

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİROZLU HASTALARDA
PORTAL HİPERTANSİYONUN PREDİKTİF PARAMETRELERİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR.CANAN ÇİÇEK
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MELİH KARINCAOĞLU**

MALATYA-2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO DİZİNİ.....	II
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ.....	III
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Karaciğer Sirozu.....	3
Etyoloji ve Histolojik özellikler.....	3
Klinik bulgular.....	5
Fizik muayene bulguları.....	7
Tanı.....	7
Prognoz.....	7
Komplikasyonlar.....	8
Asit.....	9
Spontan Bakteriyel Peritonit.....	14
Hepatik Ensefalopati.....	14
Hepatorenal sendrom.....	17
Hepatopulmoner sendrom.....	19
Portal hipertansiyon.....	20
Özofagus varisleri ve varis kanamaları.....	21
GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	28
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
ÖZET.....	35
SUMMARY.....	36
KAYNAKLAR.....	37

TABLO DİZİNİ

Tablo-1 Siroz sebepleri

Tablo-2 Child-Turcotte-Pugh sınıflaması

Tablo-3 Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

Tablo-4 Refrakter asit tanı kriterleri

Tablo-5 Hepatik ensefalopati oluşumunda tetikleyici sebepler

Tablo-6 Hepatik Ensefalopati evrelemesi

Tablo-7 Hepatorenal sendrom tanı kriterleri

Tablo-8 Hastaların demografik özellikleri

Tablo-9 Varis derecesine göre dalak çapı

Tablo-10 Varis derecesine göre Child-Turcotte-Pugh sınıflaması

Tablo-11 Varis derecesine göre trombosit sayısı

KISALTMALAR

- AST:** Alanin aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz
GABA: Gama amino butirik asit
GGT: Gamma glutamil tansferaz
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
HE: Hepatik ensefalopati
HPS: Hepatopulmoner sendrom
HRS: Hepatorenal sendrom
HBV: Hepatit B virusu
HCV: Hepatit C virusu
HDV: Hepatit D virusu
INR: Uluslararası normalizasyon oranı
IPVD: İntrapulmoner vasküler dilatasyon
PHT: Portal hipertansiyon
PT: Protrombin zamanı
SAAG: Serum-asit albumin gradienti
SBP: Spontan bakteriyel peritonit
TIPS: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant

GİRİŞ

Sirozlu hastaların klinik seyirleri esnasında karaciğer hastalığının altında yatan etyolojik ajandan bağımsız olarak çeşitli komplikasyonlar gelişir. Bunlar portal hipertansiyon ve sonuçları, asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler kanserdir.

Portal hipertansiyonun en sık nedeni kronik karaciğer parankim hastalığıdır ve sirozlu hastaların %60'ından fazlasında klinik olarak önemli portal hipertansiyon bulunur. Portal hipertansiyon geliştiğinde genellikle hastada splenomegali, asit, akut veya kronik ensefalopati ve özofagus varisleri mevcuttur (4). Erken tanı ve uygun tedavi portal hipertansiyon komplikasyonlarını önlemek ve portal venöz sistemdeki basıncı azaltıcı tedaviler hastaların sağkalımını artırmaktadır. Hastaların sağkalımını artırmak ve artan endoskopik girişimleri azaltmak amacıyla özofagus varisi ve portal hipertansiyonun noninvazif yöntemlerle tahmin edilmesini sağlayacak karakteristikleri tanımlamak için çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar çeşitli biyokimyasal, klinik ve ultrasonografik parametrelerin tek başına veya birlikte kullanılabileceğini göstermiştir (13,30,43-55).

Bu çalışmada kronik karaciğer parankim hastalarında portal hipertansiyonun öngördürücü parametrelerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya 1996-2006 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen, kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı konulmuş 330 hasta alındı ve hematolojik parametreler, dalak çapı, portal ven ve splenik ven çapı, asit, serum asit albumin gradienti, özofagus varis

mevcudiyeti ve derecesi, Child-Turcotte-Pugh sınıflaması, trombosit sayısı/dalak çapı oranı gibi indirekt parametreler göz önünde bulundurularak portal hipertansiyon açısından öngördürücü parametreler değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu normal hepatik yapının, fibrotik doku ve rejeneratif nodüllerle yerdeğiştirmesi sonucu bozularak meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır. Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır (1,2).

Etyoloji

Uzakdođu, Ortadođu ve bu kuşakta yer alan ölkemizde en sık görölen sebepler kronik viral hepatit B (HBV) ve C (HCV) iken, batı ölkelerinde en sık neden alkol kullanımıdır. Ökten ve arkadaşlarının 1994-1997 yılları arasında 393 vakalık karaciğer sirozu serisinde yapmış olduğu bir çalışmada viral hepatitlerin %60, alkolün %11, alkol+viral hepatitin %4, diğer nedenlerin (Otoimmün hepatit, biliyer sirozlar, konjesyon, metabolik nedenler v.b.) %9 oranında rol oynadığını saptamış ve %16'sında herhangi bir neden bulunamamıştır (Kriptojenik siroz). Kronik viral hepatitlerin sebep olduğu siroz olgularına ait prevalans verilerini vermek zordur. Aynı çalışmada HBV'nun katkısı %42.6, HCV'nun katkısı %34.5 ve HDV'nun katkısı %15.7 bulunmuştur (2,3). Karaciğer sirozunun etyolojisinde rol alan nedenler tablo-1'de gösterilmiştir (2,3,4).

Tablo-1 Siroz sebepleri

Otoimmün Hepatit

Alkole bağı karaciğer hasarı

İlaç ve toksinler (Amiodarone, metotreksat, pirolidiyazin, alkaloidleri)

Viral hepatitler (Hepatit B,C,D, Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus)

Kalitsal ve Metabolik hastalıklar (Wilson, Hemokromatozis, Alfa-1 antitrips.eks, Fanconi sendromu, Kistik fibrozis)

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Kalp yetmezliği

Vasküler nedenler (Budd-Chiari sendromu, Venookluzif hastalık)

Bilier nedenler (Primer biliyer siroz, Primer sklerozan kolanjit, Sekonder biliyer siroz)

Malnutrisyon ve jejunioileal bypass cerrahisi sonrası

Kriptojenik (İdyopatik)

Farklı etyolojik nedenlerin başlattığı patolojik süreç aynı morfolojik yapı yani karaciğer sirozu ile sonuçlanır. Karaciğer küçülür, makroskopik olarak nodüler bir yapıya dönüşür. Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünüşü ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre 3 morfolojik sınıfta tanımlanır:

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

2-Mikronodüler Siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında düzgün görünümlü, ince septumlarla karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

3-Mikst nodüler Siroz: Mikro ve makro nodülleri içerir. Sirotik karaciğerlerin çoğu bu gruba girer (3).

Histolojik Özellikler : Sirozda hepatosit hasarı (dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi vasküler yatağın distorsiyonu gibi çeşitli histopatolojik bulgular görülür. Sonuçta normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır. Siroz yaygın bir karaciğer hastalığı olmakla birlikte lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Geç dönemde fibröz dokunun artıp, karaciğerin büzülmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut olarak küçülür (2,3).

Klinik Bulgular : Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve siroz gelişikten sonra etyoloji ne olursa olsun herhangi bir siroz klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur. Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır ve bulgular evrelere göre farklılık gösterir. 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 tanınır (2).

Semptomlar: Başlıca belirtiler halsizlik, çabuk yorulma, hafif ve sebebi bilinmeyen ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, dispepsi, sağ ve sol hipokondriumda ağrı, kas krampları, libido azalması gibi hastalığa özgü olmayan bulgulardır. Bu dönemde başlıca fizik muayene bulguları ikter, hepatomegali, splenomegali olabilir. Aminotransferazlarda hafif yükseklikler, özellikle alkol kullananlarda GGT yüksekliği bu dönemde görülebilen biyokimyasal bozukluklardır. Kompanse dönem aylar hatta yıllarca sürebilir.

Karaciğer sirozunun hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon olmak üzere iki ana grup bulgusu söz konusudur:

a-)Hepatoselüler yetersizlik bulguları: Hepatoselüler hasarla birlikte sağlam kalan karaciğer dokusu albumin ve pıhtılaşma faktörleri gibi proteinlerin üretimini devam ettirmeye çalışır. Buna ek olarak karaciğer kaybedilmiş dokusunu yenilemeye çalışır. Başlıca hepatoselüler yetersizlik bulguları spider anjioma, telenjiektaziler, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, tırnak değişiklikleri (beyaz tırnak, lunula kaybı, enine bantlar), palmar eritem, jinekomasti, subikter-ikter, purpuralar, epistaksis, gonadal atrofi ve kıllanmada azalma, empotans, amenore ve menstrüasyon değişiklikleridir. Karaciğer parankim yetersizliğinden kaynaklanan albumin, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri gibi plazma proteinlerinin konsantrasyonlarında azalma sonucu ödem ve kanama gibi bulgular ortaya çıkabilir. Serum albumin düzeyi karaciğer fonksiyonları açısından önemli bir gösterge olmakla birlikte, beslenme durumu, gastrointestinal kanama ve renal kayıplardan etkilenir. Protrombin zamanındaki uzama vitamin K eksikliği dışında karaciğer fonksiyon yetersizliği açısından serum albumin ölçümünden daha değerli bir belirleyici olarak kabul edilebilir (5). İkter karaciğer hücre fonksiyon yetersizliğinin iyi bir göstergesidir ve hiperbilirubinemi derecesi hastalığın şiddeti ile paralellik gösterir. Hem direkt hem de indirekt bilirubin artar.

b-)Portal Hipertansiyon bulguları: Splenomegali, portal tipte kollateral dolaşım, asit, özofagus varis kanamaları, pulmoner anormallikler (siyanoz, dispne) portal hipertansiyonun klinik bulgularıdır. Hepatomegali de saptanabilir. Özellikle alkolik sirozda büyük, sert ve nodüler hepatomegali tipiktir.

Posthepatitik ve kriptojenik sirozlarda portal hipertansiyon bulguları, alkolik sirozlarda ise hepatomegali ve hepatoselüler yetersizlik bulguları daha ön planda görülür (3).

Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür. Ancak tanı değeri azdır, çünkü pek çok kronik hastalıkta da görülür. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın ilerlemesiyle şiddeti artar.

İştahsızlık: Sık görülen bir bulgudur. Özellikle sarılığı olan hastalarda belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır.

Bulantı ve kusma: Daha çok biliyer ve alkolik sebebe bağlı siroz olgularında görülür.

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz kas kasılmaları sıklıkla bacaklarda, istirahat esnasında, gece oluşur. Karaciğer yetersizliğinin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir.

Kilo kaybı veya kilo artışı: Kilo kaybı, sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur; hiperkatabolik (enfeksiyon gibi) durumların eklenmesi ile daha belirgin hale gelir. Kilo artışının en sık nedeni ise vücutta sıvı birikimidir.

Kaşıntı: Kolestatik orijinli (Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında siktir. Kaşıntı aralıklı ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcakken kaşıntı daha yoğundur. Plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Ateş: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Siroz hastalarında %10-40 oranında sebepsiz ateş görülebilir.

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1-antitripsin eksikliğinde ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında dispne görülür. Asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir.

Empotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik siroz olgularının yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozlu olguların %25'inde empotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar, halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda empotans daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve dispareni görülebilir (2).

Fizik muayene bulguları:

En sık rastlanan bulgular; solukluk, dudak çevresinde çatlaklar, dilde atrofi, sarılık, parotis bezinde büyüklük, kas atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, ekstremitelerde kas atrofisi, beyaz tırnak, çomak parmak, dupuytren kontraktürü,

testislerde küçülme, jinekomasti, siyanoz, pigmentasyon, ödem, asit, splenomegali, hipotansiyondur (2).

