

TC

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ'NE BAŞVURAN KARACİĞER SİROZLU
HASTALARIN ETİYOLOJİK, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ
VE LABORATUAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ZÜBEYİR ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. YAVUZ BEYAZIT

ÇANAKKALE/2022

TC

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ'NE BAŞVURAN KARACİĞER SİROZLU
HASTALARIN ETİYOLOJİK, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ
VE LABORATUAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZÜBEYİR ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. YAVUZ BEYAZIT

ÇANAKKALE/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıŐmaktan onur duyduğum ayrıca bilgileriyle bana yol gösteren, tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı aŐamasında katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT'a, uzmanlık eğitimim süresince, hekimlikte bilginin ve Őefkatli olmanın önemini gösteren tüm değerli hocalarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, koŐsuz sevgisi ve güvenleri ile yanımda olan, hayatım boyunca maddi ve manevi hiçbir destekten kaçınmayan ve bana her daim en iyi alıŐma Őartlarını sunan, babam Őkr ÇELİK'e, annem Halime ÇELİK'e, sevgili kardeŐlerim Zeynep ÇELİK ve Zehra ÇELİK'e

Eğitimim sürecinde yanımda olan tüm arkadaŐlarıma ve değerli meslektaŐım Dr. Gizem BAŐTÜRK'e sonsuz TeŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Zübeyir ÇELİK

ÖZET

Amaç: Karaciğer Sirozu; kronik inflamasyon süreci ile gelişen karaciğer hasarı sonucunda normal hepatosit sayısında azalma, diffüz fibrozis ve rejenerasyon nodüllerinin ortaya çıktığı ilerleyici, geri dönüşümsüz bir hastalıktır. Karaciğer sirozu, dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran karaciğer sirozu tanılı hastaların demografik, etyolojik, laboratuvar değerleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi veri kayıt sisteminden 1 Ocak 2013 ve 01 Ocak 2022 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi'ne ayaktan veya yatarak başvuran siroz tanısı ile tedavi gören hastaların ilk başvuru verileri alındı. Hastalar çalışmaya alındıktan sonra verileri retrospektif olarak taranıp, hastaların demografik verileri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları, siroz etyolojileri, siroz komplikasyonları, Child-Pugh Evresi ve MELD skoru, transplantasyon yapılıp yapılmadığı, çalışma sürecinde hastanın vefat edip etmediği kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya karaciğer siroz tanısı olan 199 hasta dâhil edildi. Bu hastalardan 76'sı (%38,2) kadın, 123'u (%61,8) erkek olup, yaş ortalaması 63.43 ± 10.73 idi. Hastaların karaciğer sirozunun etyolojisi değerlendirildiğinde; 50'sinde (%25) HBV, 6'sında (%3) HCV, 54'ünde (%27) alkol kullanımı, 3'ünde (%1,5) non-alkolik steatohepatit (NASH), 55'inde (%27,5) kriptojenik siroz, 7'sinde (%3,5) otoimmün hepatit, 20'sinde (%10) primer biliyer siroz, 1'inde (%0,5) splenik ven trombozu, 3'ünde (%1,5) Budd Chiari sendromunun karaciğer sirozuna neden olduğu tespit edildi. Komplikasyonlar açısından bakıldığında hastaların 86'sinde (%43,2) asit tespit edildi, 112'sinde (%56,3) özofagus varisi, 138'inde (69,3) splenomegali, 14'ünde (%7) hepatik ensefalopati, 37 (%18,6) hastada hepatorenal sendrom ve 8'inde (%4) spontan bakteriyel peritonit gözlemlendi. Child-Pugh skorlarına ve gruplarına göre

sınıflandırıldığında 114'ü (%57,3) grup A, 66'sı (%33,2) grup B ve 19'u (%9,5) grup C olarak değerlendirildi.

Sonuç: Hastanemizde karaciğer sirozlu hastalarda etyolojide en sık görülen 3 faktör kronik hepatit B, alkole bağlı siroz ve kriptojenik sirozdur. Yıllar geçtikçe viral hepatit için aşılama kampanyalarının artışı, anti-viral tedavilerin yaygınlaşması sayesinde viral hepatite bağlı siroz hastalarının sayısı azalmaktadır. Bununla birlikte kronik alkol kullanımındaki artış nedeniyle karaciğer siroz etyolojisi için alkol önemli bir risk faktörü olarak daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Etiyoloji, Demografik faktörler, MELD skoru

ABSTRACT

Aim: Liver Cirrhosis; It is a progressive, irreversible disease in which a decrease in the number of normal hepatocytes, diffuse fibrosis and regeneration nodules occur as a result of liver damage developed by chronic inflammation process. Liver cirrhosis is one of the important causes of morbidity and mortality in our country as well as in the world. In this study, it was aimed to evaluate patients with liver cirrhosis who applied to Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital in terms of demographic, etiological and laboratory values.

Metod: The first application data of the patients who were treated with the diagnosis of cirrhosis, who applied to Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital between January 1 2013 and January 01 2022, were obtained from the data recording system of Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital. After the patients were included in the study, their data were scanned retrospectively; demographic data, family history, laboratory findings, cirrhosis etiologies, cirrhosis complications, Child-Pugh Stage and MELD score, whether transplantation was performed and whether the patient died during the study were recorded.

Result: A total of 199 patients with a diagnosis of liver cirrhosis were included in the study. Of these patients; 76 (38,2%) were female and 123 (61,8%) were male, with a mean age of 63.43 ± 10.73 years. When the etiology of liver cirrhosis of the patients was evaluated; HBV in 50 (25%), HCV in 6 (3%), alcohol use in 54 (27%), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in 3 (1,5%), 55 (%) 27,5% cryptogenic cirrhosis, 7 (3,5%) autoimmune hepatitis, 20 (10%) primary biliary cirrhosis, 1 (0,5%) splenic vein thrombosis, 3 (1,5%) Budd Chiari syndrome was found to cause cirrhosis of the liver. In terms of complications, ascites was detected in 86 (43,2%) of the patients, esophageal varices in 112 (56,3%), splenomegaly in 138 (69,3%), hepatic encephalopathy in 14 (7%), 37 Hepatorenal syndrome was observed in 18,6% patients and spontaneous bacterial peritonitis was observed in 8 (4%) patients. When classified according

to Child-Pugh scores and groups, 114 (57,3%) were group A, 66 (33,2%) were group B, and 19 (9,5%) were group C.

Conclusion: The three most common etiology factors in patients with liver cirrhosis in our hospital are chronic hepatitis B, alcoholic cirrhosis and cryptogenic cirrhosis. Over the years, the number of patients with cirrhosis due to viral hepatitis is decreasing, thanks to the increase in vaccination campaigns for viral hepatitis and the spread of anti-viral treatments. However, due to the increase in chronic alcohol use, alcohol appears more frequently as an important risk factor for the etiology of liver cirrhosis.

Keywords: Cirrhosis, Etiology, Demographic factors, MELD score.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Karaciğer Yapısı, Fonksiyonları ve Tanımı.....	3
2.2 Karaciğer Sirozu Epidemiyolojisi	4
2.3 Karaciğer Sirozu Sınıflaması	4
2.3.1 Morfolojik Sınıflandırma.....	4
2.3.2 Klinik Evre Sınıflandırma	5
2.3.3. Fonksiyonel Sınıflandırma.....	6
2.3.4 Etyolojik Sınıflandırma.....	6
2.4 Karaciğer Sirozu Risk Faktörleri.....	7
2.5 Karaciğer Sirozu Patofizyolojisi	8
2.6 Karaciğer Sirozunda Semptomlar ve Klinik Bulgular	9
2.6.1 Karaciğer Sirozunda Bulgular.....	9
2.6.2 Karaciğer Sirozunda Semptomlar	11
2.7 Karaciğer Sirozunda Tanı.....	12
2.7.1 Karaciğer Sirozunda Laboratuvar Parametreleri	13
2.7.2 Abdominal Ultrasonografi	14
2.7.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	14
2.7.4 Manyetik Rezonans (MR).....	15
2.7.5 Karaciğer Biyopsisi.....	15
2.8 Karaciğer Sirozunda Prognoz ve Sınıflandırmalar	16
2.8.1 Modifiye Child- Pugh sınıflaması	16
2.8.2 Model for End-stage Liver Disease (MELD) Skoruması	17
2.9 Karaciğer Sirozunda görülen Komplikasyonlar.....	18
2.9.1 Portal Hipertansiyon (PHT)	18
2.9.1.1 Portal hipertansiyonun Sınıflandırılması ve Etyolojisi	19

2.9.2 Özofagus Varisleri ve Kanamaları	19
2.9.2.1 Özofagus Varisi Kanaması Tedavisi.....	20
2.9.2.2 Özofagus Varis Kanamasında Kullanılan Farmakolojik Tedavi Ajanları	20
2.9.3 Koagülopati	21
2.9.4 Asit	21
2.9.4.1 Asit etyolojisi	22
2.9.4.2 Serum- asit Albümin Gradyentine (SAAG) Göre Asit Sınıflaması.....	22
2.9.4.3 Asit Tedavisi	22
2.9.5. Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP).....	23
2.9.6 Hepatopulmoner Sendrom (HPS)	23
2.9.7 Hepatik Ensefalopati (HES).....	24
2.9.8 Hepatorenal Sendrom (HRS)	25
2.9.9 Hepatosellüler Karsinom (HCC)	27
2.10 Karaciğer Sirozu Tedavisi	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1 Materyal Metod	29
3.2 İstatistiksel değerlendirme:.....	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR LİSTESİ

- HBV: Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HDV: Hepatit D Virüsü
TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
ALP: Alkalen Fosfataz
GGT: Gama glutamil Trasferaz
PTZ: Protrombin Zamanı
ANA: Antinükler Antikor
AMA: Antimitokondriyal Antikor
ASMA: Anti Düz Kas Antikoru
LKM: Liver/Kidney Mikrozom Antikoru
PBS: Primer Biliyer Siroz
PSK: Primer Sklerozan Kolanjit
HRS: Hepatorenal Sendrom
HPS: Hepato-pulmoner sendrom
PPHT: Portopulmoner hipertansiyon
HES: Hepatik ensefalopati
BCS: Budd-Chiari Sendromu
AFP: Alfa Fetoprotein
HCC: Hepatosellüler Karsinom
ÇOMÜ: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

SAAG: Serum-Asit Albümin Gradiyenti

HVPG: Hepatik venöz basınç gradienti

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NASH: Non Alkolik Steatohepatit

PHT: Portal Hipertansiyon

MELD: Model For End-Stage Liver Disease

TİPS: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Karaciğer Sirozu Etyolojik Sınıflandıma.....	7
Tablo 2.2: Modifiye Child- Pugh sınıflaması.....	17
Tablo 2.3: Portal hipertansiyonun Etyolojije göre sınıflandırılması	19
Tablo 2.4: Özofagus Varislerinin Endoskopik Sınıflandırılması.....	20
Tablo 2.5: Hepatik Ensefalopatinin ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler	25
Tablo 2.6: Yeni Hepatorenal sendrom tanı kriterleri.....	26
Tablo 4.1: Siroz Tanısı Olan Hastaların Demografik incelenmesi.....	31
Tablo 4.2: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda İlk Başvuru Anındaki Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	32
Tablo 4.3: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Etyoloji ve Cinsiyet Dağılımı.....	33
Tablo 4.4: Siroz Tanısı Olan Hastalarda Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı.....	34
Tablo 4.5: Siroz Tanısı Olan Hastalarda Etyolojije Göre Yaş Dağılımı.....	34
Tablo 4.6: Siroz Tanılı Hastalarda Komplikasyonlar ve Cinsiyet Dağılımı...	36
Tablo 4.7: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyon ve Yaş Ortalaması Dağılımları.....	36
Tablo 4.8: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Mortalite Sıklığı.....	37
Tablo 4.9: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Nakil Sıklığı.....	37
Tablo 4.10: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda HCC Sıklığı.....	37
Tablo 4.11: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda İlk Başvuru Anındaki Laboratuar Değerleri.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Etyoloji Dağılımı.....	33
Şekil 4.2: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyon Dağılımı.....	35
Şekil 4.3: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyonlar ve Cinsiyet Dağılımı.....	35
Şekil 4.4: Karaciğer Sirozlu Hastalarda Child Grubunun Etyolojiye Göre Dağılımı.....	39
Şekil 4.5: Karaciğer Sirozlu Hastalarda Nakil, Exitus Dağılımı	40
Şekil 4.6: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda MELD skoru Dağılımı.....	40

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer Sirozu; kronik inflamasyon süreci ile gelişen karaciğer hasarı sonucunda normal hepatosit sayısında azalma, diffüz fibrozis ve rejenerasyon nodüllerinin ortaya çıktığı ilerleyici, geri dönüşümsüz bir hastalıktır (1,2). Karaciğer sirozun klinik semptom ve bulguları ise hepatik hücre disfonksiyonu, portosistemik şantlar ve portal hipertansiyondan kaynaklanır.

Karaciğer Sirozu; dünyada en yaygın ölüm nedenlerinden ilk 10 ila 15' i arasında gösterilmektedir. İlerleyen yaşlarla birlikte bu oran daha da yükselmektedir. Karaciğer kanserinin en nedeni karaciğer sirozudur. Karaciğer kanseri ile birlikte hesaplandığında tüm ölümlerin %3-4 arasındaki kısmının karaciğer sirozu nedeni olduğu gösterilmiştir (3,4).

Türkiye istatistik kurumunun (TÜİK) 2017 verilerine bakıldığında Türkiye'de tüm ölümler içerisinde kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm oranı %0,5-1 arasında bildirilmiştir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan bölgelerde ise karaciğer sirozunun en sık etyolojisi kronik viral hepatitlerdir (5,6). Kronik Hepatit B, C ve Deltaya bağlı karaciğer sirozu, ülkemizde görülme sıklığı %50-55 arasında olup bunu alkol %15-20, kriptojenik %15-20 ve diğer nedenler %9-10 olarak takip etmektedir (7,8).

Karaciğer sirozunda beklenen komplikasyonlar; asit ve spontan asit enfeksiyonları, portal hipertansiyon (özofagus varis kanamaları), karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinom, hipersplenizm, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, hematolojik bozukluklar, enfeksiyonlar, gastrointestinal komplikasyonlar, endokrin bozukluklardır (9,10). Karaciğer siroz tanılı hastalarda kötü prognoza sahip hastaların belirlenmesi ve takip amaçlı klinik ve laboratuvar testlerini içeren pek çok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılan skorlama sistemleri modifiye Child-Pugh sınıflaması ve MELD skorlamasıdır.

Sirozda tedavinin ana hedefleri, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak veya geri çevirmek, komplikasyonların oluşmasını önlemek ve tedavi etmek, karaciğer transplantasyonu için uygunluğu ve zamanlamasını saptamaktır. Karaciğer Siroz'unun en etkin tedavi yöntemi ise karaciğer transplantasyonudur.

Bu çalışmamızda ÇOMÜ Hastanesi'ne başvuran karaciğer sirozu tanılı hastaların demografik, etyolojik, laboratuvar değerleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğer Yapısı, Fonksiyonları ve Tanımı

Karaciğer yaklaşık 1,2-1,6 kg ağırlığında, vücudun ağırlığının %2 sine eşit olan en büyük solid organıdır. Karaciğer 2 lob ve 8 segmentten oluşmaktadır. Ligamentum falciforme ile morfolojik olarak sağ ve sol loba ayrılmaktadır (11). Karaciğer iki kan akımı olan tek solid organdır ve karaciğer enfarktleri bu yüzden nadir olarak görülmektedir. Karaciğer kan akımının yaklaşık %70-75'ini portal ven, yaklaşık %25-30'unu hepatik arter sağlamaktadır. Karaciğerin venöz drenajı ise hepatik venler aracılığıyla gerçekleşmektedir (12). Karaciğerin ana hücreleri hepatositlerdir. Diğer hücre tipleri kupffer hücreleri, stellat (ito hücreleri) hücreleri, endotelial hücreler ve kan damarları, safra kanalı hücreleri ve destekleyici yapılardır.

Karaciğerin vücudun hemostazının korunması ve salgı fonksiyonu ile ilgili birçok görevi bulunmaktadır. Serum proteinlerinin (albümin, taşıyıcı proteinler, koagülasyon faktörleri, bazı hormonal ve büyüme faktörleri) sentezi, safra asitlerinin sentezi ve safrayla kolesterol sekresyonu, glukoneogenez ve glikojenoliz aracılığıyla ile glikoz üretimi, vitamin A, D, B12 ve folatın depolanmasında, amonyak ve ilaçların detoksifikasyonu, hasarlanmış hücrelerin, bakterilerin, antijenlerin portal sistemden uzaklaştırılması ve fagositozu gibi birçok görevi bulunmaktadır. Karaciğer hastalıkları sentez, detoksifikasyon, ekskresyon gibi hepatoselüler fonksiyonların kaybı ile ortaya çıkmaktadır ve bu fonksiyonların kaybı karaciğer hastalıklarının klinik yansımasıdır.

Karaciğer Sirozu; kronik inflamasyon süreci ile gelişen karaciğer hasarı sonucunda normal hepatosit sayısında azalma, diffüz fibrozis ve rejenerasyon nodüllerinin ortaya çıktığı ilerleyici, geri dönüşümsüz bir hastalıktır (1,2). Siroz terimi; ilk kez 1826 yılında, Fransız Doktor Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826) tarafından, eski Yunan dilinde kavrulmuş, esmer anlamına gelen "kirrhos" kelimesinden alınmıştır ve karaciğer otopsilerinde gözlenen bal mumu/portakal kabuğu görünümünü tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (13).

