

EGE TIP



ayın kitabı

Sayı
139

SİROZ VE KOMPLİKASYON YÖNETİMİ

Editör
Uzm. Dr. Ferit ÇELİK

**SİROZ VE KOMPLİKASYON
YÖNETİMİ**

EDİTÖR

Uzm.Dr.Ferit ÇELİK

139

SİROZ VE KOMPLİKASYON YÖNETİMİ

EDİTÖR
Uzm.Dr.Ferit ÇELİK

ISBN: 978-605-338-295-9

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının
28.07.2020 tarih ve 13 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No. 18679

Basım Yeri

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi Müdürlüğü
No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İzmir
Tel: 0232 311 18 19
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr

Basım Tarihi: Eylül, 2020

Karaciğer hastalıkları -- Siroz -- Etiyoloji, Siroz --
Patogenez, Siroz
616.3624 dc20-Dewey

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan:

Prof. Dr. Okan BİLGE

Üyeler:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Gül AKTAN

Doç. Dr. Raika DURUSOY

Doç. Dr. Oğuz GÖZEN

Prof. Dr. Semra KARAMAN

Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU

Prof. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova, 35100-İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

e-posta: egedergisi35@gmail.com

YAZARLAR

Prof.Dr.A.Ömer ÖZÜTEMİZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.A.Zeki KARASU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm.Dr.Nalan Gülşen ÜNAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm.Dr.Ferit ÇELİK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm.Dr.Ali ŞENKAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Siroz dünya genelinde 14. sırada, Avrupa'da 4. sırada en sık ölüm nedenidir. Dünyada yılda 1 milyondan fazla kişi siroz sebebiyle ölmektedir. Ülkemizde halen viral hepatitler siroz etiyolojisinde ilk sırada yer almaktadır. Ancak viral hepatitlerin tedavisinde, hem hepatit C hem de hepatit B'ye yönelik yeni antiviraller ile elde edilen yüksek başarı sonrasında, ülkemizde de viral hepatitlere bağlı siroz gelişim oranlarının yakın dönemde düşeceği öngörülebilir. Dünyada artan obezite ve alkol kullanımı ile kronik karaciğer hastalığı etiyolojisinde non-alkolik steatohepatit ve alkolik karaciğer hastalığında artış beklenmektedir. Bu trendin ülkemizi de etkilediği göz önüne alındığında siroz etyolojisindeki sıralamanın değişeceği ve bu yeni duruma göre ülkemizde de önlemler alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Bu kitapta siroz ve komplikasyonlarının yönetimi güncel bilgiler ışığında ele alınmıştır. 'Siroz ve komplikasyonlarının yönetimi' konulu kitabımız tıp fakültesinde okuyan öğrencilerimize, aile hekimlerimize, iç hastalıkları uzmanlarımıza ve gastroenterolojiye gönül veren hekimlerimize bu hastalık hakkında bütüncül bir yaklaşım kazanmaları konusunda yardımcı olmayı hedeflemektedir.

Bu eserin hazırlanmasında desteğini hiç bir zaman eksik etmeyen değerli hocalarım Prof. Dr. A. Ömer ÖZÜTEMİZ ve Prof. Dr. A. Zeki KARASU'ya sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim. Ayrıca eserin yazımında emekleri geçen çok değerli ablam Uzm. Dr. Nalan Gülşen ÜNAL ve yol arkadaşım Ali ŞENKAYA'ya teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Ferit ÇELİK
İzmir, 2020

İÇİNDEKİLER

Bölüm-1

Karaciğer Sirozu Giriş, Etiyoloji Ve Patogenez.....1-13

Uzm.Dr.Ali ŞENKAYA

Prof.Dr. A.Ömer ÖZÜTEMİZ

Bölüm-2

**Karaciğer Sirozu Klinik, Laboratuvar,
Tanı ve Prognoz.....15-38**

Uzm.Dr.Ali ŞENKAYA

Bölüm-3

Karaciğer Siroz Komplikasyonları.....39-116

Uzm.Dr.Ferit ÇELİK

Prof.Dr.Zeki KARASU

Bölüm-4

Karaciğer Sirozunda Tedavi.....117-120

Uzm.Dr.Nalan Gülşen ÜNAL

1. KARACİĞER SİROZU GİRİŞ, ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Uzm. Dr. Ali ŞENKAYA
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. A.Ömer ÖZÜTEMİZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

1.1.Giriş

Karaciğer sirozu (KC-S), hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler ve fibroz doku oluşumu ile karakterize progresif bir hastalıktır (1, 2). Siroz ilk kez 1826'da Rene Lannec tarafından Yunan dilindeki "portakal veya açık kahverengi" anlamındaki "kirrhos" kelimesinden alınarak karaciğerin otopsideki balmumu görünümünü anlatmak için kullanılmıştır (3).

Siroz geçmiş yıllarda morfolojik olarak; mikronodüler, makronodüler ve mikst tip olarak sınıflandırılmıştır. Bu morfolojik sınıflamanın etiyojolojiye spesifik olmaması, karaciğer hastalığı ilerledikçe morfolojisinde değişebilir olması nedeniyle günümüzde terk edilmiştir. Morfolojik sınıflamanın terk edilmesinin diğer bir nedeni de hastalığın tedavi ve prognozunun belirlenmesinde altta yatan etiyojolojik faktörün belirlenmesinin daha fazla önem taşıyor olmasıdır (4, 5).

Siroz, portal basıncın artması ve karaciğer fonksiyonlarının kötüleşmesi ile semptom verebilir ya da bu süreç gelişinceye kadar asemptomatik olabilir. Genellikle kompense siroz olarak adlandırılan hastalığın asemptomatik aşamasında, hastalık bir kaç yıl boyunca tespit edilmeden ilerleyebilir. Assit, varis kanaması, hepatic ensefalopati ve sarılık en sık dekompanse bulgularıdır.

Bu dekompanseasyon bulgularından birinin ortaya çıkması durumunda, hastanın beklenen yaşam süresinde artık sınırlı bir zaman kaldığı öngörülebilir ve hastanın yaşamının kurtarılması artık karaciğer transplantasyonu yapılabilmesine bağımlı hale gelmiştir (6). Progresif bir hastalık olan karaciğer sirozunun erken dönemde tanınması, olası komplikasyonların en iyi şekilde yönetimine olanak sağlamaktadır.

1.2.Etiyoloji

Siroz dünya genelinde 14. sırada, Avrupa'da 4. sırada en sık ölüm nedenidir. Dünyada yılda 1 milyondan fazla kişi siroz sebebiyle ölmektedir; Avrupa'da 170 000, ABD'de 33 539 kişinin ölümüne siroz neden olmaktadır.

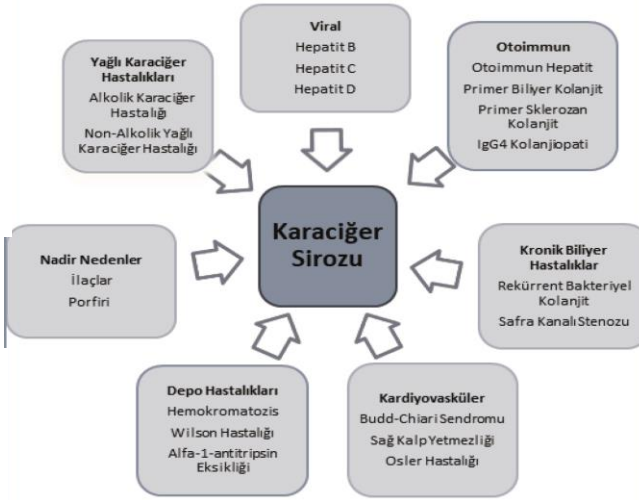
Siroz etiyojisi ülkelerin sosyo-ekonomik ve kültürel farklılıklarına göre değişebilmektedir. Avrupa ve ABD'de sirozun en sık nedenleri hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, alkol kullanımı ve giderek artan prevalansı ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Ancak Asya ve Afrika'da hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu en yaygın nedendir. Tüm bu verilere rağmen gerçek siroz prevalansını tespit etmek hastalar başlangıçta asemptomatik olduğundan zordur. (7 – 9).

Türkiye'de 2000 yılında yapılmış Ulusal Hastalık Yükü-Maliyet Etkililik çalışmasında ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 20 hastalık belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre siroz kırsal bölgede 14. sırada iken, kentsel bölgede 19. sıradaki ölüm nedenidir (10). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2016 yılında Çelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBV %28,4, HCV %21,3, kriptojenik % 20, alkol %18,2 ve HBV+HDV %4,4 sıklık ile siroz etiyojisinde yer almıştır (11) .

Dünyada artan obezite ve alkol kullanımı ile kronik karaciğer hastalığı etiyojisinde non-alkolik steatohepatit

(NASH) ve alkolik karaciğer hastalığında artış beklenmektedir. Son yıllarda HCV enfeksiyonuna yönelik başarılı tedaviler ile HCV prevalansında ciddi azalma beklenmektedir. Örneğin; NASH, ABD gibi batı ülkelerinde genel popülasyonda %30'a varan prevalansla kronik karaciğer hastalığının önde gelen bir nedeni haline gelmiştir (12).

