

T.C.  
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI  
BULUNAN OLGULARDA ÖZOFAGUS  
VARİSİ VARLIĞI VE VARİS BÜYÜKLÜĞÜ  
İLE HEPATİK VEN AKIM HIZININ  
İLİŞKİSİ**

Dr. Gül Sena TOPAL

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Yrd.Doç.Dr.Süleyman COŞGUN

KÜTAHYA-2017

T.C.  
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI  
BULUNAN OLGULARDA ÖZOFAGUS  
VARİSİ VARLIĞI VE VARİS BÜYÜKLÜĞÜ  
İLE HEPATİK VEN AKIM HIZININ  
İLİŞKİSİ**

Dr. Gül Sena TOPAL

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Yrd.Doç.Dr.Süleyman COŞGUN

KÜTAHYA-2017

**T.C**  
**DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SONUÇ BİLDİRME FORMU**

<b>Adı Soyadı</b>	Gül Sena Topal
<b>Anabilim/Bilim Dalı</b>	İç Hastalıkları ABD.
<b>Tez Başlığı</b>	Kronik karaciğer hastalığı bulunan olgularda özofagus varis varlığı ve varis büyüklüğü ile hepatik ven akım hızının ilişkisi
<b>Sınav Tarihi</b>	14/09/17

Yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisi tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Yrd. Doç.Dr.Süleyman Coşgun

BAŞKAN

Yrd. Doç.Dr.Süleyman Coşgun  
Gastroenteroloji Uzmanı  
Dip. Tes. No: 163834  
T.C.S. No: 163834  
Kümbeyir Evliya Çelebi Etil ve Arst. Mer.

Yrd.Doç.Dr.Mehmet Korkmaz

Üye

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Korkmaz  
Radyoloji Uzmanı  
Dip. Tes. No: 163834  
T.C.S. No: 163834  
Kümbeyir Evliya Çelebi Etil ve Arst. Mer.

Yrd.Doç.Dr.Tuncer Temel

Üye

Yrd. Doç. Dr. Tuncer Temel

## İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karaciğer Sirozuna Genel Bakış.....	3
2.1.1. Etyoloji.....	3
2.1.2. Siroz Patogenezi.....	4
2.1.3. Klinik.....	4
2.1.4.Tanı.....	5
2.1.5.Prognoz.....	8
2.1.6. Komplikasyonlar.....	9
2.1.6.1. Portal Hipertansiyon ve Komplikasyonları.....	9
2.1.6.2. Hepatik Ensefalopati.....	16
2.1.6.3. Hepatorenal Sendrom.....	18
2.1.6.4. Hepatopulmoner Sendrom Ve Portopulmoner Hipertansiy.....	19
2.1.6.5. Hepatosellüler Karsinom.....	19
2.1.6.6. Diğer.....	20
2.1.7. Karaciğer Sirozu Tedavisi.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇ.....	43
7.KAYNAKLAR.....	44

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil-1: Portal Venöz Sistem

Şekil-2: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Şekil-3:Hastalarda Karaciğer Sirozunun Etyolojik Dağılımı

Şekil-4: Varis Derecelerine Göre Grupların Yüzde Dağılımı

Şekil-5: Gruplara Göre Dalak Büyüklüğü

Şekil-6: Portal Ven Çapının Gruplara Göre Gösterimi

Şekil-7: Hepatik Ven Pik-Sistolik Akım Hızının Gruplara Göre Gösterimi

Şekil-8: Hepatik Ven Akım Hızı End-Diastolik Değerlerinin Gruplara Göre Gösterimi

Şekil-9: Trombosit Sayısının Gruplara Göre Gösterimi

Şekil-10: Dalak Boyutu/Trombosit Sayısı Oranının Gruplara Göre Gösterimi

Şekil-11: Büyük Ve Küçük Varis Gruplarında Dalak Boyutlarının Gösterimi

Şekil-12: Küçük Ve Büyük Varis Grupları Arasında Portal Ven Çapının Gösterimi

Şekil-13: Küçük Varis Grubu İle Büyük Varis Grubunda Piksistolik Akım Hızlarının Gösterimi

## **TABLolar DİZİNİ**

Tablo-1: Karaciğer Sirozu Nedenleri

Tablo-2: Sirozda Patogeneze Göre Klinik

Tablo-3: Child-Turcotte Pugh Sınıflaması

Tablo-4: Hepatik Ensefalopati Tipleri

Tablo-5: Hepatik Ensefalopatinin Klinik Sınıflaması

Tablo-6: Normallik Testi

Tablo-7: Dalak Çapı İle Varis Derecesinin Kıyaslanması

Tablo-8: Portal Ven Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo-9: Hepatik Ven Akım Hızı Pik-Sistolik Değerlerinin Kıyaslanması

Tablo-10: Hepatik Ven Akım Hızı End-Diastolik Değerleri İle Varis Büyüklüğünün Kıyaslanması

Tablo-11: Trombosit Sayısının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo-12: Dalak Boyutu/Trombosit Sayısı Oranı İle Varis Gruplarının Karşılaştırılması

Tablo-13: Küçük Ve Büyük Varis Grupları Arasında Dalak Boyutunun Karşılaştırılması

Tablo-14: Küçük Ve Büyük Varis Grupları Arasında Portal Ven Çapı Karşılaştırılması

Tablo-15: Küçük Varis Grubu İle Büyük Varis Grubu Arasında Piksistolik Akım Hızlarının Karşılaştırılması

## **KISALTMALAR**

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

GGT: Gama Glutamil Transferaz

USG: Ultrasonografi

GİS: Gastrointestinal Sistem

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDV: Hepatit D virüsü

PBS: Primer Biliyer Siroz

PSK: Primer Sklerozan Kolanjit

NASH: Non-Alkolik Steatohepatit

AST: Aspartat Amino Transferaz

ALT: Alanin Amino Transferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

AMA: Anti-Mitokondrial Antikor

ANA: Anti-Nükleer Antikor

Anti-SMA: Anti-Smooth Muscle Antikoru

Anti-LKM1: Anti-Liver/Kidney Microsomal Antikoru Tip 1

AFP: Alfa Feto Protein

HCC: Hepatosellüler Karsinom

ARFİ(elastografi): Acoustic Radiation Force Impulse

NO: Nitrik Oksit

TIPS: Transjuguler Intrahepatik Portosistemik Şant

SAAF: Serum Asit Albümin Farkı

SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit

HRS: Hepatorenal Sendrom

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HPS: Hepatopulmoner Sendrom

POPH: Portopulmoner Hipertansiyon

EKG: Elektrokardiografi

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülopati

PLT: Trombosit

HVPG: Hepatik Ven Basınç Gradienti





## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleki gelişimimiz için büyük katkı sağlayan değerli bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr.Kevser ONBAŞI'ya, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, desteğini ve bilgisini hiç esirgemeyen değerli danışman hocam Yrd.Doç. Dr.Süleyman COŞGUN'a, uzmanlık eğitimi almamda büyük katkıları olan hocalarım; Doç.Dr.Erim GÜLCAN'a, Yrd.Doç.Dr.Türkan PAŞALI KİLİT'e ve tez çalışmamdaki önemli katkılarından dolayı Radyoloji ABD öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Mehmet KORKMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık eğitimimi daha güzel kılan, sevinçleri olduğu kadar üzüntüleri ve endişeleri de paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, en çok da Seval-Tamer Şahin çiftine ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, hala desteklerine muhtaç olduğum, değerli anneme,babama ve kardeşlerime, ve varlığıyla hayatımı güzelleştiren sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Gül Sena TOPAL- 2017/Kütahya

## ÖZET

### **Kronik Karaciğer Hastalığı Bulunan Olgularda Özofagus Varis Varlığı Ve Varis Büyüklüğü İle Hepatik Ven Akım Hızının İlişkisi**

**Amaç:** Siroz hastalarında ,özofagus varis varlığı ve büyüklüğü ile hepatik ven akım hızı, portal ven çapı, dalak boyutu ve trombosit sayısı arasında korelasyon olup olmadığını tespit etmek ve böylece hastaların takibinde yeni yöntemlerin gelişmesine katkıda bulunmaktır.

**Yöntem:** Kliniğimize bir yıl içinde başvuran, siroz teşhisi olup varis kontrolü için ve siroz şüphesi olup varis varlığını araştırmak için özofagogastroskopi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların endoskopiden sonra doppler ultrasonografileri yapıldı ve varis büyüklüğü ile hepatik ven akım hızı, trombosit sayısı, portal ven çapı ve dalak büyüklüğü arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** Kriterlere uyan 76 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 30'u erkek, 46'sı kadındı. Hastaların yaş ortalaması 61,15 idi. Hastalarda viral etyoloji, bunlardan da HCV ye bağlı siroz daha fazla idi. Trombosit sayısı, dalak çapı, portal ven çapı ve hepatik ven akım hızları, varis derecelerine göre üç grupta karşılaştırıldı, varis büyüklüğü ile parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Daha sonra hastalar; küçük varis grubu (evre 0 ve evre 1) ve büyük varis grubu (evre 2 ve evre 3) olarak ayrıldı ve aynı parametreler incelendi; dalak büyüklüğü, portal ven çapı ve trombosit sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu, öngördüğümüz şekilde hepatik ven akım hızları açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

**Sonuç:** Çalışmamızda, karaciğer sirozu etyolojisinde ülkemizde beklenilenden farklı olarak HCV birinci sıradaydı ve kadın hasta sayısı daha fazla idi. Dalak çapı, portal ven çapı büyük varis grubunda anlamlı şekilde daha büyüktü. Trombosit sayısı ise büyük varis grubunda anlamlı olarak daha düşük izlendi. Hepatik ven akım hızları ile varis büyüklüğü arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde endoskopik takibi daha aza indirecek, küçük varisleri tespit edebilen yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla

ultrasonografik yöntemler kullanılabilir yöntemlerdir. Ancak bu çalışmaların daha büyük ve homojen hasta gruplarında yapılmaya ihtiyacı vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:**karaciğer sirozu,hepatik ven akım hızı,trombosit



## ABSTRACT

### **Correlation Between Presence Of Esophageal Varices, Varices Sizes And Hepatic Venous Flow Rate In Patients With Chronic Liver Disease**

**Aim:** To determine whether there is correlation between the presence and size of esophageal varices and hepatic venous flow rate, portal vein diameter, spleen size and platelet count in cirrhotic patients, thus contributing to the development of new methods in following patients.

**Methods:** Patients applied to our clinic within one year, were diagnosed as cirrhosis and underwent esophagogastrosocopy for varices control were taken to work. Also, the people who are thought to have cirrhosis, underwent endoscopy to investigate existence of varices. Doppler ultrasonography was performed after the patients' endoscopy and the association between variceal size and hepatic venous flow rate, platelet count, portal venous diameter and spleen size was investigated.

**Findings:** Seventy six patients who met the criteria were included in the study. Thirty of these patients were male and 46 were female. The mean age of the patients was 61,15. Viral etiology was the most common cause in the patients and the most common virus was HCV. Platelet count, spleen diameter, portal ven diameter, hepatic vein flow rates were compared in three groups according to variceal grades. No correlation was found between varices sizes and the parameters. Then the patients divided into two groups as small varices (stage 0 and stage 1) and the large varices (stage 2 and stage 3). Afterwards the same parameters were examined; spleen size, portal vein diameter and thrombocyte counts were found to be statistically significant between the groups. On the other hand, no significant difference was found in terms of hepatic venous flow rate as predicted.

**Conclusion:** In our study, unlike anticipated liver cirrhosis etiology in our country, HCV was in the first rank and the number of female patients was higher. Spleen diameter, portal vein diameter is significantly larger in the large varices group. Also, platelet count was significantly lower in the large varices group. There was no correlation between hepatic vein flow rate and variceal size. Individuals with chronic liver disease require methods to detect small varices, which will further

reduce endoscopic follow-up. Ultrasonographic methods can be used for this purpose. However, these studies need to be performed in larger and homogeneous patient groups.

**KEY WORDS:** cirrhosis, hepatic vein flow velocity, platelet



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, kronik hastalıklar neticesinde, karaciğer parankiminin bozulup , fibrozis ve nodüllerden oluşan bir yapıya dönüşmesi ile oluşur. Sirozda, karaciğerin lobüler ve vasküler yapıları da bozulmuştur(1).

Etyolojisinde çok sayıda faktör yer alsa da viral hepatit ve alkol en önemli yeri tutar. Kültürel ve sosyo-ekonomik şartlara bağlı olarak ülkemizde, Uzakdoğu ve Ortadoğu'da viral hepatitler ön plandayken, Kuzey Avrupa ve Amerika'da alkol etyolojide öne geçmektedir(2).

Bu hastalığın kliniğinde portal hipertansiyona bağlı bulgular ve hepatoselüler yetersizliğe bağlı bulgular yer almaktadır. Hastalarda klinik prezentasyon çok farklı şekillerde olabilmektedir. Asemptomatik olabileceği gibi koma ve ölüme kadar giden ciddi bulgularla da gelebilmektedir. Bu hastalar, klinik duruma göre kompanse ve dekompanse olarak iki döneme ayrılabilir. Başlangıçta semptomların nonspesifik olması sebebi ile genellikle geç tanı alırlar ve %70-75'i dekompanse dönemde tanı alır(3).

Karaciğer sirozu tanısında; anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları, ultrasonografi, gereğinde BT,MR ve karaciğer biyopsisi yer almaktadır. Anamnez özellikle etyolojiyi saptamada önemli yer tutar. Fizik muayenede; asit, sarılık, palmar eritem, spider anjiom gibi cilt bulguları ile ensefalopatiye bağlı mental değişiklikler tespit edilebilir. Laboratuvar tetkiklerinde; transaminaz, GGT ve bilirubin yüksekliği, albümin düşüklüğü, trombositopeni ve lökopeni görülebilir(4). Endoskopi ile özofagus varisleri ve portal hipertansif gastropati tespit edilebilir. USG'de karaciğer parankiminde kabalaşma, heterojenite, portal venlerde genişleme, splenomegali ve asit görülebilir(5).

Hastalığın prognozu etyoloji, klinik, laboratuvar ve histolojik bulgulara bağlıdır. Prognozu belirlemek için laboratuvar bulguları ve klinik duruma göre oluşturulmuş skorlama sistemleri vardır ve bunlar sağ kalımı belirlemekte oldukça güvenilirdir. Kompense sirozluların bir yılda yaklaşık %10'u dekompanse hale geçmektedir. Dekompense sirozlularda da, üç yıllık sağ kalım %15, beş yıllık sağ kalım %7-10 arasındadır(6).

Hastalar dekompanse evreye girdiklerinde ciddi komplikasyonlar gelişmeye başlar. Çoğu portal hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonların başında gastroözofageal varisler, asit, peritonit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom sayılabilir(7).

Karaciğer sirozu geliştikten sonra en etkili yöntem karaciğer naklidir, diğer tedaviler ise hastanın dekompanse döneme geçişini engellemek, karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kaldırılması, hepatosellüler karsinom gelişiminin önlenmesi amaçlıdır(8).

Karaciğer sirozu hastalarında varis kanaması; hastalığın en ölümcül komplikasyonudur. Siroz hastalarının yaklaşık yarısında varis mevcuttur. Bu sebeple bu hastalarda mortalite açısından, varisin varlığının ve büyüklüğünün bilinmesi ve buna göre hastanın takibi ve tedavisinin yapılması, son derece önemlidir(9). Hastalığa güncel yaklaşımda; tanı koyulması ile birlikte özofagogastroskopi yapılarak varis taranması ve sonrasında varis büyüklüğüne ve klinik gidişata göre belirlenen aralıklarla özofagogastroskopi ile takip önerilmektedir.

Üst gis endoskopi hastalar açısından oldukça rahatsız edici bir işlemdir ve bazı hastalar işlemi reddetmektedir. Ayrıca invaziv olan bu işlemin düşük olasılıkla da olsa aspirasyon, perforasyon ve bakteriyemi gibi komplikasyonları vardır(10,11).

Karaciğer sirozu hastalarında portal hipertansiyona bağlı gelişen varislerin tanısı ve takibinde invaziv olmayan, hastalar tarafından daha kabul edilebilir olan, güvenilir, tekrar edilebilir, maliyet etkin yaklaşımlar bulmak gerekmektedir. Bu amaçla biz, siroz hastalarında hepatik ven akım hızı, portal ven çapı, dalak boyutu ve trombosit sayısı verilerini kullanarak özofagus varis varlığını ve büyüklüğünü öngörmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Karaciğer Sirozuna Genel Bakış

Karaciğer, vücudun en büyük organıdır. Karaciğer kan dolaşımının yaklaşık % 70'ini portal venden, %30'unu hepatik arterden alır(12). Birçok metabolik yolun merkezinde yer almaktadır. Ciddi bir rejenerasyon yeteneği olması sayesinde erken karaciğerin sonuçlarını maskelenebilir(13).

Siroz kelimesi; ilk kez kullanan Laennec, yaptığı otopside karaciğerin küçük ve turuncu renkte olmasından esinlenerek bu adı vermiştir(14). Karaciğer sirozu, enflamatuvar, metabolik, toksik ve konjestif olaylar neticesinde, karaciğer parankiminin bozulup, fibrozis ve nodüllerden oluşan bir yapıya dönüşmesi ile olur. Sirozda, karaciğerin lobüler ve vasküler yapıları da bozulmuştur(15).

Kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak ABD'de her yıl 35 000 kişi hayatını kaybetmektedir(16).