Tanı:

Hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için önemli ipuçları verir. Altta yatan olası sebepleri saptamak, hastalığın başlama zamanını, seyrini ve komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması, sistemik muayenesinin yapılması gereklidir. Hastalarda zaman zaman ortaya çıkan gizli ve aşikar kanamalara bağlı anemi görülür. Portal hipertansiyon sonucu oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeniyle lökopeni, trombositopeni oluşabilir. Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin hepatoselüler yetmezlik sonucu azalması nedeniyle protrombin zamanında (PT) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma saptanabilir. Hastalığın etyolojisine, evresine, sirozun aktivitesine göre biyokimyasal parametrelerde çeşitli değişiklikler görülebilir. Bilirubin, AST, ALT, GGT düzeyleri normal veya normalden yüksek bulunabilir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren diğer bir parametre olan albumin düzeyi azalmış ve karaciğer dışı retiküloendotelial sistemde yapılan gamaglobulinler artmıştır. Normalde yaklaşık olarak 1 olan albumin/globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde albumin düşük, gamaglobulin yüksek bulunur (geniş tabanlı bir poliklonal gamopati örneği). Etiyolojiye yönelik olarak viral hepatit markerları, otoantikolar, serum bakır, seruloplazmin, ferritin gibi spesifik etyolojiye yönelik olarak çeşitli serolojik ve immunolojik araştırmalar yapılabilir. Tanıda ve komplikasyonların saptanmasında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.

Histopatolojik tanıda karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan, transjuguler ve laparoskopi eşliğinde yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir (2).

Prognoz:

Hastalığın prognozu etyoloji, tanı esnasındaki karaciğer hücre yetmezliği, komplikasyonların varlığı, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağkalım oranları %15, 5 yıllık sağkalım oranları ise %7-10 arasındadır. Kompense sirozlu hastalarda, dekompanseasyon oranı yılda yaklaşık %10 oranındadır. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastalığın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinikte çok sık kullanılır. Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için

parametrelerin puanların toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B, 10-15 ise Child C olarak yorumlanır (2,3).

Tablo-2 Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması

	<u>Puanlar</u>		
	1	2	3
Ensefalopati	yok	1,2(hafif)	3,4(ileri)
Asit	yok	hafif	orta(diüretikle kontrol edilebilir) tens
Bilirubin(gr/dl)	<2	2-3	>3
Albumin(gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı	1-4	4-6	>6
(uzamış saniye) veya INR	<1.7	1.8-2.3	>2.3
Primer bilyer siroz / Primer sklerozan kolanjit Bilirubin	1-4	4-10	>10

KOMPLİKASYONLAR:

Hastalık sürecinde hastalarda çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmezse ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bunlar gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak asit ve spontan asit enfeksiyonları, gastrointestinal kanamalar (özofagus, gastrik varis ve portal gastropatiye bağlı), hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinoma, hepatorenal sendrom, hepatoselüler yetmezlik, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon), enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, kardiyak komplikasyonlar (hiperkinetik dolaşım, arteryel hipotansiyon), endokrin bozukluklar (Diabet, hipoglisemi, hipogonadizm) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları) (Tablo-3) (2).

Tablo-3 Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1. Portal hipertansiyon (Özofagus varis kanamaları, asit)
2. Asit ve spontan asit enfeksiyonları
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatoselüler karsinoma
5. Karaciğer yetmezliği
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm
9. Enfeksiyonlar
10. Hematolojik bozukluklar
11. Endokrin bozukluklar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

Asit:

Periton boşluğunda sıvı birikimidir ve dekompanse kronik karaciğer hastalığının sıklıkla ilk bulgusudur. Normalde periton boşluğunda 25 ml civarında, proteinden zengin (4gr/L) bir sıvı bulunmaktadır. Kompense siroz tanısı konulduktan sonra 10 yıl içerisinde hastaların yaklaşık %50'sinden fazlasında asit oluşur. Asitle başvuran hastaların %75'inde sebep siroz iken, geri kalan %25'ini malignite (%10), kalp yetersizliği (%3), pankreatit (%1), tüberküloz (%2) ve diğer nadir sebepler oluşturur (5).

Patogenez:

Önceleri ileri sürülen underfill ve over flow teorileri eski önemini kaybetmiştir. Günümüzde arteriyel vazodilatasyon hipotezi en yaygın biçimde kabul edilen görüştür. Sirozlu hastalarda sıvı birikmesinin ilk basamağı portal hipertansiyondur ve parankimal yetmezlikle asit oluşumuna katkıda bulunur. Portal basıncın >12mmHg olması sıvı birikimi için gereklidir. Esas olan sinüzoidal hipertansiyondur, portal ven trombozunda olduğu gibi presinüzoidal portal hipertansiyon ilave bir faktör yoksa asite neden olmaz. Portal hipertansiyon (PHT) splankik dolaşımda belirgin değişikliklere neden olur. Daha önce PHT sadece portal akıma karşı mekanik bir engellemeye bağlanırken, splankik arteriyel vazodilatasyona ikincil artmış portal venöz akımın da önemi ortaya çıkmıştır. Asitli sirozlu hastalarda çeşitli seviyelerde anormallikler mevcuttur. Sistemik vasküler dirençte ve ortalama

kan basıncında azalma meydana gelir ve bu değişiklikler hiperdinamik dolaşıma neden olur. Sistemik vasküler dirençte azalmanın en belirgin olduğu yer splankik dolaşımdır (7).

Sirozda sık bir bulgu portosistemik kollaterallerin açılması vazodilatasyonun varlığına işaret eder. Sistemik vasküler direnç ve ortalama kan basıncı azalmış, kardiyak debisi artmıştır. Glukagon, vazoaaktif intestinal peptid, substans P, platelet aktive edici faktör ve prostoglandin gibi vazodilatörlerin dolaşımda artması vazodilatasyonun diğer önemli sebepleri olabilir. Splankik vazodilatasyonda diğer olası faktörde nitrik oksittir. Nitrik oksit sentaz aktivitesi asitli sirotik hastaların kanlarında artmıştır. Nitrik oksit sentaz inhibisyonu arteriyel basıncı ve sistemik vasküler direnci artırmakta, kardiyak indeksi azaltmaktadır. Sirozda görülen ilerleyici vazodilatasyon endojen vazokonstrüktörlerin aktivasyonuna, su ve tuz tutulumuna, renal vazokonstrüksiyonda artışa sebep olur. Karotid ve renal baroreseptörler üzerindeki basıncın vazodilatasyon sebebiyle azalması normal perfüzyonu sağlamak için sodyum tutucu nörohümorale mekanizmaların (Renin-anjiyotensin-sistemi, sempatik sinir sistemi, antidiüretik hormon) aktivasyonuna neden olur. Net sonuç; belirgin su ve tuz tutulumudur. Çünkü hücre dışı sodyum depoları, plazma hacmi ve kardiyak debinin artmasına rağmen efektif volüm azalmıştır. Sodyum ve su plazma volümünü artırır, eğer bu damar içi boşluğu dolduracak kadar ise endojen vazokonstrüktör sistemin aktivitesi azalır. Ancak asiti olmayan sirotik hastalarda dahi sıvı yüklemesine rağmen bozuk sodyum itrahi gösterilmiştir. Bu nedenle sodyum retansiyonunun mevcudiyeti, karaciğer fonksiyonlarının en azından %50'sinin kaybedildiğinin bir işaretidir. Sirozlu hastalarda karaciğer hasarı ilerledikçe, sıvı atılımı da bozulur. Bu anormallik artmış Antidiüretik hormon salınımına bağlıdır. Bu sebeple asitli sirotik hastalarda üriner sodyum tutulumu, total vücut sodyumunda artma, dilüsyonel hiponatremi ve hipoosmolalite mevcuttur.

Asit oluşumu, vücudun diğer yerlerindeki sıvı birikimleri ile aynı prensibe dayanır (net kapiller permeabilite ve hidrostatik-ozmotik basınç gradientleri). Bu mekanizmaların etkisi ile sirozlu hastalarda mikrovasküler hidrostatik basınç ve permeabilite artmıştır. Ayrıca hepatik ve torasik lenf kanallarındaki protein miktarı azalmıştır. İnce barsaklarda belirgin serozal ödem vardır. Bunların sonucunda asit hem splankik hem de hepatik kompartmandan gelen sıvıyla oluşur (7).

Asitin klinik ve fizik muayene bulguları miktarı ile ilişkilidir. Büyük miktarda asitler yukarı bakan matite verirken, 1.5 L'ye ulaşan asitler yer değiştiren matite, 500 ml civarındaki asit ise diz-dirsek pozisyonundaki muayene ile saptanabilir. Daha az miktardaki asitlerin muayene ile tespiti son derece güçtür ve ultrasonografik olarak görüntülenebilir.

Ultrasonografi 100ml asiti tespit edebilir. Pek çok klinik tanımlamada asit (+1) ile (+4) arasında derecelendirilmektedir:

(+1) Ancak dikkatli bir muayene ile saptanabilen asit

(+2) Klinik muayene ile rahatlıkla saptanabilen asit

(+3) Asit belirgin ancak karın gergin değil

(+4) Karında asite bağlı ileri derecede gerginlik

Halen kullanılan bu sınıflama ile birlikte komplike olmayan asit 2003 yılında düzenlenen bir uluslararası uzlaşma toplantısında 3 evrede derecelendirilmiştir:

Grade 1: Ultrasonografi ile saptanabilen asit

Grade 2: Karında simetrik şişkinlik olarak fark edilebilen asit

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik (9)

Uluslararası Asit Klübü'nün 1996'daki tanımı ile azaltılamayan veya medikal tedavi ile yeterli şekilde önlenemeyen asit refrakter asit olarak tanımlanmıştır. Tüm asitli vakaların %5-10'unda ortaya çıkar. Diüretiğe dirençli ve diüretikle kontrol edilemeyen olmak üzere iki alt grubu vardır. Refrakter asit tanı kriterleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo-4

1-Tedavi süresi: Hastalar en azından 1 haftalık yoğun diüretik tedavisi (spironolakton 400mg/gün ve furosemid 160mg/gün) ve 90mmol veya 5.2g/gün'den az tuz kısıtlı diyetle olmalıdır.

2-Cevapsızlık: 4 günlük ortalama kilo kaybı <0.8 kg ve üriner sodyum atılımı alımdan az ise

3-Erken asit oluşumu: Başlangıç tedavisinden sonraki 4 hafta içinde 2. veya 3. derecede asitin tekrar ortaya çıkması

4-Diüretiğe bağlı komplikasyonlar: Presipite eden faktörlerin yokluğunda ensefalopati gelişmesi, diüretiğe bağlı böbrek bozukluğu, diüretiğe bağlı hiponatremi (serum Na 125mmol/L altına düşmesi) gelişmesi (10).

Asit sıvıları görünüşleri ve bazı biyokimyasal özelliklerine göre eksuda ve transuda olarak iki gruba ayrılır.

<i>Transuda</i>	<i>Eksuda</i>
Berrak	Bulanık
Protein<2.5g/L	Protein>2.5g/L
Dansite <1016	Dansite >1016

Klasik bir bilgi olarak eksuda-transuda ayrımı tüm kitaplarda yer almasına rağmen, sirotik asitin ayırıcı tanısında yararı sınırlıdır. Bu klasik bilgi dahilinde siroza bağlı asit transuda özelliği ile tanımlanır. Klinik pratikte siroza bağlı asitlerin yaklaşık %15'inde asit sıvısı protein içeriğinin 2.5 g/dl'den fazla olduğu görülmektedir (9).

Asit sınıflamasında en yararlı parametre, serum albumin değerinden asit albumin değerinin çıkarılması ile elde edilen serum- asit albumin gradientidir. Serum-asit albumin gradientinin 1.1 gr/dl ve daha fazla olması %97 doğrulukla portal hipertansiyona sekonder asit ile uyumludur. Farkın 1.1 gr/dl'den az olması pankreatit, safra peritoniti, malignite veya tüberkülozu düşündürür. Yeni tespit edilen asit durumunda, tanı amaçlı parasentez yapılmalıdır.