Klinikte yaygın olarak kullanılan etiyolojik sınıflamalar şekil-1'de gösterilmiştir (13).



Şekil-1. Siroz etiyolojisi (13).

1.3. Patogenez

Karaciğer sirozu etiyolojileri her ne kadar farklı olsa da hepatositlerin dejenerasyonu ve nekrozu, karaciğer parankiminin fibrotik dokular ve rejeneratif nodüllerle

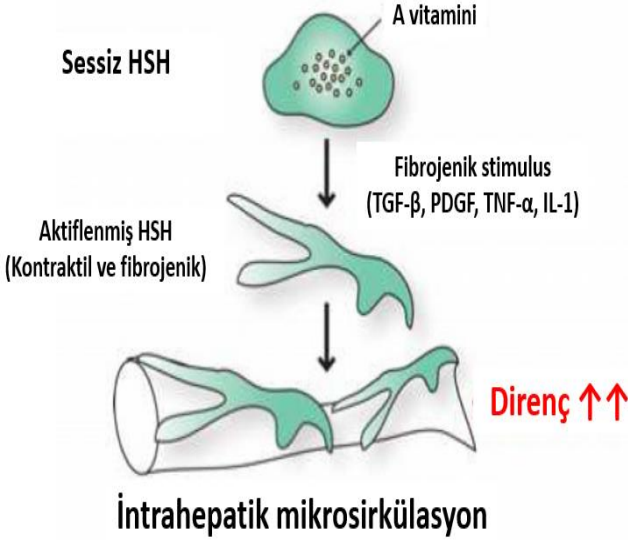
değişmesi ve karaciğer fonksiyon kaybı tüm karaciğer sirozu vakalarında ortak olan patolojik özelliklerdir (4, 14 – 16).

Sirozun prekürsörü olarak fibrozis, tüm kronik karaciğer hastalıklarının gelişiminde önemli bir patolojik süreçtir (17, 18). Kronik karaciğer hastalığından siroza geçiş sürecinde, inflamasyon, hepatik stellat hücre aktivasyonu sonrasında gelişen fibrogenez, anjiyogenez ve vasküler oklüzyon önemli roller oynamaktadır (19). Bu süreç, sinüzoidal remodelling, intrahepatik şant oluşumu ve hepatik endotel disfonksiyonu ile karakterize belirgin hepatik mikrovasküler değişikliklere yol açar. Sinüzoidal remodelling hepatik sinüzoidlerin kapillerizasyonuna neden olmaktadır; bu süreçte çoğalan aktif stellat hücrelerden artmış ekstraselüler matriks birikimi söz konusudur. İntrahepatik şant oluşumu ise anjiyogenez ve parankimal hücrelerin kaybı nedeniyle meydana gelir (20). Endotel disfonksiyonu, vazodilatörlerin yetersiz salınımı ile karakterizedir. En önemli vazodilatör olan nitrik oksit (NO) salımı, vazokonstriktörlerin üretimini artmasıyla ve endotelial NO sentetazın düşük aktivitesi ile inhibe edilir (21).

Karaciğer dokusu parankimal ve non-parankimal hücreler tarafından oluşturulur. Karaciğer sinüzoidlerinin duvarları karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (KSEH), Kupffer hücreleri (KH) ve hepatik stellat hücreler (HSH) olmak üzere üç farklı non-parankimal hücre ile kaplıdır. Hem parankimal hem de non-parankimal hücreler, karaciğer fibrozisi ve sirozunun başlaması ve ilerlemesinde rol oynarlar.

Önceleri yağ depolayan hücreler, (Ito hücreleri, lipositler, perisinüzoidal hücreler veya A vitamini açısından zengin hücreler) olarak da bilinen HSH'ler, normal karaciğerde Disse aralığında bulunur. Ana işlevleri A vitamini ve diğer retinoidlerin depolanmasıdır (16, 22). Platelet-kaynaklı

büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β , tümör nekrozis faktör (TNF) – α ve interlekin (IL)-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin uyarımı sonrasında HSH'ler sessiz durumdan aktif duruma geçerler. HSH aktivasyonu, hepatik fibrozisin başlaması, ilerlemesi ve kollajen birikmesinde önemli rol oynar (23, 24). HSH'lerin aktivasyonu ile hücre proliferasyonu, migrasyonu, miyofibroblastlara dönüşüm sonrası kasılma, kollajen ve diğer ekstraselüler matrisin (ESM) üretimi gerçekleşir. Tüm bunların sonucunda karaciğer fibrozisi oluşur (25-27).



Şekil-2. Aktiflenmiş HSH, karaciğer sirozunda intrahepatik vasküler direnci artırır (28).

KSEH'ler endotelyum olarak da adlandırılan sinüzoidal duvarı oluşturur. KSEH'lerin yapısal özelliği endotelin

yüzeyindeki fenestralarıdır (18). Endotelial fenestra 150-175 nm çapındadır ve sinüzoidal kan ile parankimal hücreler arasında sıvı, çözünen madde ve partikül değişimini kolaylaştıran dinamik bir filtre görevi görür. Kronik alkol kullanımı, defenestrasyona ve fenestra sayısında azalmaya neden olabilir (29). KSEH'ler yüksek endositotik kapasiteye sahiptir (18).

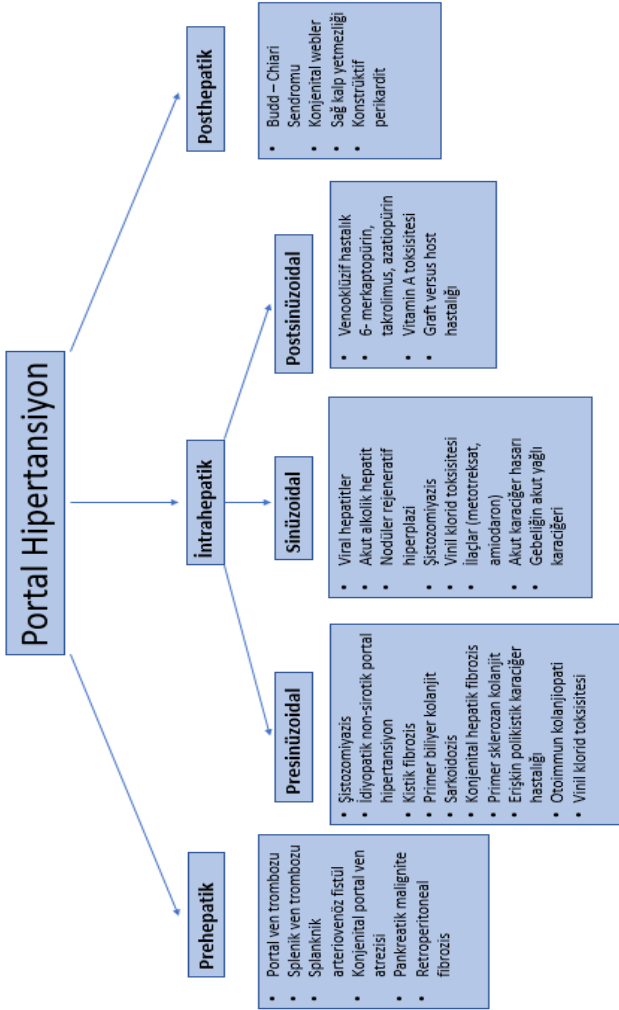
Karaciğer sirozunda sinüzoidal endotelin defenestrasyonu ve subendotelial bazal membran varlığı mevcuttur (30, 31). Retinol eksikliğinin, HSH'leri miyofibroblastlara aktive edip dönüştürebildiği, perisinüzoidal fibroze yol açtığı ve sonuçta siroza neden olduğu bilinmektedir (30). Hepatik endotel defenestrasyonu ve kapillerizasyonu, retinol metabolizmasını değiştirerek perisinüzoidal fibrozisin başlangıcında önemli rol oynamaktadır. Hayvan ve insan çalışmalarında, KSEH'lerin IL-33 sekrete ederek HSH aktivasyonu ve fibrozis gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (32). KSEH'lerin defenestrasyonu ve kapillerizasyonu, substrat değişiminin bozulmasına yol açıp karaciğer sirozunda hepatik disfonksiyona katkıda bulunur (33). Aksine, farklılaşmış KSEH'ler, aktif HSH'lerin deaktif duruma geçmesini sağlayarak, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve stimüle edilmiş NO üretimi ile fibrozisin ilerlemesini önleyebilir (34, 35).

Browicz-Kupffer hücreleri ve stellat makrofajlar olarak da bilinen KH'leri, retikuloendotelial sistemin (RES) bir parçasını oluşturan karaciğer sinüzoidlerinde bulunan özel makrofajlardır. Hayvan modellerindeki çalışmalar KH'lerin çeşitli karaciğer hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir (36, 37). KH'ler, viral enfeksiyon, alkol, yüksek yağlı diyet ve demir birikimi gibi birçok faktör tarafından aktive edilebilir. Aktive KH'ler, çeşitli medyatörler üretip, viral enfeksiyon sırasında antijen sunan hücreler olarak görev yaparak hepatositleri yok eder (38). KH aracılı

hepatik inflamasyonun karaciğer hasarını ve fibrozisini şiddetlendirdiği düşünülmektedir (39, 40). Kupffer Hücreleri HSH'lerin aktivasyonu ve fibrozis oluşumunda rol oynar; bu hücreler ayrıca apoptotik cisimleri içine çeker, Fas ligandı ve TNF- α dahil olmak üzere ölüm ligandları üretir, böylece inflamasyon ve fibrozisi teşvik eder (41).

