 9,6 (0,1 -11) | 8,62 ± 3,81 | 9,85 (9 -10) | 0,361‡ |
| **PDW** | 16,7 ± 2,33 | 16,4 (15,9 -17) | 17,23 ± 2,92 | 17 (16 -17,2) | 16,01 ± 1,48 | 16 (15,6 -16,5) | **0,048***‡ |
| **RDW** | 14,83 ± 1,61 | 15 (13,6 -16,1) | 16,49 ± 3,42 | 15 (14 -20) | 17,5 ± 3,52 | 17 (14,4 -20) | **0,043***‡ |
| **Albümin** | 3,15 ± 0,65 | 3,2 (2,45 -3,6) | 2,99 ± 0,5 | 3 (2,7 -3,37) | 3,16 ± 0,78 | 3,25 (2,6 -3,9) | 0,576† |

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, †ANOVA ve LSD testi, ‡Kruskal Wallis ve Dunn testi

FIB4, FibroQ ve Lok indeksi, özofagus varis dereceleri ile ilişkili bulunmuştur. Özofagus varis dereceleri arttıkça FIB4, FibroQ ve Lok indeksleri artmaktadır. FIB-4 değerleri, grade 1 özofagus varisli hastalarda grade 2 (p=0,001) ve grade 3 (p=0,001) özofagus varisli hastalara göre anlamlı olarak daha düşük

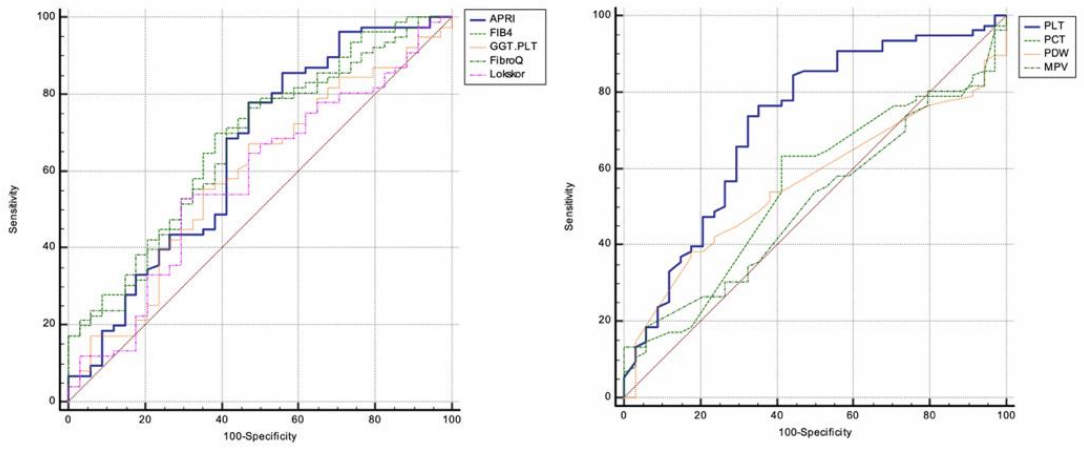
bulunmuştur. FibroQ değerleri, grade 1 özofagus varisi olanlarda, grade 2 (p=0,001) ve grade 3 (p=0,001) özofagus varisi olanlara göre anlamlı olarak daha düşüktür. Aynı şekilde Lok indeksi grade 1 özofagus varis olan grupta, grade 2 (p=0,001) ve grade 3 (p=0,014) özofagus varis olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. APRI ve GGT/PLT değerleri açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 13).