2.2 Karaciğer Sirozu Epidemiyolojisi

Karaciğer Sirozu; dünyada en yaygın ölüm nedenlerinden ilk 10 ila 15' i arasında gösterilmektedir. İlerleyen yaşlarla birlikte bu oran daha da yükselmektedir. Karaciğer kanserinin en sık nedeni karaciğer sirozudur. Karaciğer kanseri ile birlikte hesaplandığında tüm ölümlerin %3-4 arasındaki kısmının karaciğer sirozu nedeni olduğu gösterilmiştir. Hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de Avrupa'da karaciğer nakli için ana endikasyonu oluşturmaktadır (3,4).

Türkiye istatistik kurumunun (TÜİK) 2017 verilerine bakıldığında Türkiye'de tüm ölümler içerisinde kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm oranı %0,5-1 arasında bildirilmiştir.

2.3 Karaciğer Sirozu Sınıflaması

Karaciğer Sirozu; 4 farklı şekilde sınıflandırılabilir. Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırmalar Klinik Evrelendirme ve Etyolojiye göre yapılan sınıflamalardır (14).

- Morfolojik
- Klinik Evre
- Fonksiyonel
- Etyolojik

2.3.1 Morfolojik Sınıflandırma

Karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre mikronodüler, makronodüler ve mikst olmak üzere üç gruba ayrılır.

Mikronodüler Karaciğer Sirozu:

Büyüklüğü 3 mm'ye kadar çoğunluğu eşit boyutlarda olan nodüller ile seyretmektedir. Alkolik siroz, hemokromatozis ve malnutrisyon bu grupta yer almaktadır (15).

Makronodüler Karaciğer Sirozu:

Büyüklüğü 3 mm'nin üzerinde, çeşitli boyutlarda olan nodüllerle seyretmektedir. Posthepatik siroz, wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği ve otoimmün hepatit bu grupta yer almaktadır (15).

Mikst nodüler Karaciğer Sirozu:

Her iki grubun özelliklerinin beraberinde taşıyan gruptur. Karaciğer sirozlu hastaların büyük çoğunluğu bu grupta yer almaktadır.

2.3.2 Klinik Evre Sınıflandırması

Kompanze ve dekompanze karaciğer sirozu olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Kompanze Karaciğer Sirozu:

Asemptomatik vakalar olarak da görülebilmektedir. İlave olarak yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, spider anjiomlarla giden tabloya Kompanze karaciğer sirozu olarak adlandırılmaktadır (16). Portal hipertansiyonun progrese olmadığı ve dekompanze sirozda tanımlanan bulguların olmadığı hepatosit hasarı ile giden dönemi tanımlamaktadır.

Dekompanze Karaciğer Sirozu:

Kompanze karaciğer sirozuna ek olarak sarılık, hepatik ensefalopati, özofagus varis kanaması, asit gibi karaciğer sirozunun komplikasyonlarıyla birlikte seyreden tablo dekompanze karaciğer sirozu olarak sınıflandırılmaktadır (16). Bu komplikasyonlardan biri ya da birkaçının bir arada olması ile tanı koyulur. Prognozu kompanze karaciğer sirozuna göre kötüdür. Dekompansasyon bulguları ve hastanın Child-Pugh skoru arttıkça ortalama sağ kalım süresi azalır.

2.3.3 Fonksiyonel Sınıflandırma:

Aktif ve inaktif karaciğer sirozu olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kanda ölçülen aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) ve bilirubin düzeylerinin değerlendirilmesi esas alan bir sınıflamadır.

Aktif Karaciğer Sirozu; Kanda ölçülen aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) ve bilirubin düzeylerinin yüksek seyrettiği tablodur. Daha çok hastalığın ilerleyen döneminde görülmektedir. İnaktif Karaciğer Sirozu ise; Kanda ölçülen aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) ve bilirubin düzeylerinin normal olarak seyrettiği tablodur. Asemptomatik vakalar ve dekompanse olmayan vakalar daha sıklıkla bu grupta yer almaktadır.

2.3.4 Karaciğer Sirozu Etyolojik Sınıflandırılması

Karaciğer sirozunun etyolojik dağılımı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bulunulan bölgedeki viral enfeksiyonların sıklığı veya alkol tüketim miktarındaki değişim bu farklılığa yol açmaktadır. Tüm Dünyada en sık ilk 2 neden alkol tüketimi ve kronik viral hepatitlerdir (3,4). Kuzey Avrupa ve ABD de en sık neden alkol olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun nedeni, alkol tüketim miktarının ve sıklığının sosyo-ekonomik olarak gelişmiş bölgelerde daha az gelişmiş bölgelere göre daha fazla olmasıdır.

Ülkemiz gibi gelişmekte olan bölgelerde ise karaciğer sirozunun en sık etyolojisi kronik viral hepatitlerdir. Kronik Hepatit B, C ve Deltaya bağlı karaciğer sirozu, ülkemizde görülme sıklığı %50-55 arasında olup bunu alkol %15-20, kriptojenik %15-20 ve diğer nedenler %9-10 olarak takip etmektedir (18). Karaciğer sirozunun diğer nedenleri ise metabolik hastalıklar (Hemokromatozis, Kistik fibrozis, Wilson hastalığı, glikojen depo hastalıkları), otoimmün hepatitler, NASH, biliyer sistem hastalıkları, primer biliyer kolanjit (PBK), ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon, primer sklerozan kolanjit (PSK), ilaç ve toksinler, otoimmün hastalıklar, veno-okluziv hastalık, sarkoidoz, sifiliz, kalp yetersizliği, kriptojenik siroz gibi faktörlerdir (19,20). Tablo 2.1 de karaciğer sirozu etyolojik sınıflandırması gösterilmektedir.

Tablo 2.1: Karaciğer Sirozu Etyolojik Sınıflandırma

Kronik hepatitlere bağlı Karaciğer Sirozu	Viral hepatitler (HBV, HCV, HDV) Otoimmün hepatitler (Tip 1,2 ve 3)
Alkole Bağlı Karaciğer Sirozu	
Metabolik hastalıklara Bağlı Karaciğer Sirozu	Wilson Hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği, Kistik fibrozis, Hemokromatozis, Lipid metabolizması bozuklukları, Porfiriya, Çöliak hastalığı, Glikojen depo hastalıkları
Kardiyak nedenlere bağlı Karaciğer Sirozu	Konjestif kalp yetmezliği, Triküspit yetmezlik, Konstrüktif perikardit
Biliyer hastalıklara bağlı Karaciğer Sirozu	Primer biliyer siroz, Primer sklerozan kolanjit, Sekonder biliyer siroz
Non-alkolik steatohepatit (NASH)'e bağlı Karaciğer Sirozu	
İlaçlara ve Toksinlere bağlı Karaciğer Sirozu	Metildopa, Nitrofurantoin, İzoniazid, Dantrolen, Metokreksat, Arsenik, Vinil klorür
Venöz çıkış obstrüksiyonuna bağlı Karaciğer Sirozu	Veno-okluziv hastalık, Budd-Chiari Sendromu (BCS)
Kriptojenik Karaciğer Sirozu	

2.4 Karaciğer Sirozu Risk Faktörleri

Alkol tüketimi ayrıca alkol tüketimin sıklığı, HBV, HCV ve Delta virüsüne karşı maruziyet (aile öyküsü, intravenöz ilaç kullanımı, kan transfüzyonu öyküsü, endemik bölgelerde bulunmak), kronik karaciğer hastalığı ya da otoimmün hepatit açısından aile öyküsü bulunması, obezite ve sigara kullanımı olarak gösterilmektedir (17).

2.5 Karaciğer Sirozu Patofizyolojisi

Karaciğer parankimal hücrelerine hepatosit denmektedir. Hepatositler, sinüzoidal endotel hücreleri, hepatik stellat hücreler ve Kupffer hücreleri gibi hücreler olmak üzere birçok karaciğer sirozunun patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Hepatik stellat hücreler karaciğer sinüzoid endotel duvarının yapısını oluşturan hücrelerin arasında bulunmaktadır ve bu hücrelerin görevi A vitamini depolamaktır. Hepatositler ve hepatik stellat hücreler; hepatoksik ajanların zararlı etkilerine açıktır. Bu hepatotoksik ajanlar; alkol, hepatit virüsleri, safra asitleri, çeşitli ilaçlar, toksinler gibi daha birçok ajandan oluşmaktadır (21). Bu hücreler enflamatuar sitokinlere ve hepatoksik ajanlara maruziyete uğradıklarında aktive olurlar, miyofibroblastlara dönüşürler ve fibrozis ile sonuçlanan kollajen biriktirmeye başlarlar. Başlangıçta etkene bağlı olarak hepatosellüler hasar meydana gelmektedir. Uyarana göre, hasar daha hızlı veya daha yavaş olabilmektedir. Alkol ve viral hepatitlerde fibrozis daha erken zarar verebilmektedir. Fibrozis, karaciğer dokusunun normal iyileşme yanıtıdır. Bu hasarlanma ve iyileşme süreci eğer kronikleşir ise anormal bir fibrozis cevabı alınır. Karaciğer sirozu ise vaskülaritenin bozulması ile eş zamanlı ilerleyen karaciğer fibrozisinin son basamağıdır. Hepatosellüler hasara inflammatuar süreç eklenmesiyle hepatositlerde nekroz meydana gelir (22). Nekroz kompensatuar yolakları tetikler ve hepatositlerin rejenerasyonu artırılır. Siroz geliştiğinde, hepatik parankimde hepatosellüler rejeneratif nodül ve fibröz septalar meydana gelir (23).

Hepatositlerde fibrozis gelişimi etyolojik sebeplere göre farklılık gösterebilir. Kronik inflamasyon sonucu karaciğer hasarının daha fazla olarak görüldüğü alkol ve viral hepatitlerde, fibrozis daha fazla ortaya çıkmaktadır. Perisantral fibrozis alkole bağlı hepatitin ayırt edici özelliğidir. Panlobüler fibrozis sirozun erken bir göstergesidir (24). Karaciğer sirozunda görülen lezyonlar yaygın, heterojen ve asimetrik olarak ortaya çıkmaktadır. Karaciğer boyutunda büyüme ve ağırlık artışı karaciğer sirozunun erken döneminde iltihabi eksuda birikimi, ödem ve yağlanma artışı ile görülebilmektedir. Karaciğerde ağırlığında ve boyutlarındaki küçülme ise geç dönemde fibroz doku birikiminin artması sonucu ile karaciğerin boyutlarındaki azalma sonucu ile

görülebilmektedir. Karaciğer sirozun en önemli sonuçları hepatosit disfonksiyonu, portal hipertansiyon ve ilerleyen dönemde hepatosellüler karsinom (HCC) gelişmesidir (25).

2.6 Karaciğer Sirozunda Klinik Bulgular

Karaciğer sirozu, her dekatta görülebilen bir hastalıktır. Sıklıkla sessiz ve sinsi bir hastalıktır. Dekompansasyon süreci meydana gelene kadar bulgu vermeden seyretmektedir (26). Hastaların yarıya yakını dekompanasyon geliştiğinden asit ve sarılık ile hekime başvurmaktadır. Diğer yarısı ise rastlantısal karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, ödem, diş eti ve burun kanaması ile başvurabilir (26).

Karaciğer sirozunun klinik bulguları hepatosellüler yetmezlik veya portal hipertansiyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hepatosellüler yetmezlik sonucunda meydana gelen durumlar; hematolojik bozukluklar (anemi, trombositopeni), kanama diatezi (burun kanaması, diş eti kanaması), hormonal bozukluklar (hipoglisemi, diyabet, genital organlarda atrofi), deri değişiklikleri (spider anjiom, palmar eritem), sarılık, protein metabolizma bozuklukları (ödem, adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi ve asit)'dir (27). Portal hipertansiyon sonucunda meydana gelen durumlar; ödem, özofagus varis kanamaları, dispne, siyanoz, asit, splenomegalidir.

2.6.1 Karaciğer Sirozunda Bulgular:

Bulgular hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Palmar eritem:

Avuç içi tenar ve hipotenar bölgelerinde, dorsal bölgeye kadar ilerleyen kızarıklık görülmektedir. El iç yüz orta bölgesi çoğunlukla normaldir. Östrojen hormonunun metabolizmasındaki farklılaşma ile ortaya çıkmaktadır.

Spider anjiom:

Büyükükleri 1 mm ve 10 mm arasında değişmektedir. Orta bölgelerine basmakla solarlar. Patogenezi net değildir. Seks hormonu metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olduğu düşünölmektedir.

Dupuytren kontraktürü:

Parmaklarda flexion deformitesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Alkole bağlı sirozlarda daha sık olarak görölmektedir.

Beyaz Tırnak:

Pembe rengin yerini beyaz renk almıştır.

Parotis büyümesi:

Parotis bezinde ağrı ve hassasiyet görölmez. Genellikle sessiz seyreder. Alkolic sirozlu hastalarda daha sık göröldüğü değerlendirilmektedir.

Çomak parmak:

Sık görölen bir bulgudur. Etyolojisinde özellikle hipoksi bulunmaktadır. Hipoksik ve pulmoner hipertansiyonlu olgularda daha çok ortaya çıkmaktadır.

Kas kaybı:

Aminoasit metabolizmasındaki bozukluk ve malnutrisyonla ilişkilidir. Özellikle extremiterde belirgindir.

Jinekomasti:

Hassasiyet ile birliktelik gösterebilir. Artan Androstenedion üretimine bağlıdır ve artan androstenedionun östrodirole çevrilmesi sonucu oluşur.

Testiküler atrofi:

Hemakromatozisli olgularda sık olarak görölmektedir.

Peptik ülser:

Karaciğer sirozlu olguların %10-15'i arasında birliktelik göstermektedir.

Fetor hepaticus:

Karaciğer sirozlu hastalarda nefeste oluşan hafif şekerimsi, çürük elma kokusunun gelişmesiyle karakterizedir. Kötü prognoz göstergesidir.

Asit:

Dekompanze sirozun en önemli göstergelerinden biridir. Hipoalbuminemi ve portal hipertansiyona bağlı olarak ortaya çıkar. Peritoneal kavitede sıvı birikimidir.

Spontan kanamalar:

Spontan burun ve diş eti kanaması olarak karşımıza çıkabilir. Koagülasyon kaskatındaki faktörlerin azalması ile ortaya çıkmaktadır (32).

Flapping tremor:

Hepatik ensefalopatisi olan hastalarda görülmektedir.

Kayser Fleischer halkası:

Wilson hastalığındaki iristeki bakır birikimine bağlı olarak görülmektedir.

2.6.2 Karaciğer Sirozunda Semptomlar

Halsizlik: Uzun sürelidir olan ve sık görülen bir semptomdur. Tanı koydurucu değildir (28).

Kas krampaları: En sık alt ekstremitelerde, istirahat halinde, eforsuz, gece daha fazla olarak görülmektedir. Çoğunlukla asimmetrik tarzdadır (29).

Kilo kaybı veya kilo artışı: Karaciğer sirozlu hastalarda kilo kaybı genellikle iştahta azalma ve buna bağlı olarakta oral alımda azalma ile meydana gelir. Hastalığın ilerleyen süreçlerinde kas ve adipoz doku katabolizmasının

artmasıyla hastalardaki kilo kaybı artarak devam etmektedir. Karaciğer sirozlu hastalardaki kilo artışı ise biriken ödeme bağılı gelişmektedir.

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Sarılık olan hastalarda daha belirgin olarak görülmektedir.

Bulantı ve kusma: Bulantı daha sık görülmektedir.

Kaşıntı: Kolestaza bağılı karaciğer sirozlu olgularda daha sık görülmektedir. Kaşıntının nedeninin safra yolu ile atılamayan safra metabolitlerinin dokularda birikmesiyle oluştuğu düşünülmektedir.

Ateş: Alkolik sirozda %40-50 oranında görülebilir. Çoğunlukla sekonder enfeksiyonlarla beraberlik gösterir (30).

Sarılık: Geç dönemde dekompanze siroz geliştiğinde görülür. Kötü prognoz göstergesidir.

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Karaciğer sirozu gelişen olgularda androjenik steroidlerin deride, kas, kemik ve adipoz dokuda östrojene dönüşümü artmıştır (31).

Dispne ve takipne: Kistik fibrozis ve alfa-1 antitripsin eksikliğı olan karaciğer sirozlu hastalarda sıklıkla görülmektedir. Dekompanze sirozlu hastalarda asit ve plevral efüzyonlu hastalarada da görülebilir.

2.7 Karaciğer Sirozunda Tanı

Karaciğer sirozunda tanıya yönlendiren spesifik bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Karaciğer sirozunun kompanze ya da dekompanze olmasında, evresine ve etyolojisine göre parametreler değışkenlik göstermektedir. Karaciğer biyopsisi karaciğer sirozunda kesin tanı yöntemidir. İnvaziv olması, örnekleme hataları nedeniyle tanıda sınırlı şekilde kullanılmaktadır.