#### 2.1.1. Etyoloji

Karaciğer sirozunun etyolojisinde; viral hepatit ve alkol büyük bir yer tutar. Etyolojik nedenlerin oranları; kültürel ve ekonomik özelliklere göre ciddi farklılık göstermektedir(17). Etyolojik nedenler tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Karaciğer Sirozu Nedenleri

Viral	HBV, HCV, HDV
İlaç ve toksinler	Alkol, metil dopa, arsenik vb.
Otoimmün	Otoimmün hepatit, PBS, PSK
Biliyer	Atrezi, taş, tümör
Metabolik	Wilson hst, glikojen depo hst, hemokramatozis vb.
Vasküler	Venookluziv hst, budd-chiari snd, kardiak fibrozis
Genetik	Kistik fibrozis vb.
Diğer	NASH

Kuzey Avrupa ve Amerika'da en sık neden alkol iken, Afrika ve Asya'da viral nedenlerdir. Ülkemizde viral etyoloji %50-90 oranında saptanırken, alkol %10



oranında görülmektedir. Viral etyolojide de sıklığa göre HBV, HCV, HDV vardır. Siroz; erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, oran gitgide birbirine yaklaşmaktadır.

### **2.1.2.Patogenez**

Karaciğerdeki hasar; etyolojik nedene bağlı hepatoselüler hasar ve buna eşlik eden inflamasyon ile başlar. İnflamasyon sebebiyle bölgeye gelen lenfositler, monosit ve kuppfer hücrelerini uyararak fibrozis oluşumuna neden olur. Bu inflamasyonu başlatan süreç immün yanıt, yara iyileşmesi gibi indirekt etki ile olabileceği gibi, alkol metabolitleri ya da demirin direk uyarıcı etkisi ile de oluşabilmektedir. Sonuç olarak; karaciğerin parankim kısmı gitmiş, yerini nodüller ve nodülleri çevreleyen fibröz bantlar almıştır.

Morfolojik olarak nodüllerin çaplarına göre üçe ayrılır; mikronodüler, makronodüler ve miks tip. Mikronodüler sirozda; üç mm'den küçük, makronodüler sirozda ise üç mm'den büyük nodüller vardır. Mikro ve makro nodüllerin bir arada görülmesi miks tip olarak ifade edilir. Mikronodüller zamanla makronodüllere dönebilir. Kronik viral hepatite bağlı gelişen sirozda makronodüler, alkolik siroz mikronodüler gruba girmektedir(6).

Erken dönemde karaciğer büyüyebilir, ancak fibröz dokunun artması ile birlikte karaciğer büzüşmeye ve küçülmeye başlar. Büyük boyutlardan büzüşmüş son evreye gelene kadar daha çok sağ lob küçüldüğü için sol ve kaudat lob büyük saptanabilir, bu bulgu da karaciğerde fibrozun işaretidir(6).

### **2.1.3.Klinik**

Klinik tüm etyolojilerde benzerdir. Hastalar, semptomsuz olabileceği gibi koma ve ölüme kadar giden ciddi bulgularla da gelebilir. Hastaların yaklaşık %40'ı asemptomatiktir ve bu hastalar, tesadüfen saptanır. Bulguların ortaya çıkmasında iki temel bozukluk vardır; portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetersizlik(18). Tablo-2'de patogeneze göre klinik bulgular gösterilmiştir.

Tablo 2- Sirozda Patogeneze Göre Klinik

<b>Portal hipertansiyona bağlı</b>	<b>Hepatik disfonksiyona bağlı</b>	<b>Karaciğer yetm. Komplikasyonları</b>
-Assit(ve ilişkili peritonit) -Özofagus varisleri -Splenomegali -Kollateraller	-Sarılık, kolestaz -Jinekomasti -Palmar eritem -Spider anjiom -Hipogonadizm -Hipoalbüminemi(ödem)	-Hepatik ensefalopati -Hepatorenal sendrom -Koagülopati -Portopulmoner hipertansiyon -Hepatopulmoner sendrom

Siroz hastalarında klinik kompanse ve dekompanse olarak incelenebilir. Kompense siroz tanısı genellikle başka bir sebeple yapılan tetkiklerle koyulur. Laboratuvar tetkikleri normal olabilir, ya da transaminazlarda hafif yükselme görülebilir. Hastaların bir kısmı ölene kadar bu evrede kalabilir, ancak diğer kısım dekompanzasyona girer. Dekompense sirozda hastalarının geliş şikayetleri genellikle assit yada sarılıktır. Bu semptomların yanında halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş gibi nonspesifik şikayetler de vardır. Bu hastalarda portal hipertansiyona bağlı olarak gis kanaması olabilir. Sık raslanan muayene bulguları; solukluk, sarılık, siyanoz, dilde atrofi, spider anjioma, palmar eritem, tenar ve hipotenar kas atrofisi, beyaz tırnak, çomak parmak, erkekte jinokomasti, ödem, assit, splenomegali ve hipotansiyondur(19). Sarılık neredeyse daimi bulgudur.

Kronik karaciğer hastalığı olan bireylerin %80'i haftalar ya da birkaç ay içinde ölüme sonuçlanan yetmezlik tablosuna girer. Karaciğerdeki pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin bozulmasına bağlı koagülopati gelişir ve gastrointestinal kanamaya eğilim yaratır. Gastrointestinal sistemdeki kanın emilimi de, karaciğer yetmezliğinde kötüye gidişe neden olan metabolik bir yük oluşturur. Akut karaciğer yetmezliği olanların %40'ı spontan iyileşebilir. Ancak akut ve kronik karaciğer yetmezliği için transplant küratif olabilir.

#### **2.1.4.Tanı**

Sirozun tanısını, laboratuvar verileri ve kliniğe göre koymak mümkündür(6). Klinikte; palmar eritem, jinekomasti, spider anjiom, caput medusa, asit, hepatik ensefalopati gibi sirozu kuvvetle düşündüren bulgular olabilir. Laboratuvar bulguları;

AST, ALT, GGT, ALP'de hafif yüksekliktir. GGT, özellikle alkolik sirozda artar. Dekompanzasyon arttıkça bilirubin yükselir. Karaciğerin sentez fonksiyonları bozulması sebebi ile albümin düşer. Aynı sebepten pıhtılaşma faktörlerinin sentezi bozulduğu için protrombin zamanı uzar. Albümin/globülin oranı tersine döner.

Portal hipertansiyona bağlı splenomegali ve hipersplenizm gelişen hastalarda; buna bağlı trombositopeni, lökopeni, nötropeni görülür(20). Gizli ya da aşikar kanamalara bağlı anemi olabilir. Alkolik sirozda, alkolün yapımı baskılaması ve folat eksikliği aneminin temel nedenidir.

Etyoloji araştırmak için; viral seroloji, serum bakır, 24 saatlik idrarda bakır, seruloplazmin, serum demiri, ferritin, otoantikolar(AMA, ANA, Anti-SMA, Anti-LKM1 ) bakılmalıdır.

Serum hyaluronate ölçümünün siroz varlığını büyük oranda yansıttığını gösteren çalışmalar mevcuttur( 3). AFP, sirozda hafif yüksek bulunabilir ancak artış olması HCC açısından bir gösterge olabilir. Klinik ve laboratuvar bulguları ile siroz tanısı koyulamamış ise görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir. USG ile karaciğerdeki sol lob genişlemesi, multinodülerite, heterojenite, atrofi ve asit görülebilir. USG ile karakterize edilemeyen lezyonlarda, BT, MR gibi görüntüleme yöntemlerine geçilir, özellikle HCC şüpheli lezyonda dinamik BT önemli yer tutar. Özofagogastroskopi; özellikle varislerin gösterilmesi açısından önemlidir.

Karaciğer biyopsisi en değerli yöntemdir. Biyopsi ile siroza ait histolojik değişiklikler yanısıra etyolojiye yönelik bulgular tespit edilebilir, fibrozis derecesi belirlenebilir. Ancak özellikle dekompanse dönemde hastanın klinik olarak siroz tablosu oturduğu için ve tedavi bu aşamadan sonra tüm etyolojilerde aynı olduğu için biyopsi gereksinimi azalmıştır(21). Ayrıca biyopsi işleminde küçük de olsa komplikasyon riski olması, sadece örnek alınan parçanın incelenmesi, patoloğlar arası yorum farkı ve maliyet nedeni ile gittikçe geri plana atılmaktadır.

Son zamanlarda biyopsi yapılmadan karaciğer fibrozisini belirlemeye yönelik yöntemler araştırılmaktadır. Fibroelastografi, ARFİ elastografi, MR elastografi; fibrozisi saptamada son derece başarılıdır ancak çok az merkezde vardır ve pahalıdır. Fibrozisi göstermek için klinik bulgular ile rutin laboratuvar testlerinin uygun

kombinasyonları ile skorlama sistemleri araştırılmaktadır(22). En sık kullanılan skorlama sistemleri; APRI(serum AST / trombosit oranı indeksi), Bonacini skorlama sistemi, Lok indeksidir. Fibrotest, fibrometre gibi yöntemler de çalışılmıştır(23,24).

#### **2.1.4.1.Karaciğerin Doppler Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi**

Karaciğer hastalıklarına yaklaşımda ultrasonografi görüntüleme amaçlı ilk seçenek yöntem haline gelmiştir. Bunda işlemin non-invaziv, güvenilir, tekrarlanabilir maliyet-etkin bir yöntem olması önemlidir(25).

Ultrasonografi ile karaciğer değerlendirildiğinde; homojen bir yapıda iyi sınırlı ekojenite olarak görülür. Karaciğerin ekojenitesi; böbreğe göre izoekoik ya da minimal hiperekoik bulunur, dalağa göre ise daha hipoekoiktir(26). Karaciğer dolaşımının değerlendirilmesi için portal ven, hepatik arter ve hepatik venlerde de ölçümler yapılır.

Doppler USG; kan akımında nitelik ve niceliksel değerlendirme sağlayan bir yöntemdir. Bu bilgiler de eritrosit yüzeyinden ses dalgaların farklı frekansta yansımaları ile elde edilir. Ölçüm sırasında başta portal ven olmak üzere, venlerin çapı solunum ve hastanın pozisyonundan etkilenmektedir. Bu sebeple inceleme, sakin solunumda ve supin veya sol dekübitis pozisyonunda yapılmalıdır. Subkostal veya interkostal yaklaşım ile değerlendirilebilir(27).

Sakin solunum sırasında, portal ven çapı; vena cava inferiorun anterioru hizasında 13 mm'yi geçmez. Portal ven çapının bu değer üzerinde olması portal hipertansiyonu gösterir ve bu bulgu oldukça spesifiktir(28).

Normalde karaciğere doğru olan(hepatopedal) portal ven akımı portal basınç artışıyla hepatofugal hale dönebilir(29). Hepatik venlerde ise karaciğerden uzaklaşan (hepatofugal) bir akım normaldir ve akım trifazik özelliktedir. Siroz hastalarında, doppler dalga formu değişmiştir; monofazik ya da bifazik olabilir.

Ortalama portal ven akım hızı 15-18cm/sn'dir, tokluk ve inspiryumda yükselmektedir(30, 31). Bu akım hızı; oturur veya sağ yan pozisyonunda, egzersiz sonrasında azalır(32,33). Portal hipertansiyonda oluşan bazı kollaterallere bağlı

portal ven akım hızları değişebilir. Normal bir bireyde, toklukta portal venöz akım daha fazladır, bu sebeple doppler USG işlemi, 8 saatlik açlığı takiben yapılır(34).

Patofizyolojisi net olmamakla birlikte, hepatic ven akımındaki değişiklikler ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında korelasyon vardır. Bir çalışmada; hepatic ven dalga formunda düzleşmenin siroz lehine olduğunu tespit edilmiştir(35).

### 2.1.5. Prognoz

Kronik karaciğer hastalarında, etyoloji ve etyolojinin tedavi edilebilirliği hastalığın ilerleyişinde en önemli faktörlerdendir. Özellikle dekompanse olduktan sonra, komplikasyonların da görülmesiyle birlikte sağkalım ciddi oranda azalmaktadır. Kompense sirozluların %10'u bir yılda dekompanse hale geçer. Dekompanse sirozluların da üç yıllık yaşam süresi yaklaşık %15, beş yıllık yaşam süresi %7-10'dur(6). Bu hastalarda prognozu belirlemek için, klinik ve laboratuvar verilerine dayanan skorlama sistemleri kullanılmaktadır(Tablo-3). Hem klinikte hem de araştırmalarda en çok kullanılan yöntem olan Child-Pugh sınıflaması, subjektif kanaatlar içermesi ve ekstrahepatik verilerin hesaplama katılmamış olması sebebi ile yetersiz kalmıştır(36). Son zamanlarda daha fazla ön plana çıkan MELD skorlamasında ise kreatinin, bilirubin, INR, sodyum ve diyaliz durumuna göre bir puanlama vardır. Hem yatan hastalarda hem de ayaktan takipli hastalarda güvenilirliği gösterilmiş olan bu hesaplama sistemi, objektif ve kolay elde edilebilir verileri kullandığı için değerlidir.

Tablo-3: Child-Turcotte Pugh Sınıflaması

	PUAN		
	1	2	3
ENSEFALOPATİ	Yok	Orta	İleri
ASİT	Yok	Az	Çok
BİLİRÜBİN(mg/dl)	<2	2-3	>3
ALBÜMİN(g/dl)	>3.5	2.8 - 3.5	<2.8
PTZ UZAMASI(sn)	1-4	4-6	>6

Child A: 5-6 puan , Child B: 7-9 puan, Child C: 10-15 puan

Hastalar, komplikasyon durumuna göre dört evrede incelenir. Evre iki; varisin görüldüğü, evre üç; assitin olduğu evredir. Son evrede ise bunlara

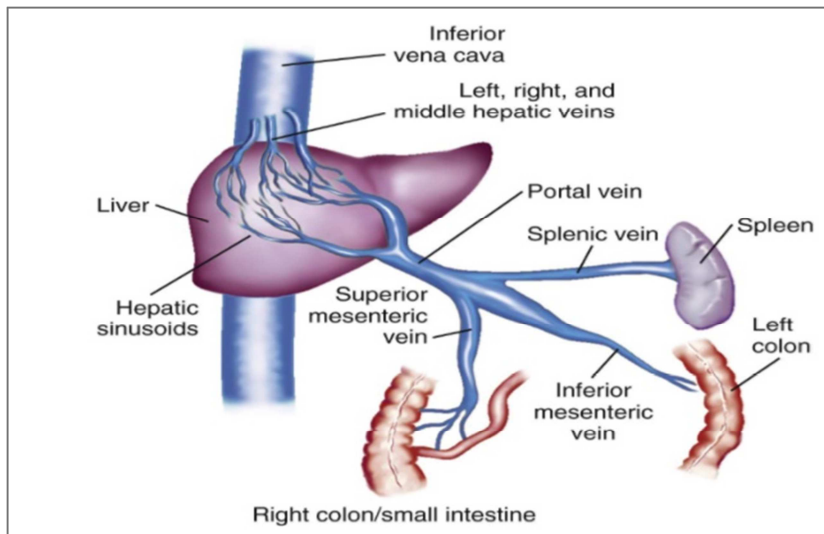
bakılmaksızın gis kanama mevcuttur. Evre bir ve iki kompanse, evre üç ve dört dekompanse evredir. Sirozlu hastalardaki ölümler büyük oranda hepatik dekompanseasyona bağlı gelişir. Dekompanse sirozlu hastalarda ölüm nedenleri; portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar, HCC ve sepsistir. Kompanse evrede gelişen ölümlerde en sık neden; kardiyovasküler hastalıklardır. Sonraki sık nedenler; serebrovasküler hastalık, malignite ve böbrek hastalığıdır(37,38).

### 2.2.6. Komplikasyonlar

Siroz hastalarında, ölümle sonuçlanabilecek, hızlı müdahale edilmesi gereken komplikasyonlar görülebilir. Bunları başlıca altı başlıkta inceleyebiliriz: Portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyon, hepatosellüler karsinom ve diğer (malnütrisyon, hematolojik bzk, kemik hst, koagülopati, endokrin bzk, enfeksiyonlar, gastrointestinal komplikasyonlar).

#### 2.2.6.1. Portal Hipertansiyon ve Komplikasyonları

Karaciğer hem portal ven hem de hepatik arterden kan alır. Portal venin oksijen seviyesi arterden düşük olsa da gelen kan volümü de dikkate alındığında karaciğerin oksijen ihtiyacının büyük bölümünü portal ven sağlar. Portal hipertansiyonu; portal ven ile inferior vena kava arasındaki basınç farkının 5 mm Hg'nın üzerinde olması olarak tanımlamak mümkündür. Portal venöz sistem şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Portal Venöz Sistem(39)

Karaciğerin dolaşım sistemi; büyük miktarlarda gelen kan volümünü, portal basıncı artırmadan taşıyabilen, uyum yeteneği oldukça yüksek, düşük dirençli bir sistemdir. Portal ven akımı ile hepatik arter akımı arasında, karaciğer kan akışını sabit tutmaya çalışan, kompensatuar bir mekanizma vardır.