**Tablo 13. Özofagus varis derecelerine göre non-invaziv belirteç değerlerinin karşılaştırılması.**

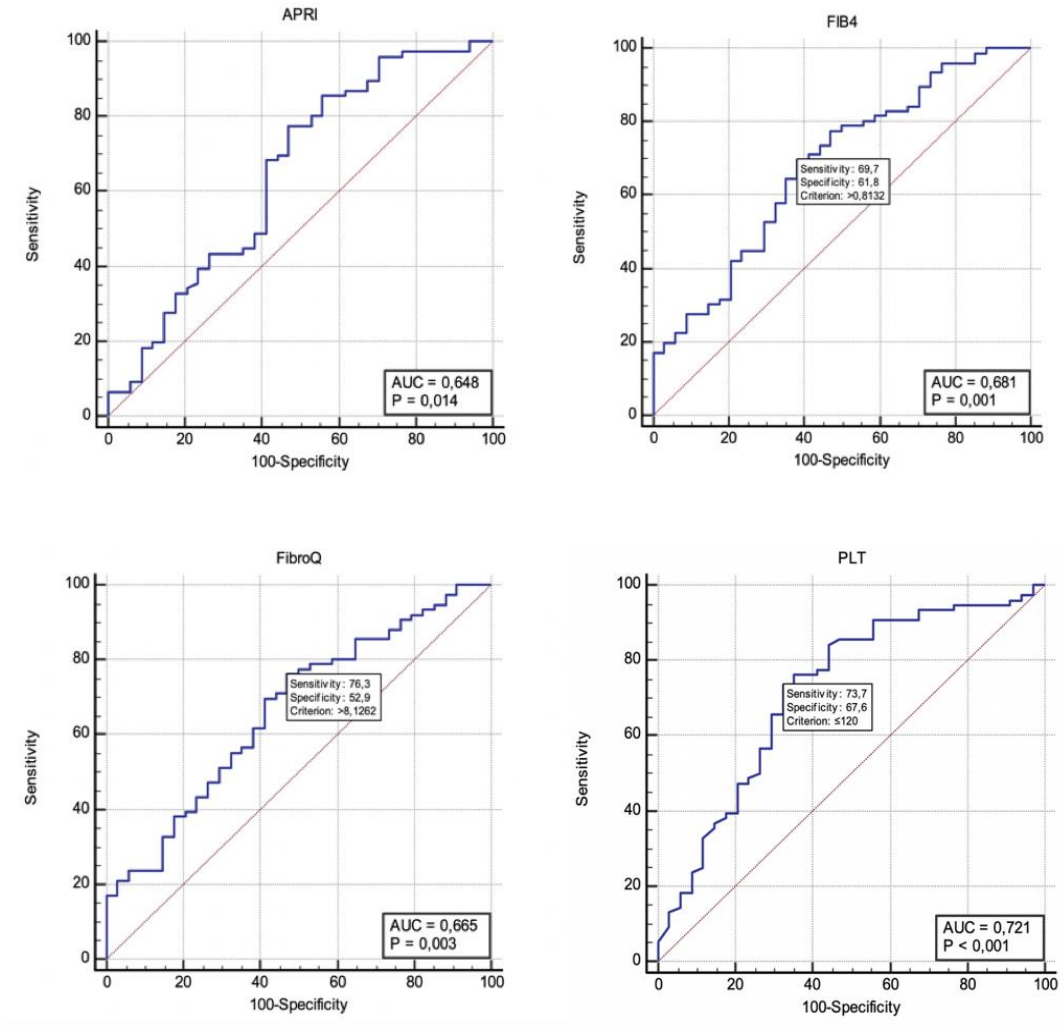
| | Özofagus varis | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | |
| | Ort±st.sapma | Medyan (%25-%75) | Ort±st.sapma | Medyan (%25-%75) | Ort±st.sapma | Medyan (%25-%75) | P |
| APRI | 1,04 ± 0,94 | 0,84 (0,34 -1,26) | 2,39 ± 3,1 | 1,25 (0,81 -2,43) | 4,3 ± 14,11 | 1,43 (0,73 -1,93) | 0,066 |
| FIB4 | 0,64 ± 0,43 | 0,43 (0,32 -1,06) | 1,65 ± 1,28 | 1,05 (0,76 -2,38) | 1,65 ± 1,51 | 1,11 (0,93 -1,78) | **0,001*** |
| GGT/PLT | 1,37 ± 1,95 | 0,74 (0,14 -1,71) | 1,62 ± 2,99 | 0,64 (0,48 -1,15) | 1,1 ± 1,21 | 0,64 (0,32 -1,22) | 0,830 |
| FibroQ | 7,8 ± 5,57 | 4,77 (3,83 -14,3) | 25,05 ± 23,78 | 14,39 (10,5 -35,24) | 21,98 ± 21,21 | 15,22 (10,24 -22,54) | **0,001*** |
| Lok | 1,13 ± 1,44 | 1,04 (-0,02 -2,39) | 3,39 ± 2,3 | 3,08 (1,41 -4,29) | 2,72 ± 2,35 | 2,49 (1,55 -3,29) | **0,003*** |

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Kruskal Wallis ve Dunn testi

Özofagus varis varlığını belirlemede PLT, trombosit parametreleri, APRI, FIB-4, GGT/PLT, FibroQ ve Lok indeksi ROC analizi ile değerlendirilmiştir. ROC sonuçları, özofagus varislerinin teşhisi için PLT, PCT, MPV, PDW değerleri AUROC değerlerinin sırasıyla 0.721, 0,549, 0,511, 0,561 olduğunu ve APRI, FIB-4, FibroQ, GGT/PLT, Lok indeksi AUROC değerlerinin sırasıyla 0.648, 0.681, 0.665, 0.588, 0.577 olduğunu gösterdi. (Şekil4). Özofagus varis varlığını belirlemede PLT, APRI, FIB-4, FibroQ'nun AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 5).