2.7.1 Karaciğer Sirozunda Laboratuvar Parametreleri

Aminotansferazlardan aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) çoğunlukla orta düzeyde yükseklik meydana gelmektedir. Normal olması ise tanıyı ekarte ettirmez. Alkole bağlı karaciğer sirozunda AST/ALT oranı 1'den azdır (33). Alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri çoğunlukla hafif yüksek olarak karşımıza çıkmaktadır. Gamma glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği ile birliktelik göstermektedir. Kolestaza bağlı olarak gelişen karaciğer sirozlu hastalarda daha sık olarak görülmektedir (34). Karaciğer sirozundaki önemli biyokimyasal parametrelerden biri de albümindir. Karaciğerin sentez fonksiyonunu göstermektedir. Hepatositlerdeki sentez bozukluğu arttıkça albümin düzeyi de azalır. Karaciğer dışı hücrelerde globülin sentezi artar ve albümin /globülin oranı tesine döner. Protein elektroforezinde poliklonal gamopati ortaya çıkar. Karaciğer sirozu için serum protein elektroforezindeki bu görüntü önemlidir. Hipoalbuminemi sadece karaciğer hastalıklarına özgü bir laboratuvar parametresi değildir. Birçok kronik hastalıkla birliktelik göstermektedir (34). Bilurubin düzeyleri karaciğer sirozunun evresi ilerledikçe ve dekompanse oldukça yükselme eğilimi göstermektedir. Hastalığın başlangıcında bu düzeyler normal olarak saptanabilir (35). Protrombin zamanı (PTZ) karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren bir diğer parametredir. Hepatositlerdeki azalan sentez kabiliyeti sonrasında PTZ uzar. Bu yüzden karaciğer hasarı ile PTZ'daki uzama kolerasyon göstermektedir. K vitamini verildikten sonra PTZ'nin normale dönmemesi, hepatositlerdeki hasarın şiddetli olduğunu yansıtır. Hiponatremi, karaciğer sirozunun dekompanze olmasıyla ve asit gelişmesiyle daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın başlangıcında düzeyleri normal olabilir. Trombositopeni, hematolojik olarak en sık gözlemlenen laboratuvar bulgusudur. Splenomegali ve portal hipertansiyondan kaynaklandığı bilinmektedir (36). Anemi, lökopeni, nötropeni de saptanabilmektedir.

Etyolojiye bağlı olarak bazı parametreler de serumdan bakılmaktadır. Alfa-1 antitripsin eksikliği olan hastalarda düşük serum alfa-1 antitripsin düzeyi görülmektedir. Kronik Hepatit B olan karaciğer sirozlu hastalarda HbsAg ve HbeAg pozitifliği görülmekle birlikte, HBV DNA düzeyine bakılması gerekmektedir. Kronik Hepatit C olan karaciğer sirozlu hastalarda Anti-HCV

pozitifliği görülmekle birlikte, HCV RNA düzeyine bakılması gerekmektedir. Otoimmün hepatitte Anti nükleer antikor (ANA)/Anti düz kas antikor (ASMA) veya Liver/Kidney Mikrozom Antikoru (LKM) pozitifliği görülmektedir (37). Primer Biliyer Siroz ve Primer Biliyer Kolanjit'te Anti mitokondriyal antikor (AMA) ve ANA pozitifliği görülmektedir. Wilson hastalığına bağlı karaciğer sirozlu hastalarda serum seruloplazmin düzeyi düşük olarak saptanmaktadır.

2.7.2 Abdominal Ultrasonografi (USG)

Yaygın olarak kullanılan ve siroz tanısında ilk kullanılması gereken görüntüleme yöntemidir. Ucuz ve non-invazif tetkik olması nedeniyle daha kolay ulaşılabilmektedir. Ancak yapan kişiye bağlı olması ve bulguların kişiye bağlı olarak değerlendirilmesi kısıtlayıcı yönüdür. Abdominal ultrasonografide (USG) karaciğerin boyutları, kenarların düzgün sınırlı olup olmadığı, parankim yapısı, kollateral damarların varlığı, alak büyüklüğü ve asit gibi siroza bağlı komplikasyonlar değerlendirilmektedir (38). Karaciğer sirozlu olgularda; karaciğer boyutları normalden daha küçük veya atrofik görünümde, parankim yapısı heterojen, granüler görünümde ve düzensizdir. Ayrıca karaciğer sol lobunda büyüme ve kaudat lobda hipertrofi görülebilir (39). Elastografi özelliği olan USG cihazları karaciğerdeki fibrozis düzeyini, doku sertliğini verebilir ancak veriler sınırlı ve kişiye bağlı olarak yorum önem kazanmaktadır. Dopler USG'de ise portal ven, splenik ven ve hepatic vende düzensizlikler saptanabilir.

2.7.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Rutin olarak yapılmamaktadır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) siroz varlığını gösterir fakat tanı koydurmaz. Manyetik Rezonans (MR)' a göre daha kolay ulaşılabılır bir yöntemdir ancak parankimal çözünürlük MR'dan daha düşüktür. Sirozun erken evresinde karaciğer tomografide normal gözükebilmektedir. Optimum bir BT incelemesi için çok kesitli BT cihazı ile bifazik veya trifazik olarak görüntüleme yapılmalıdır. Sirozun progresyonu ile ortaya çıkan karaciğer parankiminde heterojenite, yüzeyinde nodülerite ve kaudat lobda hipertrofi izlenebilmektedir. Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjitte periportal lenfadenopatiler, karaciğerde lobulasyon, kaudat lob hipertrofisine bağlı

psödotümör görünümünü izlenebilir. Mezenterik ödem, portal hipertansif gastropatiye bağlı mide duvarında ödem BT ile satanabilmektedir. Ayrıca portal ven açıklığını değerlendirmek için de kullanılabilir. Dinamik bilgisayarlı tomografi ise, karaciğerde sirozlu olgularda reaktif nodüllerin hepatoselüler karsinomdan ayırımında önemli bir yeri olduğu gösterilmektedir.

2.7.4 Manyetik Rezonans (MR)

Karaciğer sirozundaki başarısı USG ve BT'ye göre sınırlıdır. Karaciğer sirozu tanı doğruluğu açısından görüntüleme yöntemleri karşılaştırıldığında; BT %71,9, MR %67,9, USG %66 'dır (40). Karaciğer sirozunda displastik nodüllerden erken HCC gelişimini en iyi gösteren tetkik MR'dır. MR ayrıca erken dönem sirozda duyarsız olabilir ancak hepatoselüler karsinom taramalarında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. MR bulguları şunları içermektedir: Rejeneratif nodüller veya sirotik nodüller T1 fazda; değişken, genellikle izointens, bazen hafif hiperintens görülmektedir. T2 fazda ise genellikle izointens görünümündedir. Displastik nodüller ise displazinin boyutuna göre değişkenlik göstermekle birlikte düşük dereceli ise rejeneratif nodül görünümünü, yüksek dereceli ise hepatoselüler karsinom görünümünü taklit etmektedir. İleri derecede karaciğer sirozun birçok belirtisi MR görüntülemesinde morfolojik ve sinyal yoğunluğu değişiklikleri olarak bulgularmaktadır. Yeni fonksiyonel MR görüntüleme sekansları ayrıca yağ ve demir birikimini, rejeneratif nodülleri, nekroinflamatuvar infiltratı, fibrozisi, varisleri, perfüzyon anormalliklerini ve hepatosit işlevselliğini de gösterebilir (41).

2.7.5 Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi karaciğer sirozunda kesin tanı yöntemidir. İnvaziv olması, örnekleme hataları nedeniyle tanıda sınırlı şekilde kullanılmaktadır. Histolojik aktivite ve fibrozis değerlerine göre tedavi seçimi, tedaviye yanıt değerlendirilir. Karaciğer biyopsisi kronik hepatit derecelendirilmesinde de kullanılmaktadır. Son 50 yıl içerisinde karaciğer fibrozisinin gösterilmesi hakkında birçok sınıflandırma yapılmıştır. Bunlardan 1981 tarihinde Knodell ve arkadaşlarının yaptığı skora ilk olarak öne çıkmaktadır. Knodell sınıflandırılması 3 aktivite değişkeninin sayısal skorlamasını içermektedir.

(piecemeal/köprüleşme nekrozu 0-10, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz 0-4, portal inflamasyon 0-4) ve ek olarak fibrozis 0-4, hepsinin toplamı HAI'nin final skoru 0-22 olarak puanlandırılmaktadır (42).

Knodell sınıflamasında eksiklik olarak görülen fibrozis skorlamasının tüm skorlamada birleşik olması; 1995' te Ishak ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamada fibrozis skorlamasının ayrı olarak değerlendirilmesi ile eksiklik ortadan kaldırılmıştır. Bu skorlamaya modifiye Knodell skorlaması yada Ishak skorlaması denmektedir. Günümüzde bu sistem özellikle oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Ishak skorlaması; HAI'nin modifiye hali, 4 aktivite değişkeninin (piecemeal nekroz 0-4, konfluent nekroz 0-6, fokal nekroz/apoptoz/inflamasyon 0-4, portal inflamasyon, 0-4) sayısal skoru ve fibrozis skoru 0-6; aktivite skorlarının toplamı 0-18 ve fibrozis skoru 0-6 şeklinde ayrı raporlaması ile puanlandırılmaktadır (43).

2.8. Karaciğer Sirozunda Prognoz ve Sınıflandırmalar

Karaciğer sirozunda prognoz; etyolojiye, kliniğe, laboratuvar değerlerindeki farklılıklara, histolojik lezyonun şiddetine ve hastanın tedavi imkânlarına ulaşabilirliğine göre değişiklik göstermektedir. Karaciğer sirozunda dekompansezyon geliştiğinin tanısı koyulduktan sonra; 3 yıllık sağkalım %15-20 ve 5 yıllık sağkalım %7-10 arasındadır. Kompansezyon ile takip edilen hastaların yaklaşık yıllık %10 kadarında dekompansezyon gelişmektedir (44). Karaciğer sirozlu hastaların prognoz takibinde ise bazı sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Bunlar modifiye Child- Pugh sınıflaması ve MELD skorlaması olarak adlandırılmaktadır (45).

2.8.1 Modifiye Child- Pugh sınıflaması

Child ve Turcotte tarafından ilk olarak 1964 yılında, portal hipertansiyon için şant cerrahisi geçirecek hastaları risk sınıflarına göre ayırmak için geliştirilmiştir. 1972'de Pugh'un, Child-Turcotte sistemini geliştirmesiyle ortaya çıkan sınıflamaya Modifiye Child-Pugh skoru olarak kullanılmaya başlanmıştır. Pugh beslenme durumunun yerine serum albumin düzeyini sınıflamaya eklemiştir (46, 47). İlerleyen dönemlerde karaciğer transplantasyonuna aday

hastaların belirlenmesinde ve takipte kullanılmaya başlanmıştır. Sınıflamada total bilirubin değeri, asit varlığı, hepatik ensefalopati varlığı, albümin ve INR düzeyi kullanılmaktadır.

Toplam puan 5-6 arasında olduğunda Child A, 7-9 arasında olduğunda Child B, 10-15 arasında olduğunda ise Child C olarak olarak sınıflandırılmaktadır. Modifiye Child Pugh sınıflamasına göre, Child A hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları %90'nın üzerinde ve Child B hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları %75-80 arasında iken Child C'li hastalarında 1 yıllık mortalite oranı ise %30'un üzerindedir (48). Tablo 2.2 de Modifiye Child-Pugh sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Modifiye Child- Pugh sınıflaması

	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Total bilirubin	<2	2-3	>3
Asit	Yok	Orta	Masif
Albümin	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Hepatik Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2

2.8.2 Model for End-stage Liver Disease (MELD) Skorlaması:

Hastanın INR, bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan bu skorlamaya MELD skoru denir. 3 aylık yaşam periyodundaki sağ kalım ve mortalite açısından bilgi vermektedir (49). İlerleyen süreçlerde skorlamaya United Network for Organ Sharing (UNOS) tarafından Ocak 2016'da sodyum eklenmesiyle MELD-Na skoru geliştirilmiştir ve prognoz açısından daha iyi bilgi vermektedir.

Karaciğer sirozlu hastalarda renal fonksiyon bozukluğu mortaliteye önemli katkı sağlamaktadır. Bu yüzden skorlamaya son 1 haftada 2 veya daha

fazla hemodiyaliz alan hasta parametresi de eklenmiştir. Model for End Stage Liver Disease skoru maksimum 40'tır. Eğer skor 40'tan büyük olursa da 40 olarak alınır. Akut veya kronik böbrek yetmezliğine sahip ya da son bir haftada 2 veya daha fazla hemodiyalize girmiş olan kronik karaciğer hastasında MELD skoru hesaplanırken, kreatinin düzeyi 4,0 mg/dl olarak alınır. MELD skorunda kullanılan parametrelerden herhangi biri 1'in altında ise 1.0 olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden en düşük MELD skoru ise 6'dır. Ayrıca nakil hastalarında prognostik gösterge olarak MELD skorlaması kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda MELD skoru arttıkça mortalite oranı artmaktadır. 3 aylık mortalite oranları MELD skoru; 40 ise %90-100, 30-39 ise %80-85, 20-29 ise %70-75, 10-19 ise %25-30, <10 ise %4-5 olarak gözlenmektedir (50).

2.9 Karaciğer Sirozunda görülen Komplikasyonlar

Karaciğer sirozunda beklenen komplikasyonlar; asit ve spontan asit enfeksiyonları, portal hipertansiyon, özofagus varis kanamaları, karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinom, hipersplenizm, splenomegali, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, hematolojik bozukluklar, enfeksiyonlar, gastrointestinal komplikasyonlar, endokrin bozukluklardır. Ancak karaciğer sirozunun komplikasyonlarının temelinde portal hipertansiyon ve karaciğer sirozu bulunmaktadır. Diğer komplikasyonlar bu iki komplikasyon sonucunda gelişmektedir.

2.9.1 Portal Hipertansiyon (PHT):

Portal hipertansiyon hepatik venöz basınç gradiyentinin (HPVG) > 5 mmHg olacak şekilde artış göstermesidir. Hepatik venöz basınç gradienti (HVPG), portal ven ile vena kava inferior arasındaki basınç farkıdır. Portal venöz basınç normal şartlarda 5-10 mmHg'dır. Portal ven basıncı intraabdominal basınçta oluşan değişikliklerden belirli bir aralık içinde sürekli değişiklik göstermektedir (51). 10 mmHg'nin üzerine çıkması patolojik olarak değerlendirilse de porto-sistemik kollaterallerin oluşabilmesi için, portal basınç gradiyenti 12 mmHg veya daha fazla olması gerekmektedir (52).

2.9.1.1 Portal hipertansiyonun Sınıflandırılması ve Etyolojisi:

Portal hipertansiyon etiyojisine göre, prehepatik, intrahepatik veya posthepatik olarak sınıflandırılmaktadır. İntrahepatik nedenler ayrıca presinüzoidal, sinüzoidal ve postsinüzoidal olarak alt kategorilere ayrılmaktadır (53). Tablo 2.3 'te Portal hipertansiyonun etiyojiye göre sınıflandırılması gösterilmektedir.

Tablo 2.3: Portal hipertansiyonun Etiyojiye göre sınıflandırılması

Prehepatik Portal Hipertansiyon	Splenik ven trombozu, Portal ven trombozu, Splenomegali (Lenfoma, Gaucher)
İntra-Hepatik Portal Hipertansiyon	Presinüzoidal: Primer biliyer siroz, Konjenital hepatik fibrozis, Şistozomiazis, Granulomatoz hastalıklar, Myeloproliferatif hastalıklar, Toksinler (Vinil klorid, bakır, arsenik), İdyopatik portal hipertansiyon, Yetişkin polikistik karaciğer hastalığı, Otoimmün kolanjiopati, Primer biliyer kolanjit, Sarkoidoz, Primer sklerozan kolanjit, Hepatik arteriopetal fistül
	Sinüzoidal: Siroz, Nonsirotik akut alkolik hepatit, Sitotoksik ilaçlar (Amiodaron, metokreksat), Viral hepatitler, Vitamin A intoksikasyonu, Amiloidozis, Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, Şistozomiazis
	Postsinüzoidal: Veno-oklüziv hastalık, Peliozis hepatit, Budd-Chiari sendromu, Kronik radyasyon hasarı, Alkolik santral hyalin skleroz
Post Hepatik Portal Hipertansiyon	Konstriktif perikardit, Budd-Chiari sendromu, Restriktif kardiyomiyopati

2.9.2 Özofagus Varisleri ve Kanamaları

Özofagus varisleri ve bu varislerin kanamaları, portal hipertansiyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Sirozu bulunan hastalarda yaşamları boyunca özofagus varisi gelişme sıklığı %60-70 arasında değişmektedir. Özofagus varisleri, dekompanze sirozu olanlarda kompanze olanlara göre daha sık olarak ortaya çıkmaktadır (54). Portal hipertansiyon şiddeti arttıkça ve hiperdinamik süreç geliştiğinde, özofagus varis kanaması riski artmaktadır. Özofagus varis

kanaması, karaciğer sirozunun en ölümcül komplikasyonu olup ölüm oranı %20-30 arasındadır. Özofagus varis kanaması sonrasında ilk bir yıl içinde %60-70 arasında tekrar kanama riski vardır (55). Özofagus varisleri boyutlarına ve kıvrımlarına göre sınıflandırılmaktadır. Tablo 2.4' te Özofagus Varislerinin Endoskopik Sınıflandırılması gösterilmiştir (56).

Tablo 2.4: Özofagus Varislerinin Endoskopik Sınıflandırılması

F0	Varis yok
F1	Küçük boyutlarda, düz, hava vermekle kaybolan varisler
F2	Büyük boyutlarda, kıvrımlı, lümenin 1/3'ünden az yer kaplayan varisler
F3	Büyük boyutlarda, kıvrımlı, lümenin 1/3'ünden fazla yer kaplayan varisler

2.9.2.1 Özofagus Varisi Kanaması Tedavisi

Özofagus varis kanaması tedavisi 2 şekilde ele alınmaktadır (57).

