

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HASTANEYE YATAN KARACİĞER SİROZLU
HASTALARDA MORTALİTE NEDENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar OLT

SAKARYA-2013

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HASTANEYE YATAN KARACİĞER SİROZLU
HASTALARDA MORTALİTE NEDENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar OLT

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa İhsan USLAN

SAKARYA-2013

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bana yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocalarım Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Mustafa İhsan USLAN ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ali TAMER'e, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, değerli hocalarım Sayın Doç. Dr.Hakan Cinemre'ye, Sayın Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e, Sayın Prof. Dr. Oğuz Karabay'a, ve Sayın Yar.Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler'e, birlikte uyum içinde çalıştığımız, tecrübeleriyle ve bilgileriyle bize yardımcı olan değerli tüm uzman hekimlere ve tüm asistan arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Karaciğer sirozu, değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşması ile karakterize kronik, diffüz, ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır ve kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olarak düşünülebilir. Karaciğer sirozuna bağlı gelişen komplikasyonlar sirozda hastaneye yatış nedenlerinin çoğunluğunu oluşturur ve sıklıkla mortalite ile ilişkili durumlardır. Bu çalışmada hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalarda mortalite nedenlerini ve mortalite ile ilişkili durumları araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 18 yaş üstü ve karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulguları ile karaciğer sirozu tanısı konan ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji servisine yatan 84 hasta alındı. Hastane kayıtlarından ulaşılarak incelenen hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, MELD ve Child skorları, yatış nedeni, siroz etiyojisi, asit ve varis derecelerini, hepatoselüler karsinom varlığı, hepatorenal sendrom varlığı, hastanın kaçınıcı kez yattığı, yoğun bakıma yatış öyküsü, girişimsel bir müdahalede bulunulup bulunulmadığı, ek hastalıkları, hastanın taburcu veya exitus olduğu, biyokimyasal ve mikrobiyolojik laboratuvar değerleri incelendi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mortalite üzerine etkili olan faktörler çoklu logistik regresyon analizi ile belirlendi.

BULGULAR: Çalışmamızda hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalarda mortalite oranı %34,5, en sık mortalite nedenleri sırasıyla kanama ve hepatik ensefalopati, en sık etiyojistik nedenler ise sırasıyla HBV ve HCV enfeksiyonu olarak saptandı. Çalışmamızda mortalite ile ilişkili olan faktörler Child skoru (OR 2,140; %95 GA: 1,507-3,038) ve potasyum düzeyleri (OR 2,182; %95 GA: 1,189-4,006) idi.

SONUÇ: Hastaneye kanama ve ensefalopati nedeniyle yatan siroz hastalarında mortalite oranları yüksektir. Varis kanamasına etkin ve erken müdahale, yoğun bakım takibi; hepatik ensefalopatide ise yine etkin tedavi ve başta enfeksiyon olmak üzere kolaylaştırıcı etkenlerin ortaya çıkarılması prognozu iyileştirmeye yönelik alınabilecek önlemlerdir. Asit nedeniyle yatan siroz hastalarında ise mortalite oranları düşük gözükmektedir. Asitli hastalarda ayaktan takiplerin daha sık aralıklarla, hastaların tuz diyetine ve diüretiklere uyumunun sağlanması ile diüretik dozlarının etkin şekilde ayarlanması, bu hastalarda hastaneye yatış oranlarını azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Sirozu, Mortalite, Prognoz, Child Pugh skoru, Meld skoru

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Cirrhosis of the liver is a chronic, diffuse, progressive inflammation of the liver characterized by loss of liver parenchyma tissue, connective tissue growth and formation of regeneration caused by various reasons, and it can be considered as the final phase of chronic liver diseases. The complications developed in line with the cirrhosis of the liver are the major reasons for hospitalization due to cirrhosis, and they are often associated with mortality. In this study, we aimed to investigate the causes of mortality in hospitalized patients with liver cirrhosis and the conditions associated with mortality.

MATERIAL AND METHOD: 84 patients over the age 18, hospitalized in Sakarya University Faculty of Medicine Gastroenterology department, due to liver cirrhosis diagnosed by liver biopsy and/or clinical and laboratory findings, were included in the study. Patient's age, gender, MELD and Child scores, reasons for hospitalization, the etiology of cirrhosis, the presence of hepatocellular carcinoma, the presence of hepatorenal syndrome, number of previous hospitalizations, history of hospitalization in intensive care, whether experienced an invasive intervention or not, comorbidities, degree of acid and varicose veins, whether the patient is discharged or exitus, the biochemical and microbiological laboratory values were investigated by accessing patient files in the hospital records. Student t-test and Mann-Whitney U test was used to compare the continuous variables. Mortality related factors were determined with multiple logistic regression analysis.

RESULTS: In our study, the mortality ratio of hospitalized patients with liver cirrhosis was 34.5%; hemorrhage and hepatic encephalopathy were the most common causes of mortality; HBV and HCV infection were the most common etiological factors respectively. Mortality related parameters were Child Pugh score (OR 2,140; %95 GA: 1,507-3,038) and serum potassium level (OR 2,182; %95 GA: 1,189-4,006).

CONCLUSION: Mortality rate is high in hospitalized patients due to variceal bleeding and hepatic encephalopathy. Active and early intervention for variceal bleeding, intensive care; and again effective treatment of hepatic encephalopathy, and uncovering the facilitating factors such as infection in particular are among the measures that can be taken to improve the prognosis. It is observed that the cirrhotic patients who hospitalized due to ascites have lower mortality rates. Outpatient follow-up in patients with ascites, patients' compliance with the provision of salt diet and diuretics, and setting the doses of diuretics effectively may decrease the rate of hospitalization in these patients.

Key words: Liver cirrhosis, Mortality, Prognosis, Child Pugh score, Meld score

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Siroz.....	4
2.1.1.Tanım.....	4
2.1.2.Epidemiyoloji.....	4
2.1.3.Sınıflandırma.....	6
2.1.4.Patogenez ve Patoloji.....	8
2.1.5.Klinik.....	10
2.1.6.Laboratuvar,Görüntüleme ve Biyopsi.....	15
2.1.7. Tanı.....	19
2.1.8. Prognoz.....	20
2.1.9. Komplikasyonlar.....	24
2.1.9.1.Varis Kanamaları.....	25
2.1.9.2.Asit.....	26
2.1.9.3.Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP).....	29
2.1.9.4.Hepatik Ensefalopati.....	30

2.1.9.5. Hepatoselüler Karsinom (HCC).....	32
2.1.9.6. Hepatorenal Sendrom (HRS)	32
2.1.9.7. Hepatopulmoner sendrom.....	34
2.1.9.8. Hematolojik komplikasyonlar.....	35
2.1.9.9. Enfeksiyonlar.....	35
2.1.9.10. Sirotik kardiyomiyopati.....	36
2.1.9.11. Siroz Tedavi.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

- MELD:** Models of End Stage Liver Disease
HBV: Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HCC: Hepatoselüler Karsinom
HRS: Hepatorenal Sendrom
HPS: Hepatopulmoner Sendrom
HE: Hepatik Ensefalopati
ALT: Alanin Transaminaz
AST: Aspartat Transaminaz
ALP: Alkalem Fosfataz
GGT: Gamma Glutamil Transferaz
SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit
PBS: Primer Bilyer Siroz
AFP: Alfa Feto Protein
USG: Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MR: Magnetik Rezonans Görüntüleme
ERCP: Endoskopik Retrograd kolanjiopankreatikografi
ANA: Anti Nükleer Antikor
ASMA: Anti Düz Kas Antikoru
ANTI LKM-1: Anti Liver Kidney Mikrozomal Tip 1 Antikoru
SAAG: Serum Asit albumin Gradienti
WBC: Beyaz Kan Hücreleri (Lökositler)
HB: Hemoglobin
PLT: Platelet sayısı
RES: Retikuloendotelyal Sistem
DM: Diyabetes Mellitus
INR: Uluslararası Normalizasyon Oranı
NASH: Nonalkolik steatohepatit

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

TABLO 1: Türkiye’de yıllara göre siroz nedenleri

TABLO 2: Türkiye’de yıllara göre siroza neden olan viral etkenler

TABLO 3: MELD skoru

TABLO 4: Modifiye "Child-Pugh" skorlaması

TABLO 5: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

TABLO 6: Serum albumin ve asit albumin farkına göre ayırıcı tanı

TABLO 7: Asit etiyojisi

TABLO 8: Asit sıvısındaki analizlerin tanı değeri

TABLO 9: HRS tanı kriterleri

TABLO 10: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların demografik ve klinik verileri

TABLO 11: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların hastalığın Şiddeti ile ilişkili skor, laboratuvar ve klinik verileri

TABLO 12: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların demografik ve klinik verilerinin gruplar arasında karşılaştırılması

TABLO 13: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların hastalığın Şiddeti ile ilişkili skor, laboratuvar ve klinik verilerinin gruplar arasında karşılaştırılması

TABLO 14: Hastane mortalitesi ile ilişkili faktörlerin çoklu regresyon analizi

TABLO 15: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların rutin laboratuvar bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması

TABLO 16: Kanama nedeniyle hastaneye yatırılan karaciğer sirozlu hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

TABLO 17: Asit nedeniyle hastaneye yatırılan karaciğer sirozlu hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

TABLO 18: Ensefalopati nedeniyle hastaneye yatırılan karaciğer sirozlu hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

ŞEKİL 1: Sirotik karaciğer ile sağlıklı karaciğer

ŞEKİL 2: Özefagial varisler

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşması ile karakterize kronik, diffüz, ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır ve kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olarak düşünülebilir. Kronik karaciğer hastalığının son aşaması olan bu dönemde etyolojiye bağlı özel problemler geri plana geçerken sirozun kendisine ait klinik problemler ön plana çıkar ve bu süreç etyolojiden bağımsız olarak benzer şekilde ilerler. Karaciğer sirozuna giden zamansal süreç ise etiyolojiye göre farklılık gösterir.

Klinik olarak karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden siroz hemen hemen tüm sistemlerde anormalliklere sebep olabilir. Bazı hastalarda karaciğer sirozu asemptomatik seyredip kendisini dekompanasyon bulgusu ile açığa çıkarır. Dekompanasyon bulguları ; asit, varis kanaması, ikter ve hepatik ensefalopatidir ve herhangi birisinin varlığı dekompanasyon karaciğer sirozu tanımını doğurmak için yeterlidir. En sık karşılaşılan dekompanasyon bulgusu asittir.

Karaciğer sirozunun sık olarak karşılaşılan komplikasyonları özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, spontan asit enfeksiyonu, sirotik kardiyak disfonksiyon, hematolojik komplikasyonlar ve hepatosellüler karsinomadır ve bu komplikasyonlar karaciğer sirozuna bağlı hastaneye yatış nedenlerini oluşturur.

Sirotik hastalarda hastalığın şiddetini prognozunu ve sağ kalımı belirlemede günümüzde Child Pugh ve MELD (model of end stage liver disease) skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Child Pugh skoru karaciğer rezervini belirlemede yıllarca güvenilir bir yöntem olarak kullanılmakla birlikte özofagus varis kanaması ve renal fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği ve ensefalopati gibi subjektif kriterler içermesi sorun oluşturmaktadır.

MELD skoru 2002 yılından beri kullanılan matematiksel bir modeldir ve başlangıçta transjuguler intrahepatik portosistemik şant yapılan olgularda prognozu belirlemede kullanılmıştır ve renal fonksiyonların da skorlamada yer alması üstünlük oluşturmakla birlikte Child Pugh skorunda olduğu gibi varis kanaması skorlamaya dahil edilmemiştir, bununla birlikte portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamasında prognozda en önemli parametre bilirubin değeri olduğundan MELD skorunun burada kullanımı güvenilir gözükmemektedir (1). MELD skorunun asitli olguları değerlendirmede yetersiz olduğu ifade edilmekle beraber düşük MELD skoru olanlarda şiddetli asit varlığının mortaliteye etkisi düşüktür.

Hepatik ensefalopati özellikle şiddetli olduğunda mortaliteye etkisi belirgindir ve MELD skoru burada yetersizdir (2). MELD prognoz ile ilgili çok değerli olmasına rağmen %15-20 olgunun yaşam süresini belirlemede yetersiz kalmaktadır (1). Ancak son yıllarda düşük sodyum değerinin prognozla ilişkili olduğu ve sodyumu da içine alan bir skorlamanın daha güvenilir olacağı ileri sürülmektedir (3).

Özellikle MELD skorlama sistemi son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde en etkin yöntem olan karaciğer transplantasyonu planlanan hastalarda daha sık kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen pek çok parametrenin birarada değerlendirilmesi önerilmektedir ve tüm dünyada ideal bir yöntem bulma arayışı devam etmektedir (1,4).

Yapılan bir çalışmada hastaneye yatan karaciğer sirozlu olgularda 3 aylık mortalite ile MELD skoru arasındaki ilişki şu şekilde yorumlanmış; MELD skoru <9 olduğunda mortalite %1.9, skor 10-19 arasında olduğunda mortalite %6, skor 20-29 arasında olduğunda mortalite %19.6, skor 30-39 arasında olduğunda mortalite %52.6 ve skor>40 olduğunda mortalite %71.3 olarak saptanmış (5).

MELD skoruna yaş ve serum Na değerinin eklenmesi ile integrated MELD (iMELD) skoru elde edilir, MELD skorundan daha güçlü prognostik bir parametre olduğunu saptayan bazı çalışmalar vardır (6).

Karaciğer sirozu sıklıkla hepatik ensefalopati, asit, özofagus varis kanaması ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlarından dolayı yüksek morbidite ve mortalite ile

birliktedir ve dekompanseasyon geliştiğinde beklenen yaşam süresi azalır (7,8,10).

Literatürde karaciğer sirozlu hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olan özefagus varis kanamasında mortalite oranı hastalığın şiddetine göre (Child Pugh A, B, C) %15-20 arasında değişmektedir (11). Son iki dekatta özefagus varis kanamasına bağlı mortalite etkili ve güncel tedavilerle %40'tan %15-20 değerlerine gerilemiştir (12). Spontan bakteriyel peritonit olgularında mortalite oranı daha yüksek olmasına rağmen varis kanamasının daha sık görölmesinden dolayı karaciğer sirozlu hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedeni özefagus varis kanamasıdır.

Yapılan bir çalışmada karaciğer sirozunda 5 yıllık mortalite oranı %62 bulunmuştur, yüksek yaş, erkek cinsiyet, tanı anında komplikasyon varlığı, kriptojenik ve alkol etiyolojisi yüksek mortalite ile ilişkili görölmüştür (13). Mortalite ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalarda mortalite oranı %35, en sık mortalite nedenleri enfeksiyon ve kanama ve en sık etiyolojik nedenler HBV ve HCV enfeksiyonu olarak saptanmıştır (9).

Karaciğer sirozunda seyir ve prognozla ilgili bilinenlere rağmen bölgesel farklılıklar ve yerel imkanlara bağlı olarak değişkenlik görülebilir. Biz bu çalışmamızda 2010-2012 tarihleri arasında karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulguları ile karaciğer sirozu tanısı konan ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Gastroenteroloji servisine yatan karaciğer sirozlu hastalarda retrospektif olarak mortalite nedenlerini ve mortalite ile ilişkili durumları araştırmayı amaçladık.