Hepatositler primer karaciğer parankim hücreleridir. Fibrozis ve sirozda komplike rol oynarlar. Hepatositler, hepatit virüsleri, alkol metabolitleri ve safra asitleri dahil çoğu hepatotoksik ajan için hedeftir. Kronik karaciğer hastalıkları ya apoptozu destekler ya da hepatositlerin rejenerasyonunu tetikler. Hasarlı hepatositler, reaktif oksijen radikallerini ve fibrojenik medyatörleri salgılar, HSH'lerin aktivasyonunu indükler ve miyofibroblastların fibrojenik etkilerini uyarır (43, 44).

Portal hipertansiyon, portal kan akışına direnç durumunda gelişir (21). Artan portal direncin nedenleri genellikle anatomik lokalizasyona göre prehepatik, intrahepatik ve posthepatik olarak sınıflandırılır ve bunlar şekil-3'te gösterilmiştir.



Şekil-3. Anatomik lokalizasyona göre portal hipertansiyon etiyojisi (45, 46).

Artmış direncin, yapısal ve dinamik değişiklikler olmak üzere iki bileşeni vardır. Karaciğer mikrosirkülasyonu fibrozis, nodül gelişimi, anjiyogenezis ve vasküler oklüzyon ile bozulduğunda yapısal değişiklikler meydana gelir. Dinamik değişiklikler ise, hepatik sinüzoidleri çevreleyen ve hepatik damarların fibröz septa ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunan, aktif HSH'lerin ve miyofibroblastların kasılması ile ortaya çıkar. Dinamik değişiklikler vazokonstriktörlerin artışı (örneğin endotelinler, anjiyotensin-II, norepinefrin, tromboksan A2) ve endotel vazodilatörlerin (örneğin, nitrik oksit) azalmasından kaynaklanmaktadır (21).

Portal hipertansiyon arttıkça, lokal salınımı artan VEGF, NO ve diğer splanknik vazodilatörler arterioller vazodilatasyona ve anjiyogenezise neden olarak splanknik kan akımını artırır. Portal hipertansiyonun artmasına ek olarak, bu değişiklikler aynı zamanda sistemik hipotansiyon, dolaşan efektif volüm azlığı, endojen vazoaktif sistemlerin uyarılması, plazma hacmi genişlemesi ve artmış kardiyak debi ile asit gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerdir (21).

Kaynaklar

1. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005;1858-9.
2. Memik F, Dolar E. Karaciğer sirozu. Tabak F, editör. Klinik Gastroenteroloji. I. Baskı, İstanbul, Nobel ve Güneş Tıp Kitapevleri. 2005; 626-33.
3. Yılmaz Ş. Her Yönüyle Siroz, Ankara, Pelikan Kitabevi, 2012,1.Baskı: 1-41.
4. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and

- classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31: 395.
5. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 928.
 6. D'Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol*. 2014; 60: 241–242.
 7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15; 380 (9859): 2095-128.
 8. 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; 50: 593-608.
 9. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012; 61: 1-52.
 10. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi. Hastalık Yükü Final Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Aralık 2004.
 11. Çelik F, Tekin F, Ünal BG, Özütemiz Ö. Karaciğer sirozlu 225 hastanın retrospektif irdelenmesi: Tek merkez deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2016; 16 (2): 47-53.
 12. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d6891.
 13. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110 (6): 85–91.
 14. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 1599–1607.
 15. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Mod Pathol*. 2000; 13: 679–704.

16. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis*. 2005; 10: 927–939.
17. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, et al. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2013; 145:375–82.e1-2.
18. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol*. 2002; 1:1.
19. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995; 21: 1238–47.
20. Fernández M, Semela D, Bruix J, et al. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol*. 2009; 50: 604–20.
21. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012; 57: 458–61.
22. Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1828-1835.
23. Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, et al. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology*. 2012; 56: 300-310.
24. Oakley F, Meso M, Iredale JP, et al. Inhibition of inhibitor of kappaB kinases stimulates hepatic stellate cell apoptosis and accelerated recovery from rat liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2005; 128: 108-120.
25. Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed*. 2002; 4: 27.
26. Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med*. 2006; 10: 76-99.

27. He Y, Huang C, Zhang SP, et al. The potential of microRNAs in liver fibrosis. *Cell Signal*. 2012; 24: 2268-2272.
28. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014 May;18 (2): 281-91
29. Okanoue T, Mori T, Sakamoto S, Itoh Y. Role of sinusoidal endothelial cells in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995; 10 Suppl 1: S35-S37.
30. Mori T, Okanoue T, Sawa Y, et al. Defenestration of the sinusoidal endothelial cell in a rat model of cirrhosis. *Hepatology*. 1993; 17: 891-897.
31. Bhunchet E, Fujieda K. Capillarization and venularization of hepatic sinusoids in porcine serum-induced rat liver fibrosis: a mechanism to maintain liver blood flow. *Hepatology*. 1993; 18: 1450-1458.
32. Marvie P, Lisbonne M, L'helgoualc'h A, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J Cell Mol Med*. 2010; 14: 1726-1739.
33. Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, Hibi T. Recent advances in liver sinusoidal endothelial ultrastructure and fine structure immunocytochemistry. *Micron*. 2012; 43: 129-134.
34. Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology*. 2008; 48: 920-930.
35. Xie G, Wang X, Wang L, Wang L, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology*. 2012; 142: 918-927.e6.
36. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2001; 161: III-XIII, 1-151.
37. Noda T, Mimura H, Orita K. Assessment of Kupffer cell function in rats with chronic liver injury caused by CCl4. *Hepatogastroenterology*. 1990; 37: 319-323.
38. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7413-7420.

39. López-Navarrete G, Ramos-Martínez E, Suárez-Álvarez K, et al. Th2-associated alternative Kupffer cell activation promotes liver fibrosis without inducing local inflammation. *Int J Biol Sci.* 2011; 7: 1273-1286.
40. Vollmar B, Siegmund S, Richter S, Menger MD. Microvascular consequences of Kupffer cell modulation in rat liver fibrogenesis. *J Pathol.* 1999; 189: 85-91.
41. Deaciuc IV, Spitzer JJ. Hepatic sinusoidal endothelial cell in alcoholemia and endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996; 20: 607-614.
42. Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, et al. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology.* 2003; 38: 1188-1198.
43. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005; 115: 209-218.
44. Schattenberg JM, Nagel M, Kim YO, et al. Increased hepatic fibrosis and JNK2-dependent liver injury in mice exhibiting hepatocytespecific deletion of cFLIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303: G498-G506.
45. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J.* 2015 Jan;45(1):16-26.
46. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 2011 Sep 2; 54 (3): 1071-81.

2. KARACİĞER SİROZU KLİNİK, LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME, TANI VE PROGNOZ

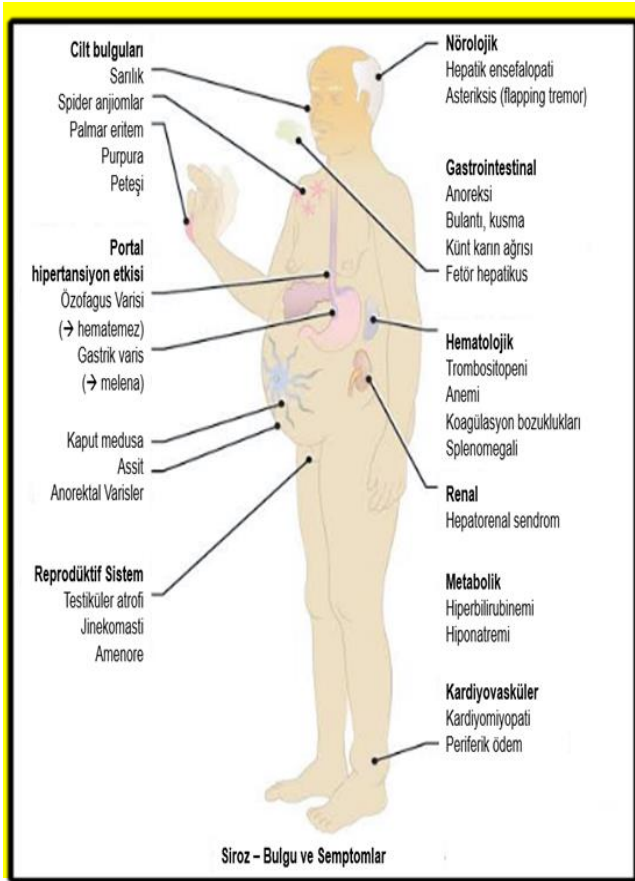
Uzm. Dr. Ali ŞENKAYA
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

2.1.Karaciğer Sirozunda Semptom ve Bulgular

Karaciğer sirozu ileri aşamaya ulaşana kadar herhangi bir semptom vermeyebileceği için, başka nedenlerle yapılan araştırmalar sırasında ya da sadece otopsi bulgusu olarak saptanabileceği gibi, özofagus varis kanaması, assit, sarılık ya da hepatik ensefalopati gibi dekompanse tablosunda da karşımıza çıkabilir. Karaciğer sirozunda semptom ve bulgular, etiyolojik nedenlere göre de farklılıklar göstererek, hepatoselüler yetmezlik ve/veya portal hipertansiyon şeklinde ortaya çıkabilir (1). Sirozun semptom ve bulguları şekil-1'de özetlenmiştir.