Uzun süreli asit varlığında umbilikal herniler ve herniye bağlı strangülasyon, perforasyon gibi komplikasyonlar görülebilir (5).

Tedavi: Tedavideki amaç karaciğer transplantasyonu yapılan veya hastalık doğal seyrine girene kadar sodyum dengesi veya dolaşım fonksiyonunu düzenlemektir. Alkol kullanan hastalarda alkol kullanımı kontrol altına alınmalıdır. Otoimmün hepatite bağlı dekompanse sirozlu hastalar steroid ve/veya azatiopirin tedavisinden fayda görebilirler. Ancak diğer sebeplere bağlı sirozlarda geri dönüşüm pek olmaz; karaciğer transplantasyonu uygun vakalarda düşünülmelidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların renal prostaglandin sentezini inhibe ederek renal vazokonstrüksiyona, diüretik cevapta azalmaya ve hatta akut böbrek yetmezliğine neden olabileceği için genel prensip olarak hastalara verilmesinden kaçınmak gerekmektedir.

1. *Yatak istirahati:* Asidi olan sirozlu hastalarda ayakta duruş pozisyonu sodyum tutucu sistemleri aktive eder ve böbrek perfüzyon ve sodyum atılımını bozar. Yatak istirahati diüretiğe cevabı artırır.
2. *Su ve Sodyum ve kısıtlaması:* Portal hipertansiyona bağlı asit gelişimi böbreklerden aşırı tuz ve su tutulumuna bağlı olduğu için asit ve ödemin giderilmesi negatif sodyum dengesinin oluşturulmasına bağlıdır. Diyetle tuz kısıtlaması veya böbrek sodyum atılımının artırılmasıyla negatif sodyum dengesi elde edilebilir. Tuz kısıtlı diyet (88mEq=2gr tuz içeren) yaygın olarak önerilmektedir. Su klirensinin azaldığı hastalarda dilüsyonel hiponatremi oluşur. Dilüsyonel hiponatreminin klasik tedavisinde su kısıtlaması yer alır. Asitin azaltılması karındaki gerginliği azaltmanın yanı sıra, plazma hacmini de dolaylı olarak azaltarak portal basınçta kısmi bir düşmeye neden olur ve asitteki opsonik aktivite artacağından asit sıvısının enfeksiyon

riski azalır. Karaciğer yetmezliği ilerledikçe günlük sodyum itrahi azalacağından, tuz kısıtlaması yanında diüretik ihtiyacı da sıklıkla ortaya çıkar.

3. *Diüretikler:* Sekonder hiperaldosteronizm, distal tübül ve nefronların toplayıcı kanallarında böbrek sodyum tutulumuna götüren temel bir faktördür. Kontrollü ve kontrolsüz pek çok çalışma göstermiştir ki aldosteron antagonisti olan spironolakton sirozlu hastalarda ki sıvı fazlalığında başlangıç tedavisi için seçilecek ilk ilaçtır. Spironolaktonun önerilen başlangıç dozu 100-200 mg/gündür ve 400 mg'a kadar çıkarılabilir. Hastaların %75'inde tedavi cevabı gözlenir. Amilorid ve triamteren gibi diğer potasyum tutucu diüretikler de kullanılabilirler. Loop diüretiklerinden furosemid, sıklıkla spironolaktona ek olarak 20-40mg/gün başlangıç dozuyla, maksimum 160mg/gün olacak şekilde kullanılmaktadır. Diüretik cevabı hastaların günlük doğru standartlarda tartılması ile değerlendirilir. Günlük kilo kaybı, ödemi olmayanlarda 0.5 kg, ödemi olanlarda 1 kg'ı aşmamalıdır. Sodyum kısıtlı diyet, antimineralokortikoid ve loop diüretiklerden oluşan medikal tedavi ile böbrek yetmezliği olmayan hastalarda %90'lara varan bir cevaba ulaşılır. Diyette tuz kısıtlaması ve diüretik tedaviye cevapsızlık varsa ilaca uyum yetersizliği gözden geçirilmelidir. 24 saatlik idrarda sodyum atılımının ölçülmesi de hastanın tedaviye uyumunu belirleyebilir. Sirozlu hastalarda diüretik kullanımı, renal amonyak üretimini artıracığından hipokalemiden kaçınılmalıdır.

4. *Parasentez:* Medikal tedaviye dirençli asit varlığında hızlı ve büyük miktarda volüm uzaklaştırmak için terapötik parasentez güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Parasentez hepatik venöz basınç gradientini, varis içi basıncı, varis duvar gerginliğini ve sistemik vasküler direnci azaltır . Uygulama kolaylığına rağmen olası zararları da mevcuttur. Tekrarlanan büyük hacimli parasentezlerde protein ve kompleman kaybı artar ve asit sıvısının enfekte olmasına neden olabilir. Bu nedenle gerçekten diüretiğe dirençli hasta grubunda uygulanmalıdır. İşlem sonrası kolloid replasmanı halen tartışmalı bir konudur. Albumin kullanılacaksa önerilen doz boşaltılan her 1 litre asit sıvısı için 6 gram albumin replasmanıdır.

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant: (TIPS) Asit gelişiminde altta yatan temel bozukluk PHT olduğu için, portal basıncı düşürmeye yönelik uygulamalar asit olumunu azaltabilir. TIPS, sağ internal juguler ven yoluyla karaciğer içerisine hepatik ven ve portal ven dalları arsına yerleştirilen bir stentle oluşturulan bir şanttır. İdrar çıkarımında artışa, asitte belirgin veya tam düzelmeye ve hastaların çoğunda diüretik tedavisinin ortadan kalkmasına veya doz azaltılmasına neden olmuştur. Geç dönemde böbrek fonksiyonlarında düzelleme,

nutrisyonel ve hayat kalitesinde iyileşme gibi faydalı etkileri de gözlenmiştir. Ancak bu uygulamadan sonra hepatik ensefalopati, erken tromboz, ileri dönemde şantta daralma gibi komplikasyonlar görülebilir. TIPS, Child C hastalarda mortaliteyi artırması nedeniyle önerilmemektedir (7,10).

Spontan Bakteriyel Peritonit:

Asit sıvısının barsak perforasyonu ya da başka bir enfeksiyon odağı olmaksızın, spontan gelişen, çoğu zaman monomikrobiyal enfeksiyonudur. Asitin volümü ile doğrudan ilişkili değildir, ancak büyük volümlü ve tedaviye dirençli asitlerde daha sık görülür. Siroz tanısı ile hastaneye yatan hastalarda görülme oranı %10-30'dur. Bir spontan bakteriyel peritonit (SBP) epizodunda ölüm oranı %20, bir yıl içinde tekrarlama oranı %70'dir. Bu nedenlerden dolayı bir SBP atağı geçiren hastaların karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmesi gerekir. Patojen çoğu zaman intestinal kaynaklıdır. SBP oluşumunda temel rolü, barsak lümeninde bulunan mikroorganizmaların mezenterik lenf nodları ve diğer barsak dışı bölgelere geçişi oluşturur. Alternatif bir mekanizma; bakteriyemik ataktan sonra periton içi ekimin olmasıdır. Retiküloendotelial sistem hücrelerinin portal kandaki bakterileri temizleme fonksiyonunda bozulma, asit mayide protein miktarında azalma (<1.5 gr/dl) nedeniyle opsonik aktivite ve kompleman seviyesindeki azalma SBP riskini artırır. Patojen bakteri, asit sıvısına bakteriyemi sırasında hematogen yolla ulaşır.

SBP'li hastalarda klinikte en çok; ateş, karın ağrısı, gastrointestinal hareketlerde değişiklikler ve mental durumda bozulma görülür. Asiti olan sirozlu hastalar hastaneye yatırıldıklarında; mutlaka tanısal amaçlı parasentez yapılmalıdır. SBP'li hastaların çoğunda kültür negatif olması nedeniyle, tanı mutlak nötrofil sayısının >250mm³ olması temeline dayanır. En sık neden olan mikroorganizmalar E.coli, Klebsiella, pnömokok, streptokoklar enterokoklar ve nadiren anaeroblardır. Tedaviye 3.kuşak sefalosporinlerle (tercihen sefotaksim 2-4gr/gün) başlanır. Antibiyotik tedavisi nötrofil sayısı 250/mm³ altına düştükten 5 gün sonra güvenle kesilebilir. SBP'in tekrarlama riskinin fazla olması nedeniyle oral norfloksasin ile profilaksi başlanmalıdır. Siprofloksasin ve trimetoprim-sulfometaksazol de bu amaçla kullanılabilir. Gastrointestinal kanama geçiren sirozlu hastalarda, bakteriyel enfeksiyon gelişme riski yüksek olduğu için bu hastalarda kısa süreli antibiyotik profilaksisi enfeksiyon oranını azaltır ve sağkalımı artırır (5).

Hepatik Ensefalopati:

Hepatik ensefalopati(HE) veya diğler adıyla portosistemik ensefalopati, ilerlemiş karaciğler hastalığı olanlarda düzelebilir beyin fonksiyon bozukluğu sendromudur. Sıklıkla portal hipertansiyonu ve karaciğlerden kanı uzaklaştıran şant sistemi olanlarda ortaya çıkar. Patogeneizde nörotoksinler ve nörotransmisyon bozukluğu rol alır:

Nörotoksinler:

Amonyak:

Barsaktaki protein ve lümene salınan ürenin kolondaki bakteriler tarafından yıkılmasıyla ve enterositlerdeki glutamin metabolizması ile oluşturulur. Sağlam karaciğler portal ven yolu ile gelen amonyağı tamamen temizleyebilir. İlerlemiş karaciğler hastalığında bozulmuş karaciğler fonksiyonu ve portal kanın şantlar nedeniyle karaciğere uğramadan geçmesi nedeniyle serum amonyak seviyesi yükselir. Normalde kas dokusunda olan amonyak alımı, bu dokudaki azalma nedeniyle amonyağın kanda birikmesine katkıda bulunur. HE'li hastaların %90'ında arteryel amonyak seviyesi yükselmiştir. Beyin fonksiyonlarında çeşitli seviyelerde bozukluğa neden olur;

1.Aminoasitlerin kan-beyin transportunda bozulma:

Hiperamonemi nötral aminoasitlerin (tirozin, fenilalanin, triptofan) serebral geçişini artırır; bunlarda dopamin, serotonin gibi nörotransmitterlerin sentezini etkiler.

2.Astrositlerde artmış hücre içi osmolalite: Astrositlerin amonyaktan glutamin oluşturmak için yürüttükleri metabolik süreç sırasında, hücre içi artmış amonyak osmolariteyi arttırıp astrositlerin şişmesine neden olur. Bu durum hepatik ensefalopatide kilit rol oynayabilir.

3.Nöron elektrik aktivitesinde değışme: Amonyak postsinaptik potansiyelleri inhibe ederek direkt olarak nöron aktivitesini etkiler.

Oksindiol:

Barsak bakterileri tarafından oluşturulan bir triptofan metabolitidir. Sedasyon, kaslarda kuvvetsizlik, hipotansiyon ve koma yapabilir. HE sırasında serum seviyesinde 50 kat arttığı gösterilmiştir.

Nörotransmisyon Bozukluğu: GABA-benzodiazepin nörotransmitter sisteminde aktivite artışı, glutamaterjik nörotransmisyonda azalma, katekolamin konsantrasyonlarında, kan-beyin bariyerinde ve beyin enerji metabolizmasında değışikliklerin HE patogenezinde rol aldığı ileri sürülmüştür. Hepatik ensefalopatiyi tetikleyebilecek bazı sebepler tablo 5'te gösterilmiştir (7).