2 - GENEL BİLGİLER

2.1- KARACİĞER SİROZU

2.1.1- Tanım

Karaciğer sirozu, değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşması ile karakterize kronik, diffüz, ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır ve kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olarak düşünülebilir. Sirozun temel unsurları fibroz doku artışı ve rejenerasyon nodulleridir. Sadece bağ dokusu artışı (konjenital hepatik nekroz) sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. Klinikte hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulgularıyla seyreden öldürücü bir hastalıktır.

ŞEKİL-1: Sirotik karaciğer ile sağlıklı karaciğer



2.1.2- Epidemiyoloji

Günümüzde birçok ülkede karaciğer sirozu ile ilişkili epidemiyolojik veriye yönelik

bilgi yetersizliği söz konusudur. Hepatoselüler kanserlerin önemli bir kısmı karaciğer sirozu zemininde gelişir ve önemli mortalite nedenlerindedir. Amerika’da her yıl 35000 ölüm karaciğer sirozu nedeniyle oluşmaktadır ve en sık dokuzuncu ölüm nedenidir (14). Dünya sağlık örgütünün mortalite veri tabanı kullanılarak 41 ülkede siroz ilişkili mortalite hızı 1980-2002 yıllarını kapsayan periyotta incelendiğinde şu sonuçlar görülmüştür: 1980’lerin başlarında yaş ile standardize edilmiş en yüksek insidans hızları Meksika, Şili, Fransa, İtalya, Portekiz, Avusturya, Macaristan ve Romanya’da olup, yaklaşık 55/100000 erkek ve 14/100000 kadın şeklinde olduğu belirtilmiştir. Dünya çapında sirozdan ölümler 1970’lerden itibaren azalmaya başlamıştır. Güney Avrupada 2000’li yıllarda bu düşüş açıkça gözlenir olmuştur. Doğu Avrupada ise 1990’ların ortalarında en yüksek değerlere ulaşmış ve sonrasında tekrar düşüşe geçmiştir. İngiltere’de ise artışlar bu tarihte yüksekliğini korumuştur.

Dünyadaki düşüş eğiliminden alkol tüketiminin azalması ile hepatit B ve C virus enfeksiyonlarının azalmasına bağlanmıştır. İngiltere ile Orta ve Batı Avrupadaki siroz insidansındaki yükselişten de artan alkol tüketimi sorumlu tutulmuştur.

Sirozlu hastaların 10 yılda %34-66’sı ölmekte, özellikle alkolik sirozlularda prognoz çok daha kötü olmaktadır (15).

Amerika’da en sık siroz nedenleri 2009 yılı için şöyle sıralanmıştır: hepatit C (%26), alkolik karaciğer hastalığı (%21), hepatit C + alkolik karaciğer hastalığı (%15), kriptojenik nedenler (%18), Hepatit B (HDV’li ve HDV’siz) %15 ve diğer nedenler (%5).

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen etiyoloji alkol iken gelişmekte olan ülkelerde ise viral etkenlerdir (16). Türkiye’de yıllara göre siroz nedenleri ve siroza neden olan viral etkenler Tablo 1 ve Tablo 2 de sunulmuştur (17,18).

Tablo 1: Türkiye’de yıllara göre siroz nedenleri

	1983-89(%)	1990-93(%)	1994-97(%)	1998-01(%)
Viral	42.9	56.7	59.5	55.1
Alkol	8.9	12.6	10.9	12.4
Diğer	48.2	30.7	29.6	32.5

Tablo 2: Türkiye’de yıllara göre siroza neden olan viral etkenler

	1990-93(%)	1994-97(%)
Hepatit B	56.5	42.6
Hepatit C	25.2	34.5
Hepatit D	14.6	15.7
Hepatit B+C	3.7	1.2
Alkol+ Viral	0	6

Aşırı alkol tüketimi ile karaciğer sirozu arasındaki ilişki yapılan bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir (19). Türkiye’de 2000 yılında yapılmış Ulusal Sağlık Yükü-Maliyet Etkililik çalışmasına göre toplumda alkol kullanımının önlenmesi ile toplumun %29’u siroz hastalığından korunabilecektir (20).

Bayan K ve arkadaşlarının Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde yakın geçmişte siroz olgularını taradıkları çalışmada 505 hasta değerlendirilmiş ve bu grupta hastane içi mortalite hızı %13.2 bulunmuştur. Aynı çalışmada siroz olgularında ortalama yaş 50 olduğu rapor edilmiştir. Etyolojik dağılıma bakıldığında en sık neden %72.9 ile hepatit B olarak saptanmış ve kriptojenik siroz için bu oran %11 olarak saptanmıştı (21). Diğer bir Güneydoğu Anadolu çalışması da siroz etiyojisinde Hepatit B baskınlığını desteklemiştir (22). Batı Anadolu’da yapılan diğer çalışmalarda da en sık siroz etkeni olarak Hepatit B virüsü bildirilmiştir (23,24).

2.1.3- Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

2.1.3.1- Morfolojik Sınıflama

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; makronodüler, mikronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip

olarak tanımlanır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:

1- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çap 5 cm ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

2-Mikronodüler siroz: Bir cm den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

3-Mikstnodüler siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir

2.1.3.2- Fonksiyonel Sınıflama

1-Aktif: ALT,AST ve bilirubin değerlerinin yüksek olması ile tanımlanır

2-İnaktif: ALT,AST ve bilirubin değerlerinin normal olması ile tanımlanır

2.1.3.3- Klinik Evreye Göre Sınıflama

1-Kompanse siroz

2-Dekompanse siroz

2.1.3.4- Etyolojik Sınıflama

1-Kronik hepatitler: Viral hepatitler ve otoimmün hepatitler.

2-Alkol

3-Kalıtsal ve Metabolik hastalıklar:

Hemokromatoz, Wilson hastalığı , alfa-1 antitripsin eksikliği, tip 4 glikojenez, galaktozemi, konjenital tirozinoz, herediter fruktoz intoleransı, non-alkolik steatohepatit, kistik fibrozis, porfiriler, A hipervitaminozu ve intestinal by-pass.

4-Biliyer patolojiler: primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve sekonder biliyer siroz

5-Hepatik venöz akım obstrüksiyonu: Venooklusif hastalık ve Budd-Chiari sendromu

6-İlaçlar ve toksinler (metotrexat,metildopa,isoniazit)

7-Non-alkolik hepatosteatoz

8-Kalp yetmezliği

9-İntestinal by-pass cerrahisi: jejunoileal by-pass ve gastroplastisi.

10-Olası nedenler:

Malnutrisyon, infeksiyon, yenidoğan sifilizi, tüberküloz (Tbc), brusella ve sarkoidoz.

11-Kriptojenik siroz: Etyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur.

2.1.4- Patogenez ve Patoloji

Karaciğerin nekroza yanıtı sınırlıdır. Hepatik lobüllerin kollaps, yaygın fibröz septaların oluşumu, karaciğer hücrelerindeki nodüler dönüşüm en önemli yanıtlardır. Etyoloji ne olursa olsun sonuç hemen hemen her zaman aynıdır. Zon-1'deki interface hepatit, portal-portal fibröz köprülere neden olurken, zon-3'deki nekroz santral- portal köprüleşmeye ve fibroza yol açar. Hücre ölümü, hepatik yapıyı (architecture) bozan nodüllerin oluşumuyla sürer ve siroz gelişir.

Portal-santral köprüleşme yerinde sinüzoidler rejenere nodülün etrafında bulunmayı sürdürürler. Portal akım nodüllere ulaşamaz ve nodül merkezinde (zon 3) vasküler yetmezlik oluşur. Anormal bağ doku matriksi, Disse aralığına yerleşir ve karaciğer hücreleri arasındaki metabolik değişimi engeller. Nekrotik karaciğer hücreleri ve proliferen olan duktuslar etrafında yeni fibroblastlar oluşur. Zon 1'de ve lobül içinde aselüler kalıcı septa oluştuğça, süreç reversibl halden irreversible hale geçer. Stellat hücreleri, sitokinler, proteinazlar ve proteinaz inhibitörleri fibrogenizde önemli rol oynarlar. Bağ dokusu üretiminin artması ve yıkımının azalması sonucu düşük dansiteli bazal membranın yerini yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu alır.

Normalde karaciğer, Tip 4 (nonfibriler) kollajeni, glikoproteinleri (fibronektin ve laminin de içeren) ve proteoglikanlar (heparan sülfat) içeren bir bağ dokusu matriksine sahiptir. Bunlar, Disse aralığındaki düşük dansiteli bazal membran oluştururlar. Hepatik hasardan sonra fibril oluşturan kollajen (Tip 1, 3), hücresel fibronektin, hyalüronik asit ve diğer matriks proteoglikanlar ile glikokonjugatlar içeren 3-8 kat artmış yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu oluşur. Hepatosit mikrovillüsleri ve endotel hücre

fenestrasyonları kaybolur. Böylece karaciğer hücreleri ile kan dolaşım arasındaki madde alışverişini engelleyen sinüzoidal kapillarizasyon oluşur.

Hepatik stellat hücreler (ito hücresi veya perisit veya liposit) fibrogenezdeki ana hücrelerdir ve Disse aralığına yerleşirler. Bu hücreler hepatosit, endotel hücreleri ve sinir lifleri arasındaki iletişimi sağlarlar. Komşu hücrelerde hasar olunca ortama salınan sitokinler stellat hücreleri aktive eder. Endotel hücreleri, kupffer hücreleri ve yine plateletlerden transforming growth factor beta1 (TGF- 1), hepatositlerden lipid peroksitler ve plateletlerden platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF) salınan başlıca medyatörlerdir.

Aktivasyon parakrin bir etki iken, aktivasyonun devamı stellat hücrelerden salınan faktörlerle oluşan otokrin bir olaydır. Aktif stellat hücre bir dizi hücre içi değişikliğe uğrayarak sitokinler, kemotaktik faktörler, ekstraselüler matriksi yıkan enzimler salgılar. Stellat hücre proliferasyonu için en güçlü uyaran PDGF dir. Stellat hücreler; TGF-1, interlökin 1 (IL 1), tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar. İntersitisyel matriksin artması stellat hücre aktivasyonunu daha da arttırır.

Hepatik fibrogenezin temeli matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliktir. Matriks yıkım; metaloproteinazlar (MMP), MMP-doku inhibitörleri (TIMMP) ve dönüştürücü enzimler (MT-1MM ve stromelizin) arasındaki dengeye bağlıdır. Hepatik hasarda net sonuç, normal bazal membran kollajen yıkımındaki artış ve intersitisyel kollajen yıkımındaki azalmadır. Aktive stellat hücreler (miyofibroblastlar) kontraksiyon özelliklerine sahiptirler. Endotelin 1 (ET 1), arjinin, vazopressin ve adrenomedullin stellat hücrelerde kontraksiyon oluşturarak sinüzoidal kan akımını kontrol edebilir. Nitrik oksid (NO) düzeyindeki azalma stellat hücrelerdeki kontraksiyona zemin hazırlar. Sonuç, sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozdan şiddetli fibroze ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir. PHT reversibl kısım (stellat hücre kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur (25).

Karaciğer, dominant olarak da Kupffer hücreleri TNF, IL 1 ve IL 6 gibi

proinflamatuvar sitokinleri üretir. Karaciğer sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvar geçirgenliği ve kupffer hücre (normalde endotoksinin detoksifikasyon ve atılım amacıyla hepatosit içine alınmasında görev alır) baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF, IL 1 ve INF yağ asidi üretimini arttırarak yağlı karaciğere neden olur (26). IL 6, IL 1 ve TNF hepatic akut faz reaktanları (CRP, amiloid A, haptoglobin, kompleman B ve 1-antitripsin) oluşumunu uyarır (27).

Hepatosit büyüme faktörü, olgun hepatositlerdeki DNA üretiminin en güçlü uyarandır. Hasardan sonraki rejenerasyonu uyarır. Sadece karaciğer hücrelerinde değil, diğer dokularda ve tümörlerde de üretilmektedir . Birçok madde üzerinde çalışma olmasına rağmen fibrozu gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbiri fibrozun derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır.

2.1.5- Klinik

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur. Siroz oluşuktan sonra, geç safhalarda biyolojisi ne olursa olsun herhangi bir sirozu birbirinden ayırmak klinik ve histolojik olarak zordur. Ancak alkol alımı hikayesi, karaciğer büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etyolojiyi telkin eder. Karaciğerin küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü viral bir sebebi düşündürür.

2.1.5.1- Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans (erkeklerde), killarda azalma ve dağılımında bozukluk, memelerde büyüme (erkek), menstrasyon değişiklikleri (kadın) ve ödem görülebilir (28). Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özefagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser,

vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliaya bağlı olabilir.

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir . Ancak tanı değeri azdır çünkü pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkar. Tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın ilerlemesi ile halsizliğin ve güçsüzlüğün şiddeti artar.

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan (ister hepatoselüler, isterse biliyer obstrüksiyon olsun) olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tad ve koku bozukluklarında iştahsızlığı arttırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa iştahsızlık ve kilo kaybı tam olarak değerlendirilemeyebilir.

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

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz adale kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetrik özelliktedir. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir.

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

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

inanılmaktadır.

Ateş: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 oranında sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyon (SBP vb.) söz konusudur.

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

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

2.1.5.2- Fizik Bulgular

En sık rastlanılanlar şunlardır: Dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adele atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur.

Asit: Asit periton boşluğundaki sıvı birikimini tanımlamak için kullanılır. Asit az miktarda olduğunda asemptomatiktir. İlk belirtiler genellikle kilo alma veya karında gaz gibi farklı nedenlere bağlanır ve önemsenmez, büyük miktardaki asit ise karında gerginlik veya dolgunluk hissi şeklinde ifade edilir. Asitin fizik muayene bulguları miktarıyla ilişkilidir. 2003 yılında düzenlenmiş olan uluslararası uzlaşma toplantısında asitin miktarı ile ilgili olarak aşağıdaki tanımlamalar yapılmıştır (29).

Grade 1: Fizik muayenede saptanmayan ancak ultrasonografi ile saptanabilen miktarda asit mevcudiyeti

Grade 2: Karında simetrik şişlik olarak fark edilebilen miktarda asit mevcudiyeti

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan miktarda asit mevcudiyeti

Splenomegali: Özellikle non-alkolik etiyojide sık rastanan ve portal hipertansiyonun yol açtığı basınç artışından kaynaklanan konjesyon sonucu splenomegali saptanabilir (30).

Caput medusa: Portal hipertansiyona ikincil gelişen umblikustan ışınsal tarzda yayılım gösteren ve sistemik venlerle birleşen paraumblikal venlerde genişleme ile karakterize damarsal patolojidir ve umblikal venlerin basınç etkisiyle açılması sonucu gelişir.

Cruveilhier-Baumgarten üfürümü: En iyi epigastriumda işitilen ve portal hipertansiyona bağlı venöz kollateral akım nedeniyle gelişen üfürümdür ve valsalva manevrasıyla şiddeti artar.

Fetor hepaticus: Metil merkaptandan kaynaklanan ve hastanın nefesinde hissedilen kokudur ve fare ölüsü veya çürümüş meyva kokusuna benzetilir.

Sarılık: Karaciğer sirozlu hastalarda ortaya çıkan sarılık hepatoselüler yetersizliğe işaret eder ve kötü prognoz ile karakterizedir.