Portal hipertansiyondaki; akım ve direncin basınca etkisi Ohm kanuni ile gösterilebilir;  $\Delta P = F \times R$  ( $\Delta P$ :portal basınç, F:portal akış, R:direnç). Formülden de anlaşılacağı gibi akımdaki artış ya da direnç artışı portal basıncı artırmaktadır. Portal hipertansiyonda bu basınç artışı genellikle iki komponentte birden artış ile olmaktadır. Portal hipertansiyonun en sık nedeni sirozdur. Karaciğer sirozunda; direncin oluşumunda rejenerasyon nodülleri, artan bağ doku ve iltihabi infiltrasyon gibi yapısal değişiklikler yanında myofibroblastların etkisi de yüksektir. Böyle bir karaciğerde akımdaki çok küçük artışlar bile basınç artışına neden olabilmektedir. Bu hastalarda, sistemik bozukluktan kaynaklanan hiperdinamik dolaşım sebebi ile portal akımda belirgin bir artış vardır. Bunun temelinde vazodilatasyon yapan maddelerin ön plana çıkması(başta, glukagon ve NO) ve plazma volüm artışı vardır. Artmış portal basıncı normale döndürmek için, kollaterallerle portal sistem daha düşük basınçlı damarlara bağlanmaktadır. Ancak bu durum basıncın normale döndürülmesi için yetersizdir ve aslında özofagus varisleri gibi portal hipertansiyonun komplikasyonlarına neden olmaktadır(40). Kollateraller; özellikle gastroözofageal bileşke (varisler), umbilicus (caput medusae), retroperitoneum ve rektum da gelişir.

Portal hipertansiyona bağlı oluşan temel klinik bulgular; splenomegali, kollateral dolaşım ve asittir. Tanıda; direkt ya da dolaylı olarak basınç ölçümü gerekli değildir. Endoskopik inceleme; varislerin tanısı ve tedavisinde en güvenilir yöntemdir. Baryumlu özofagus grafisi, varisleri göstermede kullanılabilir. Özellikle prehepatik portal hipertansiyonda splenoportografi kullanılabilir. Ancak günümüzde yerini, BT ve MR anjiyoya bırakmıştır.

#### **2.1.6.1.1.Özofagus Varisleri Ve Varis Kanamaları**

Gastroözofageal varis kanaması, siroz hastalarında görülen önemli komplikasyonlardan biridir. Tüm gastrointestinal kanamaların %10-30'u, varisli hastalardaki kanamaların %80-90'ı varis kaynaklıdır. Özofagus varisi olan siroz

hastalarında %30-40 oranında kanama gelişir ve her kanamada ölüm riski %50'den fazla artar(41).

Normal portal basınç farkı 3-6 mmHg dır ve 10-12 mmHg yı aşınca varisler görülmeye başlar. Ancak basınç farkının atmasının yanında, varisin duvar gerginliğini artıran ek faktörler de gereklidir(42). Laplace yasası bağlamında incelersek varis duvar gerilimi; varis lümeni-özofagus lümeni arasındaki basınç farkı, varis yarıçapı ve varis duvar kalınlığından etkilenir. Buradaki varis duvar kalınlığı; bölgedeki yumuşak doku desteğine bağlıdır. Gastroözofageal bileşkede bu yumuşak doku desteğinin az olması ve damar ağının yoğun olması bölgede varis kanamalarının sık görülmesine neden olur. Portal hipertansiyon, ayrıca mukoza yapısını bozarak portal hipertansif gastropatiye de neden olur. Varis kanamasının kesin tanısı endoskopidir. Özofagus varisleri endoskopik görünümüne göre 3 evrede incelenir.

Grade 1: Küçük düz varislerdir.

Grade 2: Büyümüş, kıvrıntılı varislerdir ve lümenin 1/3'ünü kaplar.

Grade 3: Büyük yay gibi kıvrılmış varislerdir, lümenin 1/3'ünden fazlasını kaplar(43,44).

#### **2.1.6.1.1.2.Portal Hipertansiyon Ve Varis Tedavisi**

Portal hipertansiyonun tedavisinde ya portal kan akışını azaltmak ya da intrahepatik direnci azaltmak hedeflenmelidir. Varis tedavisi için de endoskopik ve radyolojik yöntemler kullanılabilir.

Varise bağlı kanamalarda; genel yaklaşım gastrointestinal sistem kanamaları ile aynıdır. Ancak varis kanamasının kontrolü daha zor ve mortalitesi daha yüksektir. Bu hastalarda varis kanamasını, ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit gibi komplikasyonlar takip edebilir. Varis kanamasında hemoglobin hedefi 8 g/dl ve sistolik kan basıncı hedefi >90 mmHg şeklinde olmalı, sıvı tedavisi ve hemoglobin yükseltme tedavileri ona göre ayarlanmalıdır.

#### **2.1.6.1.1.2.1.Farmakolojik Tedavi**

Portal kan akışını azaltanlar; vazopressin ve analogları, somatostatin ve analogları ile beta blokerlerdir. İntrahepatik vasküler direnci azaltanlar ise; alfa



blokerler, anjiotensin reseptör blokerleri, nitratlardır.  $\beta$ -adrenerjik bloke edici ajanlar portal kan akışını da azaltır ancak sadece varis kanamalarını ve kanamayı önlemek için kullanılırlar. Diüretik, plazma hacmini azaltarak portal basıncı düşürebilir, ancak hastanın asiti yoksa önerilmez. Metoklopramid ve diğer gastrik prokinetik ajanlar alt özefageal sfinkteri kasarak varis basıncını düşürebilir, ancak klinik çalışmalar yeterli değildir.

Vasopressin ve analogları; splanknik vazokonstriksiyon ile portal sisteme gelen akımı ve basıncı düşürürler. Terlipressin, daha güvenilir olduğu için vasopressine tercih edilir. Terlipressin kullanımı ile sağkalımda artış tespit edilmiştir.

Somatostatin ve analogları; hem düz kas üzerine etkisi ile hem de vazodilatör madde salınımını inhibe ederek portal basıncı düşürür. Uzun etkili oktreotid portal basıncını güvenilir bir şekilde azaltmaz ve yüksek dozlardaki yan etkiler portal hipertansiyonun tedavisinde bu maddenin kullanılmasını engellemektedir(45-47). Şu an için klinikte endoskopik yöntemlere ek olarak kullanılır.

Beta bloker ajanlardan propranolol veya nadolol gibi non-selektif beta blokerler tercih edilir. Kalpte  $\beta_1$  blokajı ile kardiyak output azalması sağlanır. Mesenterik dolaşımda  $\beta_2$  blokajı ile portal akımın azalması sağlanır ve bunların etkisi ile portal basınç azalır. Nadolol, yan etki açısından propranololden üstündür(48,49).

Karvedilol; hem  $\alpha$  bloker, hem de non-selektif  $\beta$ -bloker bir ajandır. Alfa blokaj ile intrahepatik direnç azaltıldığı için beta blokerlerden daha fazla portal basınç düşüşü sağlar.

Nitratlar; vasküler düz kas hücrelerinde hücre içi kalsiyumu azaltarak vazodilatasyona neden olur. İkincil profilaksiste beta bloker ile basınçta istenen düşüş sağlanamayan hastalarda isosorbid mononitrat eklenebilir.

Alfa-1 blokerler; intrahepatik direnci azaltabilen ajanlardır. Uzun süreli prazosin kullanımı, sistemik hiperdinamik dolaşımın kötüleşmesine ve sodyum retansiyonu ile asite neden olur(50).

Anjiotensin reseptör blokerleri; sistemik dolaşımda önemli etkiler yapmadan portal basıncını azaltırlar(51). Losartan ve irbesartan ile yapılan çalışmalarda, portal

basınçta önemli bir düşüş sağlanamamıştır ve hastalarda böbrek fonksiyonları kötüleşmiştir(52,53).

#### **2.1.6.1.1.2.2. Endoskopik Girişimler**

Varis kanamasının önlenmesi ve akut tedavisinde temel yöntemlerdir.

Skleroterapi; endoskopik görüntünün kötü olmasına bağlı bant ligasyonu yapılamadığı durumlarda önemli yer tutar. Komplikasyonları arasında retrosternal rahatsızlık, sklerozan maddeye bağlı özofagus ülseri, darlıklar ve perforasyon vardır.

Varis ligasyonu; akut varis kanamasında ve yeniden kanamanın önlenmesinde kullanılır. Gastrik varislerde kullanımı kısıtlıdır. Komplikasyonları skleroterapiden daha azdır, daha az seans gerektirir(54). Özofagus ülseri, darlıklar ve dismotilite gibi lokal komplikasyonlar görülebilir.

Doku yapıştırıcıları; daha çok gastrik varislerde tercih edilir.

Sökülebilir snares ve klipsler; özellikle ektopik bölgedeki büyük varislerde denenebilir, ancak bu konuda deneyim çok azdır.

#### **2.1.6.1.1.2.3. Balon Tamponadı Ve Stentler**

TIPS yapılana kadar geçici bir önlemdir. Özofagus mukozasında erozyon, hava yolunda tıkanıklık , pulmoner aspirasyon gibi ciddi sakıncaları vardır. En iyi bilineni Sengstaken-Blakemore balonudur. Bunların risklerinden dolayı, onların yerine genleşebilir metalik kaplı stentler kullanılmıştır, ancak çalışmalar kısıtlıdır.

#### **2.1.6.1.1.2.4. Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant (TIPS)**

Cerrahi öncesi bir alternatif olabilir. Juguler ven yoluyla, hepatic ven ile vena porta arasına yerleştirilen bir stent ile intrahepatik şant oluşturulur. Dirençli varis kanamasında ve refrakter asit tedavisinde önemli yer tutar. Hepatik hidrotoraks, hepatorenal sendrom ve Budd-Chiari sendromu tedavisinde de kullanılır(55).

#### **2.1.6.1.1.2.5. Cerrahi Tedavi**

Karaciğer nakli, şantsız prosedürler ve portosistemik şanti içerir.

#### **2.1.6.1.1.3. Varis Kanamalarında Profilaksi**

Primer profilakside beta blokerler ya da bant ligasyonu kullanılabilir. Medikal tedavide genellikle propranolol kullanılır. Yüksek riskli kişilerde band ligasyonu öne

çıkar. Sekonder profilakside beta bloker yada band ligasyonu eklenebilir. Ancak bunlara rağmen kanama olmuş ise TIPS, distal splenorenal shunt, karaciğer nakli düşünölmelidir.

#### **2.1.6.1.2. Assit**

Assiti, periton boşluğunda birikmiş serbest sıvı olarak tanımlamak mümkündür. ABD’de assitli hastaların %85’inin sirotik olduğu saptanmıştır(56). Kalp yetmezliği, tüberküloz peritoniti, maligniteler assit oluşturan hastalıklara örnektir. Sirozlu hastalardaki assit oluşumundaki temel etmenler; sodyum ve su retansiyonu ile lokal hemodinamik faktörler sebebiyle sıvı yükünün peritonda birikmesidir. Sodyum ve su retansiyonunu açıklamada şu an için, arteriyel vazodilatasyon teorisi öne çıkmıştır(57). Vazodilatasyona cevap olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, sempatik sistem aktive olur ve vazokonstriktör maddelerin salınımına bağlı sıvı atılımı azalır, böylece renal sodyum tutulumu, total vücut sodyum miktarında artma, dilüsyonel hiponatremi ve hipoosmolalite gelişir(58). Splanknik dolaşım, vasküler direncin en belirgin azaldığı yerdir(59). Siroz hastalarında oluşan assit, hem splanknik hem de hepatik kompartmandan gelen sıvıyla oluşmaktadır(60). Assit oluşumunda, karaciğerden albümin üretiminin azalması sebebi ile onkotik basıncın düşmesinin de rolü vardır(61).

Kompanse siroz tanısı konulan hastaların yarısında 10 yıl içinde assit gelişir(62). Assit gelişen hastaların da yaklaşık yarısı, iki yıl içinde ölür(63).

Assitli hastada semptomlar, biriken sıvı miktarıyla ilişkili olarak artmaktadır. Assit miktarına göre 2010 yılında uluslararası bir uzlaşıda assit üç evreye ayrılmıştır. Grade 1’de sadece ultrasonografik olarak tespit edilebilen asit mevcutken, grade 3’de belirgin şişlik ve gerginlik vardır(60,64).

Assit nedenlerini periton kaynaklı assitler ve sistemik hastalığa bağlı assitler olarak ayırmak mümkündür. Periton hastalıklarına bağlı assitlerde enfeksiyonlar ve tümörler başı çekerken; sistemik hastalıklara örnek olarak böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozu verilebilir.

Assitli hastaya yaklaşımda ilk basamak; parasentez yapılarak assit sıvısının incelenmesidir. Assit sıvısını transüda ve eksuda olarak ayırabileceğimiz gibi,

günümüzde artık daha güvenilir bir indeks olan serum asit albümin farkı(SAAF) kullanımını öne çıkmıştır. SAAF; portal basıncın dolaylı bir göstergesidir ve siroza bağlı asidi göstermede %95'in üzerinde doğruluğa sahiptir(65). SAAF; 1.1 g/dl ve daha yüksek ise portal hipertansiyona bağlı asittir denilebilir ve başlıca nedenlerinde siroz, alkolik hepatit, miksödem, kalp yetmezliği, venooklusif hastalık, budd-chiari sendromu yer alır. Düşük albümin gradientli asit(SAAF<1.1) nedenlerinde ise tüberküloz peritonit, biliyer asit, peritonitis karsinomatoza, pankreatik asit, nefrotik sendrom, serozitis sayılabilir.

Periton biyopsisi, günümüzde pek tercih edilmeyen bir yöntemdir. Bu yöntem eskiden tüberküloz peritoniti ya da tümör tanısında kullanılmasına rağmen, yanlış negatifliği yüksektir.

#### **2.1.6.1.2.1. Sirotik Asitin Tedavisi**

Alkol kullananlarda alkol alımının sonlandırılması, otoimmün hepatitte steroid ve/veya azatiyoprin tedavisi asit açısından faydalıdır. Diğer nedenlerde belli bir tedavi birliği yoktur. Yatak istirahati, tuz kısıtlaması ve diüretikler temel basamaklardır. Spironolakton; 400 mg/gün e kadar verilebilir. Başlıca yan etkileri; jinekomasti, hiperpotasemi, metabolik asidozdur. Furosemid: 160 mg/güne kadar verilebilir. Genellikle spirononakton ile birlikte verilir. Yan etkileri; hipopotasemi, metabolik hipokloremik alkaloz, hiponatremi, renal disfonksiyondur (66). Refrakter asit tedavisi; boşaltıcı parasentez, peritoneo-venöz şantlar, TIPS veya nakildir.

#### **2.1.6.1.2.2. Sirotik Asitin Komplikasyonları**

En sık görüleni ve en önemlisi; spontan bakteriyel peritonittir. Sellülit, karın duvarı hernileri, tens asit, plevral effüzyon da rastalanan diğer komplikasyonlardır.

Spontan bakteriyel peritonit(SBP); asit sıvısının, herhangi bir enfeksiyon kaynağı olmadan kendiliğinden gelişen enfeksiyonudur. Periton sıvısında nötrofilin  $\geq 250/mm^3$  olması ve kültürde üreme olması ile tanı koyulabilir. SBP patogenezine bakıldığında, barsakta bir bakterinin aşırı çoğalması neticesinde o etken mikroorganizmanın bağırsaktan mesenterik lenf noduna geçtiği, bakteriyemiye ve asit svısında kolonizasyona neden olduğu düşünülebilir(67,68). Mortalitesi oldukça yüksek olan bir komplikasyondur. Asemptomatik olabileceği gibi, ateş, karın ağrısı

ve hassasiyet gibi semptomlarla da gelebilir. Kültür sonuçlanana kadar, nispeten geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanmalıdır. Sefotaksim/seftriakson/amoksisilin+klavulonat başlanabilir(69).

### 2.1.6.2. Hepatik Ensefalopati

Karaciğer hastalığına bağlı gelişen nörolojik ve psikolojik bulgularla karakterize bir sendromdur. Ölümle sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur. Sirozlu hastaların % 50-70'inde gelişir. Bir yıllık sağkalım oranı % 42 iken üç yılda % 23'e düşmektedir(70,71).

Mental fonksiyonlardaki hafif değişiklikten komaya kadar gidebilen çok çeşitli klinik tablolar söz konusudur. Bu nörolojik bulgular geliştiğinde, hepatik ensefalopati diyebilmek için muhakkak karaciğer dışı hastalıklar da düşünülmeli ve ekarte edilmelidir(8).

Etyolojisi multifaktöriyeldir. Başta amonyak olmak üzere nörotoksinlerin salınması, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin bozulması ve anormal nörotransmisyon patofizyolojide yer alan temel mekanizmalardır. Karaciğerin toksik maddeleri metabolize edememesi ve şantlar sebebi ile toksik maddelerin karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma geçmesi; protein yıkım ürünlerinden barsak bakterileri tarafından üretilen amonyağın, karaciğerde üreye çevrilemeyip toksik etki yaratması hastalığın gelişmesini artıran faktörlerdir (72).

Hepatik ensefalopati üç tiptir. Tip A,B ve C olarak gruplanır(Tablo-4).

Tablo-4: Hepatik Ensefalopati Tipleri

Tip A	Akut karaciğer hasarı ile ilişkili
Tip B	Karaciğer hastalığı yokluğunda porto-sistemik şantla ilişkili
Tip C	Kronik ve son dönem karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonda

Akut karaciğer yetmezliğine bağlı gelişen hepatik ensefalopatide mortalite oldukça yüksektir. Tip C en yaygındır ve West Haven kriterlerine göre 0'dan 4'e kadar kademeli olarak derecelendirilmiştir(Tablo-5). Ancak 2011'de bir konsensus ile klinik sınıflandırmayı iyileştirmek ve araştırmalarda kullanmak için yeni SONIC sınıflaması önerilmiştir.

Hepatik ensefalopati gelişen karaciğer sirozlu hastalarda prognoz oldukça kötüdür. Bu komplikasyon gelişen hastaların bir yıllık sürveyi %42, üç yıllık sürveyi %23'tür(73). Bu hastalarda; assit varlığı, bilirubin yüksekliği, kaşeksi olması, hastalığın kötüye gidişini gösterir(16).