**Şekil 4. Özofagus varis teşhisinde non-invaziv belirteçlerin ve trombosit parametrelerinin ROC eğrileri**




**Şekil 5. Özofagus varis teşhisinde APRI, FIB4, FibroQ, PLT değerlerinin ROC eğrileri.**

Özofagus varislerinin teşhisi için PLT ve FIB4'ün AUROC değerleri en yüksekti ve 0.721AUROC değeri için PLT'nin sensitivitesi %73,68 ve spesifitesi %67,65, pozitif prediktif değeri %83,6 ve negatif prediktif değeri %53,5'ti (p=0.001) ve FIB4'ün 0,681AUROC değeri için sensitivitesi %69,74 ve spesifitesi %61,76, pozitif prediktif değeri %80,3 ve negatif prediktif değeri %47,7 idi (p=0.001) (Tablo 14).

**Tablo 14. Özofagus varisleri için non-invaziv belirteçlerin ve trombosit parametrelerinin tanısal performansı**

| | **Özofagus Varisleri** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **APRI** | **FIB4** | **GGT/PLT** | **FibroQ** | **Lok** | **PLT** | **PCT** | **MPV** | **PDW** |
| AUC | 0,648$^{A,B}$ | 0,681$^{A}$ | 0,588$^{A,B}$ | 0,665$^{A}$ | 0,577$^{B}$ | 0,721$^{A}$ | 0,549 | 0,511 | 0,561 |
| %95 GA | 0,551 - 0,737 | 0,585 - 0,766 | 0,491 - 0,681 | 0,569 - 0,752 | 0,479 - 0,671 | 0,627- 0,802 | 0,452- 0,644 | 0,414- 0,608 | 0,463- 0,655 |
| P | **0,014*** | **0,001*** | 0,136 | **0,003*** | 0,194 | **0,001*** | 0,391 | 0,843 | 0,264 |
| Kesim noktası | >0,66 | >0,81 | >0,44 | >8,12 | >2,45 | ≤120 | ≤0,13 | >11,6 | >16,8 |
| Sensitivite | 77,63 | 69,74 | 67,11 | 76,32 | 52,63 | 73,68 | 63,2 | 13,2 | 38,2 |
| Spesifite | 52,94 | 61,76 | 52,94 | 52,94 | 70,59 | 67,65 | 58,8 | 100,0 | 82,4 |
| PP değer | 78,7 | 80,3 | 75,8 | 77,3 | 80,0 | 83,6 | 77,42 | 100,0 | 82,86 |
| NP değer | 51,4 | 47,7 | 40,9 | 48,6 | 40,0 | 53,5 | 41,67 | 34,0 | 38,89 |

A,B birbirinden anlamlı derecede farklı

Regresyon analizinde sadece PLT, albümin ve Lok indeksinin özofagus varis oluşumunu öngörmede istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla p=0,038, p=0,013, p=0,028) (Tablo 15).

**Tablo 15. Özofagus varisini öngörmede değişkenlerin regresyon analizleri**

| Değişken | OR [%95 GA] | P |
|---|---|---|
| PLT | 0,99 [0,99 -1000] | 0,038* |
| Albümin | 0,39 [0,18 -0,82] | 0,013* |
| APRI | 1049 [0,85 -1299] | 0,660 |
| FIB4 | 2821 [0,88 -9009] | 0,080 |
| GGT.PLT | 0,97 [0,68 -1378] | 0,848 |
| Lok | 0,7 [0,52 -0,96] | 0,028* |
| Sabit | 98501 [0 -0] | 0,008* |

Özofagus varis derecesine göre non-invaziv belirteçler ile trombosit parametreleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Grade 1 özofagus varisi olan hastalarda PLT ile sadece FibroQ (r= -0,668, p=0,007), ve Lok (r= -0,736, p=0,002), arasında ve negatif yönde güçlü korelasyon vardı. Grade 2 -3 özofagus varisi olanlarda ise PLT ile APRI (r= -0,654, p=0,001), FIB-4 (r= -0,663, p=0,001), ve FibroQ (r= -0,599, p=0,001), arasında negatif yönde güçlü korelasyon, GGT/PLT (r= -0,367, p=0,004), ve Lok (r= -0,364, p=0,004), arasında negatif yönde zayıf korelasyon vardı. Aynı şekilde Grade 1 özofagus varisi olanlarda PCT ile sadece FibroQ (r= -0,634, p=0,011), ve Lok (r= -0,597, p=0,019), arasında ve negatif yönde güçlü korelasyon varken, Grade 2 -3 özofagus varisi olanlarda ise PCT ile APRI (r= -0,369, p=0,003), FIB-4 (r= -0,362, p=0,004), GGT/PLT (r= -0,304, p=0,017) ve FibroQ (r= -0,345, p=0,006) arasında negatif yönde zayıf korelasyon vardı (Tablo 16).