Asteriksis (flapping tremor): Dorsofleksiyondaki elin bırakılınca düşüp tekrar aynı pozisyona gelmesidir. Kuşların kanat çırpması şeklinde de tarif edilir. Hepatik prekomaya özgü olmayıp, ileri kalp yetmezliği, solunum yetmezliği ve böbrek yetmezliğinde de görülebilir.

Spider anjiom: En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller,kollar, parmaklar, toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar, bir örümceğin bacaklarına benzer

görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler (31).

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

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

Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati: Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklanma vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle primer bilier sirozda (PBS), pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir. Hipertrofik osteoartropati uzun kemiklerin ağırlı kronik proliferatif periostit tablosu olup, clubbing gibi karaciğer sirozunda görülebilen non-spesifik bir patolojidir (32).

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasiyada kalınlaşma ve kasılma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlularda yaklaşık %33 oranında görülür.

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçan ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur (31).

Pigmentasyon ve vitiligo: PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda hemokromatoz ve porfria kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir.

Pigmentasyonun aksine PBS'li olgularda vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo, diffüz pigmentasyondan daha sıktır.

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme, areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir.

Testiküler atrofi: Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulgularıyla birlikte. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir.

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

Glukoz intolerans : Sirozlu hastaların %80'inde glukoz intoleransı vardır, ama bunların %15-30'u gerçek diyabettir ve HCV etyolojili sirozda daha sıktır (33).

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

Glomerülonefrit: Siroz HCV hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (35).

2.1.6- Laboratuvar, Görüntüleme ve Biyopsi

Sirozlu hastaların %75'inde anemi görülür. Anemi, zaman zaman ortaya çıkan çesitli tipte kanamalara, hemolize ve çesitli tipte besin eksikliğine bağlı (folat, B12) olarak hipokrom mikrositer veya makrositer tipte olabilir.

Ancak çoğunlukla, kronik hastalık anemilerinde görülen normokrom normositer tiptedir. Bu hastalarda eritropoetin seviyesinde azalma gözlenebilir. Eritropoetin seviyesindeki azalmanın nedeni, kronik inflamasyonun kemik iliğine etkisi ve ileri karaciğer hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artma olabilir. Portal hipertansiyona bağlı oluşan sekonder hipersplenizm nedeniyle lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. Ayrıca hipersplenizm mevcut anemiyi artırır.

Trombositopeni dalak büyüklüğü ile paralellik göstermeyebilir. Çünkü karaciğerde sentez edilen ve trombositler için büyüme faktörü olan trombopoetin'in yetersiz yapımına bağlı eksikliği rol oynar. Bunlarda kemik iligi normoblastiktir, nadir olarak makroblastik olabilir. Trombosit sayısı 130000 seviyesinin altında ise sirozun varlığı için gösterge olabilir. Alkolik sirozlarda, alkol tarafından eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ve folat eksikliği nedeniyle, makrositer tipte anemi görülebilir. Protrombin zamanı ve protrombin aktivitesi karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren önemli testlerdir. FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler.

Hepatosellüler yetmezlik nedeniyle sentezleri azalan bu proteinlerin laboratuvar göstergesi, protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde düşmedir. Protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde düşme hepatosellüler yetmezlik ile orantılıdır. K vitamini verildikten sonra protrombin zamanının normal değerlere dönmemesi, karaciğerdeki hasarın var olduğunun bir göstergesidir. Hastalığın evresine, etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Biluribin, AST, ALT, ALP ve GGT normal veya yükselmiş olabilir.

Biluribin düzeyi primer ve sekonder biliyer sirozda oldukça yüksektir. Bu etyolojilerin dışında şayet biluribin yüksek tespit edilirse sirozun aktif olduğunu gösterir. Sarılıklı olgularda, özellikle konjuge biluribin olmak üzere, total bilirubin 2-8mg arasında artar. Daha yüksek bilirubin değerlerine ender rastlanır.

AST ve ALT düzeyleri olguların bir bölümünde normaldir. AST ve ALT aktif sirozda yüksektir. Ancak bu artış nadiren 300 IU'den fazladır. Serum alkalin fosfataz düzeyi çoğu olguda normaldir. Bazı hastalarda hafif yükselmeler görülür. Ancak genelde normalin iki katını aşmaz.

GGT özellikle, alkolik sirozlularda yüksektir. Sirozdaki biyokimyasal değişikliklerden en önemlisi, karaciğerdeki sentez fonksiyonunu gösteren, serum albumin düzeyinde düşme ve karaciğerde RES'de yapılan gama globulin düzeyindeki artıştır. Normalde yaklaşık 1 olan albumin / globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde albümin düşük, gama globulin yüksek bulunur.

Elektroforezde gama globulinlerdeki artış, kronik karaciğer hastalığı ve siroz için önemli bir bulgudur. Alkolik ve kriptojenik sirozlarda, genelde immun globulinler artar. Primer biliyer sirozda ise IgM'deki artış çok belirgindir. Dekompanse siroz hastalarında elektrolitlerden serum Na, K ve Cl düzeyleri ölçülmelidir.

Hiponatremi, hipokalemi ve böbrek yetmezliği sirozda gözlenen renal hemodinamik değişiklikler ve sodyum, su homeostazındaki değişikliklerin sık komplikasyonlarıdır. Bu denge özellikle diüretik kullananlarda ve hepatik koma ihtimalinde önemlidir. Hiponatremi asitli karaciğer sirozlu hastalarda sık görülür ve sebebi serbest su atılımındaki kusurdur ve primer olarak artmış ADH sorumlu tutulur. Karaciğer sirozunu çok ileri aşamalarında ciddi hiponatremi görülebilir (36).

Viral hepatit serolojik markırlardan etyolojide rol oynaması muhtemel viral etkeni tanımak amacı ile hepatit B, C ve delta virusuna ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Özel hastalarda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır. Alfa- fetoprotein sirozda hafif artabilir. Ancak devamlı bir artış olması, hepatosellüler kanser gelişimi yönünden hekimi uyarmalıdır.

Sirozun nadir görülen etyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için serum bakır, serüloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferin saturasyonu, AMA, ANA, Anti-SMA, Anti- LKM l'e bakılmalıdır. Nadiren alfa-1 antitripsin ve anti-karaciğer-böbrek mikrozomal antikoları belirlenmelidir. Son zamanlarda serum hyaluronate seviyesinin ölçülmesi ile sirozun varlığının %90m üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (25).

Görüntüleme Yöntemleri:

Ultrasonografi:

Ucuz ve non-invaziv olması nedeniyle ilk tercih edilecek olan tetkiktir. Ancak bu yöntem tek başına siroz tanısını kesin olarak koydurmaz. Ancak aşağıdaki bulguların varlığı, siroz tanısını destekler:

1. Karaciğerin hipertrofisi ya da atrofisi.
2. Karaciğerde rejenerasyon nodüllerinin tanınması, sol lopta büyüme, kaudat lop hipertrofisi.
3. Karaciğer kapsül yüzeyinin düzensizliği ve karaciğer ile diyafram arasındaki mesafenin artması.
4. Karaciğer içi hepatik ve portal ven dallarının düzensizliği ve periferik ince ven dallarının görülmemesi.
5. Vena portanın belirgin genişlemesi, göbek veninin görülmesi ve koroner venlerin genişlemesi.
6. Splenik venin genişlemesi ve splenomegali.
7. Asitin varlığı.

Bilgisayarlı tomografi, sintigrafi ve MR görüntüleme:

Bu tetkiklerin karaciğer sirozu tanısında yeri önemli değildir. Ancak USG'de saptanamayan veya tanımlanamayan patoloji ve lezyonlarda yardımcı olabilir.

Standart USG ve BT görüntülemesi varislerin belirlenmesinde duyarsız yöntemlerdir. Fakat Doppler USG ile portal ven trombozu veya hepatofugal akım gösterilebilir.

^{99m}Tc-sülfür kolloid sintigrafisi karaciğer boyutu ve kan akımının noninvaziv bir değerlendirme yöntemidir. Karaciğerde heterojen bir alım olması, dalak ve kemik iliğindeki alım artışı kolloid kayması olarak adlandırılır ve sirozun bir göstergesidir. Fakat tanı koydurucu bir bulgu değildir.

MR görüntüleme ve anjiyografi portal hipertansiyon, Budd-Chiari sendromunun hepatik ven trombozu, portal ven trombozunu içeren primer vasküler nedenlerin dışlanmasına yardımcı olabilir. Sekonder biliyer sirozdan şüphelenilen hastalara ERCP yapılmalıdır.

Özefagogastroduodenoskopi:

Üst sindirim sistemi endoskopik incelemelerinde, özefagus ve midedeki varisler tanınabilir. Hipertansif gastropatinin değerlendirilmesinde kullanılır. Gastrointestinal kanamalı, sirozlularda kanama nedeninin araştırılmasında yararlıdır.

Karaciğer biyopsisi:

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

2.1.7- Tanı

Anamnez fizik muayene ve biyoşimik testlerle karaciğer sirozu tanısı tipik vakalarda oldukça kolaydır. Portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetersizlik belirtileri ve bulgularının birkaçının bir arada bulunması ile tanı desteklenir. Tanıdan şüphe edildiğinde kesinleştirmek amacı ile karaciğer ponksiyon biyopsisi veya laparoskopiden yararlanılır. Karaciğer ponksiyon biyopsisi asemptomatik ve kompanse karaciğer sirozu tanısında büyük önem taşır. Dekompanse siroz, periton tüberkülozu, peritoneal karsinomatöz, konstrüktif perikardit ve Budd Chiari sendromu ile ayırıcı tanıyı gerektirir. Asit ponksiyonu özellikle portal hipertansif asit nitelikleri ile ilk iki hastalıktan ayırıcı tanı kolay olabilir. Konstriktif perikardit ve Budd Chiari sendromunda asit portal hipertansif asit özellikleri taşımaya rağmen yüksek proteinli oluşu, klinik biyoşimik ve diğer tanı yöntemleri (hepatik ven kateterizasyonu ve ekokardiyografi) ile ayırıcı tanı kolaylıkla yapılabilir.

Karaciğer biyopsisi tanıda altın standart olmasına rağmen hastaların önemli bir kısmında kanama diyatezinin meydana çıkardığı problemler nedeniyle tanı klinik ve

laboratuvar verilere dayanılarak konulmaktadır. Biyopsi yapılacak karaciğer sirozlu hastanın trombosit sayısı ve PTZ normal olmasına rağmen kanama zamanı uzun olabilir.

Karaciğer sirozunda biyopsi yerine geçebilecek serum belirteçlerine dair önemli gelişmeler sağlanmıştır. Serum Hyalüronik asit çalışmasında siroz için negative prediktif değer %99, pozitif prediktif değer %30 bulunmuştur. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum Hyalüronik asit >154 ng/ml değeri siroz tanısında %100 spesifite, %90 negative prediktif değer ve %100 pozitif prediktif değer sonuçları ortaya konmuştur (37).

2.1.8- Prognoz

Etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulgular, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 civarındadır.

Sirozlu hastaların 10 yılda %34-66'sı ölmekte, özellikle alkolik sirozlularda prognoz çok daha kötü olmaktadır (15). Kompanse sirozlu hastaların dekompanse oranı yıllık %10 civarındadır (38).

Dam Fialla A ve arkadaşlarının karaciğer sirozunda mortaliteyi incelediği bir çalışmada 5 yıllık mortalite oranı %62, yüksek yaş, erkek cinsiyet, tanı anında komplikasyon varlığı, kriptojenik ve alkol etiyojisi yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (13). Alsultan MA ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalarda mortalite oranı %35, en sık mortalite nedenleri enfeksiyon ve kanama ve en sık etiyojistik nedenler hbv ve hcv enfeksiyonu olarak saptanmıştır (9).

Bayan ve arkadaşlarının Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yakın geçmişte siroz olgularını taradıkları çalışmada 505 hasta değerlendirilmiş ve bu grupta hastane içi mortalite hızı %13.2 bulunmuştur (21).

Literatürde hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalarda spontan bakteriyel peritonit

%20-40 gibi yüksek mortalite ile ilişkilidir ve MELD skorunun prognozla güçlü bir ilişkisi vardır (6). MELD skoruna yaş ve serum Na değerinin eklenmesi ile integrated MELD (iMELD) skoru elde edilir, MELD skorundan daha güçlü prognostik bir parametre olduğunu saptayan bazı çalışmalar vardır (6). Literatürde karaciğer sirozlu hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olan özofagus varis kanamasında mortalite oranı hastalığın şiddetine göre (Child Pugh A, B, C) %15-20 arasında değişmektedir (11).

Son iki dekada özofagus varis kanamasına bağlı mortalite etkili ve güncel tedavilerle %40'tan %15-20 değerlerine gerilemiştir (12). Spontan bakteriyel peritonit olgularında mortalite oranı daha yüksek olmasına rağmen varis kanamasının daha sık görülmesinden dolayı karaciğer sirozlu hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedeni özofagus varis kanamasıdır.

Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child Pugh sınıflamasıdır (Tablo 4). Child Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child Pugh A, 7-9 ise Child Pugh B ve 10 -15 arasında ise Child Pugh C olarak yorumlanır. 1 yıllık yaşam süresi sırasıyla Child Pugh A'da %100, Child Pugh B'de %80, Child Pugh C'de %45 olarak bulunmuştur ve Child Pugh evresi arttıkça komplikasyon gelişme riski de doğru orantılı olarak artmaktadır.

Child Pugh sınıflaması nakil hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasına rağmen listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır (30). Bu nedenle birkaç parametrenin değerlerinin logaritmik transformasyonu ile oluşan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru kullanılmaktadır. MELD skoru; hastanın INR, bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir (Tablo 3).

Tablo 3: MELD skoru

MELD skoru: $9.57 \times \log (\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log (\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 6.43$ formülü ile hesaplanmaktadır

MELD skoru 2002 yılından beri kullanılan matematiksel bir modeldir ve başlangıçta transjuguler intrahepatik portosistemik şant yapılan olgularda prognozu belirlemede kullanılmıştır ve renal fonksiyonların da skorlamada yer alması üstünlük oluşturmakla birlikte Child Pugh skorunda olduğu gibi varis kanaması skorlamaya dahil edilmemiştir bununla birlikte portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamasında prognozda en önemli parametre bilirubin değeri olduğundan MELD skorunun burada kullanımı güvenilir gözükmemektedir (1). MELD skorunun asitli olguları değerlendirmede yetersiz olduğu ifade edilmekle beraber düşük MELD skoru olanlarda şiddetli asit varlığının mortaliteye etkisi nadirdir.

Tablo 4: Modifiye "Child Pugh-Pugh" skorlaması

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Gradel-II Grade III-IV	2
		3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dL)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(g/dL)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	<2.8	3
INR	<1.7	1
	1.7-2.3	2
	>2.3	3

Child Pugh A= 5-6 puan; Child Pugh B= 7-9 puan; Child Pugh C=10-15 puan

Karaciğer nakli, dekompanse karaciğer sirozuna sahip hastalar için tek kesin tedavi olmasına rağmen, karaciğer nakli için sırada bekleyen hasta sayısı potansiyel karaciğer donörlerinin sayısının çok üstündedir. Bunun sonucu olarak, bekleme listesindeyken veya zamanla hastalığın ilerlemesinden dolayı listeden çıkarıldığı için ölen hasta sayısının artmasından dolayı MELD modelini kullanan ülke sayısı gittikçe artmaktadır.