Kompanse sirozlu hastalar genellikle asemptomatiktir. Bazı olgularda anoreksia, kilo kaybı ve yorgunluk gibi non-spesifik semptomlar görülebilir. Dekompanse sirozlu hastalarda ise sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal sistem kanama belirtileri (hematemez, melena, hematokezya), assitin neden olduğu abdominal distansiyon ve hepatik ensefalopati nedeniyle konfüzyon görülebilir; hasta kas kramplarından yakınabilir (2 – 6).

Bazı hastalarda alt ekstremitelerde ödem, ateş, diyare, kaşıntı, uyku bozuklukları görülebilir. İnce bağırsakta aşırı bakteriyel çoğalma, bağırsak geçirgenliğindeki değişiklikler ve safra asidi eksikliği diyareden sorumlu faktörler olarak sayılabilir (7).



Şekil-1. Sirozda bulgu ve semptomlar.

Kadınlarda testosteron, östradiol, prolaktin ve luteinize hormon seviyelerindeki farklılıklar nedeniyle amenore veya düzensiz adet kanaması şeklinde kendini gösteren kronik anovülasyon yaygın görülür (8, 9). Erkeklerde ise

hipogonadizme bağlı impotans, infertilite, libido kaybı ve testis atrofisi görülebilir (10).

Fizik muayenede spider anjioma, palmar eritem, tırnak değişiklikleri, omak parmak, dupuytren kontraktürü, jinekomasti, testiküler atrofi, splenomegali, assit, karın duvarında venöz kollateraller, sarılık, asteriksis görülebilir. Hepatit C'de kriyoglobulinemi, hemokromatoziste diyabet ve artropati, otoimmun hepatitte hemolitik anemi, tiroidit gibi ekstrahepatik otoimmun hastalıklar eşlik edebilir. Diyabet, sirozlu hastaların %15-30'unda görülebilmektedir (11). Siroz ilerledikçe, sıklıkla ortalama arter basıncında düşüş görülür. Daha önce hipertansif olan hastalar normotansif veya hipotansif olabilirler (12).

Sirozlu hastalarda cilt bulgusu olarak sarılık ve spider anjioma gelişebilir (resim-1). Sarılık, derideki artmış serum bilirubininin kaynaklanan cilt ve mukozada oluşan sararmadır. Genellikle bilirubin seviyesi 2-3 mg/dL'den yüksek olduğunda tespit edilir. Hiperbilirubinemi ayrıca idrarın koyu renkte görünmesine veya çay rengine idrarın oluşmasına neden olur. Spider anjiyomalar merkezde bir arteriol ve çevreye yayılan kollateral şekilde görülen vasküler lezyonlardır. Büyüklükleri 1-10 mm arasındadır. En sık gövde, yüz ve üst ekstremitede bulunur, ortasına basıldığında solması karakteristik özelliğidir. Bilinen en önemli oluşum mekanizması östradiol/serbest testosteron oranının artmasıdır. Gebelik esnasında da görülebilir (13). Spider anjiyoma sayı ve boyutunun artması, sirozun evresindeki ilerleme ve varis kanaması için prediktör olduğu düşünülmektedir (14, 15).



Resim-1. Spider anjiyoma.

Baş ve boyun bulguları olarak parotis bezinde büyüme ve fetor hepaticus (hastanın nefesinin tatlı, keskin ve küf şeklinde kokması) görülebilir. Parotis bezi büyümesi tipik olarak alkolik karaciğer hastalığına bağlı sirozda görülür. Parotis bezindeki bu büyüme yağ infiltrasyonu, fibrozis ve ödeme bağlı gelişir (16, 17).

Jinekomasti, histolojik olarak erkek memesinin glandüler dokusunun benign proliferasyonu ve muayenede ele gelen dokusal oluşum olarak tanımlanır. Sirozlu hastaların 2/3'ünde görülür. Alkolik sirozda daha siktir. Östrojen

yıkımındaki yetersizlik ile ilişkili olabileceği gibi spironolakton kullanımına bağlı da ağrısız jinekomasti gelişebilir. Erkeklerde göğüs ve aksiller kıl kaybı gibi feminizasyon bulguları da görülebilir (18).

Karın muayenesi bulguları olarak hepatomegali, splenomegali, assit ve kaput medusa görülebilir. Sirotik karaciğer büyüyebilir, normal büyüklükte veya küçük olabilir. Aşkar karaciğer büyüklüğü, karaciğer hastalığını gösterebilir karaciğerin normal veya küçük olması kronik karaciğer hastalığını dışlamaz. Assit, periton boşluğunda sıvı birikimdir. Assitli hastalarda fizik muayane bulgusu olarak abdominal distansiyon ve batın perküsyonunda açıklığı yukarı bakan matite saptanır. Splenomegalinin en sık nedeni siroza bağlı portal hipertansiyondur. İdiyopatik portal hipertansiyonlu hastalarda dalak masif olarak büyüyebilir. Sirozda splenomegali sıklığı %36-92 arasında bildirilmiştir. Splenomegalide üç önemli mekanizmanın rolü olduğu düşünülmektedir. Portal hipertansiyona bağlı konjestif splenomegalide dalak kapsülünde kalınlaşma, beyaz pulpada belirgin hiperplazi ve kırmızı pulpanın konjesyonuyla birlikte fibrozis artışı vardır. Portal hipertansiyon veya splenik ven trombozuna bağlı konjestif splenomegalide portal basınç ile dalak boyutu arasındaki korelasyon kötüdür ve bu nedenle dalak boyutundaki artışın tek nedeninin pasif konjesyon olmadığı düşünülmektedir. Sirozda dalak büyümesinin portal konjesyondan başka diğer nedeni intestinal kaynaklı antijenlerin karaciğer Kupffer hücrelerine ulaşamaması ve temizlenememesi sonucu dalakta artmış antijenik stimülasyonun lenfoid hiperplaziye yol açmasıdır. Karaciğer hastalığının nedenide dalak boyutunu etkilemektedir. Non-alkolik sirotikler genellikle alkolik sirotiklerden daha büyük dalağa sahiptirler. Ayrıca, alkolik karaciğer hastalarında alkol bırakıldıktan

sonra dalak küçülebilmektedir. Dalak kan akımındaki artış, splenik arterde genişleme ve anevrizma oluşumu ile sonuçlanabilir. Porto-kaval şant sonrası splenik kan akımında artış görülebilir ancak distal spleno-renal şant sonrası ise dalak boyutu küçülebilir (19 – 21).

Kaput medusa (resim-2); portal hipertansiyona bağlı periumbilikal venlerin genişlemesidir (22).



Resim-2. Kaput medusa (23).

Sirozun el bulguları olarak palmar eritem, tenar/hipotenar kas atrofisi, tırnak değişiklikleri, çomak parmak ve dupuytren kontraktürü sayılabilir. Palmar eritem, avuç içi ve parmak uçlarının belirgin benekli kırmızı hal almasıdır (resim-3). En sık tenar ve hipotenar bölgede gelişir. Özellikle alkol ilişkili sirozu olan erkek hastalarda görülür. Oluşum mekanizması net olarak

bilinmemekle birlikte artmış östrodiol ve androjen dengesizliğinin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Palmar eritem karaciğer hastalığına özgü değildir. Gebelik, romatoid artrit, hipertiroidi ve hematolojik malignitelerle birlikte görülebilir (24).



Resim-3. Palmar eritem (25).

Tırnak değişikliklerinin kesin patogenezi bilinmemekle birlikte hipoalbuminemi kaynaklandığı düşünülmektedir (26). Çomak parmak (resim-4) (clubbing veya Hipokrat parmağı olarak da anılır) hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Sirozlularda genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır ancak primer biliyer kolanjit, pulmoner hipertansiyon ve özellikle de hepatopulmoner sendrom varlığı gibi hipoksik olgularda daha belirgindir (27).



Resim-4.Çomak parmak (28).



Resim-5. Dupuytren kontraktürü (30).

Dupuytren kontraktürü (resim-5); palmar fasyanın kalınlaşması sonrasında parmaklara giden fleksör kasların tendonlarının fibrozisi ve kısalması sonucu parmaklarda gelişen fleksiyon deformitesidir. Patolojik olarak, fibroblastik proliferasyon, fasyal kalınlaşma ve düzensiz kollajen birikimi ile karakterizedir. Alkolik sirozlu hastalarda yaygın olarak görülür (29).