1)Primer profilaksi: Amaç varis kanamalarının önlenmesidir (58).

2)Sekonder profilaksi: Akut atakta kanama kontrolü ve tekrar gelişecek kanamaların engellemesidir.

Tedavi seçenekleri arasında; farmakolojik tedavi, balon tamponad, endoskopik varis ligasyonu, endoskopik skleroterapi, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) veya cerrahi tedavi bulunmaktadır. Primer profilaksidede farmakoterapi ve endoskopik varis ligasyonu kullanılmaktadır.

2.9.2.2 Özofagus Varis Kanamasında Kullanılan Farmakolojik Tedavi Ajanları

- **Non-selektif Beta Blokerler:** Primer profilaksidede kullanılan en önemli farmakoterapilerdir. En sık propranolol ve nadolol kullanılmaktadır. Gastroözofagiyal kollaterallerde portal basıncın düşmesiyle kan akımını azaltarak etki göstermektedirler. Beta blokerlerin olası yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılması gerekmektedir. Kalp ritmindeki azalmaya göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (59).

- **Vazopressin:** Portal basıncın düşürülmesinde etkilidir. Vazopressinin ciddi kardiyak, serebral yan etkileri ve tekrar kanama riskini arttırması nedeniyle klinik kullanım alanı sınırlıdır.
- **Oktreotid:** Portal kan akımını azaltarak akut atakta kullanılmaktadır.
- **Somatostatin ve analogları:** Portal kan akımını azaltarak akut atakta kullanılmaktadırlar.

2.9.3 Koagülopati

Birçok pıhtılaşma faktörünün sentez yeri karaciğerdir. Karaciğer sirozunda bu faktörlerin bozulmuş sentezi ve trombosit sayısında azalma sonucunda kanamaya eğilim meydana gelmektedir (60). Hipersplenizme bağlı trombositopeni gelişmesi, trombosit fonksiyonlarında bozulma olması da koagülopatiyeye katkıda bulunur. Koagülopatiyi tanımlama ve takip için en sık kullanılan test INR'dir (61).

2.9.4 Asit

Asit, periton boşluğunda patolojik olarak sıvı birikmesine verilen addır. Dekompanze sirozlu olgularda görülen sık komplikasyonlardan biridir (62). Asitle başvuran hastaların %70-80' ninde sebep karaciğer sirozu iken, geri kalanı kalp yetersizliği, malignite, tüberküloz ve diğer nedenlerdir. Asitin oluşumunda iki mekanizma suçlanmaktadır. Bu önemli iki mekanizma Renin-anjiyotensin-aldosteron, antidiüretik hormon salınımında artış sonucunda sodyumla birlikte su tutulumu ve portal hipertansiyondur (63). Asit miktarına göre derecelendirilmektedir. Grade 1; fizik muayene ile saptanamayan ancak USG ile saptanabilen asit, Grade 2; fizik muayene ile saptanabilen asit, Grade 3; karında massif olarak belirgin asit olarak derecelendirilmektedir (64). Kompanze karaciğer sirozluların yaklaşık %60' ında ilk 10 yıl içinde asit gelişir ve asit gelişiminden sonraki 2 yıl içinde vakaların yaklaşık %50'si kaybedilir (65).

2.9.4.1 Asit etyolojisi

- **Portal Hipertansiyon:** Siroz, Budd-Chiari sendromu, Veno-okluzif sendromu, Konstriktif veya restriktif kardiyomyopati
- **Hipoalbüminemi:** Protein kaybettiren enteropatiler, Nefrotik sendrom, Malnütrisyon
- **Akut karaciğer yetmezliği**
- **Malignite:** Mezotelyal hiperplazi, Malign mezotelyoma, Sekonder tümörler
- **Enfeksiyonlar:** Bakteriyel peritonit, Tüberküloz peritonit, Fungal hastalıklar, Paraziter hastalıklar
- **Endokrin nedenler:** Miksödem, Meigs sendromu, Struma ovarii
- **Kollajen doku hastalığı**
- **Pankreatik asit**
- **Biliyer asit**
- **Diğer nedenler:** Whipple hastalığı, Vaskülitler, Granülomatoz peritonit (66)

2.9.4.2 Serum-asit Albümin Gradyentine (SAAG) Göre Asit Sınıflaması

SAAG'ne göre sınıflandırma en önemli ve kullanılabilir olan sınıflandırma olarak kabul edilmektedir (67). Eş zamanlı bakılan serum albümin değerinden asit albümin değerinin çıkarılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Yüksek Serum Asit Albümin gradyenti (SAAG \geq 1,1 g/dL) olan hastalarda %96-97 oranında portal hipertansiyona bağlı asiti göstermektedir. Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon dışı neden ise kalp yetmezliğidir. Düşük Serum Asit Albümin gradyenti (SAAG $<$ 1,1 g/dL) olan hastalarda nedenler ise enfeksiyöz nedenler ve malignitelerdir (68).

2.9.4.3 Asit Tedavisi

Asit tedavisini; su ve tuz kısıtlaması, yatak istirahati, diüretikler (spiranolakton, furosemid), serum albümin düzeyi düşük ise damar içi sıvının

damar dışına kaçışını azaltmak için intravenöz albumin replasmanı, tüm bu kullanılan medikal tedaviye dirençli asit varlığında ise parasentez oluşturur (69).

Refrakter asit ise, maximum dozda kullanılan diüretik tedavisine cevap vermeyen, cevap verse bile dört haftadan daha kısa sürede tekrar oluşan asite denir (70,71).

2.9.5 Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

Barsak perforasyonu veya saptanabilen bir enfeksiyon odağı olmadan asit sıvısında spontan olarak oluşan bakteriyel enfeksiyona spontan bakteriyel peritonit veya primer peritonit denmektedir (72).

Kliniğinde, ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik ve mental değişiklikler görülebilmektedir. Tanısında parasentez ile asit sıvısında polimorf nüveli lökosit (PMNL) sayısının $250/\text{mm}^3$ veya fazla olması ve asit kültürü kullanılmaktadır (73). Spontan bakteriyel peritonitli olgularının büyük kısmında etken *Escheria coli* ve *Klebsiella*'dır. Ancak *Streptokok*, *Stafilokok*, *Enterokok* enfeksiyonlarına da bağlı olarak görülebilmektedir. Bazı olgularda kültür negatif olsa bile PMNL sayısı ile tanı konur. Tedavisinde ampirik olarak genellikle 3.kuşak sefalosporinler kullanılmaktadır. Tedavi süreci genellikle 5 ila 7 gün arasında değişmektedir. Antibiyotik profilaksisi verilecek hastalar ise; sirozlu ve gastrointestinal kanama geçiren hastalar, bir veya daha fazla SBP atağı geçiren hastalar, asit proteini konsantrasyonu düşük olan hastalardır. Mortalitesi %50-60 oranında değişmektedir (74). Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda böbrek yetmezliği mortalitede önemli bir faktördür. Albümin replasmanı ile böbrek yetmezliği önlenir ve mortalite üzerinde önemli etkisi gösterilmiştir (75).

2.9.6 Hepatopulmoner Sendrom (HPS)

Karaciğer sirozlu hastalarda pulmoner ve kardiyolojik patolojiler sıklıkla gözlemlenmektedir. Kronik karaciğer hastalıkları sürecinde iki farklı akciğer sendromu ön plana çıkmaktadır. Bunlar; hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyondur (PPHT). Oksijenasyonda bozulma ve intrapulmoner vasküler dilatasyonlar (İPVD), arteriovenöz şantlar gibi vasküler

anormalliklerin oluşması hastada HPS geliştiğini düşündürmektedir (76). İPVD'ların gelişiminde esas rol oynayan mediatör nitrit oksit (NO)'tir. NO' te ek olarak endotelin sistemi, özellikle de endotelin tip B'nin anormal aktivasyonu ve reseptörlerinin sayısındaki artış, HPS patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Hepatopulmoner sendromlu hastalarda dispne başlangıç semptomudur (77). HPS'lu hastalar halsizlik, yorgunluk, anoreksi, asit, hepatomegali, splenomegali, spider anjiom, palmar eritem, sarılık, asteriksis, parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati, caput medusa, jinekomasti, testiküler atrofi, özofagus ve gastrik varislerden kanama gibi bulgularla karşımıza çıkabilir. Bu bulgulardan derideki spider nevüslerin intrapulmoner vasküler dilatasyonların göstergesi olabileceğiyle ilgili bazı çalışmalar bulunmaktadır.

HPS, karaciğer sirozlu hastaların %5-20 arasında görülebilmektedir. Hastalığın ilerleyen süreçlerinde dekompanasyon arttıkça daha sık ortaya çıkar. Oda havasında alveolar-arteryal oksijenasyon farkı mevcut olup kötü prognozla ilişkilidir (78). Tanısı için hastada altta yatan karaciğer hastalığı tanımlandıktan sonra bozulmuş oksijenasyon ve intrapulmoner vasküler dilatasyonlar gösterilmesi ile koyulmaktadır. Kontrast ekokardiyografi, teknisyum işaretli makroagregre albumin sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi ile tanısı koyulmaktadır. Tedavisinde ise etkin bir tedavisi yoktur. Önerilen ve etkin tedavi şekli karaciğer transplantasyonudur (79).

2.9.7 Hepatik Ensefalopati (HES)

Hepatik Ensefalopati, karaciğer yetmezliği veya gelişen şantlara bağlı olarak ortaya çıkan nöropsikiyatik bozukluğa denir. Ortaya çıktığında hastalığın kötü prognozlu olduğunu göstermektedir (80). Patogenezinde uzaklaştırılamayan nörotoksinlerin birikmesiyle santral sinir sisteminde harabiyet oluşturması gösterilmektedir. Tanı ve takibinde serumdaki amonyak düzeyinin ölçümleri genellikle kullanılmaktadır (81). Hepatik Ensefalopatinin ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler Tablo 2.5' te gösterilmektedir.

Tablo 2.5: Hepatik Ensefalopatinin ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler

Hepatik Ensefalopatinin ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler
Enfeksiyonlar
Gastrointestinal sistem kanamaları
Dehidratasyon (kusma, ishal, hemoraji, diüretikler, yüksek volümlü parasentez)
Hipnosedatif ilaçlar, narkotik analjezikler
Elektrolit imbalansı (hipokalemi, hiponatremi)
Konstipasyon
Yüksek miktarda proteinli beslenme
Alkol
Hipoksi
Hipoglisemi
Azotemi

Hepatik Ensefalopatinin Klinik Evrelendirmesi (West- Haven Kriterleri)

- **Evre 0:** Minimal hepatic ensefalopati. Bilinçte değişiklik yoktur.
- **Evre 1:** Hipersomni, depresyon veya öfori mevcuttur.
- **Evre 2:** Konfüzyon ve zaman oryantasyon bozukluğu mevcut.
- **Evre 3:** Stupor mevcut, ağırlı uyaranlara cevap vardır.
- **Evre 4:** Derin koma, sesli ve ağırlı uyarana cevap yok (82).

2.9.8 Hepatorenal Sendrom (HRS)

Kronik karaciğer hastalığı ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki yüz yılı aşkın süredir bilinmektedir. Ancak hepatorenal sendrom tanımı ilk olarak 1939 da kullanılmaya başlanmıştır (83). Tanımlandığı tarihte biliyer cerrahi sonrası ya da karaciğer travması sonrasında gelişen böbrek yetmezliğini tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yıllarda dekompanze karaciğer sirozlu hastalarda gelişen akut böbrek yetmezliği için tanısal kriterler geliştirildi. Uluslararası asit klübünün belirlediği Hepatorenal sendrom tanı kriterleri 1996 da geliştirilmiştir (84). En son olarak minör tanı kriterler kaldırılıp yeni Hepatorenal sendrom kriterleri geliştirilmiştir. Yeni Hepatorenal sendrom kriterleri Tablo 2.6' de gösterilmiştir (85).

Tablo 2.6: Yeni Hepatorenal sendrom tanı kriterleri

Karaciğer sirozunun ve asitin birlikte bulunması
Serum kreatinin değerinin > 133mmol / l (1,5 mg / dl)
Nefrotoksik ilaç kullanımının bulunmaması
Şok durumunun bulunmaması
Albümin ve diüretik tedavilerinin en az 2 gün verilmesine rağmen serum kreatinin 133 mmol / l veya 1,5 mg/dl altına düşmemesi. [Önerilen albümin dozu günde 1 g / kg vücut ağırlığıdır ve maksimum 100 g / kg/gün'dür.]
Parankimal böbrek hasarının bulunmadığının kanıtlanması [500 mg / gün proteinüri, mikrohaematüri ve / veya anormal renal ultrasonografi]

Hepatorenal sendrom; karaciğer sirozunda genellikle ileri dönemde görülen, kötü prognozla ilişkili ve primer renal patoloji olmaksızın ortaya çıkan tablodur. Çoğunlukla suçlanan patogenez renal iskemidir (86). Hepatorenal sendromda, azalmış kreatinin klerensi, diüretiklere cevapsız asit mevcut olması, dilüsyonel hiponatremi görülmektedir. HRS'yi kolaylaştıran faktörler ise spontan bakteriyel peritonit, yaş, uzun süreli veya yoğun antibiyotik kullanımı, prerenal faktörler, uygunsuz parasentezler, diyare, aşırı sıvı kısıtlanması, gastrointestinal kanamalar, cerrahi girişimlerdir (87).

Klinik olarak Hepatorenal sendrom Tip 1 ve Tip 2'ye ayrılabilir. Hepatorenal sendrom Tip 1, renal fonksiyonlarda hızlı ve ilerleyici bir bozulma ile karakterize olan tablodur. Başlangıç serum kreatinin değerinin 2 haftadan kısa sürede iki katına çıkması ve serum kreatininin 2,5 mg/dL'den yüksek bir seviyeye çıkması ile karakterize tablodur. Hastalarda ortalama survey 2 hafta civarındadır. Hepatorenal sendrom Tip 2 ise, Tip 1'e göre daha yavaş seyirlidir. Diüretik tedavisine dirençli asit ile karakterizedir. Ortalama survey 6 ay civarındadır (88). Hepatorenal sendrom tedavisinde günümüzde en sık kullanılan yöntem Terlipressin ve Albüminin birlikte verilmesidir.

2.9.9 Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinom (HCC) en sık görülen primer karaciğer malignitesidir ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Tüm dünyada görülen kanser tipleri arasında 5. sırada olarak gösterilmektedir. Her yıl 500.000-800.000 kişide HCC gelişmektedir. HCC' ye karşı geliştirilen koruyucu tekniklere, tarama ve hem teşhis hem de tedavide yeni teknolojilerdeki gelişmelere rağmen, HCC insidansı ve mortalitesi artmaya devam etmektedir. %75-80 hastada etyolojiyi siroz oluşturmaktadır. Karaciğer sirozu gelişmeden ancak kronik Hepatit B virüs sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Etiyolojiye göre HCC gelişme riski farklılıklar göstermektedir (89). Hepatit B, Hepatit C, NASH, alkole ve hemokromatozise bağlı sirozu olan hastalar HCC açısından yüksek risk altındadır. Otoimmün hepatit ve Wilson hastalığındaki sirozlu hastalar ise daha düşük risk altındadır.

HCC tanısı; patolojik tanı olmadan doğrulanabilmektedir. HCC tanısı koyabilmek için alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinde belirgin artış veya karakteristik radyografik bulgular (USG, BT ve MR gibi radyolojik testler) önemlidir (90). Kesin tanı karaciğer biyopsisi patolojik tanısı ile koyulmaktadır. Çoklu tedavi yöntemleri olmasına karşın ancak sadece karaciğer transplantasyonu veya cerrahi rezeksiyon küratif olarak değerlendirilmektedir (91). Ek tedaviler arasında transarteryal kemoembolizasyon, radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, perkütan etanol enjeksiyonu, kriyoablasyon, radyasyon tedavisi, sistemik kemoterapi ve moleküler hedefli tedaviler bulunmaktadır. Hepatit B virüsü aşılımaları, kan ürünlerinin evrensel olarak taranması, güvenli enjeksiyon uygulamalarının kullanılması, alkoliklerin ve damardan uyuşturucu kullananların eğitimi ve antiviral tedavinin başlatılması dahil olmak üzere uygun önlemler alınır HCC gelişmesi önlenir.

2.10 Karaciğer Sirozu Tedavisi

Karaciğer sirozunda tedavide takip edilen ana prensipler, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, komplikasyonların gelişmesini önlemek veya tedavi etmek, en son olarak karaciğer sirozunun kesin tedavi yöntemi olan karaciğer transplantasyonu seçeneğini değerlendirmektir (92).

Karaciğer sirozunda, hepatositlerde oluşan hasarı azaltmak için etyolojiye göre etkenin uzaklaştırılması en önemli ve etkili yol olduğu gösterilmiştir. Örnek olarak hepatosilerde biriken demir ve bakırın uzaklaştırılması, alkol kullanımının sonlandırılması, hepatit virüslerinin replikasyonunun medikal tedavi ile baskılanması, biliyer drenajın azaldığı durumlarda ise biliyer drenajın sağlanması tedavide önemli rol oynamaktadır (93).