Tablo-5 Hepatik Ensefalopati Oluşumunda Tetikleyici Sebepler

-Beyine artmış amonyak girişi

Artmış amonyak üretimi: Diyetle fazla protein alınması

Gastrointestinal kanama

Hipokalemi

Kabızlık

Enfeksiyon

Artmış amonyak girişi: Metabolik alkaloz-diüretikler, kusma

-Sıvı eksikliği: diüretikler, asitin hızlı azaltılması, kusma, ishal, kanama

-İlaçlar: Benzodiazepinler

-TIPS

-Hipoksi

Klinikte psikometrik testlerle tespit edilen hafif bilinç değişikliklerinden başlayarak, kronik bilinç değişiklikleri veya motor bozukluklara kadar olan değişik tablolarla kendini gösterebilir. Diurnal uyku düzeninde sapmalar (insomnia, hipersomnia) sık görülür ve tipik olarak nörolojik bulgulardan önce ortaya çıkar. Hareketlerde azalma, sabit bakış, apati gözlenebilir. Çocuksu davranış, çabuk sinirlenme, çevreye ilgide azalma gibi kişilik değişiklikleri görülebilir. Hasta benzer şekil, büyüklük ve fonksiyonlara sahip nesnelere karıştırabilir. Bazı hastalarda fetor hepatikus olarak adlandırılan fekal kokulu, normalde gaitada bakteriler tarafından oluşturulan, solunumla atılabilen ürünlere bağlı özel bir ağız kokusu olabilir. En tipik nörolojik anormallik “flepping tremor” (asteriksiz) dur. Önkol gergin ve parmaklar hiperekstansiyondayken genelde belirginleşir. Bazen kollarda, dilde, boyun ve çenede de benzer titremeler görülebilir. Ataksik yürüyüş eşlik edebilir. Komada tremor kaybolur. Derin tendon reflekslerinde genellikle artış mevcuttur, plantar cevaplar fleksördür, derin komada ekstensör hale gelirler. Hiperventilasyon ve hiperpireksi terminal bulgulardır. HE'nin klinik evreleri tablo 6'da gösterilmiştir (7).

Tablo-6 Hepatik Ensefalopatinin klinik evrelemesi (7)

Evre 1: Konfüzyon, davranış değişiklikleri, psikometrik kusurlar

Evre 2: Uykulu hal, uygunsuz davranışlar

Evre 3: Stupor; konuşabilir, basit emirlere uyabilir, belirgin konfüzyon vardır, konuşma zor anlaşılır.

Evre 4: Koma (Glasgow koma skalası ile derecelendirilebilir)

Üremi, azotemi, gastrointestinal kanama, dehidratasyon, metabolik alkaloz, hipokalemi, kabızlık, diyetle fazla protein alımı ve enfeksiyonlar nitrojenik ensefalopatiji artırırken, sedatifler, benzodiazepinler, barbitüratlar, hipoksi, hipoglisemi, hipotiroidi ve anemi nitrojenöz olmayan ensefalopatiji artırır (26).

Tanı: Klasik klinik ve laboratuvar özelliklerin bulunması ve mental durum değişikliği yapabilecek diğer sebeplerin ekarte edilmesi ile konulur. Kan amonyak seviyesi yükselmiştir. Venöz amonyak birçok faktörden (turnike uygulanması, kan alınan kolun fazla sıkılması, kan örneğinin buzda taşınmaması) etkilenebildiği için HE için faydalı bir tarama testi değildir. Arteriyel amonyağın tespit edilmesinin de venöz kana üstünlüğü yoktur. HE'nin evresi total amonyak konsantrasyonundan ziyade gaz formundaki amonyağın parsiyel basıncı ile yakın ilişkilidir. Elektrolit değişiklikleri gözlenebilir. Psikomotor testler, elektrofizyolojik testler, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans tanı amaçlı kullanılabilir.

Tedavi: Yaklaşımında akut veya kronik olsun HE'nin geriye dönebilir olduğu, hepatoselüler fonksiyonun kötüye gitmesinden ziyade tetikleyici bir nedenin bulunduğunu bilmek önemlidir. Hastaların yaklaşık %80'inde tetikleyici bir sebep tespit edilir. Tedavide temel prensip tespit edilen faktörleri düzeltmek, amonyak düşürücü tedaviyi başlatmak ve baskılanmış bilinç durumunu en aza indirmektir. Metabolik ve hemodinamik duruma yönelik destek tedavilerinin sağlanması gerekir. Laktüloz, diğer katartikler veya enemaların uygulanması, diyetle protein alımının kısıtlanması, barsak bakterilerini azaltmak için antibiyotik verilmesi, flumazenil ve diğer benzodiazepin reseptör antagonistlerinin kullanımının tedavide göz önünde bulundurulması gerekir. Sentetik disakkaridlerin (laktuloz ve laktulol) uygulanması HE'nin en önemli tedavilerindedir. İnce barsaktaki enterositlerde spesifik disakkaridaz bulunmadığı için ilaç kolona kadar taşınır ve kolonik bakteriler tarafından kısa zincirli yağ asitlerine katabolize edilmesi sonucunda kolonik pH düşer. Bu durum amonyaktan (NH₃), emilemeyen amonyum (NH₄⁺) oluşmasını sağlar. Laktuloz dozu, hastaya göre günde 2-3 defa yumuşak dışkılamayı sağlayacak şekilde titre edilmelidir (7,26).

Hepatorenal Sendrom:

Hepatorenal sendrom (HRS), ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olanlarda bozulmuş böbrek fonksiyonları, belirgin renal vazokonstriksiyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızından (GFH) kaynaklanan belirgin arteriyel dolaşım bozuklukları ile giden klinik durumdur. Hepatorenal sendrom, patognomonik patolojik bozukluğun ortaya konulamadığı, fonksiyonel bir bozukluktur. Karaciğer transplantasyonu ile böbrek fonksiyonları tamamen normale döner (5).

Splankik vazodilatasyon karaciğer hastalığındaki böbrek fonksiyon azalmasında önemli rol oynar. Karaciğer hastalığı ilerledikçe kardiyak debisi artar, renal ve femoral damar direnci artmasına rağmen sistemik vasküler direnç düşer. Vasküler dirençteki azalma splankik alanda belirgin olup nitrik oksit ve endotel kaynaklı faktörlerden etkilenmektedir. Bu durumda böbrek perfüzyonundaki azalma, glomerüler filtrasyon hızında ve sodyum atılımında azalmayla birliktelik gösterir. Yoğun renal vazokonstriksiyona rağmen ortalama arter basıncı düşüktür. Vazodilatör prostoglandinlere oranla vazokonstriktör trombaksanların artmasının, ilerleyici renal iskemiden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Yeni çalışmalarda araziidonik asit metabolizma ürünü ve kuvvetli bir renal vazokonstriktör olan 20-HETE'nin idrarla atılımının sirozlu ve özellikle de asiti olan hastalarda arttığı gösterilmiştir ve bu durum böbrek plazma akışındaki azalma ile de ilişkilidir. Renal vazokonstriksiyonda diğer muhtemel sebepler karaciğerdeki yıkımın azalmasına bağlı endotoksemi, endotelin, yalancı nörotransmitterlerin salınması ve artmış hepatik sinüzoidal basınçla uyarılan hepatorenal refleksin etkisi ile artan renal sempatik tonüstür.

Sirozlu hastalarda GFH'daki azalma klinik olarak maskelenmiştir. Hem üre hem de kreatinin yapımı karaciğer hastalığına, azalmış kas kitlesi ve kısıtlanmış et tüketimi nedeniyle azalmıştır. Üre yapımı yeterliyse, kreatininle orantısız olarak GFH düştükçe üre yükselir. Ayrıca hepatorenal sendromda aşırı sodyum tutulumu, proksimal tübülden pasif üre geri emilimini artıracığından kan üre seviyesi yükselmeye meyillidir. GFH, kreatinin klirensinin ölçülmesiyle daha doğru olarak belirlenebilir, ancak böbrek yetmezliğinde artmış kreatinin sekresyonu nedeniyle GFH olduğundan fazla hesaplanabilir (yaklaşık %40). BUN ve kreatinin ölçümünün bu kısıtlı özelliklerinden dolayı çeşitli teknikler kullanılır. Doppler ultrasonografide yüksek rezistif indeksin renal vazokonstriksiyonun bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (7). Hepatorenal sendrom tanı kriterleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo -7 Hepatorenal sendrom tanı kriterleri (27)

Major Kriterler:

1. İlerlemiş karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon ile giden kronik veya akut karaciğer hastalığı
2. Serum kreatinin 1.5mg/dl veya kreatinin klirensinin <40 ml/dk olduğu düşük glomerüler filtrasyon hızı
3. Nefrotoksik ilaçlarla tedavi, şok, enfeksiyon veya yakında anlamlı sıvı kaybının olmaması
4. Diüretiklerin kesilmesi ve 1.5 lt izotonik salin solüsyonunun verilmesinden sonra böbrek fonksiyonlarında bir düzelmenin olmaması
5. Proteinürinin <500mg/dl olması ve ultrasonografik olarak obstrüktif veya parankimal böbrek hastalığı bulgularının olmaması

İlave kriterler:

1. İdrar miktarının <500 ml/gün
2. İdrar Na <10mEq/lt
3. İdrar ozmolalitesinin plazma ozmolalitesinden büyük olması
4. İdrarda kırmızı kan hücrelerinin <50/büyük büyütme alanı
5. Serum Na konsantrasyonu <130 mEq/lt

Hepatorenal sendromda karaciğer transplantasyonu seçilecek en etkili tedavidir.

Medikal tedavilerin başarısı çok düşüktür. HRS'lu hastalarda dekompanse karaciğer hastalığına bağlı hemodinamik bozukluk nedeniyle hemodiyaliz uygulaması zordur, arterivenöz hemofiltrasyon yöntemi kısmen daha başarılıdır (7,27)

Hepatopulmoner Sendrom:

Karaciğer sirozunda primer kalp ve akciğer hastalığının yokluğunda meydana gelen hipoksemi ile karakterli klinik tabloya hepatopulmoner sendrom (HPS) denir. Alveoler-arteriel oksijen farkında artma ve intrapulmoner vasküler dilatasyon mevcuttur. Kronik karaciğer hastalığı bulgularının yanı sıra, çomak parmak, siyanoz, nefes darlığı, platipne (ortopeninin tersine, yatar durumdan oturur duruma gelindiğinde ortaya çıkan nefes darlığı) ve ortodeoksi (dik durumda arteriel deoksijenizasyon olması ve yatar durumda hipoksinin düzelmesi) gibi akciğerlere ait bulguları da içerir (6,8,28,29).

Intrapulmoner vasküler dilatasyonla (İPVD) gerçek bir intrapulmoner anatomik şant gibi fonksiyon görürler. İPVD içerisindeki kapiller genişlemiş çapa sahip olduğundan oksijen

molaküllerinin komşu alveolden dilate damarın merkezine ulaşmaları, dolayısı ile venöz kan akımının ortasındaki eritrositlere girmeleri güçleşir.

HPS tedavisinde medikal tedavi yaklaşımının faydası gözlenmemiştir. HPS'ye bağlı ciddi hipoksisi olanlarda karaciğer transplantasyonu endike olabilir. Nakil sonrası hipoksinin düzelme zamanı farklılık gösterebilir (7).

Portal hipertansiyon:

Karaciğer iki ayrı damar sisteminden (vena porta, hepatik arter) kan alan nadir bir organdır. Portal ven, superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle oluşur. Superior mezenterik ven, çıkan kolon, transvers kolon ve ince bağırsaklardan, inferior mezenterik ven ise inen kolon, sigmoid ve rektumdan gelen kanı taşır. Splenik ven, dalak hilusundan çıktıktan sonra inferior mezenterik venle birleşerek portal venöz sisteme katılır. Çeşitli anatomik farklılıkları olabilen bu vasküler yapıda; kısa gastrik venler, sol gastroepiploik ven, sağ gastroepiploik ven diğer önemli damarlardır. Portal venöz sistemin her iki ucu kapillerlerden oluşur ve sistemik venlerle direkt ilişkisi yoktur. Karaciğer kalp debisinin yaklaşık 1/4'ünü alır, dakikada kan akımı 1600ml'dir. Portal ven karaciğere gelen kanın %75'ini (1000-1200ml/dk) , oksijen ihtiyacının ise yarısını karşılar. Hepatik arterle ise yaklaşık 400 ml/dk kan karaciğere gelir (9). Portal ven sistemindeki basınç direkt ölçümlerde 5-10mmHg arasında değişir, ortalama 7mmHg'dır. İntrasplenik basınç ölçümlerinde bu düzey biraz daha yüksektir (3). Karaciğerin venöz drenajı, diyafragmanın hemen altında vena cava inferiora katılan hepatik venlerle sağlanır (9).