Hepatik ensefalopatiyi tetikleyici faktörler başlıca; enfeksiyonlar, ilaçlar, varis kanaması, kabızlık, kusma ve elektrolit dengesizliğidir(74).

Tablo-5: Hepatik Ensefalopatinin Klinik Sınıflaması

SONIC				WEST HAVEN KRİTERLERİ		
Sınıflama	Mental Durum	Özel Testler	Asteriksis	Evre	Entellektüel Fonksiyonlar	Noromuskuler Fonksiyonlar
Bozulmamış	Normal	Normal	Yok	0	Normal	Normal
Gizli HE	Normal	Anormal	Yok	Minimal	Muayene normal, işte yada araç kullanmada hafif değişiklik	Görsel algıda veya psikometrik veya sayı testlerinde küçük anomaliler
				1	Kişilik değişiklikleri, irritabilite, dikkatte azalma, depresif durum	Tremor ve koordinasyon bozukluğu
Aşikar HE	Anormal	Anormal	Var (komada değil)	2	Uyku-uyanıklık döngüsünde değişiklikler, letarji, ruh hali ve davranış değişiklikleri, bilişsel işlev bozukluğu	Asterixis, ataksik yürüme, konuşma anormallikleri (yavaş ve karmaşık)
				3	Bilinç seviyesinde değişiklik (uykusuzluk), konfüzyon, oryantasyon bozukluğu ve amnezi	Muskuler rijidite, nistagmus, klonus, babinski işareti, hiporefleksi
				4	Stupor ve koma	Okülosefalik refleks, ağrılı uyaranlara cevap vermeme

Tedavide; presipite eden faktörün ortadan kaldırılması en önemli basamaktır. Uygun destek tedavileri, laktuloz kullanımı, barsak bakterilerine yönelik antibiyoterapi, diyetle proteinin azaltılması, benzodiazepin reseptör antagonistleri diğer tedavi basamaklarıdır(8,75).

### **2.2.6.3. Hepatorenal Sendrom(HRS)**

Karaciğer hastalığına bağlı olarak gelişen böbrek hasarıdır. Siroz nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarının %15-25'inde akut böbrek hasarı gelişir ve bu durumun prerenal azotemi ile ilişkili olduğu düşünülür ve geri döndürülebilir olduğu gösterilmiştir(76-78). Asitli siroz hastalarında HRS sıklığı yıllık yaklaşık %8'dir(79).

Bu komplikasyonun üç temel ayağı vardır; sistemik ve splanknik vazodilatasyon, renal vazokonstriksiyon ve kardiyak bozukluk.

Hastalığın tanısında; klinik şüphe, laboratuvar ve görüntülemenin önüne geçmiştir ve böbrek hasarının diğer nedenlerinin dışlanması gerekmektedir.

Tanı Kriterleri(Tüm majör kriterlerin bulunması ile tanı koyulabilir)(80):

Majör Kriterler;

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

Hepatorenal sendromun iki tipi vardır. Tip 1 HRS, daha hızlı gelişmiştir ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma daha belirgindir. Bu gruptaki hastalarda, iki hafta ya da daha kısa sürede serum kreatinin değerlerinin 2,5 mg/dl üzerine çıkmıştır. Tip1 kriterlerini sağlayamayan, daha hafif form tip2 HRS olarak adlandırılır. Bu form da genellikle şiddetli asidi olan kişilerde görülür. Sirozlu bazı hastalarda altta yatan

kronik böbrek hastalığı da olduğu için bu kişilerde HRS tanısı koymak zordur. Bu sebeple bu kişilere Tip3 HRS şeklinde ayrı bir grupta inceleme konusu ve tedavi yaklaşımı halen tartışmalı bir konudur(81).

HRS'nin tedavisinde; medikal tedaviler, TIPS ve karaciğer nakli vardır. Tedavide amaç; vazokonstriktörler ile splanknik ve sistemik vazodilatasyonun düzeltilmesi ve kolloidlerle de etkin dolaşım hacminin artırılmasıdır. Bu tedaviler, komplikasyonu tetikleyen durum düzelene kadar, karaciğer hastalığı tedavi edilene kadar veya portal hipertansiyon kontrol altına alınana kadarki süreçte verilecek geçici önlemlerdir. En etkili tedavi yöntemi karaciğer naklidir(82,83).

#### **2.2.6.4. Hepatopulmoner Sendrom Ve Portopulmoner Hipertansiyon**

Sirozun pulmoner dolaşıma etkisi neticesinde gelişen iki klinik türdür. HPS'de mikrovasküler değişikliklere bağlı gaz alışverişinde bozulma vardır, alveolo-arteriyel oksijen gradientinde artış ile tanımlanır. Karaciğer nakli ile büyük oranda geri döner. Nakil yapılanaya kadar oksijenizasyona yönelik semptomatik tedavi verilir(84-86).

POPH 'da ise vazokonstrüksiyon ve damardaki yeniden yapılanmaya bağlı damar direnci ve basınç artışı vardır. POPH tanımlanmasında; ortalama arteriyel pulmoner basıncın dinlenmede 25 mmHg üstünde veya hareketle 30 mmHg üstünde olması yer alır(87). Medikal tedavi ile pulmoner arteriyel basıncı düşürme ve pulmoner vasküler direnci azaltma amaçlanır.

#### **2.2.6.5. Hepatosellüler Karsinom**

Dünyada en yaygın görülen kanserlerden beşincisidir(88). Rastlanma sıklığı, ülkelere göre büyük farklılıklar gösterse de, karaciğerin malign tümörlerinden en sık görülenidir. Temel etyoloji HBV ve HCV'dir ama sirozun kendisi de kanser öncüsüdür denebilir. Erkeklerde ve orta-ileri yaşta daha çok görülür.

AFP düzeyi, vakaların %70-80'inde yüksek olması sebebi ile bu hastalığın taramasında önemli yer tutar. Batın USG de tarama amaçlı olarak önerilir.

Hastalığın gidişi; tümörün özellikleri(çapı,kapsül varlığı vb.), sirozun ağırlık derecesi, ek hastalıklar ve tedavi girişiminin etkinliğine bağlıdır. Tanıdan sonraki sağkalım yaklaşık 20 aydır.



Tedavi seçenekleri; tümörün özelliklerine göre karaciğer nakli, cerrahi rezeksiyon, lokal ablasyon yöntemleri, arteriyel embolizasyon ve kemoembolizasyon şeklindedir.

#### **2.2.6.6. Diğer Komplikasyonlar**

Sirotik kardiyomyopati; 2005 Montreal Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde belirlenen kriterlere göre; ventriküllerde yapısal ve fonksiyonel anormallikler olması, strese anormal ventrikül yanıtı oluşması ve anormal EKG bulguları ile tanımlanır(88,89). Bu hastalığa bağlı yüklenme bulguları olan hastalarda destek tedavi ve diürez verilmektedir. Karaciğer naklinin faydası ile ilgili veriler çok azdır(90,91).

Endokrin bozukluklara örnek; adrenal yetmezlik, gonadal disfonksiyon, tiroid hastalıkları ve osteoporozis verilebilir.

Genel olarak karaciğer hastalıklarının %75'inde hemostaz bozuklukları vardır. Bunların temel nedenleri; trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozuklukları, pıhtılaşma faktörlerinin azalması, disfibrinojenemidir. Hemostaz bozuklukları, klinik olarak; peteşi, ekimoz, epistaksis, tromboz ve DİK olarak görülebilir. Protrombin zamanı, karaciğer hasarının önemli bir göstergesidir. Fibrinojen başta olmak üzere koagülasyon faktörleri de karaciğer fonksiyonlarını yansıtır(92). Faktör VIII ve antitrombin III konsantrasyonları da karaciğer hastalıklarında azalmaktadır. Trombosit sayısı azaldığı gibi yapı ve fonksiyonları da bozulmuştur. Trombositopeninin temel nedeni; hipersplenizm ve azalmış trombopoetin düzeyidir. Bu hastalarda lökopeni de sıktır(93).

#### **2.2.7. Karaciğer Sirozu Tedavisi**

Temel amaç; dekompanzasyonu engellemek ya da geçiş süresini uzatmaktır. Dekompanse ise mevcut bulguları ortadan kaldırmak, fibrozisi azaltmak, HCC gelişimini önlemek amaçlanır. Sirozda tedavi büyük oranda semptomatiktir ve komplikasyonlara yöneliktir(8).

İstirahat, tuz kısıtlaması, diyet, diüretik tedavi ve bazı olgularda parasentez önerilebilir. Alkol kesinlikle yasaklanmalıdır. En etkili tedavi, karaciğer transplantasyonudur.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde başlanmıştır. Yaklaşık bir yıllık süreçte toplam 84 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma için belirlenmiş kriterlere uyan hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve gönüllü olanlardan yazılı onam alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalardan sekiz tanesi daha sonra çalışmadan çıktığı için, işlemin optimal yapılamaması nedeni veya bilgilerindeki eksiklik gibi sebeplerle çalışmadan çıkarıldı. Böylece toplam 76 hasta ile çalışma yapıldı.

Çalışmamıza klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri, gereken bazı hastalarda karaciğer biyopsisi ile karaciğer sirozu tanısı koyulan 18 yaş üstü hastalar ve 18 yaş üstü kronik karaciğer hastalığı şüphesi ile özofagus varis varlığını araştırmak için endoskopi yapılan bireyler alındı.

Bilinen hepatik ven trombozu öyküsü olanlar, hepatosellüler kanseri olanlar, aktif varis kanaması, varise yönelik skleroterapi, bant ligasyonu öyküsü olan hastalar, porto-sistemik şanlı hastalar, portal ven trombozu olan hastalar, hemodinamiyi bozabilecek kardiyovasküler ilaç alımı olan hastalar ile velayet ve vesayet altında olanlar dahil edilmedi.

Hastaların tamamı kliniğimizce ayaktan ya da yatırılarak takip ve tedavi edilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı tanısı alan hastalara tanı anında, daha önce tanı koyulmuş hastalarda da mevcut varis varlığı ve büyüklüğü ile ilişkili olarak 3-24 ay arasında yeniden üst gastrointestinal endoskopi kontrolü yapılmaktadır. Çalışma yaptığımız süreçte bu şekilde endoskopi yapılmaya karar verilen, kontrol endoskopisi yapılacak hastalar çalışmaya dahil edildi. Bunun dışında, kronik karaciğer hastalığı varlığı araştırılmak amacı ile endoskopi yapılan bireyler de çalışmaya alındı.

Üst gastrointestinal sistemin endoskopik değerlendirilmesi, tek hekim tarafından yapıldı, varis derecesine göre grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak sınıflandırıldı. Bu varis derecelendirilmesinde kullanılan sınıflandırma şöyledir;

Grade 0: Özofagus varisi yok

Grade 1: Küçük ve düz varisler

Grade2: Tortüze ve lümenin 1/3 ünden azını kaplayan varisler

Grade3: Lümenin 1/3'ünden fazlasını kaplayan varisler

Kronik karaciğer hastaları endoskopik olarak değerlendirme yapıldıktan sonra, çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş ve gönüllülerden onam alındıktan sonra yine tek hekim tarafından doppler ultrasonografi işlemi yapılmış, portal ven çapı, dalak büyüklüğü, hepatik ven pik-sistolik, end-diaistolik akım hızları belirlenmiştir. Doppler ultrasonografiyi yapan hekim, hastanın klinik, laboratuvar ve endoskopik bulgularla ilgili bilgisi olmadan işlemi yapmıştır.

Hastalar endoskopi yapıldıktan sonra; radyoloji hekimine yönlendirildi ve radyoloji hekimi tarafından uygun bir zaman ayarlanarak mesai saatleri sonrası hastalara doppler ultrasonografi çekilmeye çağırıldı. Portal venöz sistemdeki akımda beslenme ile olan değişikliğin önüne geçmek için hastalara sekiz saat açlık sonrası işlem yapıldı. Hastalar supin pozisyonunda ve sakin solunumda iken ultrasonografi yapıldı. Bu hastaların tümünde aynı ultrasonografi cihazı kullanıldı. İşlem sırasında nefes açısından korelasyon sağlanamayan ve obezite vb. teknik nedenlerle değerlendirmeleri optimal olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Siroz hastalarında rutin olarak trombosit sayımı çalışılmaktadır. Bu şekilde hastaya kontrol amaçlı istenmiş plt değeri ve dalak/ plt oranını da kaydedildi ve varis varlığı ve büyüklüğünü tahminde birer parametre olarak kullanıldı.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'dan 80558721/08 sayılı kararı ile onay alındı.

Daha sonra tüm veriler toplandı ve analiz edildi. Çalışmada verilerin analizi SPSS 24.0 ile yapılmış ve sonuçlar %95 güven düzeyinde değerlendirilmiştir. Çalışmada ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Sahipo-Wilk testi ile yapılmıştır.

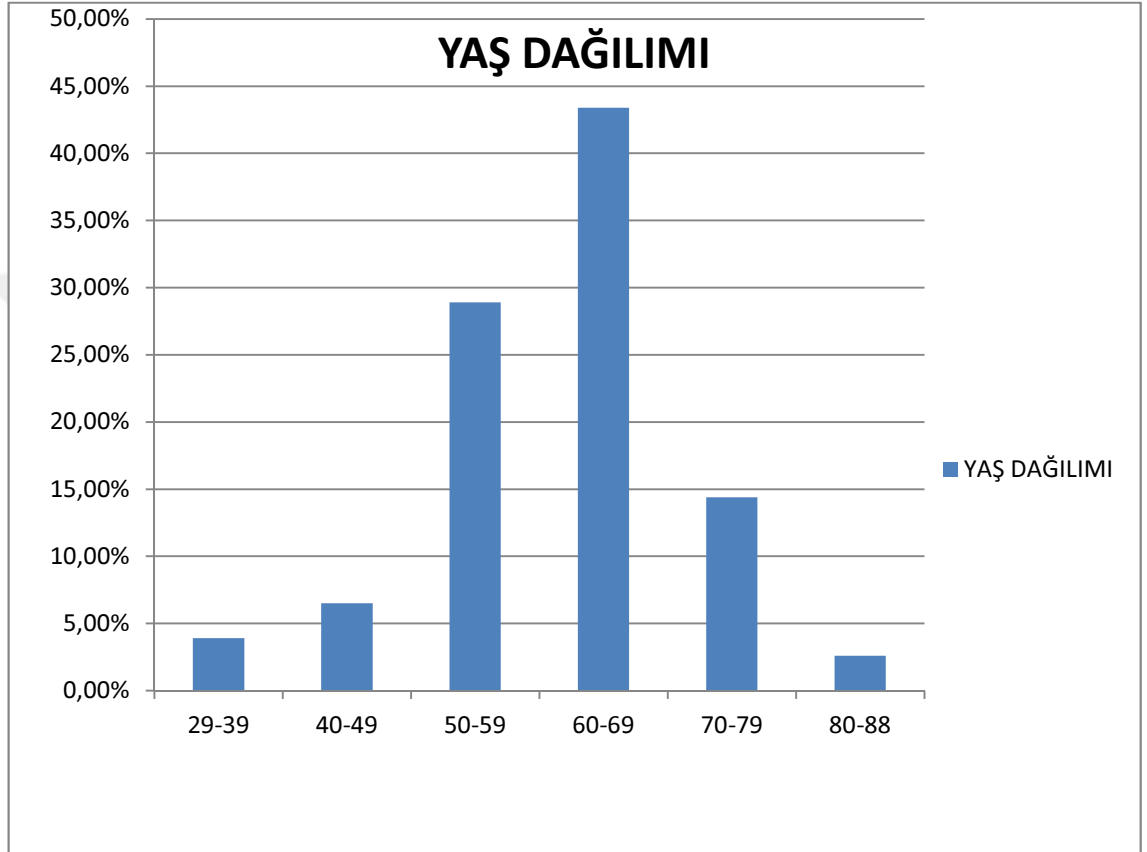
**Tablo-6: Normallik Testi**

	Shapiro-Wilk		
	İstatistik	sd	p
<b>DALAK (CM)</b>	0,951	74	0,006
<b>P.V.ÇAPI (MM)</b>	0,961	74	0,023
<b>PİKSİSTOLİK</b>	0,856	74	0,000
<b>END-DİASTOLİK</b>	0,909	74	0,000
<b>PLT</b>	0,936	74	0,001

Yapılan test sonucunda ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluk göstermediği belirlenmiştir. Bu nedenle çalışmada gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır.