2.2.Karaciğer Sirozunda Laboratuvar

Sirozlu hastalarda çeşitli laboratuvar anormallikleri görülebilir. Bu anormallikler bazen asemptomatik bir hastada tarama amaçlı yapılan rutin kan tetkiklerinde hastaya erken dönemde siroz tanısının koyulmasını sağlar. Hastalığın evresi, etiyojisi ve aktivitesine göre biyokimyasal parametreler farklılık gösterir (31).

Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, albümin, protrombin zamanı (PZ) ve tam kan sayımı parametreleri (özellikle trombosit sayısı) değerli ipuçları verir. Buna rağmen normal değerler sirozu dışlamaz (32).

Alkol dışındaki çoğu kronik hepatit nedeninde AST/ALT oranı <1'dir. Buna rağmen hastalık siroza ilerledikçe oran tersine döner (33).

ALP yüksektir fakat bu yükseklik genellikle 2-3 kattan daha azdır. Daha yüksek değerler primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit veya dekompanse sirozlu bir olguda olası hepatoselüler karsinomu akla getirmelidir. GGT genellikle ALP ile paralel yükselir. GGT düzeyi en fazla alkolik sirozda artmaktadır. Bunun nedeni alkolün bu mikrozomal enzimi indüklemesi veya GGT'nin hepatositten sızmasıdır. Kompense sirozda bilirubin değerleri normal olabilir. Hastalık ilerledikçe yükselme beklenir ve kötü prognostik göstergedir. Albümin

karaciğerde sentezlenen, karaciğer sentez fonksiyonunu yansıtan ve sirozun evrelendirilmesinde kullanılan en önemli parametrelerden biridir (34).

Karaciğer, pıhtılaşma için gerekli birçok proteinin sentezinde rol alır. Bu anlamda PZ'de uzama, karaciğerin sentez fonksiyonunun bozulma derecesi ile paralellik gösterir. Sirozlu hastalarda kanama diyatezinin şiddetini PZ'deki uzamadan daha çok trombositopeninin şiddeti belirlemektedir. Trombositopeni splenomegaliye ve dalakta trombosit göllenmesine bağlı olarak meydana gelir. Genel olarak dalak ne kadar büyük ise trombosit sayısı o kadar düşüktür. Ayrıca karaciğer hastalıklarında, karaciğerden sentezlenen trombopoetinin azalması ile kemik iliğindeki megakaryositler tarafından üretilen trombositlerde azalma olur (35).

Serolojik testler ile hepatit B, C ve delta virüsü etiyolojide araştırılmalıdır. Alfa fetoprotein (AFP) sirozda hafif artabilir. Ancak devamlı bir artış olması, hepatoselüler karsinom gelişimi yönünden uyarıcı olmalıdır. Sirozun nadir görülen etiyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için serum serüloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferrin saturasyonu, anti-mitokondriyal antikor (AMA), anti-nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti-solubl liver antikor (Anti SLA), karaciğer-böbrek mikrozomal 1 antikor (anti-LKM1) bakılmalıdır. Erişkinde eşlik eden akciğer hastalığı varlığında siroz etiyolojisinde alfa-1 antitripsin düzeyi bakılmalıdır. Son zamanlarda serum hyaluronate seviyesinin ölçülmesi ile sirozun varlığının %90'ın üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (36).

Bütün bu laboratuvar parametreleri ışığında non-invaziv serum testleri ile bazı fibrozis skorlamaları geliştirilmiş olup, bunlardan tanı bölümünde detaylı olarak bahsedilecektir.

Tablo-1. Laboratuvar Bulgularına Göre Olası Etiyolojiler.

Hastalık	Test ve Bulgular
Alkolik Karaciğer Hastalığı	Alkol kullanım öyküsü AST / ALT >2, her ikisinde 500 IU/L'den düşük ve alkolik hepatit varsa
Kronik Hepatit C	Anti-HCV için ELISA ölçümü Doğrulama testi gerekirse HCV RNA için PCR
Primer Biliyer Kolanjit	İzole bir bulgu olarak AMA pozitifliği IgM yüksekliği
Primer Sklerozan Kolanjit	İnflamatuar bağırsak hastalığı ile güçlü ilişki Tanı koymak için kolanjiografi ANA ve ASMA ve ANCA (tanısal değil)
Otoimmün Hepatit	Hipergamaglobulinemi Tip 1; ANA ve ASMA ve ANCA, Tip 2: Anti-LKM-1
Kronik Hepatit B	HBSAg ve HBeAg, bazı vakalarda HBV DNA ölçümü (hibridizasyon veya DNA ölçümü)
Hereditör Hemokroma tozis	Aile öyküsü Transferrin satürasyonu ve ferritin ölçümü Genetik test veya karaciğer biyopsisi ve hepatik demir indeksinin hesaplanması
Wilson Hastalığı	Ailede veya kişide genç yaşta siroz öyküsü Serum seruloplazmini %95 hastada düşüktür Karaciğer biyopsisinde artmış bakır birikimi (kolestatik karaciğer hastalığında da olabilir)
Alfa-1-antitripsin Eksikliği	Ailede veya kişide genç yaşta siroz öyküsü Serum AAT; fenotipleme düşük veya sınırda değerlerde
Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	Metabolik sendrom veya diabetes mellitus öyküsü Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik ve karaciğer görüntülemesinde yağlı infiltrasyon ile şüphelenilip, biyopsi yapılır
Konjestif Hepatopati	Sağ kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit, mitral stenoz, triküspit yetmezliği, kor pulmonale, kardiyomiopati öyküsü Portal ve Hepatik ven ve hepatik arterin doppler incelemesi, elektokardiyografi, kardiyak ultrason

2.3.Karaciğer Sirozunda Görüntüleme

2.3.1.Ultrasonografi

Ultrasonografi, iyonize radyasyon içermeyen, tekrarlanabilen, yaygın olarak kullanılan ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Bu nedenlerle, kronik karaciğer hastalığı şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde ilk basamak tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. En önemli dezavantajları hastalarla kooperasyon güçlüğü, karın içi gaz distansiyonu, obez hastalarda artefaktlara bağlı tanısız zorluklar ve kullanıcının deneyimine bağlı olarak değişkenlik göstermesidir. Ultrasonografik olarak normal karaciğer, bağ dokusu ve küçük damarların oluşturduğu, homojen ince lineer ekojenite özelliğine sahip bir görünüm verir. Ekojenitesi, normal renal korteks ekojenitesine göre izoekoik veya hafif hipoekoiktir. Dalak ekojenitesinden hafifçe yüksek, pankreas ekojenitesinden hafifçe düşüktür. Karaciğerde transvers seyreden portal venlerin parlak ekojenite veren duvarları bulunur. Hepatik venlerin ekojenik duvarı olmayıp kraniyale doğru çapları artar ve oblik olarak vena kava inferiora açılırlar. Normalde hepatic arter dalları ve intrahepatik safra kanalları görülmezler. Karaciğer boyutu için kullanılan ölçüm midklaviküler hatta sağ lobun kubbesinden alt uca olan longitudinal mesafedir. Bu uzunluğun 15,5 cm'den fazla oluşu, hastaların %75'inde hepatomegali ile uyumludur (37). Karaciğer sirozunda görüntüleme bulguları tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo-2. Karaciğer Sirozunda Görüntüleme Bulguları(38).

Karaciğer Morfolojisi Değişiklikleri	Nodüler karaciğer yüzeyi (tüm görüntüleme yöntemleri, ancak ultrasonda yüksek frekans probu ile daha iyi görselleştirildi) Kaba ekopatern (US); Bazı durumlarda nodüler paternli heterojen yoğunluk (BT) Sol lobun hipertrofisi ve segment IV'ün atrofisi (BT ve MR'da daha iyi görülebilir); genişletilmiş safra kesisi fossa (BT ve MR) Kaudat lobun hipertrofisi Sol hepatik lobun medial segmentinin azaltılması
Hepatik Damarlar	Doppler ile normal akış daralması ve kaybedilmesi Hepatik ven duvarı ekojenitesinin homojen olmaması
Hepatik Arter	Artan çap (tüm teknikler) ve eğilme (BT)
Portal Venöz Sistem	Portal venin (≥ 13 mm), splenik ven ve superior mezenterik ven (≥ 11 mm) dilatasyonu Portal ven kan akış hızının azaltılması Portal ven kan akışının tersine çevrilmesi
Dalak	Artan boyutu (splenomegali: çapı > 12 cm ve / veya alan ≥ 45 cm ² US ile)
Portosistemik kollateral dolaşımın varlığı	
Minimal perihepatik assit	

2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) İnceleme

Ultrasonografi bölümünde belirtilen bulguların çoğu, diğer kesitsel görüntülemelerde de siroz bulgusu olarak kabul edilir (39). Kontrastlı kesitsel incelemelerde portal venöz sistem

ve porto-sistemik kollateraller net olarak ortaya koyulabilmekte ve özofagus varisleri hakkında net bilgiler verilebilmektedir. Büyük özofageal varislerin teşhisinde BT'nin duyarlılığı %84-100 ve özgüllüğü %90-100 olarak bildirilmiştir. Küçük varislerde duyarlılık düşüktür. Bu kısıtlamalar nedeniyle özofageal varis taramasında öncelikli olarak endoskopi kullanılmaktadır (40). Siroz tanısı alan her hastaya endoskopik inceleme yapılmalıdır. Ayrıca ileri derecede küçülmüş karaciğer, bağırsak distansiyonu ve masif assit nedeniyle doppler ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda portal venin durumunu, özofagus varislerini ve cerrahi şantları ortaya koymada MR anjiyografi non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabilir (41).