Portal basıncın 12 mmHg veya 150mmH₂O düzeyini aşması halinde portal hipertansiyondan (PHT) söz edilir (3). Sirozda portal venle karaciğere taşınan kan miktarı belirgin azalırken, hepatik arterle taşınan kan miktarı kompensasyon amacı ile artar. Ancak bu artış karaciğerin beslenmesi için yeterli değildir. Bu nedenle karaciğer yeterli fonksiyon görebilmek amacı ile rejenere olur. Rejenerasyondan sorumlu ajanların insülin ve glukagon olduğu sanılmaktadır. Portal vende valf olmadığı için basınç artışı, portal veni oluşturan damar kapillerlerine kadar yansıtılır. Kan akımına karşı artmış vasküler direnç ve portal vene gelen kan miktarının artışı PHT'un oluşumundan sorumlu temel iki önemli faktördür. Portal venöz akımın engellenmesi presinüzoidal, sinüzoidal veya postsinüzoidal seviyede olabilir. Siroz sinüzoidal tipin klasik örneğidir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de PHT'un %90 nedeni karaciğer sirozudur (11).

Sirotik portal hipertansiyonlu hastalarda klinik bulgular altta yatan karaciğer hastalığı ile ilgili bulgularla bir arada bulunur. Portal hipertansiyonla ilgili klinik bulgular; konjestif splenomegali ve hipersplenizm, asit, kollateral dolaşım, varis oluşumu ve varis kanamaları,

portal gastropati, hepatik ensefalopati ve sirozun periferik bulgularıdır. Bunların dışında altta yatan karaciğer hastalığı ile ilgili her türlü fizik muayene bulgusuna rastlanılabilir. Hepatopulmoner sendrom, portal gastropati ile sirozun periferik bulguları görülebilir (9).

Varisler, hipertansif portal veni dekomprese etmek ve kanı sistemik dolaşıma yönlendirmek için genişir ve portal ven ile hepatik venler arasındaki basınç farkı 12 mmHg'ı geçerse ortaya çıkarlar (12). Sirozlu hastalarda yıllık varis oluşma oranı yaklaşık olarak %5'tir ve bir yılın sonunda hastaların %10-20'sinde küçük varislerden büyük varislere geçiş olur (13). Özofagus alt 2-5 cm'lik kısmı destek dokusu olmayan yüzeysel venler içermesi nedeniyle varis oluşumu için en önemli bölgelerdir (12).

Portal hipertansiyonun tanısı ve sınıflaması konvansiyonel ultrasonografi, doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve endoskoplar yardımı ile rahatlıkla yapılabilen ve sebebi anlaşılabilir. Konvansiyel ultrasonografi, karaciğer parankimi, kapsül düzeni, kenar açısı, portal ve hepatik venlerin genişliği, venlerde trombus, kollateral damarlar, asit mayii, dalak büyüklüğü hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Karaciğer atrofik, kenar açısı künt, portal ven geniş, kollateral damarlar gelişmiş ve dalak büyük ise rahatlıkla sirotik PHT tanısı konulabilir. Prehepatik PHT'da ise karaciğeri normal büyüklük ve eko yapısında, tromboze portal ven ve kollateral damarlar görebiliriz. Doppler Ultrasonografi ile portal ven genişliği, kan akım yönü ve miktarı, kollateral akım, obstrüksiyon olup olmadığı konvansiyonel ultrasonografiden daha net anlaşılabilir.

Özofagus Varisleri ve varis kanamaları: Portal hipertansiyon, portal ven kanını vena cava'ya taşıyan kollateral venlerin gelişmesine neden olur. Bu kollateraller, belirli anatomik bölgelerde önceden mevcut vasküler yapıların genişlemesi veya yeni damar oluşumu şeklinde gelişmektedir. Kollaterallerden gastrointestinal sistemin epitelyum geçiş zonları civarında oluşanların retroperitoneal dokulara temas ettiği yerlerde, splenik ile sol renal ven arasında ve umbilikal ven veya periumbilikal venlerin rekanalizasyonu yolu ile kollateraller oluşabilir. Özofagus varisleri özofagus distalinde gelişirler. Bazı hastalarda mide fundusunda da varisler (gastrik varisler) bulunur. Fundal varislerin tek başına bulunması daha az görülen bir durumdur ve splenik venin proksimal trombozlarını düşündürülebilir. PHT'lu hastalarda daha nadir olarak rektum, kolon, duodenum, jejunum ve ileum gibi bölgelerde de varislere rastlanılabilir. PHT, varis oluşumu dışında gastrointestinal mukozada bazı yapısal değişikliklere de (portal hipertansif gastropati gibi) neden olmaktadır (9).

Endoskop ile özofagus ve midede varis olup olmadığı, mide mukozasında portal hipertansif gastropati gelişip gelişmediği ve kanama varsa sebebi rahatlıkla anlaşılabilir.

Özofagus varisleri endoskopik olarak Paquet'e göre 4 evrede sınıflandırılmıştır:

I. Derece : Lümene sarkmayan küçük varisler

II. Derece : Özofagogastrik birleşim yerinde minimal tıkanıklık yapan, lümene sarkmış orta büyüklükte varisler

III. Derece : Özofagogastrik birleşim yerinde yeteri kadar tıkanıklık yapan, lümene sarkmış büyük varisler

IV. Derece : Özofagogastrik birleşim yerinde tam tıkanıklık yapan çok büyük varislerdir (14).

Özofagogastrik varis kanamaları siroza bağlı oluşan PHT'un önemli bir komplikasyonudur. Üst gastrointestinal sistem kanamalarının %10-30'unu oluşturur. Varis kanaması sirozlu hastaların %25-35'inde olur ve bu hastalardaki kanama ataklarının %80-90'ını oluşturur. Varis kanaması, diğer gastrointestinal sistem kanama sebeplerine göre daha önemli hastalık ve ölüm ile sonuçlanır. Her bir aktif varis kanama epizodu %30 ölüm ile sonuçlanır ve ilk kanama epizodundan sonra %70 tekrar kanama riski vardır. Varis kanamasından sonra bir yıllık hayatta kalım %32-80'dir. Bu hastaların tedavisi primer profilaksi (ilk kanama epizodunun önlenmesi), aktif kanamanın kontrolü ve sekonder profilaksiyi (ilk kanamadan sonra tekrar kanamayı önleme) içerir. Farmakolojik tedavide temel amaç portal basıncı düşürerek varis içi basıncın azaltılmasını sağlamaktır. Bu amaçla beta-blokerler, nitratlar, alfa-2-adrenerjik blokerler, spironolakton, pentoksifilin ve molsidomin kullanılabilir. Bunlar kollateral portal venöz akımı (vazokonstrüktörler) veya intrahepatik vasküler rezistansı (vazodilatörler) azaltarak etkilerini gösterirler. Kombine etkileri nedeniyle propranolol ve nadolol gibi nonselektif betablokerler kullanılarak splankik kan akımı, portal basınç ve sonuç olarak gastroözofageal kollateral kan akımı azaltılır (12). Beta-blokerler kanama riskini %40-50 oranında azaltırlar ve hayatta kalımı artırır (15,16,17). İzosorbit mononitrat gibi vazodilatörler de portal hipertansiyonda kullanılmaktadır. Sirozdakine benzer etkileri nedeniyle beta-blokerlerle kombine olarak tedavide kullanılmaları önerilmektedir (18,19).

Endoskopik skleroterapi ve varis ligasyonu özofagus varislerini yok etmek için etkili tedavi yöntemleridir. Skleroterapiden daha etkili olması ve daha az komplikasyona neden olması sebebiyle ligasyon yöntemi tercih edilmektedir. Bir çok çalışma primer profilaksiste skleroterapinin avantajının olmadığını göstermektedir (20).

Aktif varis kanamasının tedavisi: Özofageal ve gastrik varislerden kaynaklanan kanamalar acil, hayatı tehdit eden durumlardır. İlk olarak, hastanın hemodinamisinin stabilizasyonu sağlanmalıdır. Hastaya santral venöz basınç kontrolü altında, yoğun bakım ünitesinde monitorize ederek hemoglobini uygun bir düzeye çıkarmak için taze kan transfüzyonu,

koagülasyon bozukluğu düşünülüyorsa taze donmuş plazma transfüzyonu başlanır. Karaciğer fonksiyonu korunmuş hastalarda vitamin K replasmanı yapılabilir. İntravasküler volümü yeterli düzeye ulaştırmak için serum fizyolojik infüzyonu ve gerekirse diğer volüm genişleticiler kullanılabilir. Hastanın hemodinamik dengesi sağlandıktan sonra doğru tanı, kanama yerinin tespiti ve tedavi amacıyla özofagogastroduodenoskopi uygulanır. Varisleri olduğu bilinen sirozlu hastalarda gastrointestinal kanamaların %50'sinin nedeni varis dışı sebeplerdir. Bu nedenle varis kanamalarının yerinin tespiti için, uygun olan en erken dönemde endoskopi yapılmalıdır. Böylece kanamayı durdurma başarısı %90'ı bulan endoskopik bant ligasyonu ve varis skleroterapisi yöntemleri ile kanamalara müdahale edilebilir (4,21,22). Akut kanamaların durdurulması için vazopressin 0.1-0.4 ünite/dakika başlanabilir. Vazopressin splanktik kan akımını ve PHT'ü azaltır. Ancak kanamaların %50'si bu tedaviye cevap vermez. Vazopressin infüzyonu sırasında gelişen sistemik vazokonstriksiyon nedeniyle miyokardiyal ve serebral iskemi ve infarktüs gibi yan etkiler görülebilir ve bu vasküler komplikasyonlar kullanımını sınırlar. Eşzamanlı nitrat kullanılarak bu yan etkiler engellenebilir. Terlipressin (glipressin) vazopressinin sentetik bir analogudur; daha uzun yarılanma ömrü ve bolus uygulanabilme avantajı ile kullanılan bir diğer ajandır. Akut kanamaların kontrolünde kullanılan diğer iki farmakolojik ajan somatostatin ve somatostatin analogu olan oktreotiddir. Somatostatin, 250 mikrogram intravenöz puşe edildikten sonra 250 mikrogram/saat infüzyon şeklinde, oktreotid ise 25-50 mikrogram/saat iv infüzyon şeklinde kullanılır. Her iki ajanla da tedavi süresi 24-48 saattir. Yapılan bazı karşılaştırmalı çalışmalarda kanamayı durdurma oranlarının endoskopik müdahalelerle kıyaslanabilecek oranlarda başarılı olduğu görülmüştür. Akut varis kanaması bu uygulamalarla durdurulamazsa, balon tamponat, transjuguler intrahepatik portosistemik şant ve cerrahi alternatif tedaviler uygulanabilir (12,21,23,24,25).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1996-2006 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Kliniği takibinde olan kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı almış hastalar üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Siroz tanısı karaciğer biyopsisi ve/ veya klinik ve laboratuvar bulguları ile konulan 125 kadın ve 205 erkek toplam 330 hasta değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalar 18-91 yaş arasındaydı. Takipleri esnasında malignite şüpheli hastalar çalışmaya alınmadı. Hematolojik ve biyokimyasal değerler, etyolojik faktörler dosya taraması ile elde edildi. Portal ven çapı, hepatik arter ile portal venin çapraz yaptığı noktada yapılan ölçümle, dalak uzun aksı şüpheli en büyük ölçüm dikkate alınarak belirlendi. Asit ultrasonografik olarak var (hafif, orta ve yaygın) ve yok olarak 2 kategoride değerlendirildi. Asit mevcudiyetinde parasentez uygulanan hastaların serum-asit albumin gradienti hesaplandı. Özofagusta varis mevcudiyeti ve derecesi Olympus marka özofagogastroduodenoskop ile değerlendirildi ve Paquet sınıflamasına göre derecelendirildi (14).