Özellikle MELD skorlama sistemi son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde en etkin yöntem olan karaciğer transplantasyonu planlanan hastalarda daha sık kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen pek çok parametrenin birarada değerlendirilmesi önerilmektedir ve tüm dünyada ideal bir yöntem bulma arayışı devam etmektedir (1,4).

Yapılan bir çalışmada hastaneye yatan karaciğer sirozlu olgularda 3 aylık mortalite ile MELD skoru arasındaki ilişki şu şekilde yorumlanmış; MELD skoru <9 olduğunda mortalite %1.9, skor 10-19 arasında olduğunda mortalite %6, skor 20-29 arasında olduğunda mortalite %19.6, skor 30-39 arasında olduğunda mortalite %52.6 ve skor >40 olduğunda mortalite %71.3 (5).

2.1.9- Komplikasyonlar

Aşağıdaki tabloda karaciğer sirozda görülen komplikasyonların listesi verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

Özefagus varis kanamaları

Asit

Spontan asit enfeksiyonları (SBP)

Hepatik ensefalopati (HE)

Hepatoselüler karsinoma(HCC)

Hepatorenal sendrom (HRS)

Hepatopulmoner sendrom (HPS), hepatik hidrotoraks ve
portopulmoner HT

Hipersplenizm ve Hematolojik bozukluklar

Enfeksiyonlar

Endokrin sistem: diyabet, hipoglisemi, feminizasyon

Gastrointestinal sistem: peptik ülser

Diğer: portal ven trombozu,kas krampları

2.1.9.1-Özefagus Varis Kanaması

Özefagus varisleri portal hipertansiyon ve sirozlara bağlı ciddi üst gastrointestinal kanamaların en önemli nedenidir. Portal hipertansiyonun klinikte en sık görülen komplikasyonu özefagus varis kanamasıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda üst gastrointestinal kanamaların %9-16'sını oluşturmaktadır (39). Gastrik ve nadiren intestinal varisler, portal hipertansif gastropatiler ve anjiyodisplaziler de kanamaya sebep olabilir. Sirozlu olguların en az %50 sinde özefagus varisi mevcut olup, bunların üçte birinde de ciddi kanama görülür.



ŞEKİL 2: Özefajial varisler

En sık özefagusun distal 5 cm'lik bölümündeki varisler kanarlar. Portal ven ile inferior vena cava arasında basınç farkı 12 mmHg'nin üzerine çıktığında varislerin kanama riski artar. Varis kanaması risk göstergeleri şunlardır; asit varlığı, Child Pugh B ve C, artmış varis boyutu, kırmızı kamçı işareti, artmış portal basınç gradienti.

Varis kanamasında tekrar kanama risk faktörleri şunlardır; acil endoskopi sırasında aktif kanama olması, MELD skorunun >18 ve Child B veya C, büyük varisler, aktif alkol kullanımı, bakteriyel enfeksiyonlar HCC varlığı, AST yüksekliği, portal venede trombus varlığı, gastrik varisler ve aşırı kan transfüzyonu.

Eğer endoskopi yapılırsa sirozlu hastaların %60'ında varisler saptanabilir (40). 10 yıl boyunca takip edilen hastaların %90'ında özefagus varisleri oluşur (41). Sirozlu hastalarda GİS kanamalarının %70 nedeni varis kanamasıdır (42).

Literatürde karaciğer sirozlu hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olan özefagus varis kanamasında mortalite oranı hastalığın şiddetine göre (Child Pugh A,B,C) %15-20 arasında değişmektedir (11).

Akut varis kanamasında tedavi; hemodinamik stabilizasyon, vazopressör ilaç tedavisi antibiyotik profilaksisi (florokinolon, seftriakson), erken endoskopik tedavi (skleroterapi, band ligasyonu) ve cerrahi tedaviden oluşur . Son iki dekatta özefagus varis kanamasına bağlı mortalite terlipressin, profilaktik antibiyotik kullanımı, band ligasyonu ve TIPS (Transjuguler intrahepatik portosistemik şant) gibi etkili ve güncel tedavilerle %40'tan %15-20 değerlerine gerilemiştir (12).

2.1.9.2-Asit

Asit periton boşluğundaki sıvı birikimini tanımlamak için kullanılır.Asit az miktarda olduğunda asemptomatiktir. İlk belirtiler genellikle kilo alma veya karında gaz gibi farklı nedenlere bağlanır ve önemsenmez, büyük miktardaki asit ise karında gerginlik veya dolgunluk hissi şeklinde ifade edilir. Asitin fizik muayene bulguları miktarıyla ilişkilidir.

Bir hastada asit saptandığında temel kural parasentez ile alınan sıvının incelenmesidir. Serum-asit albumin farkını belirleyen ana unsurun “efektif portal basınç” (portal alanda hidrostatik basınç ile intraabdominal basınç arasındaki fark) olduğu gösterilerek asit ayırıcı tanısında ve asitin portal hipertansiyonla ilişkisinin belirlenmesinde önemli bir kriterdir.

Buna göre SAAG>1.1 gr/dl'nin üzerinde ise asit portal hipertansiyona bağlı, altında ise asit portal hipertansiyona bağlı değildir. Aşağıdaki tabloda bu ayrım detaylandırılmıştır (Tablo 6).

Asit gelişimi karaciğer sirozu haricinde başka patolojilerde de görülebilir; asit etyolojisi ve asit sıvısında bakılan temel biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler tablo 7 ve 8'de gösterildi.

Tablo 6: Serum albumin ve asit albumin farkına göre ayırıcı tanı

SAAG>1.1	SAAG<1.1
Siroz	Peritonitis karsinomatoza
Kalp yetersizliği	Tüberküloz peritonit
Budd-Chiari sendromu	Pankreatik asit
Venoklusif hastalık	Nefrotik sendrom

Sirotik asit tedavisinin esası, tuz kısıtlaması ve diüretik tedavidir (43,45). Spironolakton yavaş natriürezis sağlayan ve karaciğer sirozuna bağlı asitte tedavinin esasını oluşturan diüretiktir. Sirotik asit tedavisinde 100 mg spironolakton ve 40 mg furosemid tedavisinin birlikte başlanması önerilmektedir. Tedavide doz 400 mg spironolakton ve 160 mg furosemide kadar çıkılabilir (43,44). 4000 sirotik asit hastasında spironolakton ve furosemid kombinasyonunun %90 oranında başarı sağladığı gösterilmiştir (43,45). Sodyum değeri 120 mmol/l'nin altına düşmedikçe su kısıtlaması önerilmez. Tens asit olgularında başlangıçta geniş hacimli parasentez ve sonrasında da diüretik ve tuz kısıtlaması etkin tedavidir. 5 litreye kadar geniş hacimli parasentezin kolloid olmadan güvenle yapılabileceği gösteren prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. 5 litreden daha fazla yapılacak parasentezlerde her 1 litreye 8 gram albumin önerilmektedir (46).

Refrakter asit yüksek doz diüretik tedaviye cevapsız veya geniş hacimli parasentez sonrası erken tekrarlayan asit olarak tanımlanır. Sirotik asitlerin %10'u medikal tedaviye cevapsızdır. Medikal tedaviye refrakter asit olgularında geniş hacimli parasentez, karaciğer transplantasyonu, TİPS veya peritonovenöz şant tedavi seçenekleri arasında yer alır. TİPS refrakter asit tedavisinde geniş hacimli parasenteze göre daha etkindir, ancak hepatik ensefalopati riski artmıştır ve survi avantajı yoktur.

Tablo 7:Asit etiyojisi

Portal Hipertansiyon	Endokrin nedenler
Siroz	Miksödem
Fulminan karaciğer yetersizliği	Meigs sendromu
Konstriktif veya restriktif kardiyomyopati	Strauma ovarii
Budd-Chiari Sendromu	Ovaryen stimülasyon sendromu
Veno-okluzif Sendromu	
Portal ven oklüzyonu	
Maligniteler	Pankreatik asit
Enfeksiyöz nedenler	Biliyer asit
Peritoneal tüberküloz	Akut karaciğer yetersizliği
Fitz-Hugh-Curtis Sendromu	Kollajen doku hastalığı
HIV enfekte hastalarda enfeksiyöz peritonit	
Renal nedenler	
Nefrotik sendrom	
Diyaliz asiti	

Tablo 8:Asit sıvısındaki analizlerin tanı değeri

Rutin olarak yapılan analizler	Bazı durumlarda yapılan analizler		Gereksiz analizler
Lökosit ve PNL sayısı	Kültür	Gram boyama	Ph
Albumin	Sitoloji	Amilaz	Laktat
Protein	LDH	Glukoz	Kolesterol
	Trigliserid	Tümör belirteçleri	Fibronektin

2.1.9.3-Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

SBP asiti olan sirozlu olgularda mortalitesi ve rekürrens riski yüksek bir enfeksiyöz komplikasyondur (47). Literatürde hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalarda spontan bakteriyel peritonit %20-40 gibi yüksek mortalite ile ilişkilidir ve MELD skorunun prognozla güçlü bir ilişkisi vardır. Peritonitin gösterilebilir bir nedeni yoktur. %90 monobakteriyeldir ve başta E. Coli olmak üzere streptokoklar (sıklıkla pnömokok) ve klebsiella en sık spontan bakteriyel peritonit nedenleridir Anaeroblar olguların %1'inden azını oluşturur (48). Tanı için parasentez esastır. Asit sıvısında PMNL sayısı 250/mm³ veya lökosit sayısı 500 üzerinde veya kültürde üreme varsa tanı konur (49). Spontan asit enfeksiyonu 3 grupta incelenebilir (48):

1-Spontan bakteriyel peritonit (SBP)

2-Monomikrobiyal non-nötrositik bakterasit

3-Kültür negatif nötrositik asit.

SBP için risk faktörleri (48):

1-Karaciğer hastalığının şiddeti (Child evre C hastalar)

2-Asit sıvı protein konsantrasyonu 1gr/dl'den küçük ve/veya kompleman 3 düzeyleri 13 mg/dl'den küçük olan hastalar

3-GİS kanaması

4-İYE

5-İntestinal aşırı bakteriyel çoğalma

6-İyatrojenik faktörler (örn. idrar sondaları)

7-Daha önce SBP geçiren hastalar

Tanı için parasentez yapılmalı ve antiyotik tedavisi başlandıktan 48 saat sonra parasentez tekrarlanarak tedaviye yanıt değerlendirilmelidir (48).

Klinik özellikler; Asit sıvısının spontan enfeksiyonları ciddi karaciğer hastalığı olan durumlarda gelişir. Karaciğer hastalığı genellikle kroniktir, ancak akut ya da subakut durumda da oluşabilir. Önceleri yüksek olan mortalite (%50) son dönemlerde enfeksiyonların erken tespit ve tedavisi, nefrotoksik ilaçlardan kaçınma sonucunda oldukça azalmıştır (48). Bu hastalar genellikle Child B veya C evresindedir ve dekompanse dirlir.

Spontan bakteriyel peritonit tanısı konurken mutlaka sekonder bakteriyel peritonit tanısı ekarte edilmelidir. Birkez SBP gelişmiş hastalarda 1 yıllık sürveyi %30-50, tahmin edilen 2 yıllık sürveyi %25-30 ve ortalama sürveyi 9 aydır. SBP oluşması artmış mortalite ile ilişkilidir ve bu hastalar transplantasyon programına alınmalıdır.

SBP rekürrensini azaltmak için bu hastalara antibiyotik profilaksisi verilmektedir (50). Özellikle norfloksasin profilaksisi çok etkilidir (51).

2.1.9.4-Hepatik Ensefalopati (HE)

HE akut, subakut veya kronik karaciğer yetmezliği sonucu gelişen, portosistemik kolleterallerin de katkıda bulunduğu nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, reversibl bir metabolik ensefalopatidir (52). HE akut veya kronik karaciğer hastalığında görülebilir. HE ile komplike akut hepatite fulminant hepatit veya fulminant karaciğer yetmezliği denir. Klinik pratikte sık rastlanan dekompanse karaciğer hastalığı seyirinde görülen hepatik ensefalopatidir.

HE'nin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Patogenezdeki en önemli faktörler şiddetli hepatoselüler fonksiyon bozukluğu ve intrahepatik veya ekstrahepatik şantlar ile portal venöz kanın sistemik dolaşıma karaciğere uğramadan geçmesidir. Bunun bir sonucu olarak barsaklardan absorbe edilen çeşitli toksik maddeler karaciğerde detoksifiye edilmeden santral sinir sistemine ulaşır ve burada metabolik bozukluklara sebep olur. Bu konuda çeşitli hipotezler vardır. Hiperamonyemi ve amonyumun nöral fonksiyonlar üzerine etkileri, değişen aminoasit ve nörotransmitter fonksiyonları, yüksek merkaptan seviyeleri ve GABA-benzodiazepin kompleksinin değişen fonksiyonları şüphelenilen faktörler olmuştur.

Ayrıca yapılan çalışmalarda bilinç bozukluğu ile beraber serebral kan akımı metabolizmasının azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak hepatik ensefalopatinin patogenezinin multifaktöryel olması en yakın olasılık gibi gözükmektedir. Akut HE genelde presipite eden bir neden ile oluşur. Presipite eden çok sayıda neden vardır. Enfeksiyonlar, GIS kanamaları, kabızlık, diyetle aşırı protein alımı, kusma, ishal, üremi, aşırı diürez, alkol, sedatif ve hipnotik ilaçlar, opiat analjezikler, metabolik alkalozis, hipokalemi ve diğer elektrolit anomalileri, albümin infüzyonu olmadan büyük volümlü parasentez, hipoksi, hipoglisemi anemi, aşırı diürez hipotansiyon, cerrahi girişim en sık nedenlerdir. Presipite eden nedenin ortadan kaldırılması ile genelde düzelir. HE tanısını koymada karaciğer hastalığının varlığının tesbiti çok önemlidir. Ayrıca ensefalopati nedeni olan organik nedenler ekarte edilmelidir. HE tanısını koydurucu bir biokimyasal test yoktur (52).

HE' nin klinik değerlendirilmesi

Evre 1: Uygunsuz davranış ve uyku paterninde değişme, depresyon veya öfori. Asterixis mevcuttur, yazma ve ince işleri yapma bozulur.

Evre 2: Konfüzyon ve dezoryantasyon, fetör hepatikus ve flapping tremor.

Evre 3: Stupor, belirgin konfüzyon. Ağrılı stimuluslara uyarı vardır. Flapping tremor mevcut. Klonus, rijitide, ekstansör cevap olabilir.

Evre 4: Derin koma, genellikle stimulusa cevap yok. Adele tonusu kaybolmuş. Reflekslerde depresyon, paralizi, vardır. Flapping kaybolur.

HE'de prognoz karaciğer hastalığının ağırlığına komplikasyonların varlığına ve bazı durumlarda karaciğer nakil olanağına bağlıdır. Hepatik ensefalopati oluşuktan sonra prognoz kötüdür. Klinik hepatik ensefalopati oluşuktan sonra 1 yıllık sürvey %42 ve 3 yıllık sürvey %23 bulunmuştur (53). HE gelişen hastalar karaciğer transplantasyonu adayı olarak değerlendirilmelidir (53). Rölatif olarak komplike olmayan HE'nin ilk ataktan sonra düzelmesi beklenir. Ağır HE ölüm veya kalıcı norolojik defisit açısından önemli bir riske sahiptir. Ayrıca bu hastalarda hiperbilirubinemi, asit veya kaşeksinin olması olumsuz gidişin göstergesidir (52).