**Tablo 16. Özofagus varis derecesine göre non-invaziv belirteçler ile trombosit parametreleri arasındaki ilişki**

| | | Grade 1 özofagus varisi | | | | | | Grade 2-3 özofagus varisi | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | APRI | FIB4 | GGT/PLT | FibroQ | Lok | | APRI | FIB4 | GGT/PLT | FibroQ | Lok |
| PLT | r | -0,489 | -0,489 | -0,189 | -0,668* | -0,736* | | -0,654* | -0,663* | -0,367* | -0,599* | -0,364* |
| | P | 0,064 | 0,064 | 0,499 | **0,007** | **0,002** | | **0,001** | **0,001** | **0,004** | **0,001** | **0,004** |
| | N | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | | 61 | 61 | 61 | 61 | 61 |
| PCT | r | -0,392 | -0,436 | -0,044 | -0,634* | -0,597* | | -0,369* | -0,362* | -0,304* | -0,345* | -0,231 |
| | P | 0,149 | 0,104 | 0,875 | **0,011** | **0,019** | | **0,003** | **0,004** | **0,017** | **0,006** | 0,073 |
| | N | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | | 61 | 61 | 61 | 61 | 61 |
| MPV | r | 0,462 | 0,312 | 0,428 | 0,278 | 0,130 | | 0,222 | 0,105 | 0,098 | 0,095 | 0,084 |
| | P | 0,083 | 0,257 | 0,112 | 0,316 | 0,644 | | 0,086 | 0,419 | 0,452 | 0,467 | 0,521 |
| | N | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | | 61 | 61 | 61 | 61 | 61 |
| PDW | r | 0,356 | 0,493 | 0,241 | 0,496 | 0,532* | | 0,227 | 0,178 | 0,126 | 0,227 | 0,273* |
| | P | 0,193 | 0,062 | 0,387 | 0,06 | **0,041** | | 0,079 | 0,17 | 0,331 | 0,078 | **0,033** |
| | N | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | | 61 | 61 | 61 | 61 | 61 |

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı

# 5.TARTIŞMA

Özofagus varisleri ve derecelerinin tespit edilmesinde ÖGD (özofagogastroduodenoskopi) altın standart tanı yöntemi olmasına karşın invaziv olması, tıbbi ekipman, personel ve tekrarlanan muayeneler gerektirmesi nedeniyle son yıllarda özofagus varislerini öngörmek için non-invaziv muayene yöntemleri araştırılmıştır (91). Çalışmamızda özofagus varis teşhisinde trombosit parametreleri ve ilgili non-invaziv belirteçleri karşılaştırdık ve PLT ve FIB4 skoru değerlerinin özofagus varislerini öngörmede etkinliğinin diğer skorlama sistemlerinden daha yüksek olduğunu bulduk. (ROC eğrisinin altındaki alan sırasıyla 0.721 ve 0.681). Ayrıca siroz hastalarında, EV grubunda PLT ve albümin değerlerini NEV grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptadık.

Karaciğer sirozu, etyolojisi ne olursa olsun, çeşitli komplikasyonlar sonucu ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Özofagus varisleri bu komplikasyonların başında gelmektedir. Özofagus varis kanamaları, sirozlu hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Bu sebeple, özofagus varislerinin erken ve etkin bir şekilde tespit edilmesi, seçili hastalarda profilaktik tedavilerin başlanmasını ve özofagus varislerine bağlı mortalite ve morbiditelerin önüne geçilebilmesini sağlayacaktır (91). Baveno 6 konsensus raporunda, sirozlu hastalarda ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabileceğinden, ÖGD yapılmasını önermiş, fakat PLT sayısı 150000 üzerinde olan hastalarda ve transient elastografide karaciğer sertliğinin 20 kpa altında olan hastalarda ÖGD yapılmasından kaçınılmasını, yıllık PLT ve transient elastografi takibi yapılmasını vurgulamıştır (58). Ancak ÖGD'nin invaziv bir işlem olması, transient elastografinin ulaşılabilirliğindeki zorluklar ve maliyetli olması, araştırmacıları özofagus varislerini öngörmede non-invaziv belirteçlere yönelik çalışmalar yapmaya itmiştir (54, 85, 91-95). Çalışmamızda non-invaziv belirteçlerin özofagus varislerini tespit etmek amacıyla yapılan analizlerinde, APRI, FIB-4, FibroQ, GGT/PLT, Lok indeksi AUROC değerleri sırasıyla 0.648, 0.681, 0.665, 0.588, 0.577 olarak bulunmuştur. Sadece APRI, FIB-4, FibroQ'nun AUROC değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı ve FIB4 en yüksek değere sahipti. Buna karşın her üç non-invaziv belirtecin de tanısal doğruluk oranı düşük olarak bulunmuştur. Deng ve arkadaşları (91) tarafından yapılan bir meta-analizde,