Child-Pugh skoru ve sınıflaması asit ve hepatik ensefalopati varlığı ve derecesi, bilirubin, albumin ve uluslararası normalizasyon oranı (INR) değerleri dikkate alınarak belirlendi.

İstatistiksel işlemlerde SPSS for Windows 11,0 paket programı kullanıldı. Çalışmadaki değişkenler one-sample Kolmogorov-Smirnow testi ile normal dağılım açısından değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olan veriler aritmetik ortalama ve standart sapmalarıyla, normal dağılıma uygun olmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) değerleriyle verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede Spearman korelasyon analizi ve ANOVA testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya karaciğer sirozu tanısı almış toplam 330 hasta alındı. Hastaların 125'i (% 37.9) kadın, 205'i (% 62.1) erkek, yaş ortalaması 53.26 ± 15.2 (18-91) idi. Hastaların 155'i (% 47.0) hepatit B'ye, 60'ı (% 18.2) hepatit C'ye, 115'i (% 34.8) diğer sebeplere (Portal ven trombozu, alkol, primer bilyer siroz, otoimmün, kriptojenik) bağlı siroz tanısı almıştı.

Child-Pugh sınıflamasına göre 135 hasta (%40.9) sınıf A'da, 110 hasta (%33.3) sınıf B'de, 85 hasta (%25.8) sınıf C'de yer almaktaydı.

Hastaların 105'inde (%31.8) özofagus varisi saptanmazken, 225 (%68.2) hastada özofagus varisi saptandı. 330 hastanın 101'inde (%30.6) varis derecesi 1/3, 87'sinde (%26.4) varis derecesi 2/3, 37'sinde (%11.2) ise 3/3 olarak saptandı.

Hastaların 211'inde (%63.9) asit saptanmazken, 119'unda (%36.1) asit mevcuttu. Asit saptanan hastalarda serum-asit albumin gradienti (SAAG) ortalaması $2,0 \pm 0,4$ olarak hesaplandı.

Hastaların demografik verileri tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8 Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama ± standart sapma
Yaş	53,26 ± 15,2
Cinsiyet (E/K)	205(%62,1)/125(%37,9)
Etyoloji	
B Hepatiti	155(%47)
C Hepatiti	60(%18,2)
Diğer nedenler	115(%34,8)
Varis	
Yok	105(%31,8)
1/3	101(%30,6)
2/3	87(%26,4)
3/3	37(%11,2)
Asit	
Yok	211(%63,9)
Var	119(%36,1)
SAAG	2,0 ± 0,4
Child-Pugh skoru	7,8 ± 2,4
Child-Pugh sınıflaması	
A	135(%40,9)
B	110(%33,3)
C	85(%25,8)
Portal ven çapı (mm)	11,4 ± 3,7
Splenik ven çapı (mm)	8,0 ± 3,3
Dalak çapı(cm)	14,7 ± 3,2
Hemoglobin (gr/dl)	11,8 ± 2,0
Hematokrit(%)	34,8 ± 5,9
WBC(µL)	5623,3 ± 2524
Trombosit (µL)	114357,5 ± 83006
T.Bilirubin(mg/dl)	2,3 ± 2,3
T.protein(g/dl)	6,9 ± 0,9
Albumin(gr/dl)	3,1 ± 0,7
PT (sn)	17,6 ± 4,4
INR	1,4 ± 0,4

Hematolojik parametrelere göre ortalama değerler sırası ile ; hemoglobin 11,8 ± 2,0, lökosit sayısı 5623,3 ± 22524, trombosit sayısı 114357 ± 83006 olarak saptandı. Protrombin zamanı 17,6 ± 4,4, INR değeri 1,4 ± 0,4' idi.

Portal ven çapı ortalaması 11,4 ± 3,7, splenik ven çap ortalaması 8,0 ± 3,3 olarak saptandı. Dalak çapı ortalaması 14,7 ± 3,2' idi. Dalak çapı ile varis derecesi dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (ANOVA test p<0,005). Varis derecesi 2/3 olan hiçbir hastada dalak çapı 90mm altında değilken, varis derecesi 3/3 olan hiçbir

hastada dalak çapı 120mm altında değildi. Dalak çapı varis derecesi arasında istatistiksel anlam bulunsa da korelasyon katsayısı düşük bulundu (Spearman test $r=0,3$).

Tablo -9 Varis derecesine göre dalak çapı

Varis	Dalak çapı ortalama (mm)
Yok	135,9 ± 35,1 (80-280)
1/3	149,7 ± 30,9 (80-230)
2/3	156,0 ± 30,4 (90-240)
3/3	168,2 ± 29,0 (120-230)

Child-Pugh sınıflaması ile varis derecesi arasında korelasyon saptandı ($p<0,005$), ancak korelasyon katsayısı düşük bulundu.(0,217).

Tablo -10 Varis derecesine göre Child-Pugh sınıflaması

		CPS			Total
		A	B	C	
VARIS	yok	58	28	19	105
	1/3	37	34	30	101
	2/3	27	34	26	87
	3/3	13	14	10	37
Total		135	110	85	330

Trombosit sayısı varis derecesi ile karşılaştırıldığında korelasyon saptandı ($p<0,05$), ancak korelasyon katsayısı düşük bulundu (0,18). Varis derecesi 3/3 olan hastaların hiçbirisinde trombosit sayısı 180.000/mm³ üzerinde değildi.

Tablo-11 Varis derecesine göre trombosit sayısı

Varis	Trombosit sayısı ortalama
Yok	137,790 ± 90,611 (19-464)
1/3	105,267 ± 75,264 (12-409)
2/3	100,931 ± 67,414 (26-377)
3/3	84,284 ± 40,623 (10-180)

TARTIŞMA

Portal hipertansiyon karaciğer sirozuna sıklıkla eşlik eden klinik bir durumdur ve portal hipertansiyonun major komplikasyonlarından bir tanesi özofagus varisi gelişimidir. Karaciğer sirozlu hastalarda yıllık özofagus varisi insidansı yaklaşık olarak %5, prevalansı %60-80 ve varis kanaması mortalitesi %17-57 arasındadır (30,31,32,33,34,71,72). Özofagus varislerinden kanama sıklıkla varis tanısından sonraki ilk yılda meydana gelmektedir ve ilk varis kanamasında mortalite oranı yaklaşık olarak %30-50'dir (59,60,61).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma grubunun 1996 yılında yapılan sempozyumunda karaciğer sirozlu hastaların portal hipertansiyon saptandığında özofagogastrik varis mevcudiyeti için üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile değerlendirilmesi önerilmiştir. Baveno III konsensus konferansı ile artık günümüzde siroz tanısı konulduğunda, tüm hastaların endoskopik olarak özofagus varisleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (30,35,36).

Varis kanama riski yüksek olan hastalarda primer profilaksinin yanında invazif ve maliyeti yüksek olmasına rağmen varislerin endoskopik görüntülenmesi rutin olarak uygulanmaktadır. Sirozlu hasta sayısının fazla olması ve giderek uzayan yaşam süreleri ile bu tıbbi ve sosyal yük giderek artacaktır. Bu nedenle portal hipertansiyonun noninvazif tanısının daha faydalı olabileceği düşüncesi ile Cales ve ekibi portal hipertansiyon ve özofagus varislerinin indirekt ekografik markerları olan asit, portal ven çapı, dalak uzunluğu, ortalama ve maksimum portal ven akımı ölçümlerinin faydalı olabileceğini öne sürmüş ve bu parametrelerden dalak çapının özofagus varisleri için bağımsız bir prediktif marker olduğunu saptamışlardır. Çalışmanın sonucunda portal hipertansiyonun noninvazif tanısının, özofagus

varis görüntülemesinde faydalı olabileceği, ancak klinik pratikte endoskopinin yerini almasının sınırlı olduğu sonucuna varılmıştır (30,37,38). Cales ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmanın sonucunda düşük dereceli varisleri olan hastaların yıllık, tanı esnasında varisi olmayan hastaların 2 yılda bir endoskopik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (42).

Varis kanaması karaciğer sirozunun major komplikasyonlarından birisidir ve yüksek mortalite oranları primer profilaktik ölçütlerin araştırılmasını cesaretlendirmiştir. Özofagus varis kanama epizodları varis büyüklüğü ile tahmin edilebilir ve kanama insidansı non-selektif beta-bloker tedavisi ile azaltılabilir (58,72-75). D'amico ve arkadaşlarının yaptığı varis kanamasında primer profilaktik ölçütlerin değerlendirildiği 996 hastalık bir çalışmanın meta-analizinde; beta-blokerlerin kanama oranlarını, tedavi almayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşürdüğü görülmüştür. Mortalite oranları da anlamlı olarak azalmıştır, ancak istatistiki anlamlılığı düşük bulunmuştur (39,40,41). Son olarak Lay ve ekibinin yüksek dereceli özofagus varisi olan hastalara profilaktik endoskopik varis ligasyonu yapılmasının ilk kanamayı ve mortaliteyi azalttığını gösteren çalışması ile tüm gözlemler siroz tanısı alan tüm hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmasını desteklemektedir (57,76).

Fook-hong Ng ve arkadaşlarının yapmış olduğu 92 hastalık bir çalışmada, özofagus varisi olan hastalar varisi olmayan hastalara göre, asit mevcudiyeti ve miktarı, hepatik ensefalopati derecesi ve ciddiyeti, Child-Pugh skoru yüksekliği ve trombosit sayısı düşüklüğü açısından değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Düşük trombosit sayısı ve asit mevcudiyeti, yüksek dereceli özofagogastrik varisler için anlamlı bağımsız öngördürücüler olarak değerlendirilmiştir. Trombosit sayısı için optimal kritik değer 150.000/L olarak bulunmuş. Trombositopeni ve asiti olmayan hastaların %37'sinde düşük dereceli varis mevcutken, hiçbirisinde yüksek dereceli varis saptanmamış. Trombositopeni ve asitli hastaların %38 ve %35'inde düşük ve yüksek dereceli varis saptanmış. Bu prediktif modelin yüksek dereceli varisler için bu yüzden %35 pozitif ve %100 negatif öngördürücü değere sahip olduğu sonucuna varılmış. Dalak çapı (Splenomegali dalak çapı >12cm), özofagus varisi bulunan grupta anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (ortalama fark 1,5cm; %95 CI 0,2-). Bu çalışmanın sonucunda özofagogastrik varislerin tahmininde dalak çapı uzunluğunun pozitif prediktif değeri %75 ve negatif prediktif değeri %52 olarak saptanmış. Dalak çapı portal ven çapı ile pozitif ($r = 0,28$; $p = 0,006$), trombosit sayısı ile negatif ($r = -0,31$; $p = 0,003$) olarak korele bulunmuş (39).

Aynı çalışmada özofagogastrik varislerin tahmini için Child-Pugh skor parametreleri ve trombosit sayısı kullanılarak lojistik regresyon analizi yapıldığında; düşük trombosit sayısı, hiperbilirubinemi ve asit mevcudiyetinin özofagogastrik varisler için bağımsız

öngördürücüler olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda trombositopeni ve klinik asit oluşana kadar sirozlu hastalara özofagogastrik varislerin görüntülenmesi için endoskopiye gerek olmadığı sonucuna varmışlar (39).