- **Yatak istirahati:** Karaciğer ve böbrek kan akımını arttırarak fayda sağlamaktadır.
- **Diyette tuz kısıtlaması:** Tuz alımını azaltarak sıvı tutulumu azaltılır.
- **Diüretik tedavi:** Karaciğer sirozlu hastalarda kullanılan diüretikler spironolakton ve furosemiddir. Spironolakton günde 100-200 mg dozlar ile başlanmakta ve gerektiğinde 400 mg'lık dozlarına çıkılabilir. Furosemid ise 40-80 mg lık dozlar ile başlanır gerektiğinde 160 mg'a çıkılabilir. Her iki diüretiğin maximum dozlarının kullanılmasına rağmen tedaviye cevap vermeyip devam eden aside ise refrakter asit denir (94).
- **Parasentez:** Massif asit ve refrakter asitte kullanılmaktadır.
- **Karaciğer Transplantasyonu:** Karaciğer sirozundaki en etkin tedavi şeklidir.

3.GEREÇ YÖNTEM

3.1 Materyal Metod

Çalışmamız ÇOMÜ Tıp Fakültesi Hastanesine 01.01.2013 ve 01.01.2022 tarihleri arasında başvurarak karaciğer sirozu tanısı alan 199 hastayı kapsamaktadır. Dosyasında eksiklik olan ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Etik ilkelere uygunluk açısından ÇOMÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 02.03.2022 tarih ve 04-12 no ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmamızda karaciğer sirozu etyolojik alt tipi (Hepatit B, Hepatit C, alkole bağlı, kriptojenik, otoimmün PBS, Budd Chiari, NASH, splenik ven trombozu) olarak kategorilendirildi ve kaydedildi. Hastaların ilk başvurusundaki yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı, alkol kullanımı, CHILD, MELD skorları, karaciğer sirozuna bağlı komplikasyonların varlığı (asit, splenomegali, özofagus varisi, HCC gelişimi, vb.), nakil durumu, vefat edip etmediği, ilk başvuru anındaki laboratuvar değerleri (hemoglobün, lökosit, trombosit, sodyum, potasyum, kreatinin, üre, total bilirubin, direk bilirubin, albümin, ALT, AST, CRP) kaydedildi. Hastalarımızın etyolojik faktörleri açısından değerlendirmek amacıyla mevcut olan tetkiklerimizle olası nedenler araştırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarımız ilk olarak ELİSA tekniği ile serumda HBsAg, HBV-DNA, anti-HCV ve HCV-RNA bakılarak HBV ve HCV açısından değerlendirildi. Viral parametreleri negatif olan hastalarda otoimmün karaciğer sirozu araştırılmak için serumda ANA, ASMA, LKM-1 antikorları bakıldı. Alkole bağlı siroz düşünülen hastalarda 10 yıllık alkol kullanımı öyküsü hastanın anamnez bilgilerinden ayrıntılı olarak araştırıldı. Alkol kullanmayan hastalarda ise NASH açısından; diyabet varlığı, hastanın metabolik sendrom açısından incelemesi ve abdominal USG sonuçları incelendi. Budd-Chiari sendromu düşünülen hastalarımızda retrospektif olarak portal ven doppler USG sonuçları araştırıldı. Son olarak tüm yapılan testleri negatif olan ve etyolojik nedeni saptanamayan 55 hastamız kriptojenik siroz olarak kabul edildi.

Tam kan sayım parametrelerinin analizinde Shenzhen Mindray (Bio-Medical Electronics Co, Ltd./ Çin) Hematoloji sistemli bir flow sitometri cihazı kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan biyokimyasal parametrelerinin (sodyum, potasyum, kreatinin, üre, total bilirubin, direk bilirubin, albümin, ALT, AST, CRP) analizinde ise Roche, Cobas 8000 Otoanalizör Japan cihazı kullanılmıştır.

3.2 İstatistiksel değerlendirme:

Araştırmanın verileri SPSS 26.0 istatistik programına aktarılmış olup, veri kontrolü ve analizi bu programda yapılmıştır. Tanımlayıcı verilerin sunulmasında frekans, yüzdeler, ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum maksimum değerler kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamız ÇOMÜ Tıp Fakültesi Hastanesine başvurarak Karaciğer Sirozu tanısı alan 199 hastayı kapsamaktadır.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 199 hastanın 76'sı (%38,2) kadın, 123'ü (%61,8) erkekti. 199 hastanın 97'si (%48,7) 65 yaş altı, 102'si (%51,3) 65 yaş ve üzeri, 116'sı (%58,3) sigara içerken, 83'ü (%41,7) sigara içmemekte; 79'u (39,7) alkol kullanmakta, 120'si (%60,3) alkol kullanmamaktadır. Tablo 4.1.'de cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanım dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.1.'de çalışmaya dâhil olan hastaların demografik özellikleri incelenmiştir.

Tablo 4.1: Siroz Tanısı Olan Hastaların Demografik İncelenmesi

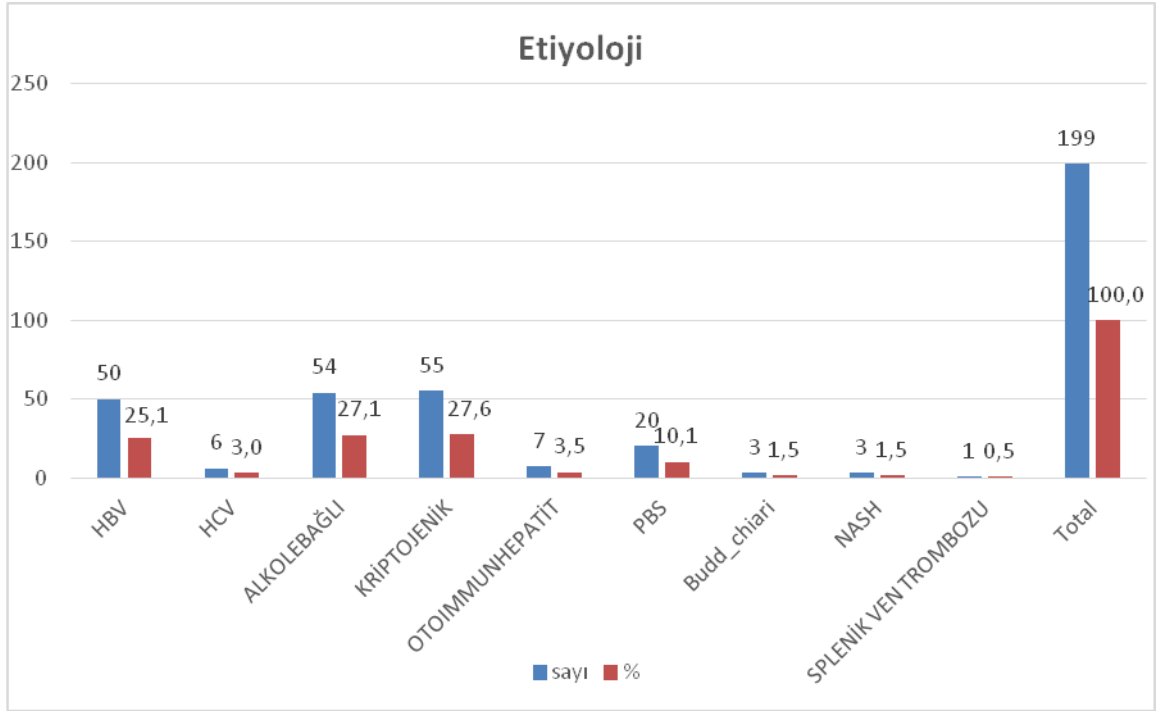
Cinsiyet	Sayı	%
Kadın	76	38,2
Erkek	123	61,8
Yaş (Yıl)		
65 yaş altı	97	48,7
65 yaş ve üzeri	102	51,3
Sigara		
İçiyor	116	58,3
İçmiyor	83	41,7
Alkol		
İçiyor	79	39,7
İçmiyor	120	60,3
Toplam	199	100

Ayrıca çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastaların 10 yıl aralıklı yaş gruplarına ayrılmasıyla oluşturduğumuz yaş grupları ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.2 de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda İlk Başvuru Anındaki Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Yaş Grupları	Erkek	Kadın	Toplam
24-34	0	1	1
35-44	8	2	10
45-54	18	8	26
55-64	34	26	60
65-74	42	32	74
75+	21	7	28
Total	123	76	199

Hastalarımızda karaciğer sirozunun etyolojisi araştırıldı. Hastalarımızın 50'sinde (%25,1) HBV, 6'sında (%3) HCV, 54'ünde (%27,1) alkole bağlı, 3'ünde (%1,5) NASH, 20'sinde (%10,1) primer biliyer siroz, 7'sinde (%3,5) otoimmün hepatit, 7'sinde, 1'inde (%0,5) splenik ven trombozu, 3'ünde (%1,5) Budd Chiari sendromunun karaciğer sirozuna neden olduğu tespit edildi. Hastalarımızın 55'inde (%27,6) etyolojik sebep bulunamadı, bu hastalar kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiştir. Şekil 4.1.'de siroz tanısı almış hastaların etyoloji dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Etiyoloji Dağılımı

Çalışmamızda etiyoloji ve cinsiyet dağılımı da araştırıldı. Tablo 4.3.'de siroz tanısı alan hastalarda etiyoloji ve cinsiyet dağılımı birlikte gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Etiyoloji ve Cinsiyet Dağılımı

ETYOLOJİ	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
HBV	32 (%64)	18 (%36)	50 (%100)
HCV	1 (%16,6)	5 (%83,4)	6 (%100)
Alkole Bağlı	33 (%61)	21 (%39)	54 (%100)
Kriptojenik	36 (%65)	19 (%35)	55 (%100)
Otoimmün Hepatit	3 (%42)	4 (%58)	7 (%100)
PBS	13 (%65)	7 (%35)	20 (%100)
Budd Chiari	2 (%66,6)	1 (%33,3)	3 (%100)
NASH	3 (%100)	0	3 (%100)
Splenik Ven Trombozu	0	1 (%100)	1(%100)

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın yaşları 24 ile 86 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 63,43 (\pm 10,734) idi. Cinsiyete göre yaş dağılımı Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Siroz Tanısı Olan Hastalarda Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı

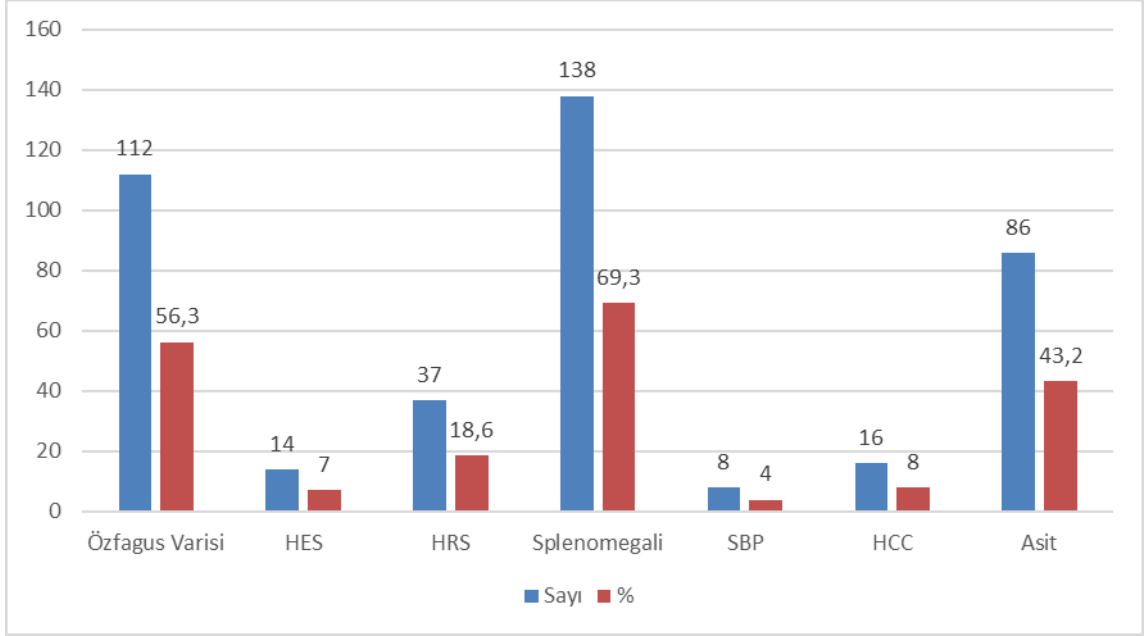
Yaş Dağılımı ve Cinsiyet	Hasta Sayısı	Ortalama	Std Sapma	Medyan	Minimum	Maximum
Erkek	123	63,32	10,901	65	36	86
Kadın	76	63,62	10,527	66	24	84
TOPLAM	199	63,43	10,734	65	24	86

Bu hastaların etyoloji ve yaş dağılımı incelendiğinde ise yaş ortalaması en düşük olan gruplar Budd Chiari sendromu, Splenik ven trombozu, Alkole bağlı ve PBS iken, en yüksek yaş ortalamasında ilk üç sırada HCV, Otoimmün Hepatit ve Kriptojenik Siroz olarak görülmüştür. Yaş dağılımı ve etyolojik incelemesi Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Siroz Tanısı Olan Hastalarda Etiyolojiye Göre Yaş Dağılımı

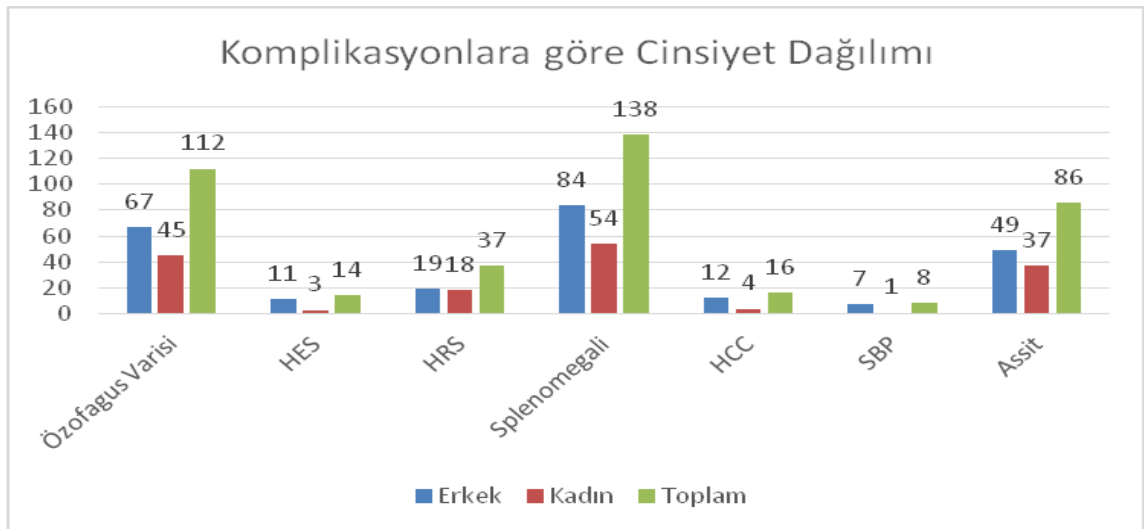
Yaş Dağılımı ve Etiyoloji	Hasta Sayısı	Ortalama	Std Sapma	Medyan	Minimum	Maximum
HBV	50	64,14	8,965	66	45	85
HCV	6	69,5	4,278	69,5	64	76
Alkole Bağlı	54	60	11,344	60	24	84
Kriptojenik	55	67,22	10,051	67	36	86
Otoimmün Hepatit	7	69,29	6,897	72	55	75
PBS	20	60,45	11,619	64,5	37	78
Budd Chiari	3	44,33	9,713	42	36	55
NASH	3	62	6	62	56	68
Splenik Ven Trombozu	1	49	-	49	49	49
TOPLAM	199	63,43	10,734	65	24	86

Komplikasyonlar araştırıldığında hastaların 112'sinde (%56,3) özofagus varisi, 14'ünde (%7) HES, 37'sinde (%18,6) HRS, 138'inde (%69,3) splenomegali, 8'inde (%4) SBP, 86'sında (%43,2) asit ve 16'sında (%8) HCC gelişimi gözlenmiştir. Komplikasyon dağılımı Şekil 4.2' de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyon Dağılımı

Komplikasyonlar ve Cinsiyet dağılımları incelenmiş olup, Şekil 4.3 'te dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyonlar ve Cinsiyet Dağılımı

Ayrıca siroz tanısı almış olan hastalarda komplikasyonlar ve cinsiyet dağılımı ki-kare testi ile değerlendirilmiş olup, anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Tablo 4.6' te komplikasyonlar ve cinsiyet dağılımının ki-kare testi ile değerlendirmesi gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyonlar ve Cinsiyet Dağılımı

KOMPLİKASYON	Erkek	Kadın	Toplam	p
Özofagus Varisi	67	45	112	0,513
Hepatik Ensefalopati	11	3	14	0,109
Hepatorenal Sendrom	19	18	37	0,147
Splenomegali	84	54	138	0,682
HCC	12	4	16	0,375
Spontan Bakteriyel Peritonit	7	1	8	0,099
Asit	49	37	86	0,413

p: Ki-kare testi

Hastalar komplikasyonlarının yaş ortalamasına göre değerlendirildiğinde hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati olanlarda yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Tablo 4.7.'te siroz tanısı almış olan hastalarda komplikasyon ve yaş ortalaması dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyon ve Yaş Ortalaması Dağılımları

Komplikasyon Yaş Dağılımı	Hasta Sayısı	Ortalama	Std Sapma	Yaş (Yıl)		
				Medyan	Minimum	Maksimum
Özofagus varisi	112	64,25	10,871	66	24	86
Hepatik Ensefalopati	14	65,7	9,346	64	48	79
HRS	37	68,46	9,296	69	47	86
Splenomegali	138	63,63	10,759	66	24	86
SBP	8	61,25	6,364	61,5	51	70
HCC	16	65,2	10,085	66	54	79
Asit	86	65,19	9,378	66,5	38	86

Hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde 14'ü (%7) exitus olarak bildirilmiştir. Tablo 4.8 'de mortalite sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Mortalite Sıklığı

Mortalite	n	%
Sağ	185	93
Exitus	14	7
Toplam	199	100

Hastalar karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirildiğinde 199 hastanın 11'inde (%5,5) karaciğer nakli gerçekleşmiştir. Tablo 4.9 da nakil sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Nakil Sıklığı

Transplantasyon	n	%
Var	11	5,5
Yok	188	94,5
Toplam	199	100

Karaciğer sirozunun bir komplikasyonu olan HCC açısından değerlendirildiğinde 16 kişide (%8) HCC gelişimi gözlenmiştir. Tablo 4.10'da HCC sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda HCC Sıklığı

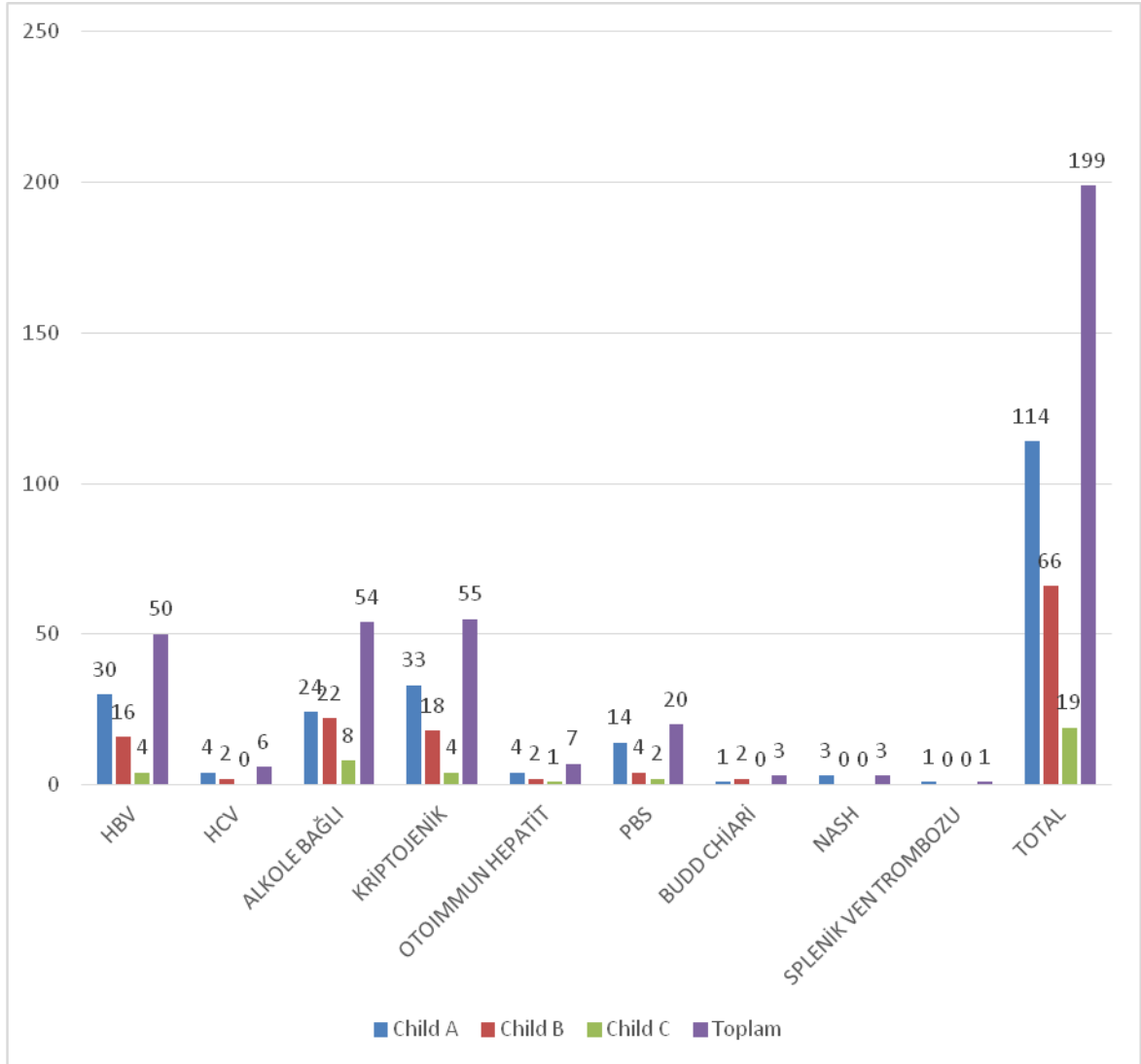
HCC	n	%
Var	16	8
Yok	183	92
Toplam	199	100

Karaciğer sirozu tanısı almış hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4.11.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda İlk Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri

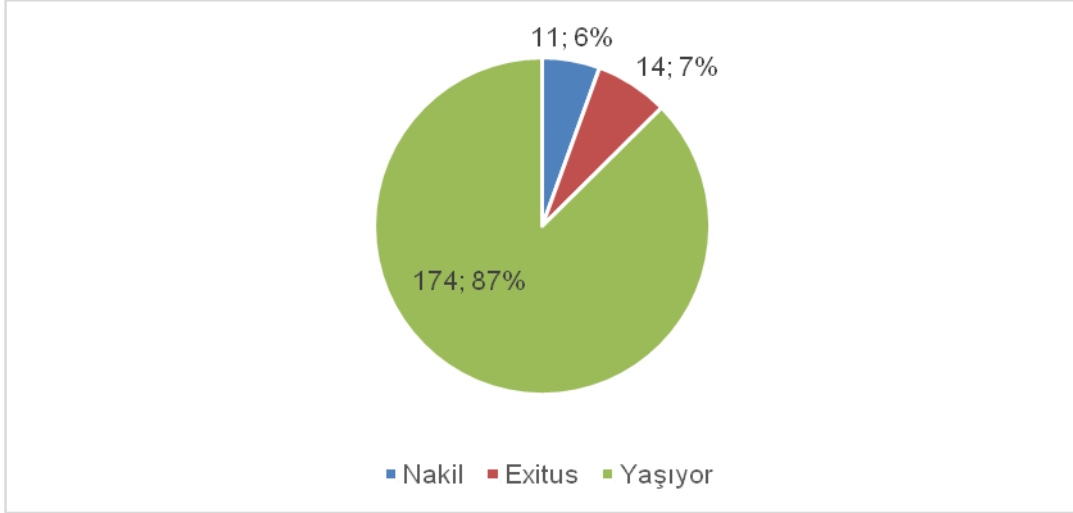
	Ortalama	Std Sapma	Minimum	Maximum	Medyan
Hgb (g/dl)	11,79	2,33	5	17,2	12
Wbc (x10 ³ /ul)	6,11	4,92	1,5	56	5,5
Plt (x10 ³ /ul)	131,19	90,46	14	810	104
Na (mmol/l)	138,91	4,07	125	149	139
K (mmol/l)	4,5	0,51	2,78	5,8	4,57
Kreatinin (mg/dl)	0,98	0,54	0,4	4,7	0,84
Üre (mg/dl)	38,87	28,07	7	222	30
T.Bilirubin (mg/dl)	1,79	1,82	0,2	18	1,3
Albumin (g/dl)	3,59	0,7	1,9	5	3,64
ALT (U/L)	30,06	24,02	5	129	23
AST (U/L)	46,34	40,58	8	273	34
INR	1,28	0,27	0,7	2,82	1,21
CRP (mg/dl)	1,97	6,91	0,1	91	0,5

Karaciğer sirozlu hastalarda hastalığın gidişatı ve tahmini yaşam süresini belirlemede yardımcı olan Child-Pugh skorlarına ve gruplarına göre sınıflandırıldığında 114'ü (%57) Child A, 66'sı (%33) Child B ve 19'u (%9) Child C olarak değerlendirilmiştir. Karaciğer siroz etyolojisine göre Child gruplaması Şekil 4.4' te gösterilmiştir.



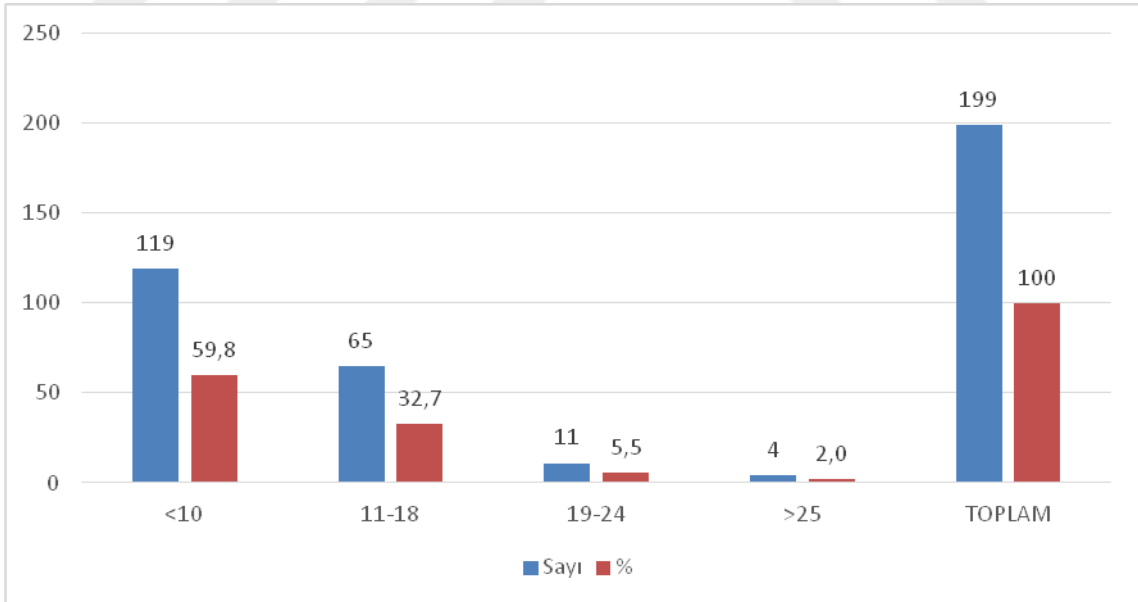
Şekil 4.4: Karaciğer Sirozlu Hastalarda Child Grubunun Etyolojiye Göre Dağılımı

Çalışmaya katılan hastalar mortalite ve transplantasyon açısından değerlendirildiğinde 174'ü (%87) yaşıyor, 11'i (%6) nakil ve 14'ü (%7) ise exitus olarak değerlendirilmiştir. Şekil 4.5' te karaciğer sirozlu hastalarda nakil, exitus dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 4.5: Karaciğer Sirozlu Hastalarda Nakil, Exitus Dağılımı

Çalışmaya katılan hastalar nakil sırasında prognostik gösterge olarak MELD skorlaması açısından değerlendirildiğinde MELD skoru <10 olan 119 hasta (%59,8), 11-18 puan aralığında 65 hasta (%32,7), 19-24 puan aralığında 11 hasta (%5,5), >25 puan aralığında ise 4 hasta (%2) bulunmaktadır. Şekil 4.6' da MELD skoru dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4.6: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda MELD skoru Dağılımı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda ÇOMÜ Tıp Fakültesi Hastanesine 01.01.2013 ve 01.01.2022 tarihleri arasında başvurarak Karaciğer Sirozu tanısı alan 199 hastada; hastalığın etiyolojisi, demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri araştırıldı.

Bizim çalışmamızdaki hastalarımızın yaş ortalaması $63,43(\pm 10,73)$ idi. Hastalarımızın çoğunluğu 65 yaş üstü olarak tespit edildi. 65 yaş üstü olan hastaların oranı çalışmamızda %51,3 olarak bulunmuştur. ABD' de Sajja KC ve arkadaşlarının 2001-2011 yılları arasında 2048 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 52 ± 11 olarak (95), Japonya'da 2011-2018 yılları arasında 57.769 hasta ile yapılan çalışmada hastaların ortalama yaşı $69,2 \pm 12,4$ olarak bulunmuştur (96).

Ülkemizde ise Başyigit ve arkadaşlarının 2011-2014 yılları arasında 135 hasta ile yaptığı çalışmada $63 \pm 14,3$ olarak bulunmuştur (97). Çelik ve arkadaşlarının 2011-2013 yılları arasında 225 hasta ile yaptığı çalışmada 63 olarak (98), Karakütükün 2000-2014 yılları arasında 505 hasta ile yaptığı çalışmada ise $60,8 \pm 10,8$ olarak bulunmuştur (99). Bu çalışmalarda göstermektedir ki sirozun ortalama yaşı 60 ila 65 yaş arasında değişmekle birlikte coğrafi şartlar ve alkolik siroz vakaları arttıkça başlangıç yaşı daha erken olarak ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda ise alkole bağlı karaciğer siroz hastalarının fazla sayıda olmasına rağmen başlangıç yaşı benzer olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 199 hastanın 76'sı (%38,2) kadın, 123'ü (%61,8) erkekti. Karaciğer sirozunun cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde ABD'inde birden fazla merkezin katıldığı bir kohort çalışmasında, çalışmaya dahil edilen merkezlerin hastalarında cinsiyet dağılımları erkek cinsiyet lehine %59,3 ile %70 arasında olduğu görülmüştür (100). Avrupada yapılan çalışmaların geniş bir değerlendirilmesi olan, Zatonski ve arkadaşlarının 1959-2002 yıllarında arasındaki 100.000 üzerinde hastada yaptığı çalışmada erkek cinsiyet ağırlıklı olarak gözlemlenmiştir (101).

Viral hepatitlerin daha yüksek oranda etyolojide rol oynadığı bölgelerde cinsiyet dağılımları daha dengeli olarak ortaya çıkmaktadır. Tozun ve arkadaşların ülkemizde yaptığı çalışmada kadın-erkek oranı dengeli olarak gösterilmiştir (102). Bizim çalışmamızda erkek cinsiyet ağırlıklı olması Avrupa ve ABD'inde yapılan çalışmalarda olduğu gibi Çanakkale bölgesinde alkol kullanma oranların yüksek olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca viral hepatitlerin etyolojide daha yüksek oranda olduğu, sosyo-ekonomik gelişmişlik düzeyinin daha düşük olduğu bölgelerde ise cinsiyet dağılımının daha dengeli olarak dağıldığını düşünmekteyiz.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarımızın 54'ünde (%27,1) alkole bağlı, 50'sinde (%25,1) HBV, 6'sında (%3) HCV, 3'ünde (%1,5) NASH, 20'sinde (%10,1) PBS, 7'sinde (%3,5) otoimmün hepatit, 7'sinde, 1'inde (%0,5) splenik ven trombozu, 3'ünde (%1,5) Budd Chiari sendromunun karaciğer sirozuna neden olduğu tespit edildi. Hastalarımızın 55'inde (%27,6) etyolojik sebep bulunamadı, bu hastalar kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda etyolojideki ilk 3 neden; Alkole bağlı karaciğer sirozu, kriptojenik karaciğer sirozu ve viral hepatitlere bağlı karaciğer sirozu olarak tespit edilmiştir. Avrupa ve Amerika kıtasında yapılan çalışmalarda ilk sıra etken alkol tüketimi ve NASH iken, Ortadoğu, Uzakdoğu, Afrika kıtası ve ülkemizde; Avrupa ve Amerika kıtasına kıyasla sosyoekonomik gelişmişlik düzeyinin düşük olması, alkol tüketimin daha az olması ve rutin karaciğer biyopsisinin az yapılması ile viral hepatitler etyolojide ilk sırada çıkmaktadır.

Michiataka ve arkadaşların 2009 yılında Japonya'da 58 hastaneden derlenen verilerle yapılan 33.379 hasta ile yaptıkları çalışma etiyolojik ilk 3 neden olarak viral hepatitler %74,5, alkol %13,6, PBS %2,4 olarak bulunmuştur (103). Japonya'da 2008-20016 yılları arasında 79 merkezin katıldığı ve 48.621 hastanın dahil edildiği çalışmada ise etiyolojik ilk 3 neden viral hepatitler %49,7, alkol 24,9, NASH %9,1 olarak bulunmuştur (104). Bu sonuçlar ile Japonya ve Japonya gibi Uzakdoğu ülkelerinde karaciğer siroznun ana nedeni viral hepatitler olarak devam etmekte olsa bile sosyoekonomik değişiklikler, viral hepatitlerin erken tanı ve tedavisinin yaygınlaşması ve alkol tüketiminin artması ile etyolojik nedenlerde zamanla değişimler ortaya çıkabildiğini düşünmekteyiz.

Meksika'da Mendez ve arkadaşları tarafından yapılan 1486 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ilk 3 etiyolojik faktör alkol (587, %39,5), HCV (544, %36,6), kriptojenik (154, %10,4) olarak bulunmuştur (105). Amerika'da Scaglione ve arkadaşlarının 1999-2010 yılları arasında yaptığı çalışmada ise ilk 3 neden alkol, HCV ve NASH olarak bulunmuştur (106).