2.1.9.5-Hepatoselüler Karsinoma (HCC)

Primer hepatosellüler Karsinoma (PHK) batı literatüründe %80 sirozun komplikasyonu olarak gözüktür. Bölgemizde bu oran %94,6 dır (54).

Sirozun HCC oluşturma mekanizması: Siroz hepatositlerde yaygın rejenerasyon aktivitesine neden olur (makro rejeneratif nodül), bu aktif proliferasyon mutant hücre klonlarının oluşmasını arttırmaktadır. Karaciğerin mikrosirkülasyonunda yaptığı değişiklikler nedeniyle nitrik oksit (NO) gibi onkojenik materyalin rejeneratif hepatositler gibi seçilmiş hücrelere daha fazla gitmesine neden olması ve karaciğerin portal sahadaki olgun hepatositlerin sentrilobüler sahaya normal akımını bloke etmesi en sık suçlanan mekanizmalardır.

HCC, sirozlu olgularda ölüm nedeni olabilir. HCC tanısı semptomlar oluşana kadar konulmamışsa ortalama süreyle sıklıkla 4 aydan düşüktür (55). Vakaların çoğu HBV ve HCV'ye bağlı siroz zemininde gelişir (56). HCC siroz zemininde geliştiği için karaciğer fonksiyonları tümör yüküne bakılmaksızın prognoz üzerine önemli etki yapar (57). Çok sayıda HCC evreleme sistemleri geliştirilmiştir, fakat hiçbirini yaygın kabul görmemiştir.

HCC tanısı zor olabilir. Serum markırlarından AFP, bir veya birden fazla görüntüleme yöntemi ve sıklıkla histolojik tanımlama gerektirir. AFP vakaların %70-80'de yüksektir (58). AFP ve batin USG iki tarama testi olarak önerilmiştir (59). Bunlar tarama testi olarak maliyet-etkindir. Eğer sirozlu hastada artmış AFP ve anormal USG bulguları varsa trifazik BT çekilmelidir (60).

2.1.9.6-Hepatorenal Sendrom (HRS)

Siroz nedeniyle hospitalize edilen hastaların %7-15'inde saptanır. Oligüri, azotemi, hiponatremi, düşük idrar sodyumuyla karakterize fonksiyonel bir böbrek hastalığıdır (61).

HRS tanısı ancak diğer böbrek yetmezliği nedenleri ekarte edildikten sonra

konulabilir. HRS sıklıkla dekompanse sirozlu ve daha seyrek olarak akut karaciğer yetersizliğine bağlı asiti olan hastalarda görülen akut renal yetersizliktir ve fonksiyonel bir bozukluktur. HRS'li hastalardan alınan böbrekler nakledildikleri üremik hastalarda normal fonksiyon gösterirler. Benzer bir şekilde başarılı karaciğere nakli yapılan HRS'li dekompanse sirozlu hastalarda nakil sonrası böbrek fonksiyonlarının normale geldiği görülmüştür.

Sirozlu hastalarda en erken hemodinamik değişiklik sinusoidal portal hipertansiyonun şiddetine paralel olarak splanknik vasküler yatakta oluşan vazodilatasyondur. Splanjik kan akımını azaltan splanjik vazodilatatör ilaçların tek başına veya albumin infüzyonu ile birlikte HRS tedavisindeki başarıları bu temele dayanır. Kuvvetli vazodilatatör etkili nitrik oksit olmak üzere vasointestinal peptid, substance P, kalsitonin gen ilişkili peptid gibi maddeler vazodilatasyondan sorumlu tutulmuştur. Diğer taraftan portal hipertansiyonu azaltan TIPS ile hemodinamik bozukluklar ve HRS'de meydana gelen düzelme bunu teyit eden bir diğer bulgudur.

HRS nin 2 tipi mevcuttur:

Tip-1 HRS, hızlı ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile karakterize, diğer tıbbi komplikasyonlar ve tedavisel girişimlerle birlikte bulunan, 2 haftadan kısa bir süre içinde serum kreatinin in 2,5 mg/dl ve kreatin klerensinin 20 ml/dakikaya düşmesiyle karakterizedir (61).

Tip-2 HRS, karaciğer rezerv ve fonksiyonunun nisbeten iyi muhafaza edildiği glomerular filtrasyon hızının stabil ve orta şiddette azalmasıyla karakterize kronik, yavaş ilerleyici böbrek bozukluğudur ve prognozu daha iyidir (61).

Tanı kriteri olarak 1.5 litre serum fizyolojik infüzyonuyla böbrek fonksiyonunun düzelmemesi, proteinüri varsa 500 mg/dl'den az olması, idrar volümünün günde 500 ml nin altında ve idrar sodyumunun 10 mEq/litre'den az olması, ayrıca serum sodyum konsantrasyonunun litrede 130 mEq'ın altında bulunması ve idrar ozmolaritesinin plazma ozmolaritesinden büyük olması gereklidir. Günümüzde terlipressin veya vasopressinin albumin ile kombinasyonu %40-60 oranında böbrek fonksiyonlarını normale

getirebilmektedir (61).

2.1.9.7- Hepatopulmoner sendrom(HPS)

HPS, karaciğer hastalığı varlığı, oda havası soluyorken alveolo-arteryel oksijen gradiyentinde artış (>15 mm Hg veya >64 yaş hastalarda >20 mm Hg), intrapulmoner vasküler dilatasyonlar ile karakterize bir sendromdur (62,63,64).

Kronik karaciğer sirozu olan hastalarda HPS prevalansı kullanılan kriterler ve metotlara bağlı olarak %4-47 arasında tahmin edilmektedir (65,66,67). Siroz hastalarında hafif hipoksemi sık olup, akciğer parankiminin asit veya plevral sıvı tarafından kompresyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Ağır hipoksemi ($PaO_2 < 60$ mmHg) daha az görülmekte ve herhangi bir kardiyopulmoner hastalığa bağlı değilse kuvvetle HPS düşündürmelidir (68,69). HPS tanı kriterleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

HPS’nin klinik özellikleri tipik olarak solunumsal şikayetler ve kronik karaciğer hastalığıyla ilgili bulguların kombinasyonlarından oluşur. Özellikle egzersizde olan sinsi başlangıçlı dispne en sık yakınma olmasına rağmen non-spesifiktir. Platipne (nefes darlığının ayağa kalktığında artması) ve ortodeksi (ayağa kalkınca hipokseminin derinleşmesi) akciğer tabanındaki dilate pulmoner damarlardan yer çekiminin etkisi ile kan akımının artışına bağlı olarak gelişmektedir ve HPS için spesifiktir (70).

Tablo 9: HPS tanı kriterleri

1-Karaciğer hastalığı

2- $PA-AO_2 > 15$ mm Hg veya >64 yaş hastalarda >20 mm Hg veya $PaO_2 < 80$ mmHg

3-Pozitif kontrast ekokardiyografi

Kontrast ekokardiyografide eğer HPS’nin karakteristiği olan intrapulmoner şant varsa kontrast sol kalbe sağ kalpten en az 3 atım sonra geçer.

HPS hatalarında günümüzde başarılı tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonu

olup hastaların %85'inden fazlasında hipoksemide önemli oranlarda düzelme veya tam düzelmeye yol açacak şekilde uygulanmaktadır (71). O2 desteği HPS'li hastalarda tedavinin ana bileşenidir

2.1.9.8-Hematolojik bozukluklar

Karaciğer sirozunda anemi ve hemostatik değişiklikler sık olarak görülen bulgulardır. Kronik karaciğer hastalarında anemi %75 oranında görülürken, trombositopeni %76 oranında görülür (72,73).

Primer ve sekonder hemostaz farklı mekanizmalarla etkilenir. Sirozda görülen hemostatik değişiklikler kanama komplikasyonlarına katkıda bulunur. Her hastada kanama görülmeyeceği gibi tablo tromboz ile de komplike olabilir (74). Hemostatik değişiklikler prokoagülan ve fibrinolitik faktörlerdeki azalma arasındaki dengenin bozulması yönünde açığa çıkar (75).

Karaciğer hastalıklarında her ne kadar prokoagülan faktörler azalsa da antikoagülan faktörler de azalır. Trombozun kendisi karaciğer hastalığına yol açabileceği gibi (Budd Chiari sendromu) karaciğer hastalıkları sonrası da (portal ven trombozu) meydana gelebilir. Lokal endotelial disfonksiyon local hiperkoagülopatiyeye yol açabilir (76).

2.1.9.9 – Enfeksiyonlar

Sirozlu ve GİS kanamalı hastalar nozokomial enfeksiyonlara daha yatkındır. Sirozda enfeksiyonu presipite eden faktörler; karaciğer RES fonksiyonunun bozulması, hücrel immünitede bozukluk, defektif fibronektin yapımı, kompleman düzeyinde azalma, monosit ve makrofaj fonksiyonlarında bozukluk, nötrofil fonksiyonlarında bozukluk, opsonin aktivitesinde düşme, aerobik gram (-) bakteri florasında artma, intestinal bariyer fonksiyonlarında azalma, bakteriyel translokasyonda artma, kollateral dolaşım, gastrointestinal kanamalar, fiziksel hareketsizlik, malnütrisyon, hipovolemi, tanı ve tedavi amacı ile girişimlerin uygulanması, aşırı kaşıntı, üriner enfeksiyon, akciğer enfeksiyonu, yumusak doku enfeksiyonları, bakteriyemi, endokardit, bakteriyel menenjit, spontan plevral sıvı (ampiyem) enfeksiyonları, helikobakter pylori enfeksiyonudur.

2.1.9.10- Sirotik kardiyomiyopati

Sirozlu hastalarda kardiyak kontraktilitede görülen zayıflamaya sirotik kardiyomiyopati denir. İleri karaciğer hastalığında düşük arteryal basınç, artmış kardiyak output, azalmış sistemik vasküler direnç ile karakterize kardiyak disfonksiyon gelişmektedir.

2.1.9.11-Karaciğer Sirozunda Tedavi

Hastalığa neden olan tetik faktörlerin eliminasyonu muhtemelen daha ileri evrelere progresyonu önleyecek ve HCC oluşumunu azaltacaktır.

Örnek verilecek olursa alkolik hepatitte alkolün kesilmesi, otoimmün hepatit için prednisone ve azathioprine, hepatit B ve C için interferon ve antiviraller, hemokromatozis için flebotomi, PBS için ursodeoksikolikasit ve Wilson hastalığı için çinko ve trientine. Bu tedaviler hastalık siroza ilerledikçe daha az etkili olmaya başlar ve siroz geliştikten sonra tedavi artık sirozun komplikasyonlarına yönelik olmaya başlar.

Sirozlu hastalarda çinko eksikliği sık karşılaşılan bir durumdur. Günde iki defa 220 mg oral çinko sülfat verilmesi iştahsızlık ve kötü tat duygusunu düzeltebilir. Öte yandan çinko eklenmesi kas krampları ve hepatik ensefalopatide de yararlı olabilir.

Kaşıntı kolestatik karaciğer hastalıkları ve non-kolestatik karaciğer hastalıklarında sık bir yakınmadır, hafif kaşıntılar antihistaminiklere yanıt verir. Kolestiramin asıl tedavi ajanıdır. Diğer ajanlar arasında ursodeoksikolikasit, amonyum laktatlı krem, naltrexone, rifampin, gabapentin ve ondansetron vardır. Şiddetli kaşıntısı olan hastalara ultraviolet ışın tedavisi veya plazmaferez uygulanabilir. Son çözüm seçeneği karaciğer transplantasyonudur.

Literatürde belli ölçülerde kahve tüketiminin karaciğer sirozu ve HCC gelişimi üzerine yararlı etkisine vurgu yapılmaktadır (77,78)

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2010-2012 yılları arasında karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulguları ile karaciğer sirozu tanısı konan ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinin'de yatarak tedavi gören 84 hastanın retrospektif olarak dosya kayıtlarının taraması yapılarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

1-18 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı.

2-Karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulguları ile karaciğer sirozu tanısı konan hastalar çalışmaya alındı.

3-Verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastane kayıtlarından ulaşılarak incelenen hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, MELD ve Child skorları, yatış nedeni, siroz etiyolojisi, hepatoselüler karsinom varlığı, hepatorenal sendrom varlığı, hastanın yaşı, kaçınıcı kez yattığı, yoğun bakıma yatış öyküsü, girişimsel bir müdahalede bulunulup bulunulmadığı, ek hastalıkları, asit ve varis derecelerini, hastanın taburcu veya exitus olduğu, biyokimyasal ve mikrobiyolojik laboratuvar değerleri dökümente edildi ve istatistiki değerlendirmeye tabi tutuldu.

Tüm hastaların hastaneye yatış ve çıkıştaki MELD ve Child skorları hesaplandı. Hastalar yaşayan ve ölen olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı ve klinik, laboratuvar ve demografik veriler açısından istatistiksel olarak karşılaştırmaya tabi tutuldu.

Kan biyokimyası için COBALT 8000 (HİTACHI) cihazı kullanılarak açlık serumunda glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, Na, K ve kalsiyum bakıldı. INR değerleri ACL TOP 500 CTS cihazı ile çalışıldı. HBsAg, anti HBs, HBeAg, anti HBc IgM ve IgG, anti HCV ABOTT ARCHİTEC cihazı ile ELİSA yöntemi kullanılarak bakıldı. DM'li hastalarda Hba1C BİORAD VARIANT 2 cihazı ile çalışıldı. ABOTT ARCHİTEC cihazı ile AFP ölçülerek kaydedildi. CELL-DYN 3700 (ABOTT) hemogram cihazı ile WBC, hemoglobin, nötrofil ve trombosit sayımları yapıldı. Otoimmün belirteçler İFA yöntemiyle manuel olarak çalışıldı ve kaydedildi. MELD skoru

$9.57 \times \log(\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log(\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log(\text{INR}) + 6.43$ formülü kullanılarak hesaplandı. Child Pugh skoru ensefalopati düzeyi, asit düzeyi, serum albumin değeri, serum bilirubin değeri ve INR değeri kullanılarak hesaplandı.

3.1. Araştırmanın Etik Yönü

24/12/2013 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: B-30.2SAÜ0.20.05.05.050.01.04/16

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS 17.0 programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Çalışmadan elde edilen sayısal veriler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (min-max), kategorik veriler ise sayı ve yüzdeler oran olarak belirtildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t-testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan sayısal veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Mortalite üzerine etkili olan faktörlerin belirlenmesinde çoklu logistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR

Çalışmaya alınan 84 hastanın 53'ü (%63.1) erkek, 31'i (%36.9) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 64±13 idi. Hastaların 27'si kanama, 17'si ensefalopati, 36'sı asit, 2'si anemi, 2'si spontan bakteriyel peritonit nedeniyle interne edildi. Tablo 10'da çalışmaya alınan hastalara ait demografik ve klinik özellikler gösterilmiştir.

Karaciğer sirozu etiyojisine bakıldığında 8 hastada (%9.5) alkol, 28'inde (%33.3) HBV, 22'sinde (%26.2) HCV, 21'inde (%25) kriptojenik, 2'sinde (%2.4) Wilson hastalığı, 2'sinde (%2.4) kalp yetmezliği, 1'inde (%1.2) otoimmün neden saptandı.

On hastada (%11.9) HCC saptandı. Hastaların ortalama yatış süreleri 5.4±5.6 gündü. 36 (%42.9) hastanın yoğun bakıma yatırması oldu.