özofagus varislerini öngörmede APRI ve FIB4 değerlerinin düşük ila orta tanısal doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir (AUROC değerleri sırasıyla 0.677 ve 0.775). Çalışmamızda özofagus varislerinin teşhisinde non-invaziv belirteçler arasından FIB4'ün AUROC değerleri en yüksekti ve sensitivitesi %69,74, spesifitesi %61,76, pozitif prediktif değeri %80,3 ve negatif prediktif değeri %47,7 olarak saptandı. Ishida ve arkadaşları (92), FIB4'ün sirozlu hastalarda yüksek riskli varislerin yokluğunu doğru bir şekilde tanımladığını bulmuş ve ÖGD yapılma zamanı ile ilgili FIB4 kesim noktası belirlemişlerdir. Bu çalışma sonuçlarına göre FIB-4'ü ≥2,78 olanlara ÖGD yapılması, FIB-4'ü <2.78 olanlarda indeks değer 2,78'e ulaşana kadar 6-12 ayda bir FIB-4 tayini yapılması önerilmiştir. Ancak çalışmanın sınırlaması olarak FIB4'ün yaş dahil olmak üzere dört değişken kullanması nedeniyle uygun kesim noktasının yaş grupları arasında farklılık gösterebileceği vurgulanmıştır. Çalışmamızda FIB4'ün özofagus varislerini öngörmede kesim noktası >0,81 olarak belirlenmiştir ve bu sonuç FIB4> 0,81 olan hastalarda ÖGD yapılması gerektiğini göstermektedir. Ancak bu değer Ishida ve arkadaşlarının özofagus varislerini öngörmede bildirdikleri FIB4 kesim noktasından çok düşüktü. Bunun nedenini, bu çalışmada yaş ortalamasının [69 (62,5–76)], bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasına göre [60,5 (48,8-72,5)] daha yüksek olması olarak yorumladık. Bunların sonucunda, değişkenleri arasında yaşı da kullanan FIB4'ün farklı yaş gruplarında farklı sonuçlar verebileceği görülmektedir ve özofagus varisleri öngörmede FIB4 kesim noktasının kullanılmasının güvenilir olmayacağı kanaatindeyiz. Bununla birlikte özofagus varis tespitinde non-invaziv belirteçlerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, Lok'un AUROC değerinin (0.773) en yüksek olduğu bulunmuştur (54). Çalışmamızda Lok indeksi özofagus varisini öngörmede risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ayrıca FIB4, FibroQ ve Lok indeksi, özofagus varis dereceleri ile ilişkili olarak bulunmuş, özofagus varis dereceleri arttıkça FIB4, FibroQ ve Lok indekslerinde artma gözlenmiştir.

Azalmış PLT sayısı, karaciğer sirozu olan hastaların yaygın bir belirtisidir. Siroza bağlı trombositopeninin etyolojisinde çeşitli mekanizmalar rol oynar. Ancak temel faktörün dalakta trombositlerin birikmesi ve yok edilmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Bozulmuş üretim veya hızlı bozulma nedeniyle azalmış trombopoetin seviyeleri de trombositopeniye katkıda bulunabilir (96, 97).