2.3.3 Transient Elastografi (Fibroscan)

Karaciğer biyopsisi, fibrozisi değerlendirmek için altın standart yöntemdir. Ancak değerlendiren kişiler arasındaki yorum farklılıkları, örnekleme hatası ve hayatı tehdit eden komplikasyonların olması karaciğer biyopsisinin kısıtlayıcı yönleridir (42 – 44). Akademik olarak siroz histolojik bir tanı olmakla birlikte günlük pratikte klinik ve laboratuvar bulguları siroz tanısı için genellikle yeterli olmakta, çok nadir hastada biyopsi yapma zorunluluğu ortaya çıkmaktadır.

Serum belirteçleri ile histoloji arasındaki ilişkiyi destekleyecek, histolojiyi daha doğru yansıtacak en iyi non-invaziv yöntem transient elastografidir. Fibroscan, bu prensiple yumuşak dokuların elastisitesini sayısal olarak ölçen ileri teknoloji ürünü bir cihazdır (45).

Transient elastografinin en önemli iki kullanım alanı, bilinen karaciğer hastalarında fibrozis derecesini belirlemek ve henüz tanı almamış kişilerde karaciğer hastalığının varlığını araştırmaktır. Son dönemlerde ortaya çıkan yeni bir kullanım alanı da inflamatuvar bağırsak hastalığı ve psöriazis nedeniyle metotreksat kullanan hastalarda karaciğer fibrozisinin derecesini değerlendirmektir (46 - 48).

Fibroscan bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probtaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı, içinden geçtiği dokunun esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis düzeyini yansıtır (49). Ölçüm interkostal aralıkta cilde yerleştirilen prob ile sağ lobdan yapılır. Kolay uygulabilen ağrısız bir işlemdir. Doğru sonuç elde etmek için en az 10 geçerli ölçüm yapılması ve başarılı ölçüm oranının da %60'ın üzerinde olması tavsiye edilmektedir. Assitli olgularda, gebelerde, tıbbi implant taşıyanlarda, morbid obezlerde, akut hepatitli olgularda, ekstrahepatik kolestaz varlığında fibroscan kullanımı önerilmemektedir (50, 51).

2.4.Karaciğer Sirozunda Tanı

Karaciğer biyopsisi, sirozun tipik özelliklerini tanımlamak için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilir. Ancak karaciğer biyopsisi dışında alternatif tanı yöntemleri tablo-3'te özetlenmiştir. Karaciğer biyopsisi, tanıyı doğrulamak ve etiyolojisi bilinmeyen karaciğer sirozu şüphesi olan hastalarda tanı koymak için kullanılır. Ayrıca, non-alkolik steatohepatit (NASH) şüphesinde, kolestatik ve otoimmün kronik karaciğer hastalığında biyopsi önem taşımaktadır. Karaciğer biyopsisi perkütan veya transjugüler yoldan yapılabilir. Tablo-4'te karaciğer biyopsi endikasyonları özetlenmiştir. İşlemden önce, pıhtılaşma parametreleri kontrol edilmelidir, trombosit sayısı > 50 000 ve INR <1,5 olmalıdır. Perkütan karaciğer biyopsisinin kontrendikasyonları arasında ağır koagülopati, safra yolları dilatasyonu, sepsis, ciddi assit,

vasküler lezyon şüphesi, kist hidatik hastalığı varlığı ve hastayla kooperasyon kurulamamasıdır. Ancak koagulopati ve asit varlığında işlem öncesi palyatif yaklaşımlar ile karaciğer biyopsisi yapılabilir (52 - 54). Transjuguler yapılan karaciğer biyopsisi esnasında hepatic venöz basınç gradienti (HVPG) ölçümü de yapılabilir. Kronik karaciğer hastalığında HVPG'nin farklı eşik değerleri, farklı klinikler sonuçlar ile karşımıza çıkmaktadır (tablo-5) (38).

Tablo-3. Non-İnvaziv Siroz Tanı Yöntemleri (52).

	Bileşenler	Karaciğer Hastalığının Etiyolojisi
Görüntüleme Modaliteleri		
Ultrasonografi	Karaciğer nodüleritesi / portal hipertansiyon belirtileri	Hepsi
BT/MR	Karaciğer nodüleritesi / portal hipertansiyon belirtileri	Hepsi
Fibroscan	Karaciğer sertliği ölçümü	Hepsi
Akustik radyasyon forse impuls görüntüleme	Karaciğer sertliği ölçümü	Hepsi
MR elastografi	Karaciğer sertliği ölçümü	Hepsi
İndirekt serum non-invaziv fibrozis testleri		
APRI	AST, platelet	HBV, HCV
FIB4	Yaş, ALT, AST, platelet	HBV, HCV, NAFLD
AST/ALT	ALT, AST	Hepsi

BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, APRI: AST / platelet oran indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, FIB4: Fibrozis 4 indeks, ALT: Alanin aminotransferaz, NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı,

Tablo-4. Karaciğer Biyopsi Endikasyonları (38).

Perkütan Karaciğer Biyopsisi	Transjuguler Karaciğer Biyopsisi
Multipl etiyojileri olan diffüz karaciğer hastalığı	Hepatik venöz basınç gradienti ölçüm ihtiyacı
Nedeni bilinmeyen anomal karaciğer testleri	Perkütan ulaşımına kontrendikasyon varsa (biliyer ağacın dilatasyonu herhangi bir yöntem için kontrendikedir)
Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı	Şiddetli alkolik hepatit şüphesi
Otoimmün hepatit	Bilinmeyen etiyoloji ile akut karaciğer yetmezliği
Fokal lezyonlar	Non-sirotik portal hipertansiyon şüphesi Hematoloji hastalarında anormal karaciğer testleri

Tablo-5. Hepatik Venöz Basınç Gradienti İle Klinik Sonuçlar (38).

Hepatik Venöz Basınç Gradienti	Klinik Son Noktalar
<5 mmHg	Normal
5 – 10 mmHg	Hafif portal hipertansiyon
>6 mmHg	Kronik viral hepatitin ilerlemesi Karaciğer nakli sonrası yüksek nüks riski
>10 mmHg	Klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon
>10 mmHg	Özofagus varis gelişimi Assit Dekompanseasyon Hepatoselüler oluşum Hepatik rezeksiyon sonrası dekompanseasyon
>12 mmHg	Özofagus varis kanaması
>16 mmHg	Yüksek mortalite
>20 mmHg	Kanama kontrolünde başarısızlık
>22 mmHg	Şiddetli alkolik hepatitte yüksek mortalite

Sonuç olarak karaciğer sirozu tanısı klinik, laboratuvar ve non-invaziv görüntüleme yöntemleri ile koyulabilmektedir ancak yukarıda bahsedilen durumlarda (tablo-4) karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

2.5.Karaciğer Sirozunda Prognoz

Sirozlu hastanın prognozu, etiyoloji, hastalığın şiddeti, komplikasyonların varlığı ve eşlik eden hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

Kompanse siroz terimi, hayatı tehdit eden komplikasyonları gelişmemiş sirozlu hastaları tarif etmek için kullanılmaktadır.

Varis kanaması, assit, hepatik ensefalopati gibi siroz komplikasyonlardan herhangi biri gelişen hastalar dekompanse kabul edilir ve bunların prognozu kompanse sirozlu olgulara göre daha kötüdür.

Kompanse sirozlu hastaların ortalama yaşam süresi >12 yıldır. Varisi olup kanaması olmayan olguların prognozları, varisi olmayan sirozlu olgulardan daha kötü olsa da, kompanse siroz kabul edilmektedir (55). Kompanse ve dekompanse sirozlu olguların 1 yıllık mortalite oranları tablo-6'da verilmiştir (56).

Tablo-6. Kompanse ve Dekompanse Sirozlu Olgularda Ortalama 1 Yıllık Yaşam Süresi (55).

	Kompanse Siroz		Dekompanse Siroz	
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Evre	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Klinik	Varis yok Assit yok	Varisler Assit yok	Assit +/- Varisler	Kanama +/- Assit
1. yılda ölüm	%1	%3	%20	%57

Birçok çalışmada, sirozlu hastaların prognozu klinik ve laboratuvar bilgilerine dayanarak tahmin edilmeye çalışılmıştır. Yaygın olarak kullanılan iki model Child-Turcotte-Pugh skoru ve Model of End-Stage Liver Disease (MELD) skorudur. Child-Turcotte sınıflaması ilk olarak 1964 yılında portal dekompresyon nedeni ile şant ameliyatı geçiren hastaların risk durumunu değerlendirmek için geliştirilmiştir. 1972 yılında Child-Turcotte-Pugh (CTP) skoru olarak revize edilmiştir. CTP siroz ve portal hipertansiyonu olan hastalarda mortaliteyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan basit bir yöntemdir (1, 56).