Hastaların 82'si (%97.6) dekompanse idi. Hastaların 12'sinde (%14.3) malignite veya organ yetmezliği saptandı; 7 hastada kalp yetmezliği, 1 hastada kronik renal yetersizlik, 1 hastada prostat adenokarsinomu ve 3 hastada lenfoma bulundu.

Hastaların 26'sında (%31) DM vardı. 14 (%16.7) hastada HRS saptandı. Hastaların 29'u (%34.5) exitus oldu.

TABLO 10: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların demografik ve klinik verileri *

PARAMETRE (n=84)	DEĞER
Cinsiyet (E/K)	53/31 (63.1/36.9)
Yaş** (yıl)	64±13
Yatış Sebebi	
Kanama	27 (32.1)
Ensefalopati	17 (20.2)
Asit	36 (42.9)
Anemi	2 (2.4)
Spontan bakteriyel peritonit	2 (2.4)
Siroz Etiyolojisi	
Alkol	8 (9.5)
HBV	28 (33.3)
HCV	22 (26.2)
Kalp Yetmezliği	2 (2.4)
Kriptojenik	21 (25)
Otoimmün	1 (1.2)
Wilson hastalığı	2 (2.4)
HCC olan hasta sayısı	10 (11.9)
Yatış Süresi**(gün)	5,4±5,6
Yoğun Bakıma yatırışı olan hasta sayısı	36 (42.9)
Dekompanse Sirozlu hasta sayısı	82(97.6)
Malignite veya organ yetmezliği varlığı	12 (14.3)
Diyabetes Mellitus olan hasta sayısı	26 (31)
HRS gelişen hasta sayısı	14 (16.7)
Mortalite oranı	29 (34.5)

*Aksi bildirilmediği sürece değerler sayı ve yüzde; n(%) olarak bildirildi **Ortalama±standart sapma

Tablo 11’de hastalığın şiddeti ile ilişkili skor, laboratuvar ve klinik özellikler gösterilmiştir.

Hastalığın şiddeti ile ilişkili skor, laboratuvar ve klinik parametrelere bakıldığında; hastaneye yatış ve çıkış Child pugh skorları ortalama 9 idi. Hastaların yatış sırasında 9’u (%10.7) Child A, 41’i (%48.8) Child B, 34’ü (%40.4) Child C idi. Hastaların hastaneden çıkışta ise 9’u (%10.7) Child A, 35’i (%41.6) Child B, 40’ı (%47.7) Child C idi.

Hastaların 7’sinde (%8.3) asit saptanmadı. Hastaların 2’sinde (%2.4) grade 1 asit , 37’sinde (%44) grade 2 asit, 38’inde (%45.2) grade 3 asit saptandı.

51 hastanın gastroskopi sonucuna ulaşıldı; hastaların 2’sinde (%2.4) varis yoktu, 15’inde (%17.9) grade 1 varis, 18’inde (%21.4) grade 2 varis, 16’sında (%19) grade 3 varis saptandı.

Hastaların 26’sında (%31) yatışı sırasında veya gelişinde ensefalopati gelişti. Hastaların hastaneye yatış MELD skoru 14 ± 7 , hastaneden çıkış MELD skoru 14 ± 8 idi.

Hastaların INR ortalaması 1.5 ± 0.5 , kreatinin ortalaması 1.4 ± 1 , total bilirubin ortalaması 4.1 ± 5.6 , direkt bilirubin ortalaması 3.1 ± 7.4 , albumin ortalaması 2.5 ± 0.6 idi.

TABLO 11: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların hastalığın şiddeti ile ilişkili skor, laboratuvar ve klinik verileri

PARAMETRE (n=84)	DEĞER
Child Pugh Skoru Yatış, (medyan:min-maks)	9(5-15)
A	9 (10.7)
B	41 (48.8)
C	34 (40.4)
Child Pugh Skoru Çıkış, (medyan:min-maks)	9(5-15)
A	9(10.7)
B	35(41.6)
C	40(47.7)
Asit Grade (medyan:min-maks)	2(0-3)
0	7 (8.3)
1	2 (2.4)
2	37 (44)
3	38 (45.2)
Varis Grade (medyan:min-maks)	2(0-3)
0	2 (3,9)
1	15 (29,4)
2	18 (35,2)
3	16 (31,3)
Albumin** (gr/dl)	2,5±0,6
Total Bilirubin** (mg/dl)	4,1±5,6
Direkt Bilirubin** (mg/dl)	3,1±7,4
MELD Skoru Yatış**	14±7
MELD Skoru Çıkış**	14±8
Kreatinin** (mg/dl)	1,4±1
INR**	1,5±0,5
Ensefalopati gelişen hasta sayısı	26 (31)

*Aksi bildirilmediği sürece değerler sayı ve yüzde; n(%) olarak bildirildi **Ortalama±standart sapma

Tablo 12’de Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların demografik ve klinik verilerinin ölen ve yaşayan gruplar arasındaki karşılaştırılması gösterilmiştir.

Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalar yaşayan ve ölen olarak iki gruba ayrıldı ve bu iki grup arasında demografik, laboratuvar ve klinik veriler karşılaştırıldı.

Her iki grupta cinsiyet ve yaş bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaneye yatış sebeplerine bakıldığında ölen grup ile yaşayan grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). Bunun nedeni yatış nedenlerinin ikili karşılaştırmaları ile araştırıldı. Yapılan karşılaştırmada ölen grupta kanama, ensefalopati ve asit nedeni ile yatanlar açısından yaşayan grup ile arasında anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Asit nedeniyle yatış oranı kanama ve ensefalopatinin aksine yaşayan grupta daha fazla idi.

Karaciğer sirozu etiyojisine bakıldığında ölen grup ile yaşayan grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Her iki grup malignite veya organ yetmezliği, HCC varlığı ve DM varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ölen grupta yoğun bakım yatış gün sayısı, yoğun bakım yatış öyküsü, ensefalopati varlığı ve HRS varlığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Her iki grup hastaneye yatış gün sayısı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı, fakat P değeri 0.059 gibi sınırda bir değer olarak saptandı.

TABLO 12: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların demografik ve klinik verilerinin gruplar arasında karşılaştırılması

PARAMETRE	YAŞAYAN(n=55)	EKSİTUS(n=29)	P DEĞERİ
Cinsiyet (E/K)	37 (67,2)/18(32,8)	16 (55,1)/13(44,9)	0,27
Yaş** (yıl)	65±13	63±13.3	0,51
Yatış Sebebi			<0.001
Kanama	12 (21,8)	15 (51,7)	
Ensefalopati	6 (10,9)	11 (37,9)	
Asit	34 (61,8)	2 (6,8)	
Anemi	2 (3,6)	0	
Spontan bakteriyel peritonit	1 (1,8)	1 (3,4)	
Siroz Etiyolojisi			0,85
Alkol	4(7,2)	4(13,7)	
HBV	20(36,3)	9(31)	
HCV	13(23,6)	8(27,5)	
Kalp Yetmezliği	2(3,6)	0(0)	
Kriptojenik	14(25,4)	7(24,1)	
Otoimmün	1(1,8)	0(0)	
Wilson hastalığı	1(1,8)	1(3,4)	
Hastanede Yatış Süresi** (gün)	4.3±3.3	7.4±8.1	0,059
HCC olan hasta sayısı	7(12,7)	3(10,3)	0,74
YBÜ Yatış süresi**(gün)	0,4±1,4	5,2±4,1	<0.001
Yoğun bakım yatışı olan hasta sayısı	7 (12,7)	29 (100)	<0.001
Dekompanse Sirozlu hasta sayısı	53(96,3)	29(100)	0,54
Malignite veya organ yetmezliği varlığı	8(96,3)	4(13,7)	0,92
Diyabetes Mellitus olan hasta sayısı	17(30,9)	9(31)	0,99
Ensefalopati gelişen hasta sayısı	7(12,7)	19(65,5)	<0.001
Hepatorenal Sendrom gelişen hasta sayısı	2(3,6)	12(41,3)	<0.001

*Aksi bildirilmediği sürece değerler sayı ve yüzde; n(%) olarak bildirildi **Ortalama±standart sapma

Tablo 13'te hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların hastalık şiddeti ile ilişkili faktörlerin yaşayan ve ölen gruplar arasındaki karşılaştırılması gösterilmiştir.

Ölen ve yaşayan grup arasında hastalığın şiddeti ile ilişkili faktörler; Child skoru, MELD skoru, albumin, INR, bilirubin ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

TABLO 13: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların hastalığın şiddeti ile ilişkili skor, laboratuvar ve klinik verilerinin gruplar arasında karşılaştırılması

PARAMETRE	YAŞAYAN(n=55)	EKSİTUS(n=29)	P DEĞERİ
Child Pugh Skoru Yatış***	8(5-12)	11(7-15)	<0.001
A	9(16,4)	0(0)	
B	34(61,8)	7(24,1)	
C	12(21,8)	22(75,9)	
Child Pugh Skoru Çıkış***	8(5-12)	12(9-15)	<0.001
A	9(16,4)	0(0)	
B	34(61,8)	1(3,4)	
C	12(21,8)	28(96,6)	
Albumin** (gr/dl)	2.6±0.6	2.3±0.6	0,047
Total Bilirubin** (mg/dl)	2,6±4,1	7,±6,9	0.001
Direkt Bilirubin** (mg/dl)	1,5±3,2	4,4±4,6	<0.001
MELD Skoru Yatış**	12±6	17±8	0,003
MELD Skoru Çıkış**	12±6	18±10	0,001
Kreatinin** (mg/dl)	1,16±0,9	1,87±1,16	<0.001
INR**	1.4±0.4	1.8±0.5	0,002

*Aksi bildirilmediği sürece değerler sayı ve yüzde; n(%) olarak bildirildi **Ortalama±standart sapma *** medyan(minimum-maximum)

Tablo 14'te Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların laboratuvar parametrelerinin ölen ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmiştir.

Hastaneye yatan karaciğer sirozlu yaşayan ve ölen gruplar laboratuvar parametreleri açısından incelendi. Her iki grup arasında üre, WBC, nötrofil ve potasyum değerleri anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0.05$). Diğer parametreler arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

TABLO 14: Hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların rutin laboratuvar bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması*

PARAMETRE	YAŞAYAN(n=55)	EKSİTUS(n=29)	P DEĞERİ
Glukoz (mg/dl)	131±63	154±91	0,32
Üre (mg/dl)	55±37	107±64	<0.001
ALT (U/L)	41±67	57±78	0,34
AST (U/L)	58±56	103±129	0,12
ALP (U/L)	131±94	155±125	0,64
DM olgularında HBA1c (%)	8.7±2.2	9.9±1.1	0,28
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9±0.6	9±1.1	0,76
WBC (K/UL)	7156±3763	11517±6920	0,003
Nötrofil (K/UL)	5041±3290	9046±6205	0,003
Hemoglobin (gr/dl)	10.3±2.1	10±2.4	0,59
Trombosit sayısı (K/UL)	136101±68969	132803±90314	0,85
Sodyum (mmol/L)	135±0.4	133±0.5	0,08
Potasyum (mmol/L)	4,3±0,6	5,2±1,5	0,010
AFP (ng/ml)	33±90	36±93	0,49
GGT (U/L)	104±182	59±61	0,42

*Ortalama±standart sapma

Tablo 15'te tüm parametrelerin çoklu logistik regresyon analiz sonuçları gösterilmiştir.

Mortalite üzerine etkili olan faktörlerin belirlenmesi için tüm parametreler çoklu logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Yatış esnasındaki Child skoru ile K düzeylerinin bağımsız risk faktörü olarak görüldü .

TABLO 15: Hastane mortalitesi ile ilişkili faktörlerin çoklu regresyon analizi

	β değeri	P değeri	OR	%95 GA
Child Skoru yatış	0,761	<0,001	2,140	1,507-3,038
Potasyum(mmol/L)	0,780	0,012	2,182	1,189-4,006

β değeri: regresyon katsayısı

OR: Odds oranı

GA: güven aralığı

Tablo 16'da kanama nedeniyle hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin ölen ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırması gösterilmiştir.

Kanama nedeniyle hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalar demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından ölen ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırıldı. Her iki grup arasında Child skoru, MELD skoru, yoğun bakım yatışı ve yoğun bakım yatış gün sayısı açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

TABLO 16: Kanama nedeniyle hastaneye yatırılan karaciğer sirozlu hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

PARAMETRE	YAŞAYAN(n=12)	EKSİTUS(n=15)	P DEĞERİ
Child Skoru Yatış***	8(6-10)	10(7-14)	0,001
MELD Skor Yatış	11±6	17±6	0,02
Yaş (yıl)	70±10	64±13	0,18
Cinsiyet (E/K)**	7(58,3)/5(41,7)	9(60)/6(40)	0,67
Hastanede Yatış Süresi (gün)	4,4±1,9	8,3±10	0,19
Yoğun Bakım Yatışı olan hasta sayısı	4(21)	15(79)	<0,001
YBÜ Yatış süresi (gün)	0,5±0,9	4,9±4,6	0,04
EBL**	6(50)	8(53,3)	0,87
Varis grade***	2(1-3)	2(1-3)	0,45
HRS gelişen hasta sayısı**	1(8,3)	6(40)	0,06
Diyabetes mellitus olan hasta sayısı**	3(25)	5(33,3)	0,65

*Aksi bildirilmediği sürece değerler sayı ve yüzde; n(%) olarak bildirildi **Ortalama±standart sapma *** medyan(minimum-maximum)

Tablo 17’de Asit nedeniyle hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin ölen ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırması gösterilmiştir.

Asit nedeniyle hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalar demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından ölen ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırıldı. Her iki grup arasında Child skoru, hastane yatış süresi, sodyum ve yoğun bakım yatışı açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

TABLO 17: Asit nedeniyle hastaneye yatırılan karaciğer sirozlu hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

PARAMETRE	YAŞAYAN(n=34)	EKSİTUS(n=2)	P DEĞERİ
Child Skoru Yatış***	8(5-12)	11(11-12)	0,02
MELD Skoru Yatış	12±6	12±1	0,89
Yaş (yıl)	65±13	52±7	0,17
Cinsiyet (E/K)**	23(67,6)/11(32,4)	0(0)/2(100)	0,05
Sodyum (mmol/L)	135±7	121±1	<0,001
Potasyum (mmol/L)	4,4±0,7	5,3±1,1	0,10
Hastanede Yatış Süresi (gün)	4,3±3,6	15,5±7,7	<0,001
Yoğun Bakım Yatışı olan hasta sayısı**	2(5,8)	2(100)	<0,001
Asit grade***	3(0-3)	3(3-3)	0,38
Parasentez**	30(90)	2(100)	0,61
HRS gelişen hasta sayısı**	1(2,9)	1(50)	0,52
Diyabetes mellitus olan hasta sayısı**	11(32,4)	1(50)	0,61

*Aksi bildirilmediği sürece değerler sayı ve yüzde; n(%) olarak bildirildi **Ortalama±standart sapma *** medyan(minimum-maximum)

Tablo 18’de ensefalopati nedeniyle hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin ölen ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırması gösterilmiştir.

Ensefalopati nedeniyle hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalar demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından ölen ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırıldı. Her iki grup arasında Child skoru, yoğun bakım yatış gün sayısı ve HRS varlığı açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$).