#### 4.BULGULAR

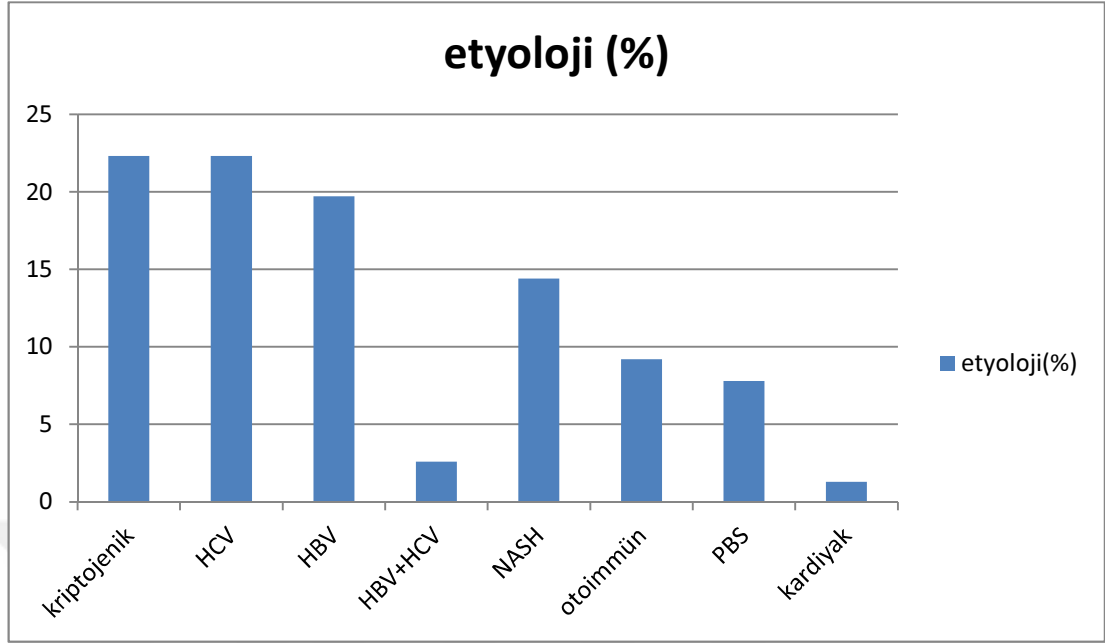
Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi EAH Gastroenteroloji klinik ve polikliniğine başvuran karaciğer sirozlu 76 hasta incelendi. Bu hastaların 30'u erkek, 46'sı kadındı. Hastaların yaşları 29-88 arasındaydı ve yaş ortalaması 61,15 idi. Şekil-2 de yaş dağılımı gösterilmiştir.



Şekil-2: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

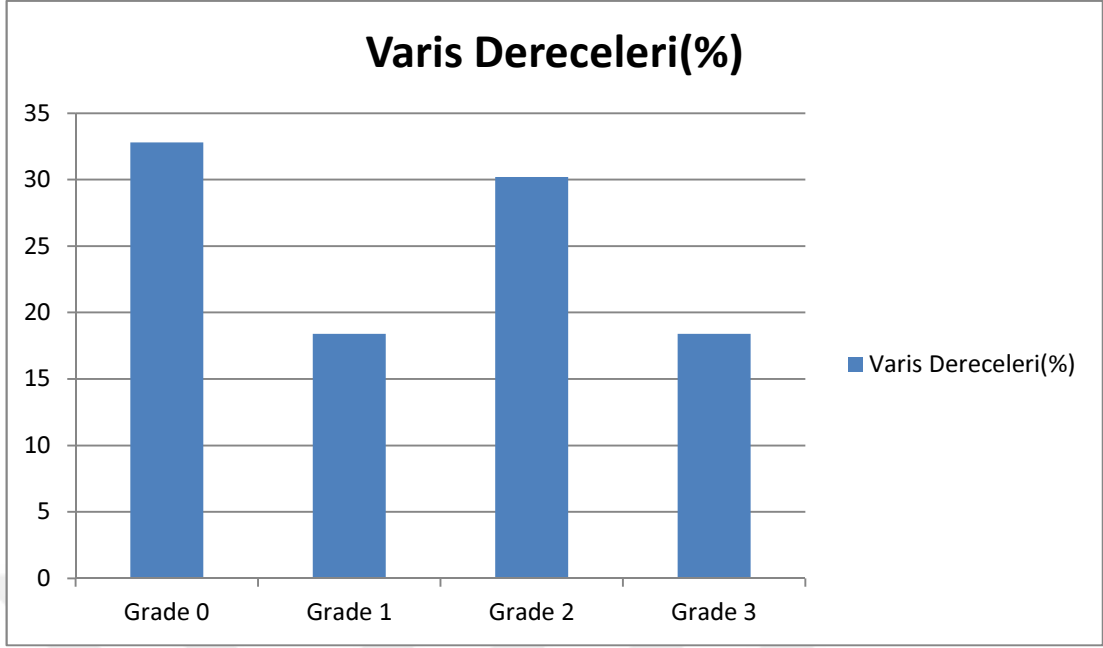
Hastalarımızda karaciğer sirozunun etyolojisi de incelendi. Çalışmaya alınan hastalardan 17'sinde( %22,3) HCV, 15'inde(%19,7) HBV, 2'sinde(%2,6) HBV+HCV, 11'inde(%14,4) NASH zemini, yedisinde(%9,2) otoimmün hepatit, altısında(%7,8) primer bilier siroz, birinde(%1,3) kardiyak etyoloji tespit edildi. Hastaların 17'sinde(%22,3) siroza neden olan etyoloji saptanamadığı için kriptojenik

olarak değerlendirildi. Etyolojik nedenler Şekil-3’de gösterilmiştir.



Şekil-3: Hastalarda Karaciğer Sirozunun Etyolojik Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların 25 tanesinde varis yoktu (evre 0). 14 tanesinde grade 1 varis, 1 tanesinde grade 2 varis, 22 tanesinde hem grade 1, hem grade 2 varis vardı. Bu şekilde farklı büyüklükte varisi olan hastalar büyük dereceli gruba dahil edildi. 10 hastada grade 3 varis vardı. 1 kişide hem grade 2 hem grade 3 varis vardı. 3 hastada da hem grade 1 hem grade 3 varis vardı, bu hastalar grade 3 varis grubuna alındı. Şekil 4’de varis derecelerine göre grupların yüzde dağılımı gösterilmiştir.

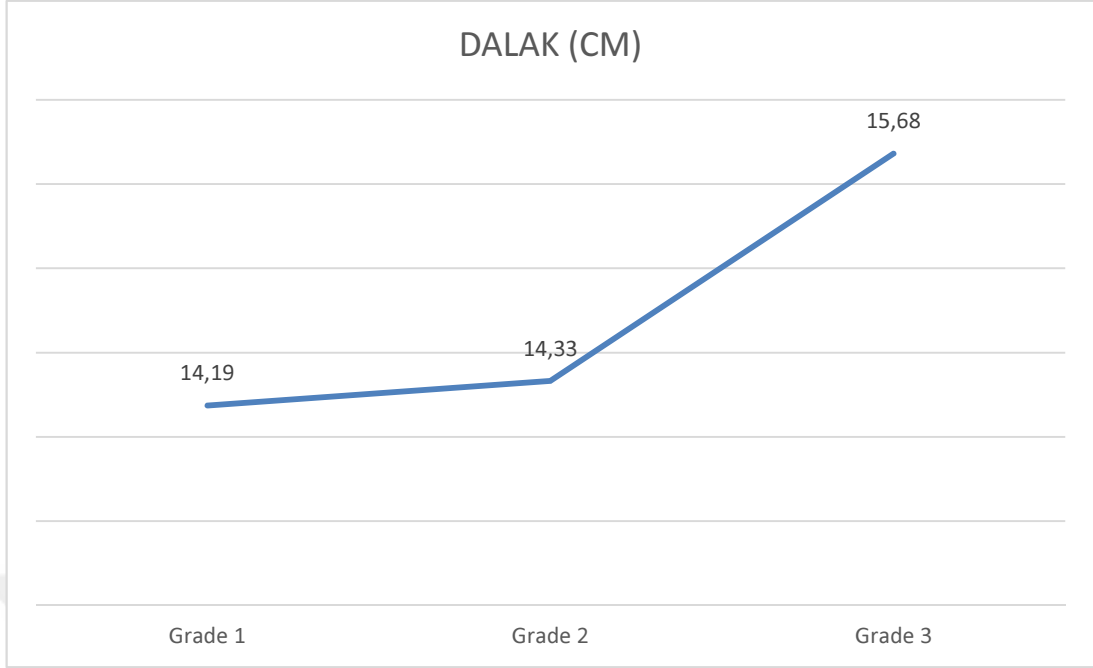


Şekil-4: Varis Derecelerine Göre Grupların Yüzde Dağılımı

Hastaların ölçülen dalak çapı uzunlukları ile özofagus varis dereceleri incelendiğinde; grade 1 grubunda dalak uzunluğu ortalaması  $14,19 \pm 2,08$ ; grade 2 grubunda  $14,33 \pm 2,60$  ve grade 3 grubunda  $15,68 \pm 2,62$  idi. Yapılan analiz sonucuna göre grade 1,2 ve 3 grupları arasında dalak büyüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ( $p > 0,05$ ).

Tablo-7: Dalak Çapı İle Varis Derecesinin Kıyaslanması

	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Kruskal Wallis Testi	
	X	ss	Median	X	ss	Median	X	ss	Median	$X^2$	p
DALAK (CM)	14,19	2,08	14,00	14,33	2,60	13,50	15,68	2,62	16,00	2,985	0,225



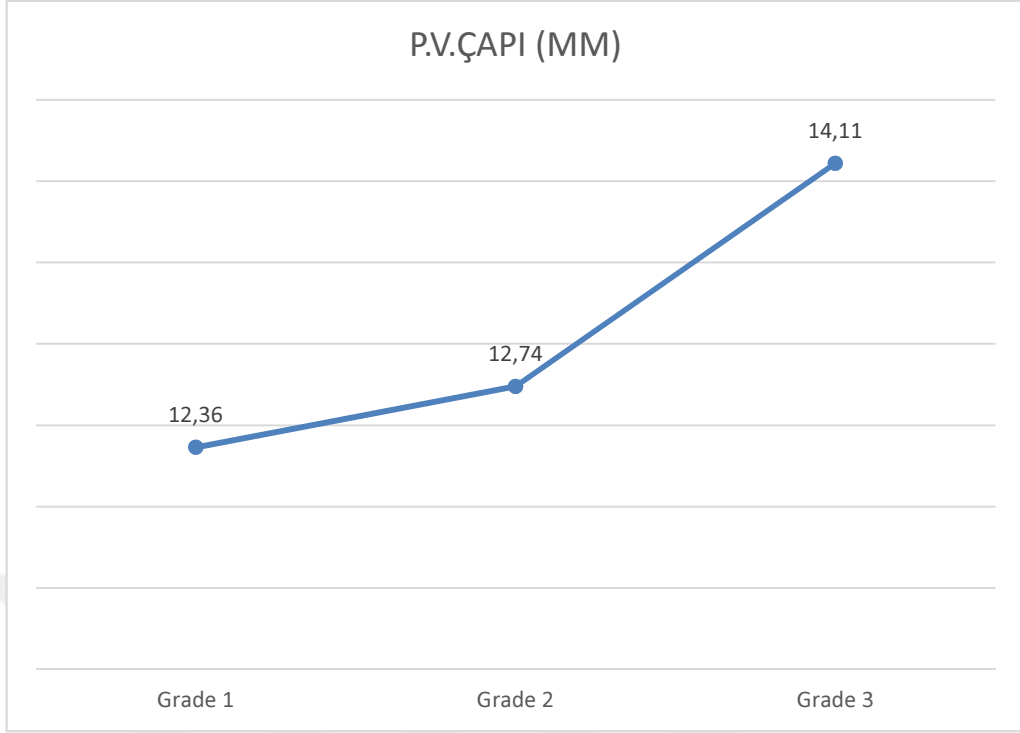
Şekil-5 : Gruplara Göre Dalak Büyüklüğü

Portal ven(P.V.) çapı ile varis grupları karşılaştırıldı. Grade 1 grubunda P.V. çapı ortalaması  $12,36 \pm 2,05$ ; grade 2 grubunda  $12,74 \pm 2,48$  ve grade 3 grubunda  $14,11 \pm 4,48$ 'di. Yapılan analiz sonucuna göre grade 1,2 ve 3 grupları arasında portal ven çapı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ( $p > 0,05$ ).

Tablo-8: Portal Ven Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Kruskal Wallis Testi	
	X	ss	Median	X	ss	Median	X	ss	Median	$X^2$	p
<b>P.V.ÇAPI (MM)</b>	12,36	2,05	12,50	12,74	2,48	13,00	14,11	4,48	13,75	<b>1,716</b>	<b>0,424</b>



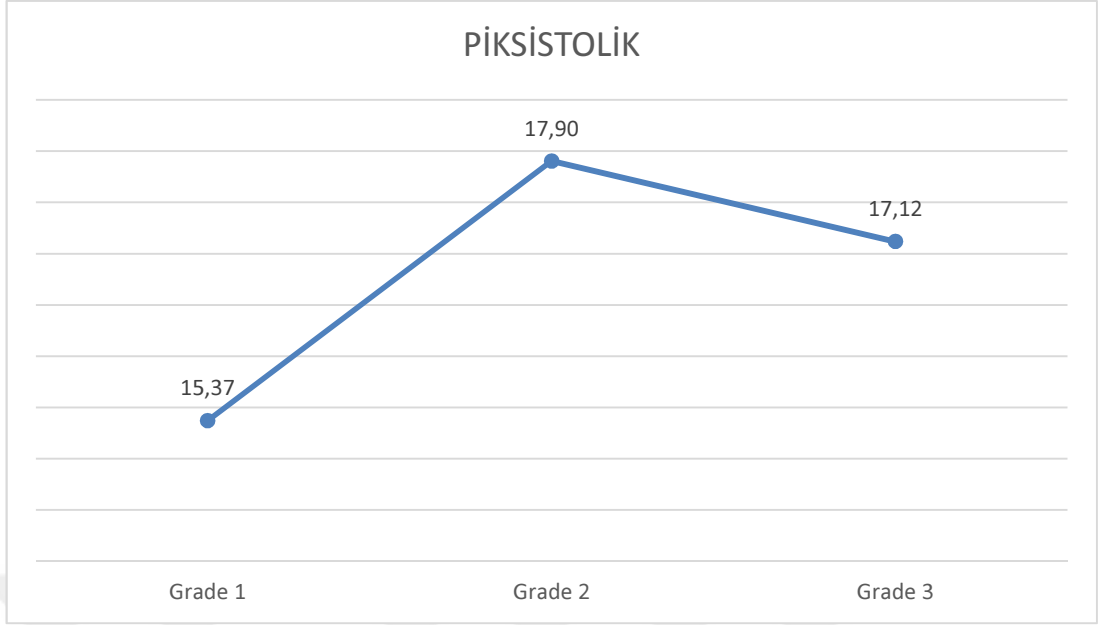


Şekil-6: Portal Ven Çapının Graplara Göre Gösterimi

Hastaların hepatic ven akım hızları pik-sistolik ve end-diastolik değerleri gruplar arasında kıyaslandı. Hepatic ven piksistolik akım hızı ortalaması grade 1 grubunda  $15,37 \pm 6,86$ , grade 2 grubunda  $17,90 \pm 9,65$  ve grade 3 grubunda  $17,12 \pm 8,36$ 'ydı. Yapılan analiz sonucuna göre grade 1,2 ve 3 grupları arasında pik-sistolik akım hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ( $p > 0,05$ ).

Tablo-9: Hepatic Ven Akım Hızı Pik-Sistolik Değerlerinin Kıyaslanması

	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Kruskal Wallis Testi	
	X	ss	Median	X	ss	Median	X	ss	Median	$X^2$	p
<b>PİKSİSTOLİK</b>	15,37	6,86	12,10	17,90	9,65	16,50	17,12	8,36	16,00	<b>0,396</b>	<b>0,820</b>

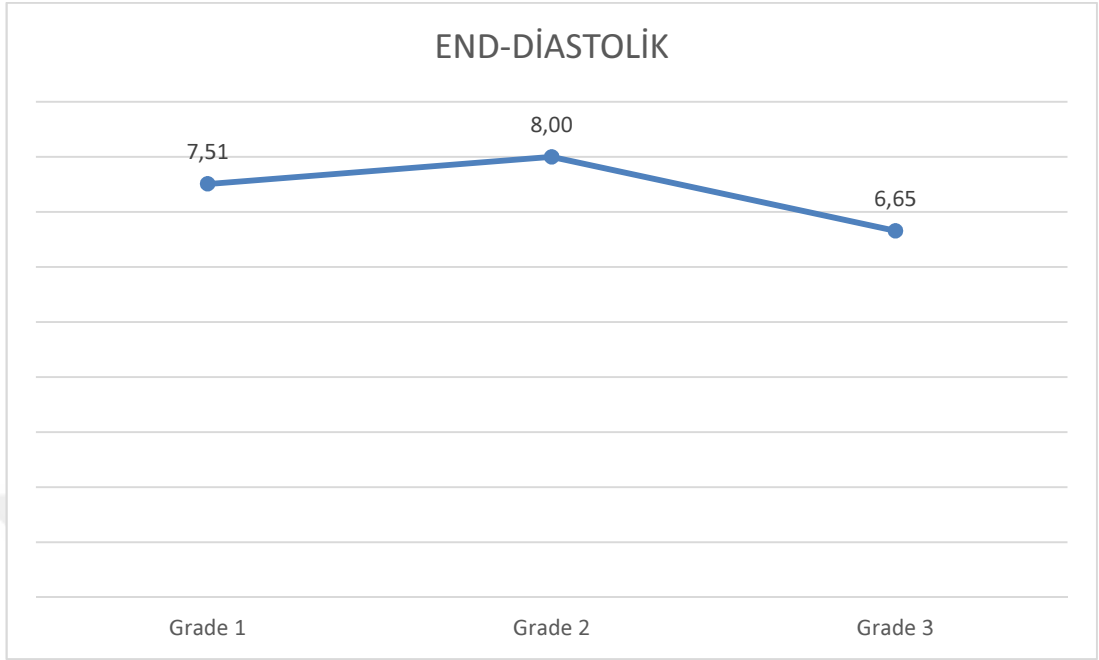


Şekil-7 :Hepatik Ven Pik-Sistolik Akım Hızının Gruplara Göre Gösterimi

Hepatik ven akım hızı end-diastolik değerleri de varis büyüklüğü ile kıyaslandı. Grade 1 grubunda hepatic ven end-diastolik akım hızı ortalaması  $7,51 \pm 4,46$ , grade 2 grubunda  $8,00 \pm 5,21$  ve grade 3 grubunda  $6,65 \pm 3,28$ 'di. Yapılan analiz sonucuna göre grade 1,2 ve 3 grupları arasında end-diastolik akım hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ( $p > 0,05$ ).