Çalışmamızda, EV'leri olan hastalar, olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük PLT sayısına sahipti. Ayrıca siroz hastalarımızda, özofagus varis derecesi arttıkça PLT sayısında azalma olduğu gözlenmiştir. Çin merkezli bir çalışmada düşük PLT sayısı, özofagus varis varlığı ile ilişkili bulunmuş ve varis derecesi ilerledikçe PLT sayısının azaldığı gösterilmiştir (54). Hindistan'da, yeni tanı almış siroz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük PLT sayısı özofagus varis varlığıyla ilişkili bulunmuş, ayrıca düşük PLT sayısı ile büyük özofagus varisleri (grade 2-3) arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (98). Rockey ve arkadaşlarının (99), acil servise akut üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran ve etyolojisi bilinmeyen, 2233 hasta üzerinde yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada, düşük PLT sayısının, özofagus varisleri öngörmede etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda özofagus varis varlığını belirlemede PLT ve PCT, MPW, PDW değerlerini ROC analizi ile değerlendirdik. ROC sonuçları, özofagus varislerinin teşhisi için PLT, PCT, MPV, PDW değerleri AUROC değerlerinin sırasıyla 0.721, 0,549, 0,511, 0,561 olduğunu göstermiştir. PLT değerlerinin özofagus varislerini öngörmede AUROC değeri trombosit parametreleri ve non-invaziv belirteçler ile karşılaştırıldığında en yüksekti ve sensitivitesi %73,68 ve spesifitesi %67,65, pozitif prediktif değeri %83,6 ve negatif prediktif değeri %53,5 idi. Baveno 6 konsensus raporuna göre sirozlu hastalarda ÖGD yapılması önerilen PLT sayısı <150000 $mm^3$ olarak bildirilmiştir (58). Bizim çalışmamızda özofagus varisleri öngören PLT kesim noktası <120000 $mm^3$ olarak belirlenmiştir. Cherian ve arkadaşları (85) çalışmalarında, özofagus varislerinin varlığı ve büyük dereceli özofagus varislerinin belirlenmesinde düşük PLT sayısının, Child-Pugh sınıf B/C ve dalak çapı ile birlikte bağımsız risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada düşük trombosit sayısı, palpe edilebilen dalak, dalak boyutu >13,8 mm, portal ven >13 mm, splenik ven >11,5 mm olmasının büyük özofagus varisleri için bağımsız öngörücüler olduğu gösterilmiştir (95). Bizim çalışmamızda da Lok skor ile birlikte PLT, ve albümin özofagus varislerini öngörmede risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Birincisi, bu çalışma retrospektif, tek merkezli, gözlemsel bir çalışmaydı ve hasta sayımız nispeten azdı. İkincisi, üçüncü

basamak bir sevk merkezi olan hastanemizde hasta popülasyonumuz daha çok Grade 2 ve 3 özofagus varisi olan ilerlemiş karaciğer hastalığına sahip hastaları içeriyordu.

# 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki, özofagus varislerini öngörmede PLT orta tanısal doğruluk oranına, APRI, FIB-4, FibroQ düşük tanısal doğruluk oranına sahiptir. Özofagus varislerini öngörmede PLT kesim noktasını <120000 $mm^3$ olarak belirledik. Buna karşın diğer çalışmaların aksine FIB4'ün, değişkenleri arasında yaşı da kullanması nedeniyle yaş grupları arasında farklılık gösterebileceği ve özofagus varisleri öngörmede FIB4 kesim noktasının kullanılmasının güvenilir olmayacağı kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmamızda PLT, albümin ve Lok skor özofagus varislerini öngörmede risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, endoskopi özofagus varislerinin tanısında hala altın standarttır, ancak non-invaziv belirteçlerin kullanımı endoskopiyi, özofagus varis şüpheli hastalarla sınırlamak için yararlı olabilir. Özofagus varislerini öngörmede non-invaziv belirteçlerin güvenli kullanımlarının belirlenmesi için daha geniş bir örneklem üzerinde ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Ünal B, Kutlutürk K, Pişkin T, Otan E, Aydın C, Yılmaz S. Özofagus varis kanamalarına güncel yaklaşımlar. Journal of Turgut Ozal Medical Center. 2015;22(1):56-65.

2. LaBrecque D, Khan A, Sarin S, Le Mair A. Esophageal varices. World Gastroenterol Organ Glob Guidel. 2014;2014:1-14.

3. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. The Lancet. 2008;371(9615):838-51.

4. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiologies-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=siroz&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

5. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2011;25(2):281-90.

6. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. Current medical research and opinion. 2015;31(5):925-37.

7. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. The Lancet. 2014;383(9930):1749-61.

8. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. Journal of hepatology. 2018;69(3):718-35.

9. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? Jama. 2012;307(8):832-42.

10. Shashidhar KN. Bonacini cirrhosis discriminant parameters score [Available from: https://www.researchgate.net/figure/Bonacini-cirrhosis-discriminant-parameters-score_tbl3_320239308.

11. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay K. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. American journal of gastroenterology. 1997;92(8):1302-4.

12. Çelik F, Hicran B. Liver Cirrhosis and symptom management. International refeered journal of nursing researches. 2017(10):215-45.

13. Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis? Journal of clinical gastroenterology. 1986;8(6):669-72.

14. Baskol M, Ozbakir O, Coskun R, Baskol G, Saraymen R, Yucesoy M. The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients. Journal of clinical gastroenterology. 2004;38(6):524-9.

15. Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013;11(11):1385-91.

16. Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, et al. L-carnitine reduces muscle cramps in patients with cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(8):1540-3.