TABLO 18: Ensefalopati nedeniyle hastaneye yatırılan karaciğer sirozlu hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

PARAMETRE	YAŞAYAN(n=6)	EKSİTUS(n=11)	P DEĞERİ
Kanama nedeniyle yatırılıp ensefalopati gelişen hasta sayısı**	1(16,7)	6(54,6)	0,26
Child Skoru Yatış ***	9(8-12)	12(10-15)	<0,001
MELD Skoru Yatış	15±5	17±11	0,69
Yaş (yıl)	53±8	63±14	0,13
Cinsiyet (E/K)**	5(16,6)/1(83,4)	6(54,5)/5(45,5)	0,23
Sodyum (mmol/L)	132±8	133±11	0,85
Potasyum (mmol/L)	4,3±0,4	5,3±1,1	0,07
Hastanede Yatış Süresi (gün)	5,5±4,3	5,2±3,8	0,91
Yoğun Bakım Yatışı olan hasta sayısı**	1(16,7)	11(100)	0,10
YBÜ Yatış süresi (gün)	0,5±1,2	5,2±3,8	<0,001
HRS gelişen hasta sayısı**	0(0)	5(45,5)	0,01
Diyabetes mellitus olan hasta sayısı**	1(16,7)	3(27,3)	0,64

*Aksi bildirilmediği sürece değerler sayı ve yüzde; n(%) olarak bildirildi **Ortalama±standart sapma *** medyan(minimum-maximum)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 2010-2012 yılları arasında karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulguları ile karaciğer sirozu tanısı konan ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde yatarak tedavi gören hastalarda mortalite nedenlerini, mortaliteye katkıda bulunan parametreleri, prognozu belirleyen skorlama sistemlerini ve hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini retrospektif olarak araştırdık.

Sirozda asit, sarılık, özefagus varis kanaması ve hepatik ensefalopati gibi dekompanse bulguları geliştikten sonra yaşam beklentisi azalmaktadır (7,8). Karaciğer sirozu sıklıkla hepatik ensefalopati, asit, özofagus varis kanaması ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlarından dolayı yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte ve dekompanse geliştiğinde beklenen yaşam süresi azalır (10).

Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 civarındadır. Sirozlu hastaların 10 yılda %34-66'sı ölmekte, özellikle alkolik sirozlularda prognoz çok daha kötü olmaktadır (15).

Alsultan ve ark., yaptıkları bir çalışmada hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalarda mortalite oranını %35 olarak bulmuşlardır (9). Bayan ve ark.,'nın Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yakın geçmişte siroz olgularını taradıkları çalışmada hastaneye yatan ve yatmayan 505 siroz hastası retrospektif olarak incelenmiş ve 5 yıllık mortalite oranı %13.2 bulunmuştur (21). Biz çalışmamızda hastaneye herhangi bir nedenle yatan karaciğer sirozu hastalarında mortalite oranını %34.5 bulduk.

Çalışmamızda hastaneye en sık yatış nedeni asit (%42,9) idi. Çalışmamızda asit nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar ölen ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırıldığında asit nedeniyle yatanlar arasında mortalite oranları anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0.05$), ancak bu fark yaşayanlar lehine idi. Asit nedeniyle yatırılan hastaların çoğunun hastaneden taburcu edildiği ve sadece 2 hastanın (%5,6) eksitus olduğu görüldü.

Kanama, çalışmamızda ikinci sıklıkta (%32,1) yatış nedeni olmasına rağmen birçok

çalışmada hastaneye yatışın en sık nedeni olarak rapor edilmiştir (79,80). Fallatah ve ark., yaptıkları bir çalışmada varis kanaması nedeniyle hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalar 5 yıl izlenmiş ve 5 yıllık mortalite oranı %65 saptanmıştır (81). Çalışmamızda kanama nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar ölen ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$); hastaların 15'inin (%55,6) ise eksitus olduğu gözlemlendi.

Varis kanamaları hayatı tehdit eden en önemli siroz komplikasyonudur ve literatürde mortalite hastalığın şiddetine göre %15-20 arasında değişmektedir ve son zamanlarda etkili ve güncel tedavilerle (non-selektif b-blokerler ve EBL ile profilaksi yapılması ve kanama sırasında vazoaaktif ilaçlar, EBL, antibiyotik ve kanama kontrol altına alınmadığında TİPS tedavisi) mortalite oranı %40'tan %15-20 değerlerine gerilemiştir (11,12,82).

Hastaneye 3. en sık yatış nedeni hepatic ensefalopati idi (%20,2). Hepatik ensefalopati nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar eksitus ve yaşayan gruplar arasında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görüldü ($p<0.05$); hastaların 11'inin (%64,7) eksitus olduğu görüldü ve bu ilişki bir çok çalışmada gösterilmiştir (79,83,84) fakat bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (80,85).

Alsultan ve ark., yaptıkları çalışmada yatan hastalarda en sık mortalite nedeni enfeksiyon ve kanama olarak saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda kanama ve ensefalopati nedeniyle yatan hastalarda ölüm hızı daha fazla iken, asit nedeniyle yatan hastalarda aksine ölüm hızı daha düşüktü. Komplikasyon ve mortalite oranlarının hastalığın progresyonu ile birlikte arttığı dikkate alındığında, kanama ve ensefalopati nedeniyle yatan hastalarda mortalitenin daha yüksek olması beklenen bir durumdur.

Ancak asit de hastalığın progresyonu ile artar ve son dönem karaciğer sirozu hastalarında diüretiğe yanıtızsız refrakter asit önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkar. Bizim çalışmamızda asit ile yatan hastaların mortalite oranlarının düşük olması, bu hastalarda esas problemin hastalığın ileri evresiyle ilişkili refrakter asitten çok tuzdan fakir diyete uyumsuzluk ya da yetersiz diüretik tedavisi gibi hastalığın erken evrelerinde de görülebilecek sorunlardır.

Musskopf ve ark. 40 tane SBP nedeniyle hastaneye yatan hastada yaptıkları çalışmada, hastane mortalitesinin %40 olduğu saptanmış, literatürde bu oran %20-40 arasında değişmektedir (6). Bizim çalışmamızda SBP nedeniyle hastaneye yatan hastaların 1 tanesi exitus oldu, fakat sayı az olduğundan herhangi bir oran vermek mümkün olmamıştır. Yine Alsultan ve ark., çalışmasında enfeksiyon ve kanama daha sık karşılaşılan mortalite nedenleri iken bizde peritonit oranları son derece düşük idi. Bu da asit ile yatan hastaların ileri evre hastalar olmadığını asit sıvısında muhtemel opsonin aktivitesinin iyi olduğunu ve hastaların daha ziyade diyete uyumsuzluk ya da diüretik tedavinin yetersizliğinden kaynaklanan massif asit hastaları olduğunu düşündürmektedir.

Spontan bakteriyel peritonit olgularında mortalite oranı daha yüksek olmasına rağmen varis kanamasının daha sık görülmesinden dolayı karaciğer sirozlu hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedeni özefagus varis kanaması olmaktadır.

Çalışmamızda siroz etyolojisinde en sık nedenler kronik viral hepatit ve kriptojenik siroz idi. Bu durum doğrudan bölgede alkol tüketimi ve viral hepatit sıklıkları ile ilişkili olduğundan ve ülkemizin viral hepatitlerin orta endemik bir bölgesi olması nedeniyle yatan hastalarda da bu dağılımı görmek mümkün oldu. Ancak karaciğer sirozu etiyolojisi ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında ise her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) ve etiyolojik nedenlere teker teker bakıldığında ise aynı şekilde mortalite ile ilişki saptanmadı. Bu durum etyoloji ne olursa olsun sonuçta fibrozis ve sirozun etkisinin etyolojiden bağımsız olarak prognozu belirlediğini düşündürmektedir.

Diğer bir konu kriptojenik siroz sıklığıdır. Her ne kadar nedeni belli olmayan siroza kriptojenik siroz denilse de, çalışmamızda DM oranının %31 olması ve kriptojenik siroz oranının %25 olması, bunların aslında metabolik tablo zemininde gelişmiş NASH'a sekonder siroz olduğunu düşündürmektedir ve bu da diyabetli hastalarda NASH'ın önemsenmesi gerektiğini göstermektedir.

Karaciğer sirozlu hastalarda hastalığın şiddetini, prognozunu ve sağ kalımı belirlemede günümüzde Child Pugh ve MELD skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Child Pugh skoru, prognozu belirlemede en sık kullanılan skorlama sistemidir.

Child Pugh skoru asit, ensefalopati, INR, serum albumin ve bilirubinden oluşan ve karaciğer sirozunda prognoz tayininde köşe taşı olan bir skorlama sistemidir. Bununla birlikte karaciğer rezervini belirlemede yıllarca güvenilir bir yöntem olarak kullanılmakla birlikte özefagus varis kanaması ve renal fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği ve ensefalopati gibi subjektif kriterler içermesi sorun oluşturmaktadır.

MELD skorlama sistemi serum kreatinin, bilirubin ve INR'den oluşan bir skorlama sistemidir ve renal fonksiyonların skorlamada yer alması üstünlük oluşturmakla birlikte Child Pugh skorunda olduğu gibi varis kanaması skorlamaya dahil edilmemiştir, bununla birlikte portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamasında prognozda en önemli parametre bilirubin değeri olduğundan MELD skorunun burada kullanımı güvenilir gözükmemektedir (1). MELD skorunun asitli olguları değerlendirmede yetersiz olduğu ifade edilmekle beraber düşük MELD skoru olanlarda şiddetli asit varlığının mortaliteye etkisi düşüktür.

Hepatik ensefalopati özellikle şiddetli olduğunda mortaliteye etkisi belirgindir ve MELD skoru burada yetersizdir (2). MELD prognoz ile ilgili çok değerli olmasına rağmen %15-20 olgunun yaşam süresini belirlemede yetersiz kalmaktadır (1). Ancak son yıllarda düşük sodyum değerinin prognozla ilişkili olduğu ve sodyumu da içine alan bir skorlamanın daha güvenilir olacağı ileri sürülmektedir (3).

Özellikle MELD skorlama sistemi, son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde en etkin yöntem olan karaciğer transplantasyonu planlanan hastalarda daha sık kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen pek çok parametrenin birarada değerlendirilmesi önerilmektedir ve tüm dünyada ideal bir yöntem bulma arayışı devam etmektedir (1,4).

Yapılan bir çalışmada hastaneye yatan karaciğer sirozlu olgularda 3 aylık mortalite ile MELD skoru arasındaki ilişki şu şekilde yorumlanmış; MELD skoru <9 olduğunda mortalite %1.9, skor 10-19 arasında olduğunda mortalite %6, skor 20-29 arasında olduğunda mortalite %19.6, skor 30-39 arasında olduğunda mortalite %52.6 ve skor>40 olduğunda mortalite %71.3 olarak saptanmıştır (5).

Wehler ve ark., yaptıkları çalışmada Child Pugh skoru arttıkça mortalitenin de arttığını göstermişlerdir (82). 118 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde Child Pugh skoru arttıkça mortalitenin de arttığı gösterilmiştir (86). Benedeto-Stojanov D ve ark. 100 sirotik hastada yaptığı bir çalışmada Child pugh ve MELD skoru arttıkça mortalitenin de arttığını göstermiştir (87). Zhang j ve ark. 160 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada eksitus olan 72 hasta ile yaşayan grup arasında Child Pugh ve MELD skorunun anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır (88).

Hoffman WP ve ark. yaptığı hepatik rezeksiyon veya karaciğer dışı sindirim sistemi cerrahisi uygulanan hastalarda Child Pugh ve MELD skorunun prognoz ile ilişkisini araştırdığı bir çalışmada, Child Pugh sınıf A ve MELD skoru ≤ 8 olan hastalarda perioperatif mortaliteyi düşük olarak saptamış (89).

Çalışmamızda Child Pugh skoru geliş ve çıkış değerleri ile MELD skoru geliş ve çıkış değerleri literatürde yapılan bir çok çalışmayı destekler tarzda, ölen hastalarda yaşayan gruptaki hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Botta F ve ark., 129 siroz hastasının retrospektif olarak inceledikleri bir çalışmada INR, albumin, bilirubin ve kreatinin değerleri ile mortalite arasında anlamlı bir fark saptanmışlardır (90). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde INR, albumin, bilirubin ve kreatinin değerleri ile gruplar arasında anlamlı fark saptadık ($p < 0.05$). Literatürde INR, albumin, bilirubin ve kreatinin değerleri ile mortalite ilişkisi daha önceki birçok çalışmada gösterilmiştir (79, 83, 90-96).

Çalışmamızda ölen ve yaşayan gruplar arasında anlamlı fark saptanan INR, serum albumin, kreatinin ve bilirubin zaten prognoz skorlama sistemlerinde yer almaktadır. Ancak bizim çalışmamızda ölen ve yaşayan hasta grupları arasında bu laboratuvar testleri dışında üre, WBC, nötrofil ve K değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Lökosit ve nötrofil yüksekliğinde etken, kanamalı hastalarda hemokonsantrasyon, varis kanamasına sekonder bakteriyemi gibi nedenler olabileceği gibi ensefalopati hastalarda tanı konamamış enfeksiyonlar olabilir. Üre ve K değerlerindeki artış ise son dönem hastalarda sempatik aktivasyonun ve renin angiotensin aldosteron

(RAAS) sisteminin etkisiyle renal vazokonstriksiyon artışı ve hepatorenal sendroma gidişin göstergesi olabilir.

Karaciğer sirozunda komplikasyon arttıkça mortalitenin de arttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (92, 97, 98). Hepatorenal sendrom geliştiğinde mortalite bariz bir şekilde artar (99). Bizim çalışmamızda da HRS gelişen 14 hastanın 12'sinin eksitus olduğu gösterildi ve ölen ile yaşayan gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Yoğun bakıma yatan karaciğer sirozlu hastalarda mortalitenin bariz bir şekilde arttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (100). Yoğun bakıma yatış nedenlerine bakıldığında özefagus varis kanaması, ensefalopati, SBP ve sepsis gibi son dönem karaciğer sirozlu hastalarda mortalite oranının çok yüksek olduğu nedenler göze çarpmaktadır ve bu nedenlerden ötürü yoğun bakıma yatan sirozlu hastalarda mortalite oranının yüksek olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da eksitus olan grup ile yaşayan grup, yoğun bakım yatışı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görüldü ($p<0.05$) ve yoğun bakım yatışı olan 36 hastanın 29'unun eksitus olduğu saptandı.

Bütün parametreler dikkate alınarak yapılan çoklu regresyon analizinde çalışmamızda bakmış olduğumuz parametreler arasında Child skoru ve K değerlerinin mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Mortalite tahmininde tek başına değerlendirildiğinde anlamlı olarak ölen grupta anlamlı olarak yüksek saptanan MELD skorunun burada bağımsız risk faktörü olmamasını çalışmamızdaki hasta sayısının azlığına bağladık.

Literatürde karşılaştırılacak veri bulunamamasına rağmen çalışmamızda kanama, asit ve ensefalopati nedeniyle yatırılan hastalara alt grup analizi yapıldı ve MELD skoru, Child Pugh skoru ve demografik, klinik ve laboratuvar veriler yaşayan ve ölen iki grup arasında karşılaştırıldı. Kanama nedeniyle hastaneye yatan 27 hasta incelendiğinde MELD skoru, Child Pugh skoru, yoğun bakım yatış öyküsü ve yoğun bakım yatış gün sayısı gruplar arasında anlamlı farklı bulundu ($p<0.05$). Yapılan band ligasyonu ve varis derecesi ile mortalite arasında ilişki görülmedi ($p>0.05$). Ensefalopati nedeniyle yatan 17 hastada ise Child Pugh skoru, yoğun bakım yatış gün sayısı ve HRS varlığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$).