Tablo-10: Hepatik Ven Akım Hızı End-Diastolik Değerleri İle Varis Büyüklüğünün Kıyaslanması

	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Kruskal Wallis Testi	
	X	ss	Median	X	ss	Median	X	ss	Median	$X^2$	p
<b>END-DİASTOLİK</b>	7,51	4,46	7,00	8,00	5,21	6,30	6,65	3,28	6,00	<b>0,191</b>	<b>0,909</b>

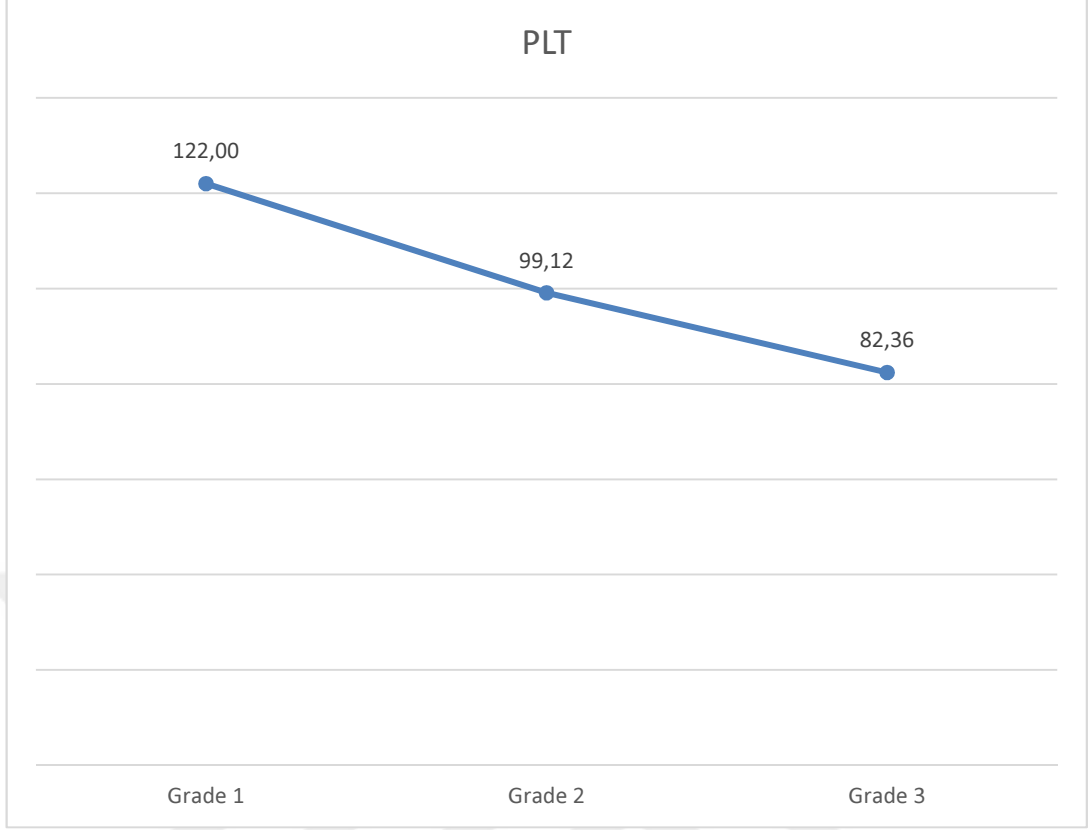


Şekil-8:Hepatik Ven Akım Hızı End-Diastolik Değerlerinin Gruplara Göre Gösterimi

Hastaların mevcut trombosit(plt) sayıları varis grupları ile karşılaştırıldı. Grade 1 grubunda trombosit sayısı ortalaması  $122,00 \pm 62,69$ , grade 2 grubunda  $99,12 \pm 37,13$  ve grade 3 grubunda  $82,36 \pm 42,72$ 'ydi. Yapılan analiz sonucuna göre grade 1,2 ve 3 grupları arasında trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ( $p > 0,05$ ).

Tablo-11: Trombosit Sayısının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Kruskal Wallis Testi	
	X	ss	Median	X	ss	Median	X	ss	Median	$X^2$	p
PLT	122,00	62,69	118,50	99,12	37,13	100,50	82,36	42,72	75,00	3,917	0,141

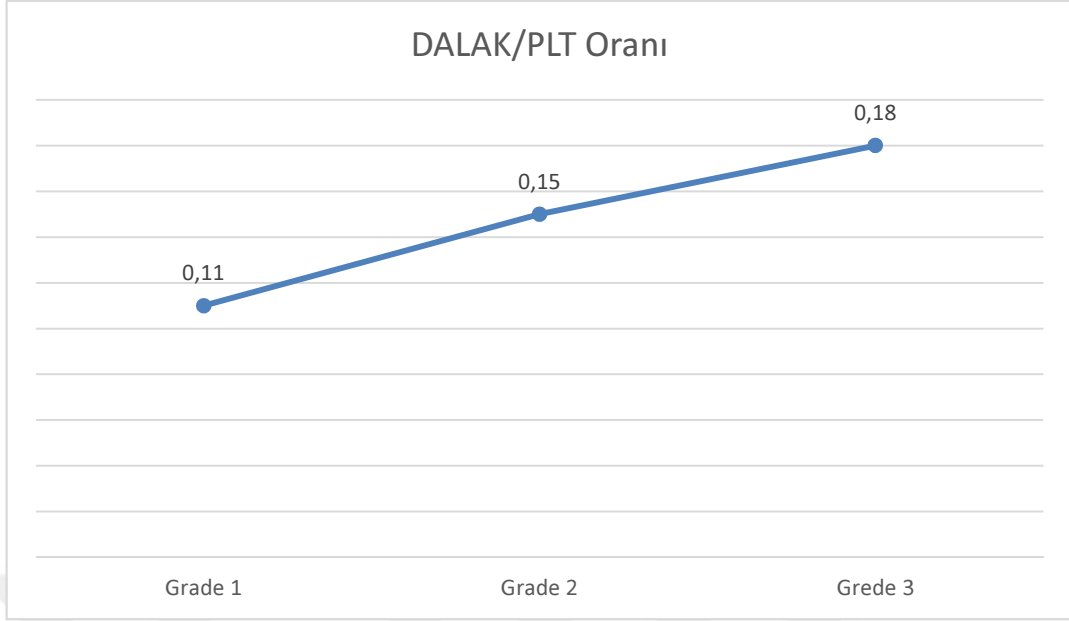


Şekil-9: Trombosit Sayısının Gruplara Göre Gösterimi

Hastaların dalak boyutu/trombosit sayısı oranı ile varis grupları karşılaştırıldı. Grade 1 grubunda dalak boyutu/trombosit sayısı oranı ortalaması  $0,11 \pm 0,09$ , grade 2 grubunda  $0,15 \pm 0,08$  ve grade 3 grubunda  $0,18 \pm 0,11$ 'di. Yapılan analiz sonucuna göre grade 1,2 ve 3 grupları arasında dalak boyutu/trombosit sayısı oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ( $p > 0,05$ ).

Tablo-12: Dalak Boyutu/Trombosit Sayısı Oranı İle Varis Gruplarının Karşılaştırılması

										Kruskal Wallis	
	Grade 1			Grade 2			Grade 3			Testi	
	X	ss	Median	X	ss	Median	X	ss	Median	$X^2$	p
<b>DALAK/PLT Oranı</b>	0,11	0,09	0,08	0,15	0,08	0,13	0,18	0,11	0,14	<b>3,715</b>	<b>0,156</b>



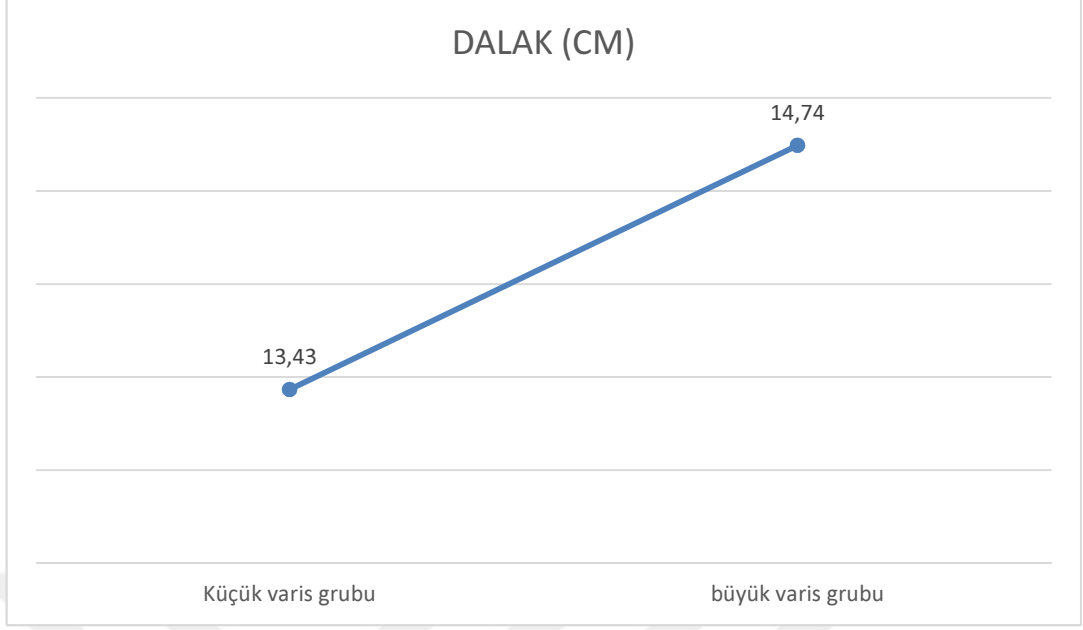
Şekil-10: Dalak Boyutu/Trombosit Sayısı Oranının Graplara Göre Gösterimi

Bu istatistik çalışmalarından sonra hastalar küçük varis grubu(grade0 ve grade 1 varisi olanlar) ve büyük varis grubu(grade 2 ve grade3 varisi olanlar) olarak iki gruba ayrıldı ve bu parametrelerle tekrar çalışma yapıldı.

Küçük varis grubunda dalak büyüklüğü ortalaması  $13,43 \pm 2,24$ ; büyük varis grubunda  $14,74 \pm 2,64$ 'tü. Yapılan analiz sonucuna göre iki grup arasında dalak büyüklüğü açısından anlamlı fark bulunmaktaydı ve büyük varis grubunda dalak büyüklüğü daha yüksekti.

Tablo-13: Küçük Ve Büyük Varis Grupları Arasında Dalak Boyutunun Karşılaştırılması

	Küçük Varis Grubu			Büyük Varis Grubu			Mann Whitney Testi	
	Ort.	ss	Median	Ort.	ss	Median	U	p
<b>DALAK (CM)</b>	13,43	2,24	12,50	14,74	2,64	14,25	<b>490,500</b>	<b>0,024</b>

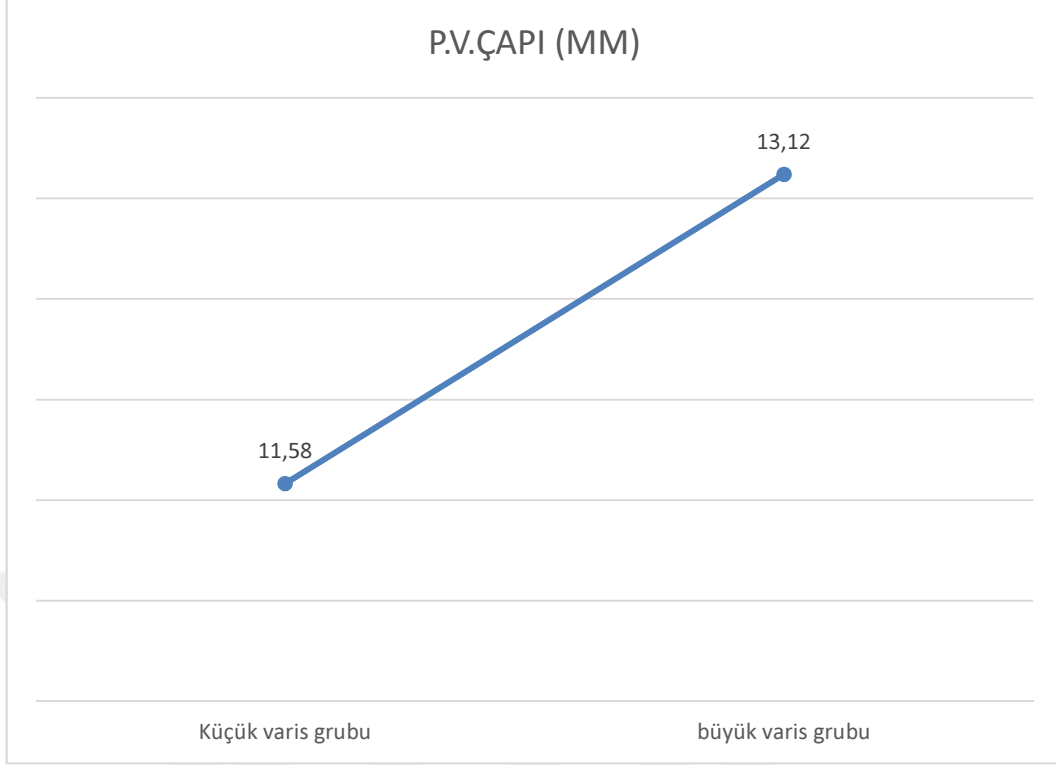


Şekil-11: Büyük Ve Küçük Varis Gruplarında Dalak Boyutlarının Gösterimi

Gruplar arasında portal ven çapı kıyaslandığında; küçük varis grubunda portal ven çapı(P.V.ÇAPI) ortalaması  $11,58 \pm 2,14$ ; büyük varis grubunda  $13,12 \pm 3,15$ 'di. Yapılan analiz sonucuna göre iki grup arasında portal ven çapı açısından anlamlı fark bulunmaktaydı ve büyük varis grubunda portal ven çapı daha yüksekti.

Tablo-14: Küçük Ve Büyük Varis Grupları Arasında Portal Ven Çapı Karşılaştırılması

	Küçük Varis Grubu			Büyük Varis Grubu			Mann Whitney Testi	
	Ort.	ss	Median	Ort.	ss	Median	U	p
<b>P.V.ÇAPI (MM)</b>	11,58	2,14	12,00	13,12	3,15	13,00	<b>454,000</b>	<b>0,008</b>

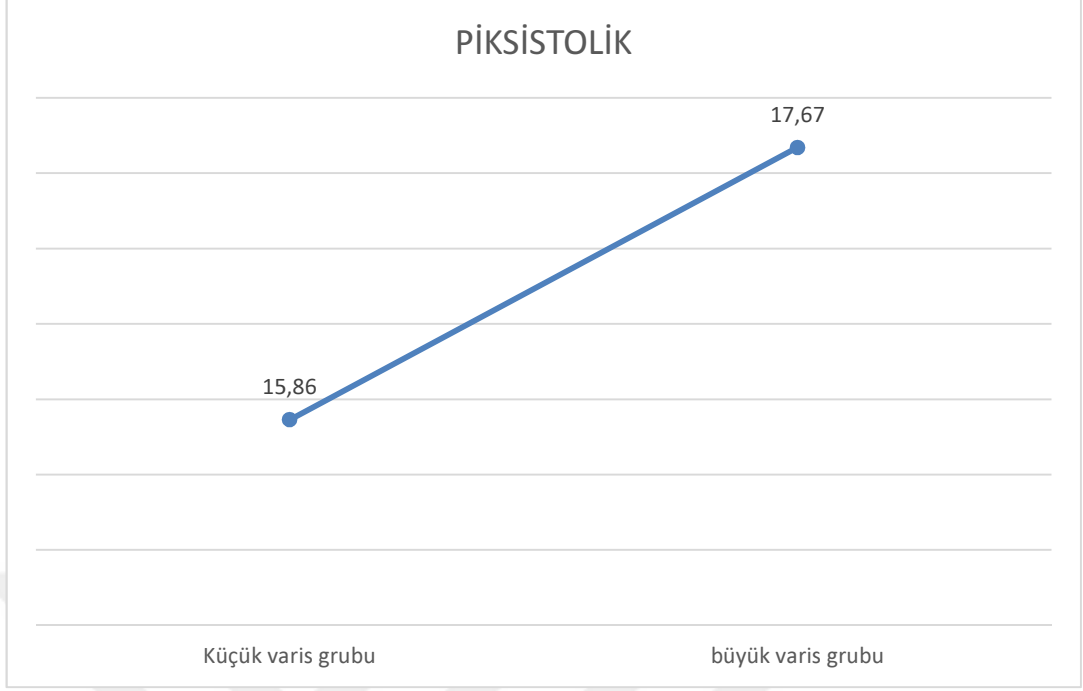


Şekil-11: Küçük Ve Büyük Varis Grupları Arasında Portal Ven Çapının Gösterilmesi

İki grup arasında hepatik ven piksistolik ve end-diastolik akım hızları karşılaştırıldı. Küçük varis grubunda piksistolik akım hızı ortalaması  $15,86 \pm 6,35$ ; büyük varis grubunda  $17,67 \pm 9,18$ 'di. Yapılan analiz sonucuna göre iki grup arasında piksistolik akım hızları açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı.