Sarwar ve arkadaşlarının siroz tanısı almış hastalarda özofagus varislerinin ultrasonografik, biyokimyasal ve hematolojik prediktörlerini tanımlamak amacı ile yaptıkları bir çalışmada serum albumin düzeyinin 2,95 gr/dl'den, trombosit sayısının 88.000/mm³'ten düşük olması ve portal ven çapının 11mm üzerinde olması hastalarda yüksek dereceli varis mevcudiyeti ihtimali açısından istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (64).

Madhorta ve ekibi sirozlu hastaların yarısında varis mevcudiyeti ve geniş özofagus varisi görülme oranının %9-36 arasında olması nedeniyle tüm hastalara rutin endoskopik görüntüleme yapılmasının maliyetinin yüksek olduğu ve rutin incelemeden fayda sağlayabilecek hastaları tanımlamak gerektiği görüşünü savunmaktadır (62,63,73,78,79). Bu amaçla sirozlu 184 hastada özofagus varislerinin öngördürücülerini tanımlamak için klinik, laboratuvar ve tanısal görüntüleme yöntemlerini kullanarak yaptıkları retrospektif çalışmada 94 hastada varis tespit edilmiş. Varisli hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre her bir sınıfta geniş varis prevalansı sırası ile A'da %29, B'de %24, C'de %24 gibi birbirine benzer rakamlar bulunmuş. Yapılan istatistiki analizler sonucunda geniş varisler için bağımsız prediktörler trombositopeni (p= 0,02) ve splenomegali (p=0,04) olarak saptanmış. Geniş özofagus varisleri için trombosit sayısı<68.000/mm³ değerlerin en yüksek ayırıcı değere %71 sensitivite, %73 spesifite ile sahip olduğu görülmüş. Splenomegalinin de geniş özofagus varisleri için %75 sensitivite, %58 spesifite ye sahip olduğu saptanmış. Bu çalışmada sonuç olarak sirozda özofagus varis prevalansının hastalığın şiddeti ile artış gösterdiği, trombositopeni ve splenomegalinin geniş özofagus varisleri için bağımsız risk faktörleri olduğu sonucuna varılmış. Ancak yapılan çalışmada 60 hastanın 19'unda (%32) splenomegali olmadan trombosit sayısı 68.000/mm³'in altında bulunmuştur. Multivariate modelde splenomegali ve portal hipertansiyon derecesi dışında trombositopeni gelişiminde önemli başka faktörlerin varlığını destekleyen trombositopeni ile geniş varislerin bağımsız birlikteliği saptanmıştır. Yazarlar son çalışmaların ışığında sirozlu hastalarda azalmış trombopoetin üretiminin, karaciğer hastalığı olan pek çok hastada saptanan antiplatelet antikor ile platelet-associated immunglobulin varlığının, trombosit yarıömründe azalmanın, alkol ve virusların miyelotoksik etkilerinin trombositopenik duruma katkıda bulunduğu ve karaciğer transplantasyonu sonrası trombopoetin seviyelerinde ve trombosit sayısında düzelme görülmesinin de bu bulguyu desteklediği görüşüne varmışlardır. Sonuç olarak geliştirilen trombosit eşik değerinin ve splenomegali varlığının tüm hastaları relatif olarak tahmini geniş

varis riski açısından yüksek ve düşük risk grubu olarak ayırmaya yardımcı olacağını, ancak bu iki parametrenin tek başına, hastaya ilk endoskopi uygulanmasını kararını dışlayamayacağı yorumunda bulunmuşlardır (58,66,67,80-83). Bizim çalışmamızda da dalak çapı ve özogagus varis varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ancak korelasyon katsayısı düşüktü.

Giannini ve arkadaşları sirotik hastalarda trombosit sayısı, dalak çapı, trombosit sayısı/dalak çapı oranı ve Child-Pugh sınıfının varisi olan ve olmayan hastalarda anlamlı olarak farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastaların Child-Pugh sınıflaması ile varis korelasyonu saptandı, ancak korelasyon zayıftı (0,217). Çalışmacılar multivariate analizde sadece trombosit sayısı/dalak çapı oranının bağımsız bir parametre olduğunu görmüşlerdir. Bu oranda 909'luk bir eşik değerin özofagus varislerinin teşhisinde %100 negatif prediktif değere sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (30). Thabut ve ekibi ise yaptıkları çalışmada trombosit sayısının tek başına prediktif etkisini orta düzeyde bulmuş ve trombosit sayısı/dalak çapı oranının, kendi hasta popülasyonlarında tek başına trombosit sayısında elde edilene ek olarak anlamlı ayırdedicilik sağlamadığını görmüşlerdir. (68). Bizim çalışmamızda da trombosit sayısı/dalak çapı oranlarında anlamlılık tespit etmedik. Bu konu ile ilgili yayınlanan toplam 8 çalışmada özofagus varislerini öngörmede iyi bir prediktör olabileceği sıklıkla bahsedilen trombosit sayısının ayırdedici gücü orta düzeyde bulunmuştur (13,44-49,69,70).

Prihatini ve ekibinin noninvazif parametreleri kullanarak özofagus varislerinin araştırılması amacı ile varis kanama öyküsü olmayan 47 sirotik hastada yapmış olduğu bir çalışmada, hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve hastaların %76,6'sında (n=36) özofagus varisi tespit edilmiş. Bivariate analiz kullanılarak hematolojik ve ultrasonografik parametreler değerlendirildiğinde, 82.000/ul trombosit sayısı (%90,9 sensitivite;%41,7 spesifite) , 11,5 mm portal ven çapı (%75 sensitivite ;%54,5 spesifite) ve 10,3 anteroposterior dalak çapı (%83,3 sensitivite; %63,6 spesifite) değerlerinin karaciğer sirozunda özofagus varisleri için prediktif faktörler olduğu ve bu verilerin sonucunda trombosit sayısı, portal ven çapı ve dalak uzunluğunun özofagus varislerinin saptanmasında noninvazif parametreler olarak kullanılabilceği sonucuna varılmış (65).

Gue ve ekibinin 200 kronik karaciğer parankim hastasında retrospektif olarak yaptığı sirotik popülasyonda özofagus varis gelişimi ile trombositopeni ve lökopeni arasında ilişkiyi değerlendiren çalışmada; trombosit sayısı >150.000/mm³ ise grade2-3 varislerin tanısal doğruluğu %6,3, 100-150.000/mm³ ise %25, 50-99.000/mm³ ise %38,9, <50.000/mm³ ise %100 olarak saptanmış. Benzer olarak grade 2-3 varislerin teşhisinde doğruluk oranı toplam beyaz küre sayısı >4000/mm³ ise %19,4, 3000-4000/mm³ ise %66,7,

<3000mm³ ise %94,8 olarak bulunmuş. Özofagus varis oluşumu riskini derecelendirmede trombositopeni ve lökopeninin kullanılabileceği ve trombosit sayısı <150.000/mm³ ve beyaz küre <4000/mm³ olduğunda varisler için gastroskopinin tanısal doğruluğunun daha yüksek olacağı sonucuna varılmıştır (56).

Bizim çalışmamızda trombosit sayısı, varis derecesi 3/3 olan hiçbir hastada 180.000/mm³ üzerinde değildi ve trombosit sayısı-varis derecesi oranlarında literatüre benzer olarak korelasyon ($p<0,05$) saptandı. Trombosit sayısı, portal hipertansiyon ve varisler için öngördürücü olmasına rağmen korelasyon katsayısı (0,18) düşük olduğu için direkt prediktif bir parametre olamayacağı sonucuna varıldı. Trombosit sayısının 180.000/mm³ üzerinde ve dalak çapının 12cm'nin altında olması 3.derece varisler için negatif prediktif olarak kabul edilmelidir. Sonuç olarak dalak çapı, trombositopeni, asit mevcudiyeti ve Child sınıfı, geniş özofagus varisleri ve portal hipertansiyon için anlamlı risk faktörleridir, ancak korelasyon katsayılarının düşük olması sebebiyle varisler için doğrudan prediktif olamazlar ve tek başlarına endoskopi uygulama kararının dışlanmasında yeterli değildirlere.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sirozun etyolojisi göz önünde bulundurulduğunda hastalarda %47 hepatit B, %18,2 hepatit C ve % 34,8 diğer sebepler sorumlu olarak bulundu.
2. Child-Pugh sınıflamasına göre hastaların %40,9'u sınıf A, %33,3'ü sınıf B ve %25,8'i sınıf C'de yer almaktaydı. Child-Pugh sınıflarına göre varis mevcudiyeti ve derecesi arasında korelasyon mevcuttu, ancak korelasyon zayıf olarak bulundu.
3. Hastaların %68,2'sinde özofagus varisi mevcutken, %31,8'inde varis yoktu. Özofagus varisi olan hastaların %30,6'sında 1.derece, %26,4'ünde 2.derece ve %11,2'sinde 3.derece varis tespit edildi.
4. Hastaların %36,1'inde asit mevcutken, %63,9'unda asit saptanmadı.
5. Asit saptanan hastalardan serum-asit albumin gradienti(SAAG) ortalaması $2,0 \pm 0,4$ ' idi.
6. Trombosit sayısı ortalaması $114.357 \pm 83.006/\text{mm}^3$ idi. Trombosit sayısı 3/3 varisi olan hastaların hiçbirisinde $180.000/\text{mm}^3$ 'in üzerinde değildi.
7. Portal ven çapı ortalaması $11,4 \pm 3,7$ mm ve splenik ven çapı ortalaması $8,0 \pm 3,3$ mm' idi.
8. Dalak çapı ortalaması $14,7 \pm 3,2$ cm olarak bulundu. Dalak çapı ile varis derecesi dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Varis derecesi 3/3 olan hiçbir hastada dalak çapı 12cm'in altında değildi.
9. Portal Hipertansiyon siroza sıklıkla eşlik eder ve major komplikasyonlarından olan özofagus varis gelişim riski hastalık ilerledikçe artmaktadır. Splenomegali,

trombositopeni, asit varlığı ve yüksek Child –Pugh değerleri varisler için anlamlı risk faktörleridir, ancak tek başlarına varisler için direkt prediktif markerlar olamazlar.

10. Dalak boyutunu 12cm'in altında ve trombosit sayısının 180.000/mm³ üzerinde olması geniş varisler(3/3) için negatif prediktif parametre olarak kabul edilebilir.

ÖZET

Karaciğer sirozu sürecinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir. Major komplikasyonlar PHT, özofagus varisi gelişimi ve varis kanaması, splenomegali, asit ve SBP'dir. Erken tanı ve uygun tedavi ile PHT ve komplikasyonlarının önlenmesi ile hastaların sağkalımı artmaktadır. Bu çalışmada PHT'un öngördürücü klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir.

Siroz tanısı daha önce karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulgularla konulan 125 kadın, 205 erkek toplam 330 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 18-91 yaş arasında olup, yaş ortalaması $53,2 \pm 15,2$ ' idi. Hastaların trombosit sayısı, PT ve uluslararası normalizasyon oranı (INR), bilirubin düzeyleri, dalak boyutu, splenik ven çapı, portal ven çapı, asit mevcudiyeti, SAAG, Child-Turcotte-Pugh skoru ve özofagus varis mevcudiyeti değerlendirildi. Child-Turcotte-Pugh sınıflamasına göre hastaların %40,9'u sınıf A, %33,3'ü sınıf B, %25,8'i sınıf C' idi. Hastaların 225'inde (%68,2) varis, 119'unda (%36,1) asit saptandı.

Dalak Çapı ile özofagus varis derecesi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (ANOVA test $p < 0,005$) Varis derecesi 3/3 olan hiçbir hastada dalak çapı 120mm'nin altında değildi. Ancak korelasyon katsayısı düşük olarak bulundu (Spearman test $r = 0,3$). Trombosit sayısı ve varis derecesi karşılaştırıldığında korelasyon saptandı, ancak korelasyon katsayısı düşüktü (0,18).