Ülkemizde Santaş ve arkadaşlarının 1983-1993 yılları arasında yaptığı çalışmada ise viral nedenler %48,6 iken kriptojenik (%33,4), alkol (%10,6) ve diğerleri (%7,4) saptanmıştır (107). Takip eden yıllarda Ökten ve arkadaşlarının 2003 yılında 573 hasta ile yaptığı değerlendirmede; viral hepatitler %55, kriptojenik siroz %16,4, alkol %12,4, olarak değerlendirmiştir (108). 2015 yılında Diyarbakırda Başyigit ve arkadaşlarının 135 hasta ile yaptığı çalışmada; viral hepatitlere bağlı siroz %41,8, kriptojenik siroz %22,4, alkole bağlı siroz ise %10,4 olarak bulunmuştur (109). 2015 yılında Aydın'da Karakütük' ün 505 hasta dahil edip yaptığı çalışmada viral hepatit %41, kriptojenik %23, alkol %20,3 olarak bulunmuştur (99). 2012 yılında Erzurum'da Topdağı ve arkadaşlarının 100 hasta ile yaptığı çalışmada viral hepatitler %63, kriptojenik %26, alkol ise %2 olarak bulunmuştur (110). Ülkemiz gelişmekte olan bir ülke olması, sosyoekonomik düzeyi Avrupa ve ABD'den geri kalması nedeniyle hala etiyojide viral hepatitler ilk sırada gelmektedir. Ancak bu çalışmalarda da görüldüğü gibi ülkenin doğusu ile batısı arasında çeşitli farklılıklar bulunduğunu görmekteyiz. Bunun nedeninin ise sosyoekonomik gelişmişliğin ve alkol tüketim miktarının batıda ülkenin doğusuna daha fazla olması nedeni olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda literatüre uyumlu olarak viral hepatitler yüksek oranda görülmekle birlikte, literatürden farklı olarak alkol kullanımına bağlı siroz vakalarının yüksek oranda ortaya çıktığını göstermekteyiz. Bunun nedeninin; Çanakkale ve çevresinin sosyoekonomik gelişmişlik düzeyinin yüksek olması ve alkol tüketimin fazla olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda siroz komplikasyonları araştırıldığında hastaların 138'inde (%69,3) splenomegali, 112'sinde (%56,3) özofagus varisi, 86'sında (%43,2) asit, 37'sinde (%18,6) HRS, 14'ünde (%7) HES, 16'sında (%2,5) HCC ve 8'inde (%4) SBP gelişimi gözlenmiştir. Ülkemizde; Yanaş'ın İstanbul'da 2020 yılında

270 hasta ile yaptığı çalışmada özofagus varisi %72, asit %40, hepatik ensefalopati %13 oranında bulunarak ilk 3 sıradaki komplikasyonlar olarak sıralanmıştır (111). Isparta ilimizde Günhan'ın 2020 yılında yaptığı bir diğer çalışmada 419 hastada splenomegali %55, asit %45, özofagus varisi %21 oranında bulunmuştur (112). Sivanathan ve arkadaşlarının 2014 yılında Almanya'da 236 hasta ile yaptığı çalışmada ise en sık komplikasyonlar özofagus varisi %60, asit %49 ve hepatik ensefalopati %25 olarak bulunmuştur (113). Bizim çalışmamızla diğer çalışmalar karşılaştırıldığında komplikasyon oranları açısından benzer sonuçlar ortaya çıktığını saptamaktayız.

Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda NASH görülme sıklığı %1.2-%4.8 aralığında gösterilmiştir. Ancak bu oran obezite ve diyabet görülme sıklığı yüksek toplumlarda %74'e kadar yükseldiği ortaya konmaktadır (114). Ülkemizdeki genel popülasyonda diyabet ve obezite oranları yüksek olmasına karşın bizim çalışmamızda NASH oranı %1,5 oranında tespit edilmiştir. Bu oranın beklenenden düşük olmasının nedenini; karaciğer sirozlu hastalara rutin biyopsi yapmamamız olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bu nedenle bizim çalışmamızdaki kriptojenik siroz olarak değerlendirilen hastaların bir kısmının NASH olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda etyoloji olarak kriptojenik karaciğer sirozu oranı %27,6 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalara göre bu oranın daha yüksek olmasının nedeni rutin karaciğer biyopsisi yapılmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu olguların bazılarının NASH, otoimmün hepatit ve gizli etanol kullanımı sonucu ortaya çıktığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (115).

Çalışmamızdaki hastalar; karaciğer sirozlu hastalarda hastalığın gidişatı ve tahmini yaşam süresini belirlemede yardımcı olan Child-Pugh skorlarına ve gruplarına göre sınıflandırıldığında Child A %57, Child B %33 ve Child C %9 olarak tespit edilmiştir. Aydın'da 2015 yılında Karakütük'ün yaptığı çalışmada hastaların Child A %38, Child B %39, Child C %22 oranında bulunmuştur (99). Literatürde de bu oranlar Child A %52, Child B %36, Child C %12 olarak değerlendirmiş olup bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (116). Bu sonuç kompanze karaciğer sirozu olanların, dekompanze olanlardan daha fazla

olduğunu göstermektedir. Kompanze siroz tanılı hastalarımızın fazla olması, bize hastaların doktorlara erken safhada müracat ettiklerini ve tanı yöntemlerinin gelişmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

MELD puanıyla orantılı olarak mortalite oranı artmaktadır. MELD skoru <9 olan hastalarda ölüm oranı %1,9 iken, MELD skoru > veya =40 olan hastalarda ölüm oranı %71,3'tür (117). Çalışmaya katılan hastalar nakil sırasında prognostik gösterge olarak MELD skorlaması açısından değerlendirildiğinde MELD skoru <10 %59,8, 11-18 puan aralığında %32,7, 19-24 puan aralığında %5,5, >25 puan aralığında ise %2 oranında hasta bulunmaktadır. Isparta ilimizde 2020 yılında Günhan'ın yaptığı çalışmada MELD skoru %35,3'ünde 10'un altında, %32,7'sinde 11-18 arasında, %9,5'i 19-24 arasında ve %7,9'u 25 ve üzerinde olarak tespit edilmiştir (112). Literatüre göre çalışmaya katılan hastalarımızın MELD skorları benzer oranlarda bulunmuştur.

Karaciğer sirozu bulunan hastalarda yaşamları boyunca özofagus varisi gelişme sıklığı %60-70 arasında değişmektedir. Tanı anında özofagus varisi saptama oranı ise %50 civarında seyretmektedir (118). Özofagus varis kanaması, karaciğer sirozunun en ölümcül komplikasyonu olup ölüm oranı %20-30 arasındadır. Bu yüzden karaciğer sirozlu hastalarda özofagus varislerini ilk başvuru anında saptamak ve profilaktik tedavisine başlamak oldukça önem arz etmektedir. ABD'de Madhotra ve arkadaşlarının 184 hasta ile yaptığı çalışmada; ilk başvuru anında özofagus görülme oranı %51 olarak gösterilmiştir (119). Aydın ilimizde 2015 yılında 505 hasta ile Karakütük'ün yaptığı çalışmada bu oran %59,8 olarak (99), Malatya ilimizde 2017 yılında 510 hasta ile Dinçer Aydın'ın yaptığı çalışmada bu oran %47,7 olarak (120), İstanbul ilimizde 2020 yılında 270 hasta ile Yanaş'ın yaptığı çalışmada bu oran %72 olarak bulunmuştur (111). Isparta ilimizde yine aynı yılda 419 hasta ile Günhan'ın yaptığı çalışmada bu oran %42,8 olarak bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda ise ilk başvuru anında özofagus varisi görülme sıklığı %56,3 olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Hepatoselüler karsinom en sık görülen primer karaciğer malignitesidir ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Tüm dünyada görülen kanser tipleri arasında 5. sırada olarak gösterilmektedir. Her yıl 500.000-800.000 kişide HCC gelişmektedir. HCC' ye karşı geliştirilen koruyucu tekniklere, tarama ve hem teşhis hem de tedavide yeni teknolojilerdeki gelişmelere rağmen, HCC insidansı ve mortalitesi artmaya devam etmektedir. %75-80 hastada etyolojiyi siroz oluşturmaktadır (89). Literatürde HCC gelişme sıklığı %10-12 arasında olduğu değerlendirilmektedir (121). Yıllar ilerledikçe bu oran tanı tekniklerinin gelişmesi ve hasta takibinin daha uzun sürelerle yayılması nedeniyle artmakta olduğu düşünülmektedir (122). Bizim çalışmamızda HCC görülen karaciğer sirozlu hastaların oranı %8 olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatürden daha düşük oranda olarak değerlendirilmektedir.

Splenomegali karaciğer sirozunda sık görülen bir komplikasyondur. Sirozun nedenine bağlı olarak sıklığı değişebilir. Bizim çalışmamızda splenomegali %69,3 oranında görülmüş olup en sık görülen komplikasyon olarak tespit edilmiştir. ABD' de Orlando ve arkadaşlarının 2011 yılında 910 hasta ile yaptığı çalışmada bu oran %50,1 olarak (123), Günhan' ın 2020 yılında 419 hasta ile Isparta ilimizde yaptığı çalışmada %55,1 olarak bulunmuştur (112). Literatürde çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte bu oran %40 ila %90 aranda değişmekte olduğu ortaya konmuştur (124). Bizim çalışmamızdaki splenomegali oranının literatürle ve ülkemizdeki yapılan diğer çalışmalarla benzer olduğu ortaya çıkmaktadır.

Hepatik ensefalopati sirozun mortalitesi yüksek ve hastalığın artık dekompanze olduğu gösteren komplikasyonlarından biridir. Karaciğer sirozu tanımlı hastaların yaklaşık %25-30'u hepatik ensefalopati nedeniyle ölmektedir. Hepatik ensefalopatiji en sık presipite eden faktörler gastrointestinal kanamalar, enfeksiyonlar, dehidratasyonlar ve diğer komplikasyonlar gibi durumlardır (125).

Grattagliano ve arkadaşları 1985-2010 yılları arasındaki ilgili literatürleri derleyip 2011 yılında yaptıkları çalışmada ilk tanı anında hepatik ensefalopati görülme sıklığı %10-14 arasında, hastalığın ilerleyen takipleri sırasında ise bu oran artarak %15-21 arasına kadar çıkmakta olduğu göstermişlerdir (126).

Bizim çalışmamızda hepatik ensefalopati görülme sıklığı %18,6 olarak tespit edilmiştir. Çin'de Li ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada bu oran %15 olarak (127), Danimarka'da Jepsen ve arkadaşlarının 2010 yılında 466 hasta ile yaptığı çalışmada bu oran %11 olarak tespit edilmiştir (128). Flamm ve arkadaşlarının Amerika' da 2018 yılında yaptığı çalışmada bu oran %14 olarak değerlendirilmiş ancak subklinik ensefalopatiyi de eklersek %70 lere kadar bu oranın çıkabileceği gösterilmiştir (129). Ülkemizde durum ise ilk başvuru anında şu şekilde tespit edilmiştir. Aydın ilimizde 2015 yılında 505 hasta ile Karakütük'ün yaptığı çalışmada bu oran %17 olarak (99), Malatya ilimizde 2017 yılında 510 hasta ile Dinçer Aydın'ın yaptığı çalışmada bu oran %5,3 olarak (120), İstanbul ilimizde 2020 yılında 270 hasta ile Yanaş'ın yaptığı çalışmada bu oran %13 olarak bulunmuştur (111). Isparta ilimizde yine aynı yılda 419 hasta ile Günhan'ın yaptığı çalışmada bu oran %7,2 olarak bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda hepatik ensefalopati görülme sıklığı literatürle uyumlu olup, ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında ilk başvuru anında daha yüksek oranda hepatik ensefalopati görüldüğü tespit edilmiştir.

Asit, periton boşluğunda patolojik olarak sıvı birikmesine verilen addır. Dekompanze sirozlu olgularda sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir (62). Asitin oluşumunda iki mekanizma suçlanmaktadır. Bu önemli iki mekanizma Renin-angiotensin-aldosteron, antidiüretik hormon salınımında artış sonucunda sodyumla birlikte su tutulumu ve portal hipertansiyondur (63). Karaciğer sirozlu hastalarda asit gelişimi kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. ABD'de Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asit gelişmesi oranı %50 olarak gösterilmiştir (130). Yine ABD'de Runyon ve arkadaşlarının 2009 yaptığı çalışmada bu oran yaklaşık %10 olarak bulunmuştur (131). Ülkemizde Rize ilimizde Demirbaş'ın 2021 yılında 85 hasta dahil edilerek yapılan çalışmada asit gelişme oranı %56,6 olarak bulunmuştur (132). Konya'da Katı'nın 2022 yılında 120 hasta dahil edilerek yapılan çalışmada bu oran %45,8 olarak bulunmuştur (133). Bizim çalışmamızda ise asit gelişme oranı %43,2 olarak tespit edilmiş olup literatürle benzerlik göstermektedir.

Asit gelişen hastalarda spontan bakteriyel peritonit birliktelik gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda %4 oranında hastada SBP tespit

edilmiştir. İtalya’da Fasolato ve arkadaşlarının 2007 yılında 309 hasta ile yaptığı çalışmada bu oran %44 olarak tespit edilmiştir (134). Güney Kore’de Kim ve arkadaşlarının 2009 yılında 85 hasta ile yaptıkları çalışmada bu oran %36 olarak bulunmuştur (135). Ülkemizde 2003 yılında Bağcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asitli hastaların %20,8’inde SBP geliştiği gösterilmiştir (136). Bizim çalışmamızda spontan bakteriyel peritonit gelişme oranının düşük olmasının nedeni çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle gerçekte var olan SBP olgularının klinik ve laboratuvar incelemesinin yapılamamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hepatorenal sendrom da sıklıkla asit ile birlikte görülmektedir. Karaciğer sirozunun mortal bir komplikasyonudur. Bu yüzden erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. İspanya’ da Gines ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatorenal sendrom görülme olasılığı ilk 1 yılda %18 ve sonraki 5 yılda ise %39 olarak tespit edilmiştir (137). ABD’ de 2022 yılında Singal ve arkadaşlarının 113.454 hasta ile yaptığı araştırmada hepatorenal sendrom görülme sıklığı %16,5 olarak bulunmuştur (138). Yine Kaewput ve arkadaşları’nın 2021 yılında 23973 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada bu oran %20 olarak ortaya çıkmıştır (139). Ülkemizde Erzurum ilinde 2012 yılında 100 hasta ile yapılan çalışmada bu oran ise %3 olarak bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda ise bu oran %18,6 olarak bulunmuştur ve literatürle uyumludur. Hepatorenal sendrom tedavisinde terlipressin ve albümin birlikte kullanılmaktadır. Sadece albümin tedavisiyle karşılaştırıldığı çalışmada anlamlı üstünlük sağlamıştır (140).

Karaciğer sirozunun güncel ve etkin tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Bizim çalışmamıza katılan 199 hastadan 11 hastanın (%6) karaciğer transpantasyonu yapıldığı tespit edilmiştir. Malatya ilimizde 2017 yılında 510 hasta ile Dinçer Aydın’ın yaptığı çalışmada bu oran %33,3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda karaciğer transplantasyon oranının az olmasının nedeni olarak; karaciğer transplantasyonu merkezimizde henüz yapılmamakta oluşu ve COVID nedenli kadavradan nakil sayının düşüklüğü olduğunu düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 199 karaciğer siroz tanılı hasta çalışma kapsamına alındı ve şu sonuçlar elde edildi:

1) Ülkemizde hala karaciğer sirozu etyolojisinde viral hepatitler en sık etken olarak görülmektedir. Çalışmamızda etyolojideki ilk 3 neden; Alkole bağlı karaciğer sirozu, kriptojenik karaciğer sirozu ve viral hepatitlere bağlı karaciğer sirozu olarak tespit edilmiştir. Ülkemizdeki literatürden farklı olarak alkole bağlı karaciğer sirozu hastalarının sıklığı daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

2) Çalışmamızda kriptojenik karaciğer siroz oranı literatüre göre yüksek olup %27,6 olarak tespit edilmiştir. Kriptojenik sirozlu vakaların yüksek oranda olarak görülmesinin nedeni merkezimizde rutin karaciğer biyopsisi yapılmaması nedeniyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

3) Çalışmamızda erkek cinsiyet % 61,8 oranında ağırlıklı olması Avrupa ve ABD'inde yapılan çalışmada olduğu gibi Çanakkale bölgesinde alkol kullanma oranların yüksek olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca viral hepatitlerin etyolojide daha yüksek oranda olduğu, sosyo-ekonomik gelişmişlik düzeyinin daha düşük olduğu bölgelerde ise cinsiyet dağılımının daha dengeli olarak dağıldığını düşünmekteyiz.

4) Çalışmamızda komplikasyonlar araştırıldığında hastalarda görülen en sık 3 komplikasyon %69,3 splenomegali, %56,3 özofagus varisi ve %43,2 asit olarak tespit edilmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında komplikasyon oranları açısından benzer sonuçlar bulunmuştur.

5) Ülkemizdeki genel popülasyonda diyabet ve obezite oranları yüksek olmasına karşın bizim çalışmamızda NASH oranı %1,5 oranında tespit edilmiştir. Bu oranın beklenenden düşük olmasının nedenini; karaciğer sirozlu hastalara rutin biyopsi yapmamamız olduğunu düşünmekteyiz.

6) Çalışmamızdaki hastalar; karaciğer sirozlu hastalarda hastalığın gidişatı ve tahmini yaşam süresini belirlemede yardımcı olan Child-Pugh skorlarına ve gruplarına göre sınıflandırıldığında Child A %57, Child B %33 ve Child C %9 olarak tespit edilmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında Child-Pugh skorlarına ve gruplarına göre benzer sonuçlar bulunmuştur.