CTP beş parametreyi içermektedir. Bunlar, serum bilirubin, serum albümin, protrombin zamanı, assit varlığı ve derecesi, ensefalopati varlığı ve derecesidir. Bu beş parametreden alınan puanların toplamına dayanarak, hastalar CTP A, B veya C olarak evrelendirilir (tablo-7).

CTP'nin bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Bu kısıtlamalar; evrelemenin sayısal değerler içermesi (örneğin 3.5 bilirubin ile 20 bilirubin aynı puanı alması), beş parametreden ikisinin (assit ve ensefalopati) subjektif bulgulara göre yorumlanması, serum kreatinin ve varis kanaması gibi önemli prognostik faktörlerin bu sınıflamaya dahil edilmemesidir (57). Karaciğer sirozlu olgularda 3 aylık mortalite sırasıyla CTP A, B, C için %4.3, %11.2, %40.1 olarak rapor edilmiştir (58). CTP'ye göre 1 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla; %95, %80, %45, 2 yıllık yaşam beklentisi; %90, %70, % 38 olarak bildirilmiştir (55).

Son dönem karaciğer hastalığı olan bir hastanın sağkalım durumunu tahmin eden MELD skoru, üç laboratuvar parametresine dayanır. Bunlar; serum bilirubin, serum kreatinin ve INR'dir (59). Bu formül

genellikle bir MELD hesaplayıcısına erişim gerektirir. Sirozlu hastalarda MELD skoru ≥ 15 olanlar karaciğer nakli için değerlendirilmelidir (60). MELD skoru; başlangıçta elektif transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) prosedürü uygulanmış olan hastaların sağkalım verilerine dayanarak geliştirilmiştir. MELD skoru 2002 yılından itibaren ABD’de, kadavradan yapılan karaciğer nakillerinin, alıcı sırasının oluşturulması amacıyla kullanılmıştır. Bu skor 4-60 puan arasında değişmektedir. Skor yükseldikçe, 3 aylık sağkalım azalır (57, 58, 61). MELD – Na skoru sırasıyla <9 , 10-19, 20-29, 30-39, ≥ 40 olan olgularda 3 aylık mortalite oranları %1.9, %6, %19.6, %52.6 ve %71.3 olarak bildirilmiştir (62).

Tablo-7. Child-Turcotte-Pugh Evrelemesi (56).

Klinik ve laboratuvar kriteri	Puan		
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4
Assit	Yok	Hafif / orta (diüretik yanıtı)	Şiddetli (diüretik yanıtı)
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dL)	>3.5	2.8 – 3.5	<2.8
Protrombin zamanı Saniye uzaması veya INR	<4	4 – 6	>6
	<1.7	1.7 – 2.3	>2.3

Sınıf A = 5-6 puan
Sınıf B = 7-9 puan
Sınıf C = ≥ 10 puan

Kaynaklar

1. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986; 31: 468-75
2. Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 1363.
3. Baskol M, Ozbakir O, Coşkun R, et al. The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38: 524.
4. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology*. 1996; 23: 264.
5. Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis? *J Clin Gastroenterol*. 1986; 8: 669.
6. Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 1385.
7. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 14686.
8. Burra P, Germani G, Masier A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation*. 2010; 89: 1425.
9. Cundy TF, Butler J, Pope RM, et al. Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut*. 1991; 32: 202.
10. van Thiel DH, Gavaler JS, Spero JA, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology*. 1981; 1: 39.
11. Bianchi, G, Marchesini, G, Zoli, M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994; 20: 119.
12. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014; 60: 643.
13. Pirovino M, Linder R, Boss C, et al. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr*. 1988; 66: 298.
14. Zaman A, Hapke R, Flora K, et al. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 3292.
15. Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol*. 1988; 83: 723.
16. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterology*. 1989; 96: 510.
17. Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. Cause and composition of foetor hepaticus. *Lancet*. 1994; 343: 483.

18. Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis.* 1985; 5: 35.
19. Mutchnick MG, Lerner E, Conn HO. Effect of portocaval anastomosis on hypersplenism. *Dig Dis Sci.* 1980;25: 929-38.
20. Witte CL, Witte MH, Dumont AE. The portal triad in hepatic cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1978; 146:965-74
21. Blendis L, Kreel L, Williams R. The coeliac axis and its branches in splenomegaly and liver disease. *Gut.* 1969; 10:85-90.
22. Diehl AM. Alcoholic liver disease. *Med Clin North Am* 1989; 73: 815-30.
23. <https://radiopaedia.org/cases/portal-hypertension-with-caput-medusae> (1 Ocak 2020)
24. Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Mcintyre N, Benhamou J, Rizzetto M, et al (Eds), University Press Oxford. 1991. p.380.
25. <https://www.memorangapp.com/flashcards/22927/7B7W7+L10++Cirrhosis+and+Portal+Hypertension+-+18%282%2F6%29/> (1 Ocak 2020)
26. Fitzpatrick T, Johnson R, Polano M, et al. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases*, Second edition, McGraw Hill, Inc, New York 1994.
27. Mills PR, Vallance R, Birnie G, et al. A prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis. *Clin Radiol.* 1981; 32: 297.
28. https://www.researchgate.net/publication/6473243_Clubbing_in_a_patient_with_liver_disease (1 Ocak 2020)
29. Attali P, Ink O, Pelletier G, et al. Dupuytren's contracture, alcohol consumption, and chronic liver disease. *Arch Intern Med.* 1987; 147:1065.
30. <https://www.chesapeakehand.com/2019/06/07/dupuytren-contracture/> (1 Ocak 2020)
31. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, şimşek İ, Gören A. editörler. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji.* Medikal ve Nobel Yayıncılık. 2007; 963-970.
32. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, et al. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol.* 1978; 70: 248.
33. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology.* 1988; 95: 734.
34. Triger DR, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet* 1973; 1: 1494.

35. Pereira J, Accatino L, Alfaro J, et al. Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Hematol.* 1995; 50: 173-8.
36. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(6):85–91.
37. Gosink BB, Leymaster CE. Ultrasonic determination of hepatomegaly. *J Clin Ultrasound.* 1981; 9: 37-44.
38. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterology report.* 2017; 5 (2): 79-89.
39. Brancatelli G, Federle MP, Ambrosini R, et al. Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation. *Eur J Radiol.* 2007; 61: 57–69.
40. de Franchis R. Non-invasive (and minimally invasive) diagnosis of oesophageal varices. *J Hepatol.* 2008 Oct; 49 (4): 520-7.
41. Finn JP, Kane RA, Edelman RR, et al. Imaging of portal venous system in patient with cirrhosis: MR angiography vs. duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1993; 161:989-94.
42. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet.* 1986;1: 523-5.
43. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2614-8.
44. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38: 1449-57.
45. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, Fink M. Shear modulus imaging with 2D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Control.* 2002; 49: 426-35.
46. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 1621-8.
47. Barbero-Villares A, Jiménez-Ridruejo JM, Taxonera C, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47: 575-9.
48. Bray AP, Barnova I, Przemioslo R, Kennedy CT. Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 1125-7
49. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol.* 2002; 28: 467- 74.

50. Alahdab Özen Y, Yılmaz Y. Transient elastografi (Fibroscan®): Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013; 17: 59-64.
51. Ferraioli G, Tinelli C, Bello BD, et al. Performance of liver stiffness measurements by transient elastography in chronic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 49-56.
52. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014 May 17; 383 (9930): 1749-61.
53. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009; 49: 1017-44.
54. Ble M, Procopet B, Miquel R, et al. Transjugular liver biopsy. *Clin Liver Dis*. 2014; 18: 767-78.
55. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006; 44: 217.
56. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60: 646-9.
57. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008; 28: 110-22.
58. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003; 124: 91-6.
59. Kalra A, Wedd JP, Biggins SW. Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016; 21: 120-6.
60. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014; 59: 1144-65.
61. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*. 2002; 8: 851-8.
62. Puentes JCP, Rocha H, Nicolau S, Ferrão G. Effectiveness of the MELD/Na score and the Child-Pugh score for the identification of palliative care needs in patients with cirrhosis of the liver. *Indian J Palliat Care*. 2018 Oct-Dec; 24 (4): 526-528.

3. KARACİĞER SİROZ KOMPLİKASYONLARI

Uzm.Dr.Ferit ÇELİK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Zeki KARASU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

3.1.Assit

Assit, periton boşluğunda patolojik serbest sıvı toplanmasıdır. Normal koşullarda periton yaprakları arasında 25 ml civarında ve proteinden zengin bir sıvı bulunabilmektedir (1). Yaygın assitin en sık nedeni sirozdur. Sirozun en sık komplikasyonu ise assittir. Kompanse sirozlu olgularda 5 yıl içinde assit gelişme olasılığı %30-50'dir (1, 2). Kompanse siroz teşhisi koyulduktan sonraki 10 yıl içinde hastaların yaklaşık %58'inde assit gelişimi bildirilmiştir (1, 3). Çoğu zaman sarılık, hepatik ensefalopati ve gastrointestinal kanama gibi diğer dekompanseasyon belirtilerinden daha önce ortaya çıkmaktadır. Sirozlu bir hastada assit geliştikten sonra 2 yıl içindeki mortalite %40 civarındadır (4). Çoğu sirozlu hastada, hepatoselüler karsinom gelişmeden önce ortaya çıkan en sık komplikasyon assittir. Sirozlu hastalarda, tüberküloz, malignite, intrensek böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği gibi diğer nedenlere bağlı olarak da assit gelişebileceği akılda tutulmalıdır (1, 5, 6). Portal hipertansiyon assit gelişiminde ilk basamaktır. Sirozlu hastalarda portal basıncın ≥ 12 mmHg olması durumunda assit gelişeceği bildirilmiştir (7).