Splenomegali, trombositopeni, asit varlığı ve hastanın Child skoru, geniş özofagus varisleri ve portal hipertansiyon için anlamlı risk faktörleridir, ancak PHT tanısında direkt prediktif olarak tek başlarına kullanılamazlar.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Portal hipertansiyon, özofagus varisi

SUMMARY

There are common complications of liver cirrhosis that effects on mortality and morbidity. Major complications of cirrhosis are portal hypertension, esophageal varices and variceal haemorrhage, splenomegaly, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. Early diagnosis and adequate treatment of PHT and related complications, can improve patient's survival. The aim of this study is to evaluate clinical, laboratory and ultrasonographic predictors of PHT in cirrhotic patients.

In this retrospective analysis, a total of 330 cirrhotic (125 women, 205 men) patient whom was diagnosed via liver biopsy and/or clinical and laboratory findings were enrolled into the study. Mean age of patients was $53,2 \pm 15,2$ (range 18-91). The following parameters were evaluated for all patients; platelet count, prothrombin time and INR, bilirubin levels, size of spleen, splenic and portal vein diameter, ascites, serum-ascite albumin gradient, Child-Turcotte-Pugh score and esophageal varices. According to Child-Turcotte-Pugh class was as follows A, %40,9; B, %33,3; C, %25,8. There were 225 (%68,2) patients with esophageal varices as determined by endoscopy and 119 patients with ascites.

Spleen size and esophageal varice degree were statistically significant, but the correlation rate was low (ANOVA test $p < 0,005$, Spearman test $r = 0,3$). We identified an association among thrombocytopenia and presence of high-grade varices, but the correlation rate was low (0,18).

Splenomegaly, thrombocytopenia, ascites and Child-Turcotte-Pugh score are significant risk factors for large esophageal varices and PHT, however it is unlikely that these features could not be used to exclude PHT as direct predictors alone.

Key words: Cirrhosis, Portal hypertension, Esophageal varices

KAYNAKLAR

1. Merck-Manual 7th edition chapter:41, page 372
2. F.Memik, Dolar E. Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevi 2005; Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49 s:626-653
3. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; Karaciğer Sirozu s:449-450
4. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 2004; Bölüm11, kısım 2, s:1756
5. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complications of chronic liver disease. Friedman SL, McQuaid KR, Grenell JH. Current diagnosis and treatment in gastroenterology, 2nd edition, NY: McGraw Hill 2003; p:639-663
6. Altman M, Robin ED.New England Journal of Medicine 1969; 281:1347-1348 Platypne
7. Özden A, Şahin B, Yılmaz U,Soykan İ. In: Türk Gastroenteroloji Vakfı 1.Basım 2002 Siroz komplikasyonları ve tedavisi (Serin E, Boyacıoğlu S) s:525-541
8. Robin ED, Horn B, Goris ML, Theodore J, Kesel AV,Mazoub J, Detection, quantitation and pathophysiology of lung spiders, Trans Assoc Am Physicians 1975; 88: 202-216
9. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları 2005 1.baskı, bölüm 9, s: 887-883
10. Moore KP, Wong F, Gines P,et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003; 38: p 258-266
11. Bahar K, Türkay C. Portal Hipertansiyon In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. TGV Gastroenteroloji 2002 s.543-547

12. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage, N Eng J Med 2001; 324: 669-681
13. Schepis F, Cama C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? Hepatology 2001; 33: 333-338
14. Nathan MB, Kenneth As. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF. Gastrointestinal and liver disease. 6th addition, Philadelphia: WB Saunders 1998: 1284-1309
15. Poynard T, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices: an analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. N Eng J Med 1991; 324:1532-1538
16. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Semin Liver Disease 1999; 19: 475-505
17. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis: A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. Ann Intern Med 1992; 117: 59-70
18. Salmeron JM, Ruitz del Arbol L, Ginez A, et al. Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. Hepatology 1993; 17: 800-8006
19. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocacia L. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosi. Gastroenterology 1997; 113; 1632-1639
20. Ters J, Bordas JM, et al. Propranolol versus sclerotherapy in preventing varicealrebleeding: a randomized controlled trial. Gastroenterology 1993, 105: 1508-1514
21. Daniel K Podolsky, Kurtj Isselbacher. In: Harrison's principles of Internal Medicine Major complications of cirrhosis, part 11, Disorder of gastrointestinal system,chapter 299, 14th edition, 1998; 1710-1717
22. David H Alpers, Chung Owyang, Don W.Pwell, Fred E Silverstein, Peter G Traber, William M Tiernay. Siroz, portal hipertansiyon ve son evre karaciğer hastalığı; 2002, bölüm 66: 576-586, Gastroenteroloji el kitabı, And yayıncılık
23. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyseril trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. Lancet 1995; 346: 865-868

24. Scott L, Friedman A. Alcoholic Liver disease, cirrhosis and its major sequelae. Part 12, Cecil Textbook of Medicine, 21st edition, WB Saunders 2000; 804-812
25. Menteş N Kemal. Siroz komplikasyonlarının tedavisi, Klinik Gastroenteroloji cilt 2, 4.baskı; 1983: 660-705
26. Greg Fitz. Systemic complications of liver disease. IN: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF. Gastrointestinal and liver disease, 6th ed Philadelphia: WB Saunders 1998: 1334-1354
27. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996; 23: 164
28. Agusti AGN, Roca j, Bosch j, Rodriguez-Roisin R. The lung in patients with cirrhosis, J Hepatology 1990; 10: 251-257
29. Krowka M, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. Hepatology 1990; 11: 138-142
30. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. Gut 2003; 52:1200-1205
31. Garceau AJ, Chalmers TC. The Boston Inter-Hospital Liver Group. The natural history of cirrhosis: I. Survival with oesophageal varices. N Eng J Med 1963; 268: 469-473
32. Graham D, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. Gastroenterology 1981; 80; 800-809
33. Rigo GP, Merighi A, Chalen JN, et al. A prospective study of the ability of three endoscopic classifications to predict hemorrhage from esophageal varices. Gastrointest Endosc 1992; 38: 425-429
34. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings , implications and outcomes. Gastroenterology 2002; 122:1620-1630
35. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. Hepatology 1998; 28: 868-880
36. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Cales P, et al. Diagnosis of portal hypertension: how and when. IN: De Franchis R, ed. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science 2001; 36-63
37. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clin Liver Dis 2001; 5: 645-663

38. Dib N, Konate A, Oberti F, Cales P. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis. Application to the primary prevention of varices. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29: 975-987
39. Fook-Hong Ng, Siu-Yin Wong, Ching-Kong Loo, Kwon Ming, et al. Oesophagogastric varice and achalasia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1999; volume 14: 785-790
40. Graham DY & Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-809
41. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 2: 332-354
42. Cales P, Desmorat H, Vinel JP et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: Application prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 31: 1298-1302
43. Gorka W, Al Mulla A, Al Sebayel M, et al. Qualitative hepatic venous Dopplersonography versus portal flow-metry in predicting the severity of esophageal varices in hepatitis C cirrhosis. *Am J Roentenol* 1997; 169: 511-515
44. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3285-3291
45. Zaman A, Hapke R, Flora K, et al. Factors predicting the presence of esophageal varices or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3292-3296
46. Pilette C, Oberti F, Aube C, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver disease. *J Hepatol* 1999; 31: 867-873
47. Ng FH, Wong SY, Loo CK, et al. Prediction of oesophagogastric varices in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 785-790
48. Zaman A, Becker T, Lopdus J, et al. Risk factors fort he presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2564-2570
49. Madhorta R, Mulcahy HE, Willner I, et al. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:81-85
50. Amarapurkar DN, Parikh SS, Shankaran K, et al. Correlation between splenomegaly and oesohageal varices in patients with liver cirrhosis. *Endoscopy* 1994; 26:563
51. Zeijen RNM, Caenepeel P, Stockbrügger RW, et al. Prediction of esophageal varices in liver disease: preliminary results. *Gastroenterology* 1994; 106: A1013

52. Lavergne J, Molina E, Reddy KR, et al. Ascites predicts the presence of high grade varices by screening endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: AB187
53. Garcia-Tsao G, Escorsell A, Zakko M, et al. Predicting the presence of significant portal hypertension and varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 26: 360 A
54. Freeman JG, Darlow S, Cole AT. Platelet count as a predictor for the presence of oesophageal varices in alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1999; 116: A1211
55. Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, et al. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology* 2002; 35: 501-502
56. Gue Cs, Yap CK, Ng HS. The correlation between cytopenia and esophageal varices. *Med J Malaysia* 2004
57. Lay CS, Tsao YT, Teg Cy, et al. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1346-1350
58. Plevris JN, Eliot R, Mills PR, et al. Effect of propranolol on prevention of first variceal bleeding and survival in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 63-70
59. De Franchis R, Primignani M, Archidiano PG, et al. Prophylactic sclerotherapy in high-risk cirrhotics selected by criteria: multicenter randomised controlled trial. *Gastroenterology* 1991; 101: 1087-1093
60. Cales P, Pascal JP. Histoire naturelle des varices œsophagiennes au cours de la cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 245-254
61. Poynard T, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis, and esophageal varices. *N Eng J Med* 1991; 324: 1532-1538
62. Burroughs AK. The natural history of varices. *J Hepatol* 1993; 17(suppl 2): S10-3
63. Boyer TD. Natural history of portal hypertension. *Clin Liver Di* 1997; 1: 31-44
64. Sarwar S, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafqat F, Malik K, et al. Non-endoscopic prediction of presence of esophageal varices in cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005; 15: 528-531
65. Prihatini J, Lesman LA, Manan C, Gani RA. *Acta Med Indones* 2005
66. Peck-Radosavljenic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(suppl D): 60-6D

67. Mc Gormick PA: The spleen, hypersplenism, and other relationship between the liver and spleen. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, et al, eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford University Press, 1999: 787-795
68. D Thabut, V Ratziu, J-B Trabut, Poynard T. Prediction of oesophageal varices with platelet count/spleen diameter ratio or platelets alone. Gut 2004; 53: 913-915
69. Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, et al. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. Dig Liver Dis 2003; 35: 473-478
70. Zaman A, Hapke R, Flora K, et al. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices inpatients with advanced liver disease. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3292-3296
71. Christensen E, Fauerholtdt L, Schlichting P, et al, Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and effect of prednisone. Gastroenterology 1981; 81: 944-952
72. D'Amico G, Luca A. Portal hypertension. Natural history. Clinical-hemodynamics correlation. Prediction of the risk of bleeding. Baillieres Clin Gastroenterol 1997; 11: 243-256
73. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta F, et al. Portal Hpertension in cirrhosis: natural history. In: Bosch J, Groszmann, eds. Portal hypertension: pathophysiology and tretment. London: Blackwell Scientific, 1994:72-92
74. The Italian Multicenter Project for propranolol in Prevention of Bleeding. Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic. Final report of amulticenter randomized trial. J Hepatology 1989; 7: S12
75. Pascal JP, Cales P, Multicenter Study group. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. N Engl J Med 1987; 317: 857-861
76. Sarin SK, Guptan RK, Jain AK, et al. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996, 8: 337-342
77. Bosch J, Groszman RJ, Grace N, et al. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage fromm esophageal varices; results of a randomized, double-blind, cooperative clinical trial (absract). Journal of Hepatology 1988; 7: S12
78. Lavergne J, Molina E, Reddy KR, et al. Ascites predicts the presence of high-grade varices by screening gastroscopy (abstract). Gastrointest Endosc 1997; 45: A649

79. Barcia Hx, Roalina Ga, Molina Eg, et al. Clinical predictors of large varices in cirrhotic patients (abstract). *Gastrointest Endosc* 1998; 47: A78
80. Martin TG, Somberg KA, meng YG, et al. Thrombopoetin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 127: 285-288
81. Goulis J, Chau TN, Jordan S, et al. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosi and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999, 44: 754-758
82. Aoki Y, Hirai K, Tanikawa K. Mechanism of thrombocytopenia in liver cirrhosis. *Eur Journal of Nucl Med* 1993; 20: 123-129