Tablo-15: Küçük Varis Grubu İle Büyük Varis Grubu Arasında Piksistolik Akım Hızlarının Karşılaştırılması

	Küçük Varis Grubu			Büyük Varis Grubu			Mann Whitney Testi	
	Ort.	ss	Median	Ort.	ss	Median	U	p
<b>PİKSİSTOLİK</b>	15,86	6,35	14,00	17,67	9,18	16,00	<b>679,000</b>	<b>0,658</b>



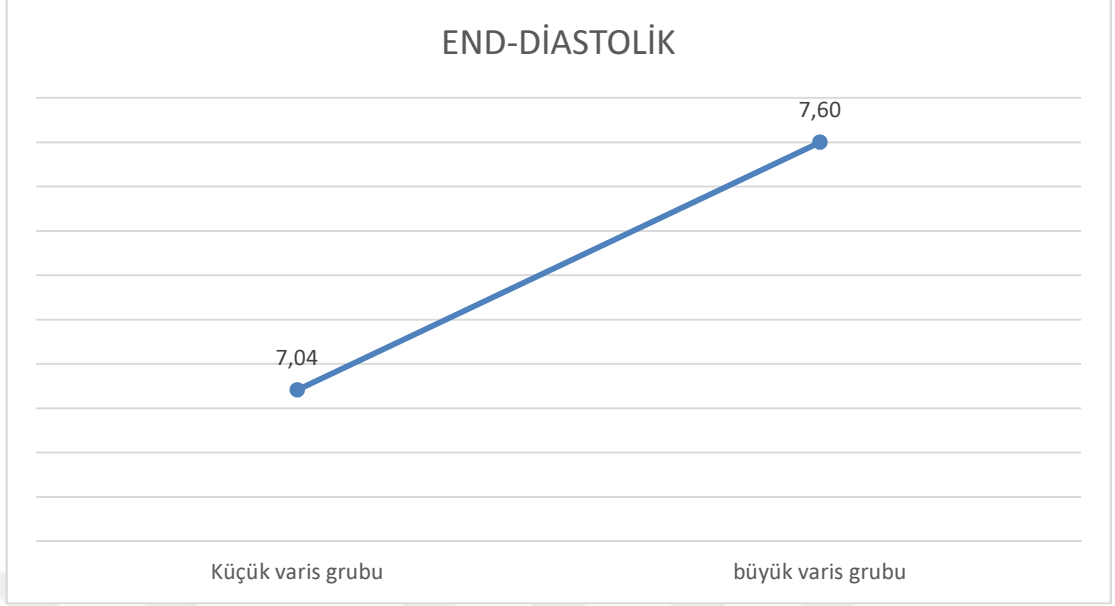
Şekil-12: Küçük Varis Grubu İle Büyük Varis Grubunda Piksistolik Akım Hızlarının Gösterimi

Gruplar arasında hepatic ven end-diastolik akım hızları karşılaştırıldı. Küçük varis grubunda end-diastolik akım hızı ortalaması  $7,04 \pm 4,54$ ; büyük varis grubunda  $7,60 \pm 4,72$ 'ydi. Yapılan analiz sonucuna göre iki grup arasında end-diastolik akım hızları açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı.

Tablo-16: Küçük Varsi Grubu İle Büyük Varis Grubunda End Diastolik Akım Hızlarının Karşılaştırılması

	Küçük Varis Grubu			Büyük Varis Grubu			Mann Whitney Testi	
	Ort.	ss	Median	Ort.	ss	Median	U	p
<b>END-DİASTOLİK</b>	7,04	4,54	7,00	7,60	4,72	6,00	<b>677,500</b>	<b>0,647</b>



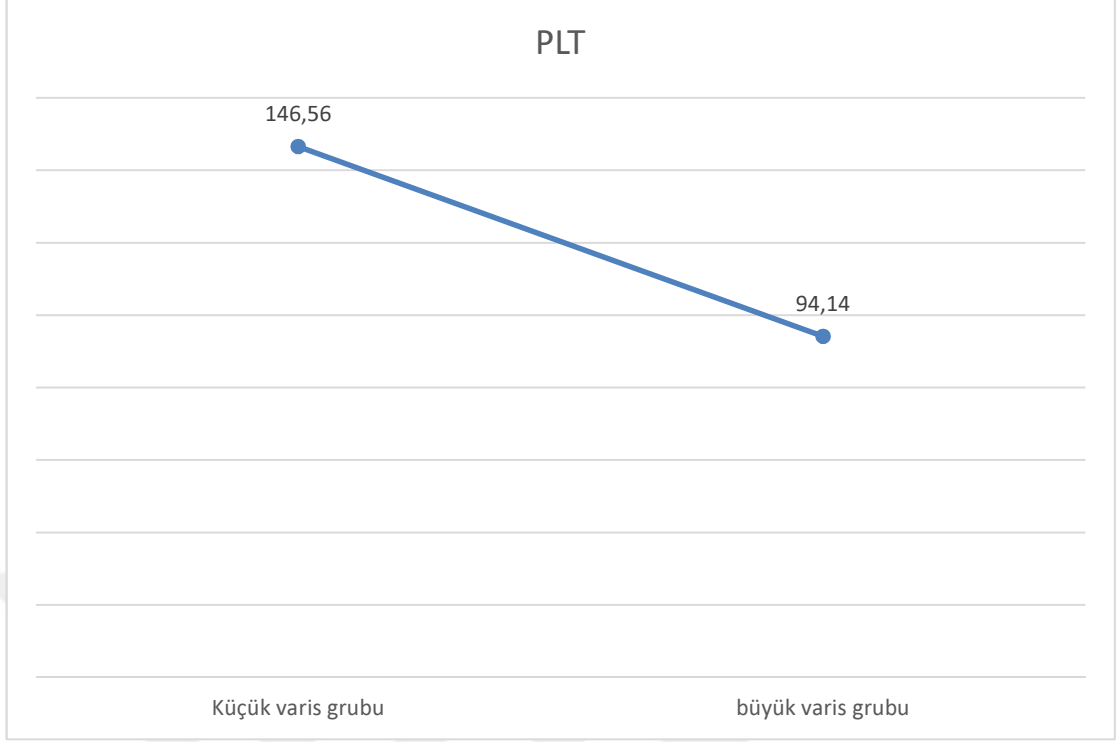


Şekil-13: Küçük Varis Grubu İle Büyük Varis Grubunda End Diastolik Akım Hızlarının Gösterimi

Hasta grupları trombosit sayıları açısından da karşılaştırıldı. Küçük varis grubunda trombosit sayısı(PLT) ortalaması  $146,56 \pm 65,73$ ; büyük varis grubunda  $94,14 \pm 39,05$ 'di. Yapılan analiz sonucuna göre iki grup arasında trombosit sayısı açısından anlamlı fark bulunmaktaydı ve küçük varis grubunda trombosit sayısı daha yüksekti.

Tablo-17: Küçük Varsi Grubu İle Büyük Varis Grubunda Trombosit Sayılarının Karşılaştırılması

	Küçük Varis Grubu			Büyük Varis Grubu			Mann Whitney Testi	
	Ort.	ss	Median	Ort.	ss	Median	U	p
<b>PLT</b>	146,56	65,73	135,00	94,14	39,05	93,00	<b>359,000</b>	<b>0,000</b>



Şekil-14: Küçük Varsi Grubu İle Büyük Varsis Grubunda Trombosit Sayılarının Gösterimi

## 5.TARTIŞMA

Karaciğer sirozu, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Gerek tedavisinin zorluğu gerekse tanı, tedavi maliyeti bu hastalığı önemli bir sorun haline getirmektedir. Genel anlamda siroz sıklığı; 200-300/100000 kişidir. Sosyo-ekonomik ve kültürel farklılıklara göre değişmekle birlikte alkol ve viral hepatitler, en sık etyolojik nedenlerdir(95).

Çalışmamıza dahil edilen toplam 76 hastanın karaciğer sirozu etyolojisinde viral etyoloji başı çekmektedir(%44.6). Daha önce Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada HBV tek başına ya da hepatit D veya C virüsü ile birlikte %75 oranında tespit edilmekle birlikte HCV tek başında sadece %8 oranında görülmüştür(96). Erzurumda %11 HCV ve %5 HBV+HCV tespit edilmiştir(97). Van'da 59 hasta ile yapılan bir çalışmada; HBV hastaları, delta virüsü ile birlikte olan vakalar da dahil edilirse HCV sıklığının neredeyse 9 katı oranında daha fazla saptanmıştır. Zonguldak'ta yapılan bir çalışmada; bizim çalışmamıza benzer şekilde HCV ve HBV birbirine yakın oranlarda ancak HCV daha fazla tespit edilmiştir(98). Ancak beklenenin aksine bizim çalışmamızda HCV etyolojisi HBV den daha fazla idi. Ülkemizde yapılan bu çalışmalar genellikle fazla hasta sayısı ile yapılmamıştır. Bu kısıtlı sayıda hasta ile yapılan çalışmaların Türkiye genelinde de aynı oranda görüldüğünü düşünmek yanıltıcı sonuçlara neden oluyor olabilir. Ayrıca çalışmalar diğer coğrafi bölgelerdeki etyolojiyi göstermekte olup bölgemizde benzer çalışmalara rastlanmamıştır. Bölgemizde alkol tüketiminin az olması sebebi ile takip ettiğimiz herhangi bir alkolik siroz hastamız olmadı. Bölgedeki gerek beslenme gerek yaşam tarzına bağlı obezite ve metabolik sendromun yüksek oranda seyretmesi sebebi ile yağlı karaciğer zemininde karaciğer sirozu gelişimi oldukça sıklı. Japonyada karaciğer sirozunun en sık nedeni HCV'dir(99). Amerika Birleşik Devletlerinde de HCV en sık siroz nedenidir(%26), bunu alkolik karaciğer hastalığı ve kriptojenik siroz izler. Kriptojenik sirozun da büyük oranda NASH kaynaklı olduğu düşünülmektedir(100). Avrupa ülkelerinde de HCV sıklığı HBV'nin önüne geçmiştir. Çalışmamızın sonuçları; etyoloji sıklığı açısından ABD, Japonya ve Avrupa'ya benzemektedir.

Kronik karaciğer hastalığının kliniğinin oluşmasında 2 temel mekanizma vardır: hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon(18). Portal hipertansiyona bağlı olarak; asit, ödem, splenomegali, özefagus varis kanamaları oluşabilir. Hücrel yetmezliğe bağlı olarak da; sarılık, hematolojik bozukluklar, kanama diatezi, hormonal bozukluklar(hipogonadizm, diyabet gibi), cilt bulguları ve protein metabolizma bozuklukları oluşur.

Portal hipertansiyon; doğrudan portal ven basıncı ve HVPG(hepatik ven basınç gradienti) ölçümü ile invaziv olarak veya US, MR, BT gibi yöntemlerle non-invaziv olarak değerlendirilebilir. Portal hipertansiyonun tanısında altın standart; HVPG ölçümüdür. HVPG normalde 1-5 mmHg olarak ölçülürken, 10 mmHg üzerinde ölçülmesi siroz komplikasyonlarının gelişimini öngörmektedir, 12 mmHg'nın üzerindeki değerler de varis kanaması riskini artırmaktadır. Bu yöntem; güvenilir ve tekrar edilebilir bir test olsa da invaziv olması sebebi ile portal hipertansiyon ve özofageal varislerinin teşhis ve takibinde uygun bir yöntem değildir, non-invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır(101-103).

Portal hipertansiyona bağlı oluşan özofagus varisleri ve bunlara bağlı kanamalar mortaliteyi ciddi oranda artırmaktadır. Bu sebeple varisi olan hastayı tesbit etmek ve varise yönelik tedavi ile varis kanamasını en aza indirmek bu hastaların tedavi ve takibinde son derece önemlidir. Günümüzde karaciğer sirozu tanısı alan her hastaya tanı anında üst gis endoskopisi yapılması önerilmektedir. Varis varlığı ve büyüklüğüne göre hastalara belirlenen aralıklarla tekrar üst gis endoskopi yapılmaktadır. Bu endoskopik işlemler; hasta için oldukça zor işlemler olup az da olsa perforasyon, bakteriyemi ve aspirasyon gibi komplikasyonları vardır(10,104). Ayrıca sağlık sistemi için ciddi bir maliyettir. Bu sebeple siroz hastalarında varis takibi amacı ile non-invaziv, komplikasyon riski olmayan, hasta uyumunu artıracak, maddi yükü azaltacak, kolay ulaşılabilir ve tekrarlanabilir yöntemler geliştirilmelidir. Ve özofagogastroskopi; varise endoskopik olarak müdahale edileceği durumlara saklanmalıdır. Bu amaçla çeşitli çalışmalar yapılmış, karaciğer sertliği ölçülerek, BT veya MR ile portal ven akımı değerlendirilerek varis ile korelasyonu araştırılmıştır. Ancak genel kabul gören bir yöntem tesbit edilememiştir. Biz de portal hipertansiyonu yansıtacağını düşündüğümüz hepatik ven

akım hızlarını inceleyerek varis büyüklüğünü tahmin etmeye çalıştık. Ancak varis büyüklüğü ile hepatik ven pik-sistolik ve end-diaistolik akım hızları arasında korelasyon saptamadık. Varis varlığı ve büyüklüğünü belirleyen portal hipertansiyon dışında etmenlerin olması sebebi ile çalışmamızda korelasyon saptanmamış olabilir. Varis büyüklüğünü etkileyen tüm faktörleri yansıtabilecek bir parametre daha güvenilir sonuçlar sağlayacaktır.

Ultrasonografi ve doppler USG; bu hastalarda tanı aşamasından itibaren kullanılmaktadır. Bu yöntem ile siroz tanısı koymaya yetecek morfolojik değişiklikler ve portal hipertansiyona bağlı bulgular (asit, splenomegali...) tesbit edilebilir. Doppler US de büyük damarlardaki trombozu değerlendirmek için çok değerlidir.

Büyük özofageal varisler, muhtemelen daha yüksek bir varis duvar tansiyonuna bağlı olarak daha büyük bir risk altındadır(105). Bu yöntemle, portal akım hızında bir azalma ya da portal ven çapında bir artış gibi portal hipertansiyonun temel özellikleri saptanabilir(106,107).

Dalağın bipolar çapı ile portal ven çapının ölçümü de varis varlığını tahmin etmede araştırılmış parametrelerdir. Bu parametreler; non-invaziv, tekrar edilebilir, kolay ulaşılabilir olması sebebiyle önemlidir. Ancak bu parametrelerin varis varlığı ve büyüklüğünü tahmin etmede anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi(108, 109)korelasyon saptanmayan çalışmalar da vardır(110, 111). Bizim çalışmamızda da dalak boyutu ve portal ven çapı(konflüans düzeyinde) ile varis derecesi arasında korelasyon yoktu. Ancak küçük varis grubu ve büyük varis grubu olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık vardı. Büyük varisleri tahmin edebilmek için dalak boyutu ve portal ven çapı kullanılabilir parametreler olabilir. Çalışmalar arasındaki farklılıkta ultrasonografik yorum farkı başta olmak üzere, hastaların yaş, cinsiyet, etyoloji farklılıkları gibi parametreler de etkili olmuş olabilir. Bunun önüne geçmek için tek merkezde, aynı etyolojiye sahip hastalar uygun yaş ve cinsiyet grupları içinde incelenmelidir. Ancak bu özelliklerde hasta toplamak oldukça zordur.

Bu tarz çalışmalarda öncelik varis derecesinin büyüklüğünü tahmin etmek üzerinedir. Ancak varis kanaması ihtimalini her zaman varis büyüklüğüne bağlı öngörmek mümkün değildir. Çünkü küçük varisler bile endoskopik kanama

işaretleri varlığında çok kolay kanayabilirler(112). Ayrıca portal basıncın varis büyüklüğü veya sirozlu hastaların klinik özellikleri ile korelasyon göstermediği gösterilmiştir(113-115). Şimdiye kadarki yapılan çalışmalarda en büyük eksiklik de sadece portal hipertansiyona yönelik yapılmalarıdır. Hastalarda kanama riskini artıracak tüm faktörlerin tesbit edilip, tüm parametrelerin birlikte değerlendirilip kanama riskini belirleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Karaciğer parankimini, portal venöz sistemi, varis varlığını değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi de kullanılmıştır. Büyük özofagus varisleri saptanmasında güvenilir olan bu yöntem, küçük varislerde aynı faydayı sağlayamamıştır. Aynı zamanda endoskopik görüntülemeyle fazla bir maliyete neden olmuştur(112). Tomografide hastanın alacağı radyasyon da göz önüne alındığında varis taraması için BT çok uygun bir yöntem gibi görünmemektedir.

Dinamik kontrastlı MRI, MR anjiyografi de portal ve azigos sisteminin kan akımını ölçerek varis varlığı ve kanama riski ile korelasyon sağlanabilir(116-118).