17. Samant H, Kothadia JP. Spider angioma. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020.

18. Khasnis A, Gokula R. Spider nevus. Journal of postgraduate medicine. 2002;48(4):307.

19. Giambelluca D, Caruana G, Cannella R, Picone D, Midiri M. The "caput medusae" sign in portal hypertension. Abdominal Radiology. 2018;43(9):2535-6.

20. Kuş S, Ergun T. Palmar Eritem. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 2007;41(2):39-46.

21. Cavanaugh J, Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia and cirrhosis of the liver. Archives of internal medicine. 1990;150(3):563-5.

22. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2007;36(2):497-519.

23. Braunstein G, Anawalt B. Epidemiology, pathophysiology, and causes of gynecomastia 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathophysiology-and-causes-of-gynecomastia?search=gynecomastia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4.

24. Van den Velde S, Nevens F, van Steenberghe D, Quirynen M. GC–MS analysis of breath odor compounds in liver patients. Journal of Chromatography B. 2008;875(2):344-8.

25. Uyanıkoğlu A. Siroz. Güncel Gastroenteroloji. 2020;24(2):63-80.

26. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Özet Kitabı. Boyacıoğlu S, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017.

27. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? Journal of hepatology. 2009;50(1):17-35.

28. Aubé C. Imaging modalities for the diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2015;39(1):38-44.

29. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2005;41(1):48-54.

30. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128(2):343-50.

31. Kayaaltı Ö, Aksebzeci BH, Asyalı MH, Karahan Öİ, Deniz K, Öztürk M, editors. Texture analysis of liver cirrhosis. 2010 15th National Biomedical Engineering Meeting; 2010: IEEE.

32. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(3):440-51. e6.

33. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis?search=siroz&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

34. Fiel MI. Histologic scoring systems for chronic liver disease 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-

disease?search=fibrozis%20skoru&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

35. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981;1(5):431-5.

36. Lefkowitch JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. Archives of medical research. 2007;38(6):634-43.

37. Sarin SK, Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. Clinics in liver disease. 2006;10(3):627-51.

38. Bosch J, Garcia-Pagán J, Feu F, Pizcueta M. Portal hypertension. Hepatobiliary diseases. 1992:429-63.

39. Subramanyam B, Balthazar E, Madamba M, Raghavendra B, Horii S, Lefleur R. Sonography of portosystemic venous collaterals in portal hypertension. Radiology. 1983;146(1):161-6.

40. Bayraktar Y. Siroz dışı portal hipertansiyon: etiyoloji ve tedavi. 2006.

41. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. Hepatology international. 2018;12(1):1-10.

42. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. JHEP Reports. 2021;3(4):100316.

43. Rahimi RS, Rockey DC. Complications of cirrhosis. Current opinion in gastroenterology. 2012;28(3):223-9.

44. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. American family physician. 2006;74(5):767-76.

45. Özdemir S. Spontan bakteriyel peritonit. Bakırköy tıp dergisi. 2012;8(1):1-5.

46. Sheer TA, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Digestive diseases. 2005;23(1):39-46.

47. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis in adults: Treatment and prophylaxis 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-bacterial-peritonitis-in-adults-treatment-and-prophylaxis?search=siroz&topicRef=1263&source=see_link.

48. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. Gastroenterology & hepatology. 2011;7(4):222.

49. Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. New England Journal of Medicine. 2016;375(17):1660-70.

50. Devrajani BR, Shah SZA, Devrajani T, Kumar D. Precipitating factors of hepatic encephalopathy at a tertiary care hospital Jamshoro, Hyderabad. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2009;59(10):683.

51. Maqsood S, Saleem A, Iqbal A, Butt JA. Precipitating factors of hepatic encephalopathy: experience at Pakistan Institute of Medical Sciences Islamabad. Journal of Ayub Medical College Abbottabad. 2006;18(4):57-61.

52. Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. Medical Clinics of North America. 2008;92(4):795-812.

53. Dişibeyaz S. Hepatik Ensefalopati. Güncel Gastroenteroloji. 2002;6(1):9-19.

54. Liu H, Chen P, Jiang B, Li F, Han T. The value of platelet parameters and related scoring system in predicting esophageal varices and collateral veins in patients with liver cirrhosis. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2021;35(3):e23694.

55. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. Canadian Journal of Gastroenterology. 2011;25(3):147-55.

56. Chong C-F. Esophageal rupture due to Sengstaken-Blakemore tube misplacement. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2005;11(41):6563.

57. Bauer JJ, Kreel I, Kark AE. The use of the Sengstaken-Blakemore tube for immediate control of bleeding esophageal varices. Annals of Surgery. 1974;179(3):273.

58. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of hepatology. 2015;63(3):743-52.

59. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019;14(5):774-81.

60. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. The Lancet. 2003;362(9398):1819-27.

61. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2006;1(5):1066-79.

62. Kalkan İH, Öztaş E, Oğuz D. Güncel Bilgilerimiz Doğrultusunda Hepatorenal Sendrom (HRS). Güncel Gastroenteroloji. 2008;12(1):51-8.

63. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. The Lancet. 2004;363(9419):1461-8.

64. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. Clinics in liver disease. 2014;18(2):407-20.

65. Schwartz JM, Carithers LR, Sirlin CB. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hepatocellular-carcinoma?search=hepatosell%C3%BCler%20kanser&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

66. Taş S. Hepatosellüler Karsinom Tanı ve

Tedavisi. Güncel Gastroenteroloji. 2010;14(3):145-8.

67. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. Journal of hepatology. 2010;53(1):179-90.

68. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007;2(1):1-8.

69. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. Transplantation. 1996;61(8):1180-8.

70. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: cirrhotic cardiomyopathy. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology. 2006;3(6):329-37.

71. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, Gónzalez A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. Journal of hepatology. 2005;42(1):68-74.

72. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2010;31(3):366-74.

73. Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. The American journal of medicine. 2010;123(2):111-9.

74. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. Journal of clinical and experimental hepatology. 2015;5(1):22-40.

75. Sanyal JA. Acute portal vein thrombosis in adults: Clinical manifestations, diagnosis, and management 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-portal-vein-thrombosis-in-adults-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=portal%20ven%20trombozu&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

76. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Medicine. 2016;95(8).

77. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. Journal of hepatology. 2005;42(1):S100-S7.

78. Tsoris A, Marlar CA. Use of the Child Pugh score in liver disease. 2019.

79. Sapmaz F, Kalkan İH, Güliter S. Karaciğer Hastalıklarında Preoperatif Değerlendirme. Güncel Gastroenteroloji. 2013;17(3):239-46.

80. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology. 2007;45(3):797-805.

81. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis study. Hepatology Research. 2016;46(9):862-70.

82. Qi X, JieHai F, WeiMin C. Diagnostic value of AST/PLT and GGT/PLT for hepatic fibrosis. 临床肝胆病杂志. 2007;23(5):364-6.

83. Shilpa A, Krishnaswamy D, Indumati V, Vijay V, Shanthala D. Study of fibro Q test, AAR & APRI indices as markers of fibrosis in chronic liver. 2017.

84. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. Biochemia medica. 2016;26(2):178-93.

85. Cherian JV, Deepak N, Ponnusamy RP, Somasundaram A, Jayanthi V. Non-invasive predictors of esophageal varices. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2011;17(1):64.

86. Kasapoğlu B, Yalçın KS, Türkay C. Canlı Donörden Karaciğer

Transplantasyonu. Güncel Gastroenteroloji. 2010;14(2):96-102.

87. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study

of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology. 2014;59(3):1144-65.

88. Child CG. Surgery and portal hypertension. The liver and portal hypertension. 1964:50-2.

89. Idezuki Y. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (1991). World journal of surgery. 1995;19(3):420-2.

90. Zeng X, Xu C, He D, Li M, Zhang H, Wu Q, et al. Performance of several simple, noninvasive models for assessing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Croatian Medical Journal. 2015;56(3):272-9.

91. 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).

92. Ishida K, Namisaki T, Murata K, Fujimoto Y, Takeda S, Enomoto M, et al. Accuracy of fibrosis-4 index in identification of patients with cirrhosis who could potentially avoid variceal screening endoscopy. Journal of clinical medicine. 2020;9(11):3510.

93. Mandal AK, Subedi P, Paudel MS, Thapa S, Kafle P, Gayam V, et al. Prediction of Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index with Size of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis. Journal of Nepal Health Research Council. 2019;17(1):38-41.

94. Milovanovic Alempijevic T, Stojkovic Lalosevic M, Dumic I, Jocic N, Pavlovic Markovic A, Dragasevic S, et al. Diagnostic accuracy of platelet count and platelet indices in noninvasive assessment of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease patients. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2017;2017.

95. Sarangapani A, Shanmugam C, Kalyanasundaram M, Rangachari B, Thangavelu P, Subbarayan JK. Noninvasive prediction of large esophageal varices in chronic liver disease patients. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2010;16(1):38.

96. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. Liver International. 2017;37(6):778-93.

97. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. Journal of hepatology. 2008;48(6):1000-7.

98. Sharma SK, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. Journal of gastroenterology and hepatology. 2007;22(11):1909-15.

99. Rockey DC, Elliott A, Lyles T. Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. Journal of Investigative Medicine. 2016;64(3):745-51.