7) Çalışmamızda ilk başvuru anında özofagus varisi görülme sıklığı %56,3 olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

8) Çalışmamızda HCC görülen karaciğer sirozlu hastaların oranı %8 olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatürlerdeki oranlardan daha düşüktür.

9) Çalışmamızda asit gelişme oranı %43,2 olarak tespit edilmiş olup literatürle benzerlik göstermektedir.

10) Çalışmamızda %4 oranında hastada SBP tespit edilmiştir. Spontan bakteriyel peritonit gelişme oranının düşük olmasının nedeni çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle gerçekte var olan spontan bakteriyel peritonit olgularının klinik ve labratuar incelemesinin yapılamamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

11) Karaciğer sirozunun güncel ve etkin tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Bizim çalışmamıza katılan hastaların %6'sının karaciğer transpantasyonu yapıldığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda karaciğer transplantasyon oranının az olmasının nedeni olarak; karaciğer transplantasyonu merkezimizde henüz yapılmamakta oluşu ve COVID nedenli kadavradan nakil sayının düşüklüğü olduğunu düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Schuppan D, Afdhal. Liver cirrhosis. The Lancet 2008; 371: 838-851.
2. Büyüköztürk K, Ökten A. Karaciğer sirozu. İç Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi; 1992. pp. 855-862.
3. Tsochatzis, E.A, J. Bosch, and A.K. Burroughs. Liver cirrhosis. The Lancet 2014; 383: 1749-1761.
4. Yoon Y-H, Chen CM. Surveillance Report 111: Liver Cirrhosis Mortality in the United States: National, State, and Regional Trends, 2000–2015. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Division; 2018.
5. Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. Scand J Gastroenterol 2012; 47: 702-709.
6. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58: 593-608.
7. Bayan K, Yilmaz S, Tuzun Y, Yildirim Y. Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases. Hepato-gastroenterology 2007; 54: 2198-2202.
8. Wiegand J. Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis. Deutsches Aerzteblatt Internationale 2013; 110: 85-91.
9. Memik F, Dolar E, JN. Günes Tıp Kitapevleri Karaciger Sirozu: Klinik Gastroenteroloji; 2005. pp. 626-633.
10. Goldberg, E, Chopra, S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations and diagnosis. UpToDate; Waltham, MA. 2015.

- 11.** Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V. Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. *Medicine RSGJJoui* 2003; 22: 1155-1161.
- 12.** Elsayes KM, Shaaban AM, Rothan SM, Javadi S, Madrazo BL, Castillo RP. A comprehensive approach to hepatic vascular disease. *Radiographics* 2017; 37: 813–836.
- 13.** Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): The man behind the stethoscope. *Clinical medicine & research* 2006; 4: 230-235.
- 14.** Anthony P, Ishak K, Nayak N, Poulsen H, Scheuer P, Sobin LJ. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization 1978; 31: 395-414.
- 15.** Ivanova, I. I. Liver cirrhosis: New concepts. *Scripta Scientifica Medica* 2016; 48: 9-16.
- 16.** Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis Disease of liver and biliary system. Oxford Blackwell scientific 2002; 11: 365-378.
- 17.** Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory Model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98: 1167–1174.
- 18.** Ökten, A, et al. Karaciğer sirozunun etiyolojisi (1052 vakanın analizi). *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology* 1995; 6: 45-48.
- 19.** Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *JAFP* 2006; 74: 756-762.
- 20.** Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *JAFP* 2006; 74: 767-776.
- 21.** Bataller R, Brenner D. A. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation* 2005; 115: 209-218.

- 22.** Büyüköztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2007. pp. 1060-1130.
- 23.** Friedman SL, Maher JJ, Bissel DM. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: Report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference. *Hepatology* 2000; 32: 1403- 1408.
- 24.** Pinzani M. Roselli M. Zuckerman M. Liver Cirrhosis Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2011; 34: 281-290.
- 25.** Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *Journal of hepatology* 2004; 40: 860-867.
- 26.** Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterology Hepatology* 2020; 18: 2650–2666.
- 27.** Sherlock S, Dooley J. Ascites diseases of the liver and biliary system. Blackwell Science 1997; 10: 119-134.
- 28.** Sanchez W, Talwalkar JA. Liver cirrhosis, American College of Gastroenterology 2012; 301: 269-290.
- 29.** Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps A symptom of live cirrhosis. *Journal Clinical Gastroenterology* 1986; 6: 669-672.
- 30.** Franciscus A. Sypmtoms & Complications of Cirrhosis. HCSP Fact Sheet 2012; 378-400.
- 31.** Özel M. Karaciğer Sirozu. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 2008; 489-490.
- 32.** Martini GA. Extrahepatic manifestations of cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology* 1975; 4: 439-440.
- 33.** Williams A.L, Hoofnagle J.H. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 734- 739.

- 34.** Uygun A. Sirozun Laboratuar Tanısı. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2007; 3: 28-33.
- 35.** Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, Milewski B, Butruk E, Habiör A. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1999; 30: 865-869.
- 36.** Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: 689-695.
- 37.** Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Int Med* 1992; 117: 215-220.
- 38.** Kayhan M, Kayhan B. Siroz tanısında görüntüleme yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi* 2013; 6: 13-18.
- 39.** Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, Fico P, De Stefano G, Finelli L, et al. Cirrhosis: Value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology* 1986; 161: 443-445.
- 40.** Kudo M, Zheng RQ. et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis A multicenter collaborative study. *Intervirolgy*; 2008: 17-26.
- 41.** Taouli B, Ehman RL, Reeder SB. Advanced MRI methods for assessment of chronic liver disease. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 14-27.
- 42.** Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.

- 43.** Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
- 44.** Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. *Hepatology* 1992; 15: 175-179.
- 45.** D'Amico, G, G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology* 2006; 44: 217-231.
- 46.** Child, C.G. J.T.I. and p. hypertension. *Surgery and portal hypertension*; 1964. pp. 50-52.
- 47.** Pugh, R, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British journal of surgery* 1973; 60: 646-649.
- 48.** Goldberg E, Chopra SJUU, Runyon BA ur, Robson KM ur. UpToDate. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. 2017.
- 49.** Kamath, P.S. and W.R. Kim. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805.
- 50.** Cholongitas E, Marelli, L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver transplantation* 2006; 12: 1049-1061.
- 51.** Kaymakoğlu S. Portal Hipertansiyon: Tanım ve Sınıflandırma. *Türkiye Klinikleri Dergisi Gastroenterohepatoloji* 2008; 1: 1-3.
- 52.** Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: From pathophysiology to clinical practice. *Liver International* 2005; 25: 1079-1090.
- 53.** Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HLJH. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011; 54: 1071-1081.

- 54.** Laine L. Upper gastrointestinal tract hemorrhage. *West Journal of Medicine* 1991; 155: 274-279.
- 55.** Grace, N.D. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. *American Journal of Gastroenterology* 1997; 92.
- 56.** Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349.
- 57.** Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology* 2007; 46: 922-938.
- 58.** Göral V. Özofagus Varis Kanamalarında Primer Profilaksi. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2008; 1: 47-50.
- 59.** Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 823-832.
- 60.** Kujovich J.L. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Critical care clinics* 2005; 21: 563-587.
- 61.** Deitcher S.R. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. *The Lancet* 2002; 359: 47-48.
- 62.** Gines P, Quintero E, Arroya V, Teres J. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 12-18.
- 63.** Schiano TD, Bodenheimer HC. Complications of chronic liver disease. Friedman SL, McQuaid KR, Grenell JH eds. *Current diagnosis and treatment in gastroenterology*. 2nd edition. NY: McGraw Hill; 2003. pp. 639-663.
- 64.** Moore, K.P, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.

- 65.** Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. Best practice & research Clinical gastroenterology 2011; 25: 281-290.
- 66.** European Association for The Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. Journal of hepatology 2018; 69: 406-460.
- 67.** Gines P, Cardenas A. Management of cirrhosis and ascites. New England Journal of Medicine 2004; 350: 1646-1654.
- 68.** Runyon B.A, Canawati H.N, Akriviadis E.A. Optimization of ascitic fluid culture technique. Gastroenterology 1988; 95: 1351-1355.
- 69.** Cardenas A, Gines P. Management of refractory ascites. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 187-191.
- 70.** Sonsuz A. Karaciğer sirozu hasta takibi ve klinik sorunlar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. 2007: 99-112.
- 71.** Moore K.P, Aithal G.P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut 2006; 55: 1-12.
- 72.** Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. AASLD Practice Guidelines Committee. Hepatology 2009; 49: 2087-2107.
- 73.** Evans L.T, Kim W.R, Poterucha J.J, Kamath P.S. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology 2003; 37: 897- 901.
- 74.** Runyon B.A. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2013; 57: 1651-1653.
- 75.** Sort, P, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. New England Journal of Medicine 1999; 341: 403-409.

- 76.** Hoepfer M.M, Krowka M.J, Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-1468.
- 77.** Krowka M. J. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. In *Seminars in liver disease*. Thieme Medical Publishers Inc; 1993. pp. 414-422.
- 78.** Machicao V, Balakrishnan M, Fallon M.B. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1627-1637.
- 79.** Fallon M.B. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas. *Annals of internal medicine* 2000; 133: 738-740.
- 80.** Romero-Gómez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 2718-2723.
- 81.** Fauci, A.S. *Harrison's principles of internal medicine*. Vol. 2. Mcgraw-hill New York, 1998.
- 82.** Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology* 1999; 30: 890-895.
- 83.** Ng C. K, Chan, M. H, Tai, M. H, Lam C. W. Hepatorenal syndrome. *Clinical Biochemist Reviews* 2007; 28: 11-12.
- 84.** Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318.
- 85.** Arroyo V, Gines P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
- 86.** Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 17: 362-378.

- 87.** Arroyo, V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *Journal of hepatology* 2003; 38: 69-89.
- 88.** Mindikoglu A.L, Pappas S.C. New developments in hepatorenal syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018; 16: 162-177.
- 89.** Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *International journal of cancer* 2018; 142: 2471-2477.
- 90.** Llovet, J.M, et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2012; 18: 2290-2300.
- 91.** Wong R, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & hepatology* 2011; 7: 16–24.
- 92.** Ge P.S and Runyon B.A. Treatment of patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 767-777.
- 93.** Bruce R, Bacon S, Britton RS, et al. Hemochromatosis. *Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management*. 8th edition. Canada: Saunders Elseiver; 2006. pp. 1589-1599.
- 94.** Aithal G. P, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan J. M, ... Verma S. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2021; 70: 9-29.
- 95.** Sajja KC, Mohan DP, Rockey DC. Age and Ethnicity in Cirrhosis. *Journal of Investigative Medicine* 2014; 62: 920-926.
- 96.** Yatsushashi H, Sano H, Hirano T, Shibasaki Y. Prognosis of patients with liver cirrhosis: A multi-center retrospective observational study. *Hepatology Research* 2021; 51: 682–693.

- 97.** Başıyigit S, Asiltürk Z, Sapmaz F, Kefeli A, Yeniova A, Uzman M, et al. Hepatitis B virus is still the most common etiologic factor of liver cirrhosis: Results from a single center in Turkey. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42: 416-421.
- 98.** Çelik F, Tekin F, Ünal N. G, Özütemiz, Ö. "Karaciğer sirozlu 225 hastanın retrospektif irdelenmesi: Tek merkez deneyimi". *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2017; 16: 47-53.
- 99.** Karakütük N, Bölgemizdeki Karaciğer Sirozu Tanılı Hastaların Etyolojik ve Demografik Özellikleri. A.D.Ü Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Aydın, 2015.
- 100.** Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652-1660.
- 101.** Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *European addiction research* 2010; 16: 193-201.
- 102.** Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; 21: 1020-1026.
- 103.** Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Onji M. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *Journal of Gastroenterology* 2009; 45: 86-94.
- 104.** Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y et al. Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *Journal of gastroenterology* 2020; 55: 353–362.
- 105.** Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology of Liver Cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology* 2004; 3: 30-33.

106. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, Volk M. L. The epidemiology of cirrhosis in the United States. *Journal of clinical gastroenterology* 2015; 49: 690-696.

107. Santaş U, Oğuz P, Caner ME, et al. Son birbuçuk yılda YİH gastroenteroloji kliniğince karaciğer parankim hastalığı nedeni ile izlenen 390 olgunun klinik ve laboratuvar analizi. X. Türk Gastroenteroloji Kongresi Kongre Kitabı, 1993, 257.

108. Ökten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2003; 7: 187-91.

109. Başyigit S, Asiltürk Z, Sapmaz F, Kefeli A, Yeniova AÖ, Uzman M, et al. Hepatitis B virus is still the most common etiologic factor of liver cirrhosis: Results from a single center in Turkey. 2015;42(4):416-21.

110. Topdağı O, Erzurum ve Çevresinde Karaciğer Sirozu Hastalarında Hastalığın Etiyolojisi ve Komplikasyonlarının Sıklığı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2012.

111. Yanaş G, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Karaciğer Sirozu Tanılı Hastaların Demografik, Etiyolojik, Laboratuvar ve Prognostik Açından Değerlendirilmesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2020.

112. Günhan E, Kliniğimize Başvuran Karaciğer Siroz Tanılı Hastaların Etiyolojik, Demografik ve Prognostik Parametrelerinin Değerlendirilmesi, Isparta, 2020.

113. Sivanathan V, Kittner J. M, Sprinzl M. F, Weinmann A, Koch S, Wiltink J, ... Schattenberg J. M. Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014; 139: 1758-1762.

114. James O.F. and C.P. Day. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *Journal of hepatology* 1998; 29: 495-501.

- 115.** Nayak NC, Vasdev N, Saigal S, Soin AS. End-stage nonalcoholic fatty liver disease: evaluation of pathomorphologic features and relationship to cryptogenic cirrhosis from study of explant livers in a living donor liver transplant program. *Human pathology* 2010; 41: 425-430.
- 116.** Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman JJS. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997; 122: 730-736.
- 117.** Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96.
- 118.** Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice, *Liver International*, 2005; 25: 1079-1090.
- 119.** Madhotra R, Mulcahy H. E, Willner I, Reuben A. Prediction Of Esophageal Varices In Patients With Cirrhosis. *Journal Of Clinical Gastroenterology* 2002; 34: 81-85.
- 120.** Aydın S. D, 2010-2016 Yılları Arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesine Başvuran Karaciğer Sirozlu Hastaların Epidemiyolojik, Laboratuvar ve Klinik Verilerinin Araştırılması, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya, 2017.
- 121.** Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, Tanaka K. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases—meta-analytic assessment. *Cancer medicine* 2019; 8: 1054-1065.
- 122.** Demirtas CO, Gunduz F, Kani HT, Keklikkiran C, Alahdab YO, Yilmaz Y, et al. External validation of the Toronto hepatocellular carcinoma risk index in Turkish cirrhotic patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2020; 32: 882-888.

- 123.** Orlando R, Lirussi F, Basso S. M, Lumachi F. Splenomegaly as risk factor of liver cirrhosis. A retrospective cohort study of 2,525 patients who underwent laparoscopy. *in vivo* 2011; 25: 1009-1012.
- 124.** McCormick P.A, Murphy K.M. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology* 2000; 14: 1009-1031.
- 125.** Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology and Hepatology* 2011; 7: 222-233.
- 126.** Grattagliano I, et al. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World journal of gastroenterology* 2011; 17: 2273.
- 127.** Li Y-Y, Nie Y-Q, Sha W-H, Zeng Z, Yang F-Y, Ping L, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China. *World journal of gastroenterology* 2004; 10: 2397.
- 128.** Jepsen P, Ott P, Andersen P. K, Sørensen H. T, & Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-1682.
- 129.** Flamm, Steven L. "Complications of cirrhosis in primary care: recognition and management of hepatic encephalopathy." *The American journal of the medical sciences* 2018; 356: 296-303.
- 130.** Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2012; 27: 11-20.
- 131.** European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology* 2010; 53: 397-417.
- 132.** Demirbaş Z. A. Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda Nutrisyonel Durumun Değerlendirilmesinde Ultrasonografi ile Ölçülen Temporal Kas Kalınlığının Kullanılması, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize, 2021.

- 133.** Katı M O, Karaciğer Sirozu Hastalarında Supar (Solubl-Urokinase-Typeplazminogen Activator Receptor) Düzeyinin Hastalığın Evresi ve Komplikasyonu ile Korelasyonunun İncelenmesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya, 2022.
- 134.** Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223-229.
- 135.** Kim H.J, Lee S.J, Bae K.W. et al. Renal dysfunction induced by bacterial infection 41 other than spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence and risk factor. *Gut And Liver* 2009; 3: 292-297.
- 136.** Bağcı S, Ayta H, Tüzün A, Ateş Y, Erçin N, Uygun A, Gülşen M. Karaciğer sirozlu hastalarda spontan asit enfeksiyonunun görülme oranı ve risk faktörleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2003; 2: 69-75.
- 137.** Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, ... & Rodés J. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.
- 138.** Singal A. K, Kuo Y. F, Reddy K. R, Bataller R, & Kwo P. Healthcare burden and outcomes of hepatorenal syndrome among cirrhosis-related hospitalisations in the US. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2022; 56: 1486- 1496.
- 139.** Kaewput W, Thongprayoon C, Dumancas C. Y, Kanduri S. R, Kovvuru K, Kaewput C, ... & Cheungpasitporn W. In-hospital mortality of hepatorenal syndrome in the United States: Nationwide inpatient sample. *World Journal of Gastroenterology* 2021; 27: 7831.
- 140.** Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M. ve ark. Sirozlu ve Tip I Hepatorenal Sendromlu Hastalarda Terlipressin ve Albümin. *Digestive diseases and sciences* 2008; 53: 830-835.