Kronik karaciğer hastalığında sık görülen bir bulgu da trombositopenidir. Patogenezde portal hipertansiyon dışında trombositlerin splenik sekestrasyonu, myelosupresyon gibi çok çeşitli faktörler etkilidir (119). Varis prevalansı ve büyüklüğü ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişkiler saptayan çalışmalar mevcut(120-122). Biz de çalışmamızda trombosit sayısı ile varis derecesini karşılaştırdık ve anlamlı bir ilişki saptayamadık. Çalışmaya alınan hastaları küçük varis grubu ve büyük varis grubu olarak ayırdığımızda; küçük varis grubunda trombosit sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar da büyük varisleri öngörmede trombosit sayısının kullanılabilir bir parametre olduğunu düşündürmektedir. Bu farklılıkta farklı merkezlerde farklı laboratuvar koşullarının etkisi olabilir. Ayrıca özellikle HCV, trombositopeniyi artırıcı trombopoietin salınımına neden olur. Bu da etyolojiye bağlı olarak da değerlerin değişeceğini gösterir. Trombositteki bu düşmenin multifaktöriyel olmasının sebep olduğu kısıtlılığı yenmek için PLT/ dalak çapı oranları da varis tahmininde kullanılmıştır(119). Bizim yaptığımız çalışmada da bu oranla anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu parametre için de kısıtlılık, trombosit endekslerinin çalışmaya alınmamasıdır.

Asit varlığının hepatic ven akımına ve varis büyüklüğüne etkileri tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda asiti olan hastalar da mevcut olduğu için, bu da korelasyonu olumsuz etkileyen bir etmen olabilir.

Prognoz; etyoloji ve etyolojinin tedavi edilebilirliğine, tanı anında mevcut karaciğer hasarının şiddetine ve klinik duruma bağlıdır. Klinik durumun gidişatında da komplikasyonlar belirleyici olmaktadır. Bu hastalarda komplikasyon gelişmesini önlemek ve en kısa sürede tedavi etmek hayat kurtarıcıdır. Bu sebeple karaciğer sirozu hastaları, komplikasyonlar açısından düzenli aralıklarla takip edilmelidir(123). Bu sebeple hastalarda komplikasyonların önüne geçmek, sıkı takip sağlamak için; güvenilir, hastalar açısından konforlu, işlem riski düşük, maliyet-etkin yöntemler geliştirilmelidir.

## 6.SONUÇ

Karaciğer sirozunda etyolojide viral etkenler ön plandadır. Şehrimizde en sık HCV daha sonra HBV tespit edilmiştir. Beklenenin aksine kadın hasta sayısı daha fazladır.

Varis kanaması siroz hastasında mortalitenin önemli bir nedenidir. Kanama riski yüksek olan varisler büyük varislerdir. Bu varislerin saptanmasında endoskopi gerekli olup invaziv bir işlem olması nedeniyle hastalar için hem risk hem de endişe verici bir uygulama olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca AASLD kararlarına göre küçük varisi olan hastalarda endoskopi gerekli görülmemiştir, beta bloker ile takip önerilmiştir(124). Biz çalışmamızda plt değeri 100000in altında olanlarda, dalak ortalama büyüklüğü 14cm nin üstünde olanlarda, portal venleri 13mm'den geniş olanlarda büyük varis saptadık. Öngörümüzde düşündüğümüz hepatik ven akım hızı ile ise varislerin büyüklüğü arasında bir korelasyon saptayamadık. Bu sonuçlarla hiç endoskopi yapılmamış siroz hastasında eğer plt 100.000in altında ve veya dalak 14cm üzerinde ve veya portal dopplerde portal ven 13mm'den geniş ise endoskopi tetkiki için daha ısrarcı olunması gerektiği sonucuna vardık.

Çalışmamız bulgularına göre büyük varisleri öngörmeye dalak boyutu, portal ven çapı, trombosit sayısı kullanılacak parametrelerdir. Varis kanama riskini öngörmek için, bu parametrelerle birlikte yapılacak çalışmalarda elde edilecek verilerin kullanıldığı; bir skorlama sistemi oluşturulabilir.



## 7.KAYNAKLAR

1. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *New England Journal Of Medicine*. 2001;344(7):495-500
2. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of hepatology*. 2010;53(1):179-90.
3. Sherlock S, Dooley J. Hepatocellular failure. Sheila Sherlock and James Dooley *Diseases of the liver and biliary system*, Blackwell Science Ltd. 1997.
4. Longo DL, Fauci AS. *Harrison's gastroenterology and hepatology*: McGraw Hill Professional; 2010.
5. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *Journal of hepatology*. 1997;27(6):979-85.
6. Dolar E. Karaciğer Sirozu. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalı Sürekli Tıp Eğitimi dergisi* 32. Ocak 2009; 9-11
7. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management, expert consult premium edition enhanced online features*: Elsevier Health Sciences; 2010.
8. Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan D. *Gastroenteroloji* 1. basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Eylül 2002;1:540-1.
9. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrhosis: Natural history. *Portal Hypertension*. In: Bosch J, Groszmann RJ, editors. Oxford, UK: Blackwell Scientific. 1994.;72-92.
10. Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, et al. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis: Is it ever cost effective? *Hepatology*. 2003;37:366-77.
11. Schepis F, Camma C, Niceforo D, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*. 2001;33:333-8
12. Deshpande R, Heaton N, Rela M. Surgical anatomy of segmental liver transplantation. *Br J Surg*. 2002;89:1078-1088
13. Fausto N. Liver regeneration and repair: Hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology*. 2004;39:1477-1487
14. Sonsuz A. Karaciğer Sirozunun Etyolojisi ve Patogenezi Etkinlikleri İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28. Ocak 2002; 87-91
15. Çavdar S. Karaciğer ve Safra Kesesi Anatomisi, içinde: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ(eds) *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*, Ankara, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri. 2007;295-301.
16. Dolar E. Karaciğer Sirozu, içinde: Memik F. Dolar E.(eds) *Klinik Gastroenteroloji* ,Ankara,Nobel-Güneş Tıp Kitabevleri. 2005;626-655.

17. İltter T. Klinik Gastroenteroloji ve Atlas cilt-1, Ankara, Güven Bilimsel Yayınevi..2011;1051-1078
18. Ökten A. Karaciğer Sirozu, içinde: Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M.(eds) İç Hastalıkları cilt-1, Ankara, Nobel Tıp Kitabevi. 2007;1077-1088
19. Gür G. Karaciğer Transplantasyonu, İçinde : Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. (eds) Gastroenteroloji, Ankara, Türk Gastroenteroloji Vakfı. 2002; 672-673.
20. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ, et al. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. The American Journal of Gastroenterology 2003; 98: 1395-1399.
21. Naylor MJ, Yagan N. Imaging of hepatic cirrhosis. Radiology 1997; 202:1- 1699
22. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? JAMA. 2012; 307:832-842
23. V. Leroy, M.N. Hilleret, N. Sturm, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C, J Hepatol 46(5). May 2007; 775–782.
24. G. Sebastiani, A. Vario, M. Guido, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C, J Hepatol 44(4). Apr 2006; 686–693.
25. Marn CS, Bree RL, Silver TM. Ultrasonography of liver: technique and focal and diffuse disease. Radiol Clin North Am. 1991; 29: 1151-1170
26. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound Volume 1, Third edition St.Louis: Mosby 2005; 81-82; 1885-1894
27. Zwiebel WJ, Pellerito JS. Vasküler Ultrasona Giriş, Editör. Doç. Dr. İsmail Mihmanlı. İstanbul Medikal Yayıncılık 1. Baskı 2006; 17-33; 518-522; 585-594
28. Bolondi L, Gondolfi L, Arienti V, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. Radiology 1982; 142: 167-172
29. Ralls PW. Color doppler sonography of the hepatic artery and portal venous system. AJR 1990; 155: 517-525
30. Moriyasu F, Ban N, Nishida O, et al. Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow. J Clin Ultrasound 1986; 14(8): 579-588
31. Joynt LK, Platt JF, Rubin JM, et al. Hepatic artery resistance before and after standart meal in subjects with diseased and healthy livers. Radiology 1995; 196: 489-492
32. Ohnishi K, Saito M, Nakayama T, et al. Portal venous hemodynamics in chronic liver disease: Effects of posture change and exercise. Radiology 1985; 155: 757-761 39
33. Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Barbara L. Doppler flowmetry in portal hypertension. J Gastroenterol Hepatol 1990; 5: 459-467

34. Lafortune M, Dauzat M, Pomier-Layrargues G, et al. Hepatic artery: effect of a meal in healthy persons and transplant recipients. *Radiology* 1993; 187: 391- 394
35. Colli A, Cocciolo M, Riva C, et al. Abnormalities of doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histologic findings. *AJR* 1994; 162: 833-837
36. 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.
37. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15:308
38. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: The North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology*. 2012; 56:2328-2335
39. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Portal Hypertension And Variceal Bleeding*, expert consult premium edition enhanced online features: Elsevier Health Sciences. 2010;1524
40. Sarin S, Groszmann R, Mosca P, et al.: Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in a chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. *J Clin Invest*. 1991; 87:1032-1036
41. Kleber G, Ansari H, Sauerbruch T. Prophylaxis of first variceal bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6:563-580.
42. Escorsell A, Gines A, Llach J, et al. Increased intra-abdominal pressure increases pressure, volume, and wall tension in esophageal varices. *Hepatology*. 2002; 36:936-940
43. Beppu K, Inoquachi K, Koyanagi N, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1981; 27:213-218
44. Bosch J, Abraldes J, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatology*. 2003; 38:S54-S68
45. Albraldes J, Bosch J. Somatostatin and analogs in the portal hypertension. *Hepatology*. 2002; 35:1305-1312
46. Bosch J, Kravetz D, Rodes J: Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: Comparison with vasopressin. *Gastroenterology*. 1981; 80:518-525
47. Chandok N, Kamath PS, Blei A, et al. Randomised clinical trial: The safety and efficacy of long-acting octreotide in patients with portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:904-912
48. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2009; 137:119-128
49. Merkel C, Bolognesi M, Berzigotti A, et al. Clinical significance of worsening portal hypertension during long-term medical treatment in patients with cirrhosis

- who had been classified as early good-responders on haemodynamic criteria. *J Hepatol.* 2010; 52:45-53
50. Albillos A, Lledo J, Rossi I, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: Effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology.* 1995; 109:1257-1265
  51. Schneider A, Friedrich J, Klein C: Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology.* 1999; 29:334-339
  52. Schepke M, Werner E, Biecker E, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology.* 2001; 121:389-395
  53. Gonzalez-Abraldes J, Albillos A, Banares R, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2001; 121:382-388
  54. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2004; 39:1623-1630
  55. Bureau C, Garcia-Pagan J, Otal P, et al.: Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS. Results of a randomized study. *Gastroenterology.* 2004; 126:469-473
  56. Hourigan L, MacDonald G, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index. *Hepatology.* 1999; 29:1215-1219
  57. Reif S, et al. Portal hypertension and ascites. *Pediatric Gastrointestinal Disease.* 3rd ed. 2000; 233
  58. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-72.
  59. Friedman LS. Cirrhosis. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2007; 684
  60. Lima B, Martinelli A, Franca AV. Hepatopulmonary syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol.* 2004; 41: 250-258
  61. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-7
  62. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-128.
  63. Thomas D. Schiano, MD, Henry C. Bodenheimer, Jr. Complication of Chronic liver disease. *Diagnosis and Treatment In Gastroenterology* 2003; 639-663
  64. Agusti AGN, Roca J, Bosch J, Rodriguez - Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatology* 1990; 10: 251-257.
  65. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*, Ankara, MN Medikal ve Nobel Kitabevi, 2007
  66. Cardenas A, Gines P. Management of refractory ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ;3(12):187-191

67. Runyon BA, Squier SU, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.*1994; 21:792-796
68. Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in an experimental model of cirrhosis in rats. *J Hepatol.* 1997; 26:1372-1378
69. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complications of chronic liver disease. In:Friedman SL, McQuaid KR, Grenell JH. (eds),*Current diagnosis and treatment in gastroenterology*, 2nd edition, New York: McGraw Hill company. 2003; 639-663.
70. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, and other complication of liver disease. In :Sleisenger MH, Feldman M (eds) *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th ed.Philadelphia: Saunders company. 2006;1965-1989
71. Dooley J. Hepatic encephalopathy. Sherlock S, Dooley J (eds), *Disease of liver and biliary system*, London, Oxford Blackwell Scientific. 2002; 93-107
72. Pere Ginès, Mónica Guevara, Vicente Arroyo, Juan Rodés. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362:1819-1827
73. Bustamante J, Rimola A, Ventura P-J, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30:890-895
74. Spahr L, Vingerhoets F, Lazeyras F, et al. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 119: 774-781
75. Greg Fitz. Systemic complications of liver disease. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF.(eds) *Gasrointestinal and liver disease*, 6th ed Philadelphia: WB Saunders company.1998; 1334-1354
76. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology.*2002; 122:923-930
77. Moreau R, Lebrec D: Acute renal failure in patients with cirrhosis: Perspective in the age of MELD. *Hepatology.*2003; 37:233-243
78. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011; 140:488-496
79. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis.*2008; 28:81-95
80. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-176.
81. Munoz S. The hepatorenal syndrome. *Med Clin N Am.* 2008; 92:813-837
82. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology.* 2006; 44:1288-1295

83. Turban S, Tuluvath P, Atta M. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:4046-4055
84. Arguedas M, Abrams G, Krowka M, et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology*. 2003; 37:192-197
85. Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, et al. Hepatopulmonary syndrome: Favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology*. 2013; 57:2427-2435
86. Sulleman BM, Hunsicker LG, Katz DA, et al. OPTN policy regarding prioritization of patients with hepatopulmonary syndrome: Does it provide equitable organ allocation? *Am J Transpl*. 2008; 8:954-964
87. Budhiraja R, Hassoun P. Portopulmonary hypertension: A tale of two circulations. *Chest*. 2003; 123:562-576
88. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156
89. Alqahtani S, Fouad T, Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*. 2008; 28:59-69
90. Baik S, Fouad T, Lee S: Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 27:2-15
91. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: Reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005; 42:68-74
92. Liu H, Lee S. What happens to cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation? *Hepatology*. 2005; 42:1203-1205
93. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995; 345:163-69
94. Jorgensen B, Fischer E, Ingeberg S, et al. Decreased blood platelet volume and count in patients with liver diseases. *Scan J Gastroenterol* 1984; 19:492-5
95. Sherlock S. Dooley J, eds. Hepatic cirrhosis. *Disease of the Liver and Biliary System*. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365-80.
96. Ayyıldız MO. Yöremizde karaciğer sirozunda HBV, HCV ve HDV nin rolü. Dicle üniversitesi Tıp fakültesi, Tıpta uzmanlık tezi, 1994, Diyarbakır (Danışman; Prof.Dr.Fikri Canoruç)
97. Topdağı Ö. Erzurum ve çevresinde karaciğer sirozu hastalarında hastalığın etyolojisi ve komplikasyonlarının sıklığı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012, Erzurum (Danışman; Prof.Dr. Nihat Okçu)
98. Ünsal D. Karaciğer sirozunda azotemik ve nonazotemik hastalarda renal hemodinamik değişikliklerin doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta uzmanlık tezi, 2010, Zonguldak (Danışman; Doç.Dr.C.Zuhal ERDEM)
99. Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51:629-650
100. David C Wolf, MD, FACP, et al; Chief Editor: BS Anand. *Cirrhosis: Practice Essentials, Overview, Etiology*, Updated: Jan 08, 2017

101. Wilson SR, Withers CE. Diagnostic ultrasound. 3rd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2005
102. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berziogotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2006; 26:348-62
103. Kumar A, Sharma P, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient measurement: Time to learn! *Indian J Gastroenterol.* 2008; 27:74–80
104. Schepis F, Camma C, Niceforo D, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33:333-8
105. Nevens F, Bustami R, Scheys I, et al. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology* 1998; 27: 15-19
106. Zoli M, Marchesini G, Cordiani MR, et al. Echo-Doppler measurement of splanchnic blood flow in control and cirrhotic subjects. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 429-435
107. Zironi G, Gaiani S, Fenyves D, et al. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol* 1992; 16: 298-303
108. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868-880
109. Cherian JV, Deepak N, Ponnusamy RP, et al. Non-invasive predictors of esophageal varices. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 64-68
110. Sharma SK, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1909-1915
111. Berzigotti A, Gilibert R, Abraldes JG, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1159-1167
112. De Franchis R. Non-invasive (and minimally invasive) diagnosis of oesophageal varices. *J Hepatol* 2008; 49: 520- 527
113. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990; 99:1401–7
114. Taourel P, Blanc P, Dauzat M, et al. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology.* 1998; 28:932–6
115. Zoli M, Marchesini G, Cardiani MR, et al. Echo-Doppler measurement of splanchnic blood flow in control and cirrhotic subjects. *J Clin Ultrasound.* 1986; 14:429–35

116. R. Materne, L. Annet, S. Dechambre, et al., Dynamic computed tomography with low- and high-molecular-mass contrast agents to assess microvascular permeability modifications in a model of liver fibrosis, *Clin Sci (Lond)* 103(2). Aug 2002; 213–216
117. B.E. Van Beers, R. Materne, L. Annet, et al. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit, *Magn Reson Med* 49(4). Apr 2003; 692–699
118. L. Annet, R. Materne, E. Danse, J. Jamart, Y. Horsmans and B.E. Van Beers, Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension, *Radiology* 229(2), Nov 2003; 409–414
119. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, et al. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:2595–605
120. F. Schepis, C. Camma, D. Niceforo, et al., Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 33(2). Feb 2001; 333–338
121. A. Zaman, R. Hapke, K. Flora, et al. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease, *Am J Gastroenterol* 94(11). Nov 1999; 3292–3296
122. E. Giannini, F. Botta, P. Borro, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis, *Gut* 52(8). Aug 2003; 1200–1205
123. Mishra P, Desai N, Alexander J, et al. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: An Indian experience. *J Gastroenteroloji Hepatoloji* 2007; 8:1440-76
124. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Practice Guidelines Committee of the American Association for Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2086-102