Asit nedeniyle yatan 36 hasta incelendiğinde Child Pugh skoru, yoğun bakım yatış öyküsü, hastanede yatış süresi ve sodyum değeri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterildi ($p<0.05$), fakat eksitus olan hasta sayısı az olduğundan çok sayıda hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar daha sağlıklı veriler elde edilmesini sağlayacaktır.

Asit nedeniyle yatan hastalarda ölen grupta Na değerinin daha düşük olması asit gelişim mekanizmaları ile açıklanabilir. İleri karaciğer hastalığında renal vazokonstriksiyon arttıkça aynı sürecin farklı görüntüleri olarak üç klinik tablo ortaya çıkabilir. Bunlar refrakter asit, hepatorenal sendrom ve dilüsyonel hiponatremidir. Dolayısıyla bu hastalarda Na düşüklüğü ileri karaciğer yetersizliğinin bir göstergesi ve mortalitenin de göstergesi olabilir.

6- SONUÇ

Bölgemizde hastaneye yatan karaciğer sirozlu hastalarda mortalite oranı %34,5, en sık mortalite nedenleri sırasıyla kanama ve hepatik ensefalopati, en sık etiyolojik nedenler ise sırasıyla HBV ve HCV enfeksiyonudur ve hastalığın şiddet skoru arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Karaciğer sirozu etyolojisi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Varis kanamasında etkin ve erken müdahale ile yoğun bakım takibi; hepatik ensefalopatide ise yine etkin tedavi ve başta enfeksiyon olmak üzere kolaylaştırıcı etkenlerin ortaya çıkarılması, prognozu iyileştirmeye yönelik alınabilecek önlemlerdir. Siroz hastalarında mortaliteye giden süreçte renal fonksiyonların desteklenmesi de başta gelen önlemler arasındadır. Asit nedeniyle yatan hastalarda mortalite oranları düşüktür. Bu hastalar son dönem olmayan ve ayaktan da tedavi edilebilecek hasta gruplarıdır. Asitli hastalarda ayaktan takiplerin daha sıkı yapılması, hastaların tuz diyeti ile diüretiklere uyumunun sağlanması ve diüretik dozlarının etkin şekilde ayarlanması, bu hastalarda hastaneye yatış oranlarını azaltabilir.

7-KAYNAKLAR

1. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
2. Ham J, Gish RG, Mullen K. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatic encephalopathy *Liver Transpl* 2006;12:102-4.
3. Freeman RB, Gish RG, Harper A, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results and recommendations from the MELD exception study group and conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006;12:128-36.
4. Lladó L, Figueras J, Memba R, et al. MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002;8:795-8.
- 5- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):91-6.
- 6- Musskopf MI, Fonseca FP, Gass J, de Mattos AZ, John JA, de Mello Brandão AB. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol*. 2012 Nov-Dec;11(6):915-20.
7. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):110-22. doi: 10.1055/s-2008-1040325.
- 8- Gotthardt D, Weiss KH, Baumgärtner M, Zahn A, Stremmel W, Schmidt J, Bruckner T, Sauer P. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation. *BMC Gastroenterol*. 2009 Sep 25;9:72. doi: 10.1186/1471-230X-9-72.

9. Alsultan MA, Alrshed RS, Aljumah AA, Baharoon SA, Arabi YM, Aldawood AS. In-hospital mortality among a cohort of cirrhotic patients admitted to a tertiary hospital. *Saudi J Gastroenterol.* 2011 Nov-Dec;17(6):387-90. doi: 10.4103/1319-3767.87179.
10. Rahimi RS, Rockey DC. Complications of cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 May;28(3):223-9. doi: 10.1097/MOG.0b013e328351d003.
11. Chen YI, Ghali P. Prevention and management of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2012;2012:750150. doi: 10.1155/2012/750150. Epub 2012 Apr 22.
12. García-Pagán JC, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012 Feb;33(1):46-54. doi: 10.1055/s-0032-1301734. Epub 2012 Mar 23.
13. Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2012 Jun;47(6):702-9. doi: 10.3109/00365521.2012.661759. Epub 2012 Mar 19.
14. Wolf DC. Cirrhosis. *e-Medicine Specialties*, 28 June 2010
15. Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellemkjær L, et al. Long-term survival and cause specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *Journal of clinical epidemiology* 2003;56 (1):88-93.
16. Uribe M, Morales-Blanchir J, Rosas-Romero R, Campos Cerda R, Poo JL. [Epidemiology, physiopathology and diagnosis of pulmonary hypertension in hepatic (PH) cirrhosis]. *Gac Med Mex.* 2012 Mar-Apr;148(2):153-61.
17. Seroprevalance of Hepatitis C in Turkey (Anti HCV positivity in donors) www.vhpb.org/files/html/Meetings_and.../VHPB.../S5BP0%20badur.ppt (10.5.2011)
18. Yurdaydın C. Epidemiology of chronic hepatitis and cirrhosis in Turkey. *Viral Hepatitis Prevention Board Meeting, Istanbul, Nov 12-13, 2009*

19. Schmidt W, Popham RE. Heavy alcohol consumption and physical health problems: a review of the epidemiological evidence. *Drug Alcohol Depend.* 1975 Sep;1(1):27-50.
20. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi. Hastalık Yüğü Final Raporu. Aralık 2004
21. Bayan K, Yılmaz S, Tuzun Y, Yildirim Y, Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases. *Hepatogastroenterology* 2007;54;2198-202.
22. Değertekin H, Uzunalimođlu Ö, Göral V. Güneydoğu Anadolu bölgesinde karaciğer sirozunun özellikleri (800 vakanın analizi). I. Epidemiyolojik özellikler. *İstanbul Tıp Fakóltesi mecmuası.* 1981;44;299-304
23. Micheal A, Heneghan and James P. Clinical manifestation of liver disease. In: Bacon BR, Bisceglie AMD, O'Grady J, Lake JR, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 1sted. Elsevier Mosby; Printed in China; 2006: 191-202.
24. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002. p.
25. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J, eds. *Disease of the Liver and Biliary System*
26. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. *Lancet* 1995;345(8945):293 5.
27. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. *J HepatoI* 1997;27(6):1120 32.
28. Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel & Güneş Tıp Kitapevleri 2005; 626-33

29. Moore KP, Wong F, Gine`s P et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38: 258-266
30. Soper NJ, Rikkers LF. Effect of operations for variceal hemorrhage on hypersplenism. *Am J Surg.* 1982 Dec;144(6):700-3.
31. Dolar E. Karaciğer sirozu. Klinik karaciğer hastalıkları. Bursa, Nobel-Güneş tıp kitapevi, 2002, pp.343-361
32. Mills PR, Vallance R, Birnie G, Quigley EM, Main AN, Morgan RJ, Russell RI, Watkinson G. A prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis. *Clin Radiol.* 1981 May;32(3):297-302.
33. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1994 Jul;20(1 Pt 1):119-25.
34. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatology* 1995; 22(6): 633-41.
35. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol* 2000; 20(3): 286-92.
36. Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med.* 1990 Jul;76(279):675-88.
37. Yilmaz S, Bayan K, Tüzün Y, et al. Replacement of histological findings: serum hyaluronic acid for fibrosis, high-sensitive C-reactive protein for necroinflammation in chronic viral hepatitis. *Int J Clin PRACT.* 2007 Mar;61(3):438-43
38. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1395.

39. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: Incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:236-243.
40. Thomas R. Riley III, M.D., M.S., And Ahsan M. Bhatti, M.D. Preventive Strategies In Chronic Liver Disease: Part II. Cirrhosis. *Am Fam Physician* 2001; 64:1735-1740
41. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effects of prednisone. *Gastroenterology* 1981; 81:944-952.
42. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38:599-612.
43. Bruce A. Runyon. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Sleisenger and Fordran's Gastrointestinal and Liver disease, Vol.2,9th edn.Section 9(Liver)/Chapter 91.Saunders Company,2010:1517-1541.
44. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*.2004;39:841-856
45. Sakai H, Sheer TA, Mendler MH, Runyon BA: Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int* 2005; 25:984-6
46. Tito L, Gines P, Arroyo V, et al. Total Paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990; 98:146-151
47. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, Lee CH, Kim YS, Lee JW, Kim DJ, Cho SW, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012; 18: 1-21.
48. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2007

49. Runyon BA: Spontaneous bacterial peritonitis: an explosion of information. *Hepatology* 1988;8:171-175.
50. Sahar Ghassemi, Guadalupe Garcia-Tsao. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2007; 21:77-93.
51. Fernandez J, Navasa M, Gomez J et al. Bacterial infections in cirrhosis:epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-148.
52. Memik F,Dolar E. Karaciğer sirozu. *Klinik gastroenteroloji*.2004.
53. Bustamante J, Rimola A, Ventura P-J, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30:890-895.
54. Kasper,Braunwld,Fauci,Hauser,Longo,Jameson ..Harrisons Principles of Medicine
55. Thomas R. Riley III, M.D., M.S., And Ahsan M. Bhatti, M.D. Preventive Strategies in Chronic Liver Disease: Part II. Cirrhosis. *Am Fam Physician* 2001; 64:1735-1740.
56. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127:35-50.
57. Forner A, Amelia J. Hessheimer M, Real I, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006;.60:89-98.
58. Angela D. Levy, Ltc, Mc. Malignant Liver Tumors. *Hepatic Imaging And Intervention* 2002;6:147-164.
59. Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E, Marceno MP, La Seta F, Fusco G, et al.

Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1988; 33:47-51.

60. Peterson MS, Baron RL. Radiographic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001; 5:123-144.

61. *G Ital Nefrol.* 2012 Sep-Oct;29(5):563-78. [Hepatorenal syndrome].[Article in Italian] Mancini E.

62. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004 Nov;24(5):861-80.

63. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2378-87. doi: 10.1056/NEJMra0707185.

64. Colle I, Van Steenkiste C, Geerts A, Van Vlierberghe H. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: what's new? *Acta Gastroenterol Belg.* 2007 Apr-Jun;70(2):2039.

65. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest.* 1994 May;105(5):1528-37.

66. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *C Gastroenterology.* 2003 Oct;125(4):1042-52.

67. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jun;5(6):749-54. Epub 2007 Mar 28.

68. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *Clin Chest Med.* 1989 Dec;10(4):593-616.
69. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 1995 Apr 1;122(7):521-9.
70. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, Wiesner RH. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100 % oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest.* 2000 Sep;118(3):615-24.
71. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med.* 1996 Mar;17(1):115-23.
72. Means RT, Anemias secondary to chronic disease and systemic disorders. Edited by Greer JP, Wintrobe's Clinical Hematology-12th edition..2009:1221-38
73. Giannini EG. Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease: What's in a Name? *Dig Dis Sci.* 2012 Oct 20. [Epub ahead of print]
74. Søggaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan;104(1):96-101. doi: 10.1038/ajg.2008.34.
75. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg.* 2007;24(4):250-8. Epub 2007 Jul 27.
76. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA, Sanyal AJ, Anstee QM, Hoffman MR, Ikura Y, Caldwell SH; Coagulation in Liver Disease Group. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost.* 2008 Jan;6(1):2-9. Epub 2007 Sep 24.

77. Cadden IS, Partovi N, Yoshida EM. Review article: possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jul 1;26(1):1-8.
78. Masterton GS, Hayes PC. Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease? *EurJGastroenterolHepatol.* 2010Nov;22(11):1277-83. doi:10.1097/MEG.0b013e32833cca96.
79. Ho YP, Chen YC, Yang C, et al. Outcome Prediction for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of APACHE II and Child-Pugh Scoring Systems. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2004; 19:105-110.
80. Chen YC, Tian YC, Liu NJ, et al. Prospective cohort study comparing sequential organ failure assessment and acute physiology, age, chronic health evaluation III scoring systems for hospital mortality prediction in critically ill cirrhotic patients *J Clin Pract* 2006; 60:160-166.
81. Fallatah HI, Al Nahdi H, Al Khatabi M, Akbar HO, Qari YA, Sibiani AR, Bazaraa S. Variceal hemorrhage: Saudi tertiary center experience of clinical presentations, complications and mortality. *World J Hepatol.* 2012 Sep 27;4(9):268-73. doi: 10.4254/wjh.v4.i9.268.
82. O'Brien J, Triantos C, Burroughs AK. Management of varices in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr 2. doi: 10.1038/nrgastro.2013.51. [Epubahead of print]
83. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. Risk factors, Sequential Organ Failure Assessment and Model for End-stage Liver Disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:883-893.
84. Arabi Y, Ahmed QA, Haddad S, et al. Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:333-339.

85. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems *Hepatology* 2001; 34:255-261.
86. Gennaro D'Amico¹, Guadalupe Garcia-Tsao, Luigi Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006; 217-231.
87. Benedeto-Stojanov D, Nagorni A, Bjelaković G, Stojanov D, Mladenović B, Djeniđ N. The model for the end-stage liver disease and Child Pugh-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding. *Vojnosanit Pregl.* 2009 Sep;66(9):724-8.
88. Zhang J, Lu F, Ouyang C, Cheng Z, Wang X, Liu X. [Respective analysis of dead patients with cirrhosis by Child Pugh-Pugh score and model of end-stage liver disease score]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012 Oct;37(10):1021-5. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.10.009.
89. Hofmann WP, Rädle J, Moench C, Bechstein W, Zeuzem S. [Prediction of perioperative mortality in patients with advanced liver disease and abdominal surgery by the use of different scoring systems and tests]. *Z Gastroenterol.* 2008 Nov;46(11):1283-9. doi: 10.1055/s-2008-1027624. Epub 2008 Nov 14.
90. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, A Fasoli, Malfatti F, Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52:134-139.
91. Cooper GS, Bellamy P, Dawson NV, et al. A prognostic model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology* 1997; 113:1278-1288.
92. Shellman RG, Fulkerson WJ, DeLong E, Piantadosi CA. Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 1988;16:671-678.

93. Tsai MH, Chen YC, Ho YP, et al. Organ System Failure Scoring System Can Predict hospital Mortality in Critically Ill Cirrhotic Patients. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:251-257.
94. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, et al. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:3099-3104.
95. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with endstage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464-470.
96. Angermayr B, Koenig F, Cejna M, et al. Creatinine-modifies Child-Pugh score (CPSC) compared with MELD-score to predict survival in patients undergoing TIPS. *Hepatology* 2002;36: 378A
97. Huo TI, Lin HC, Wu JC, et al. Limitation of the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis-related complications. *Clin Transplant*. 2006; 20:188-194.
98. Huo TI, Lin HC, Le FY et al. Occurrence of cirrhosis-related complications is a time-dependent prognostic predictor independent of baseline model for end-stage liver disease score. *Liver International*. 2006; 26:55-56.
99. Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 28;18(36):4978-84. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.4978.
100. Olmez S, Gümürdülü Y, Tas A, Karakoc E, Kara B, Kidik A. Prognostic markers in cirrhotic patients requiring intensive care: a comparative prospective study. *Ann Hepatol*. 2012 Jul-Aug;11(4):513-8.