Assit oluşumu "periferel arteryel vazodilatasyon" teorisi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Portal hipertansiyon esas olarak intrahepatik direnç artışı nedeniyle gelişir. Nitrik oksit (NO) gibi vazodilatatörler ve bunu kompanse etmek için

salgılanan vazokonstriktör ajanlar karaciğer sinüzoidlerinde endotelial disfonksiyon geliştirir. Bunun sonucunda intrasinüzoidal/intrahepatik vasküler direnç artar. Portal hipertansiyon splanknik alan ve sistemik dolaşımda da endotelial disfonksiyona neden olur. Bu alanlardaki endotelial disfonksiyon ile artan NO salınımı arteriyel ve periferik vazodilatasyona neden olur. Karaciğer sirozunda periferik vazodilatasyon ile efektif arteriyel kan volümü azalır. Bunun sonucunda serum vazopressin seviyesinde artış, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sistem aktivasyonu ile su ve tuz tutulumuna neden olarak assit oluşumuna katkıda bulunur (8 – 10). Assit oluşumundan sorumlu mekanizmalar tablo-1’de özetlenmiştir (11).

Tablo-1. Assit Oluşumundan Sorumlu Mekanizmalar (11).

Dolaşım	Vasküler	Fonksiyonel	Biyokimyasal
Düşük sistemik vasküler direnç	Splanknik vazodilatasyon	Sistemik vazodilatatör faktörlerin aktivasyonu	Sodyum tutma
Azalan arter basıncı	Renal arter vazokonstriksiyonu	Sistemik vazokonstriktör faktörlerin aktivasyonu	Su tutma
Artan kalp hızı	Pulmoner vazodilatasyon	Azalan glomerüler filtrasyon hızı	Arttırılmış sistemik NO
Artmış kardiyak indeks			Artan sistemik prostaglandinler
Artan plazma hacmi			Artan renal NO ve prostaglandinler
Azalan böbrek kan akımı			
Artmış portal kan akımı			

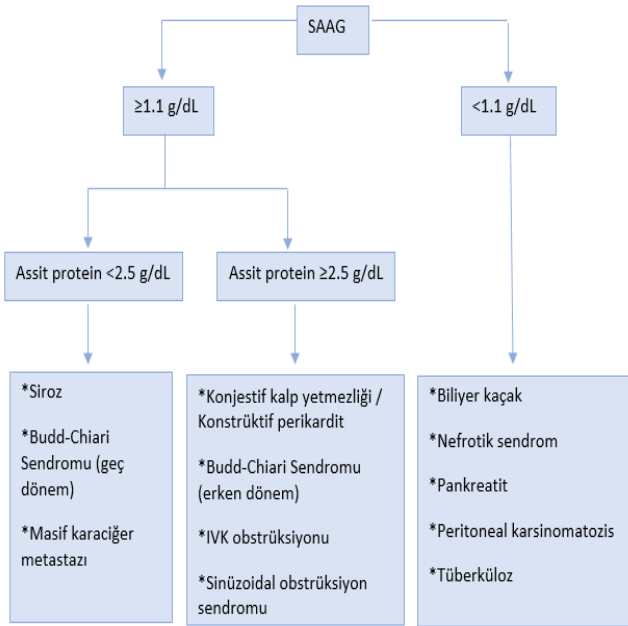
Assit miktarının derecelendirilmesinde; grade 1 fizik muayenede belirlenemeyen ancak ultrasonografiyle (USG) saptanabilen assit, grade 2 karında simetrik şişkinlik olarak fark edilebilen assit, grade 3 karında belirgin şişlik ve

gerginlik oluşturan assittir (12). Assitli bir olguda sırasıyla fizik muayane, USG ve parasentez yapılması önerilir. Fizik muayenede karında perküsyonla açıklığı yukarı bakan ve pozisyonla yer değiştiren matite saptanır. Assit tanısında perküsyonla yer değiştiren matitenin duyarlılığının %83, özgülüğünün ise %56 olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan obez hastalarda fizik muayene ile tatminkar bir bulgu saptanamayabilir. Bu nedenle klinik olarak assit şüphesi duyulan tüm olgularda USG önerilir. USG ile 60 ml'ye kadar olan karın içi sıvılar saptanabilmektedir. Bir hastada assit saptanması durumunda, düşünülen tanı ne olursa olsun, temel ilke parasentez ile alınan sıvının incelenmesidir (14, 15).

Parasentez, steril koşullarda uygun bir iğne ile karın duvarından girilerek periton boşluğundan sıvı alınmasıdır. Eğer bu işlem sadece assit sıvısının analizi yani tanısal amaçla yapılıyorsa "diagnostik parasentez", aynı zamanda assit sıvısının boşaltılması amacıyla yapılıyorsa "terapötik parasentez" denir. Parasentez, assitli hastada etiyolojik tanı açısından en hızlı sonuç veren, en yararlı, ucuz ve yapılması kolay ilk basamak incelemedir (15).

Alınan sıvının görünümü (berrak, kanlı, bulanık, süt rengi), serum-assit albümin gradient tayini (SAAG), hücre sayımı ve total protein konsantrasyonu değerlendirilmelidir. Bu incelemede etiyolojiye yönelik ilk ve temel parametre SAAG'dir. Parasentez sıvısında ve eş zamanlı serumda bakılan albümin düzeyi ile SAAG kolayca hesaplanabilir. Bu hesaplama serum albümininden assit albümin değerinin çıkarılması ile elde edilir. Bulunan değer 1.1 g/dL ve üzerinde ise (SAAG \geq 1.1 g/dL, yüksek gradientli assit) "portal hipertansif assit" söz konusudur ve bu durumun en sık nedeni karaciğer sirozudur. SAAG \geq 1.1 g/dL olan olgularda assit sıvısında total protein miktarı $<$ 2.5 g/dl ise; siroz, Budd Chiari Sendromunun geç dönemi ve masif

karaciğer metastazı düşünülmelidir. SAAG ≥ 1.1 g/dL olan olgularda assit sıvısında total protein miktarı >2.5 g/dl ise konjestif kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit, Budd Chiari Sendromu erken dönemi, vena kava inferior sendromu ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. SAAG <1.1 g/dL ise "non-portal hipertansif assit/düşük gradientli assit" söz konusudur. SAAG <1.1 g/dL ise safra kaçağı, pankreatit, nefrotik sendrom, peritonitis karsinomatoza, tüberküloz ayırıcı tanıda düşünülmelidir (16).



Şekil-1. SAAG ve assit protein düzeyine göre ayırıcı tanı (16).

Ayırıcı tanı için assit sıvısında bakılması gereken diğer parametreler;

- yatak başı aerobik ve anaerobik kültür şişelerine assit ekimi (enfeksiyon, bağırsak perforasyonu),
- glukoz konsantrasyonu (malignite, enfeksiyon, bağırsak perforasyonu),
- laktat dehidrojenaz düzeyi (malignite, enfeksiyon, bağırsak perforasyonu),
- gram boyama (şüpheli bağırsak perforasyonu),
- amilaz konsantrasyonu (pankreatik assit veya bağırsak perforasyonu),
- tüberküloz PCR, kültür ve adenosin deaminaz aktivitesi (tüberküloz peritonit),
- karsinoembriyonik antijen düzeyi (malignite),
- bilirubin konsantrasyonu (bağırsak/biliyer perforasyon) ve
- serum brain natriüretik peptid düzeyi (kalp yetmezliği) bakılmasıdır.

Assitte tedavi amaçları, periton boşluğundaki sıvı hacmini en aza indirmek ve intravasküler volüm azalmasına neden olmadan periferik ödemi azaltmaktır. Assit tedavisi ile hastaların kendilerini daha iyi hissettikleri, karın ağrılarında gerileme olduğu, daha az solunum sıkıntısı yaşadıkları, selülit riskinin azaldığı, herni oluşumunun önlendiği, diafragma rüptürü ve hidrotoraksın azaldığı rapor edilmiştir (17 – 19).

Sirozlu hastalarda assit tedavisi alkolden uzak durmayı, diyetle sodyumu kısıtlamayı, diüretik kullanımını ve tens assitli hastalarda geniş volümlü terapötik parasentezi içerir. Altta yatan hastalığın tedavisi de ihmal edilmemesi gereken bir diğer önemli husustur (20, 21).

2000 mg/gün veya 88 mmol/gün sodyum (yaklaşık günlük 5 gram tuz) kısıtlaması önerilen, uyumu kolay ancak tek başına uygulandığında ancak %10 oranında

başarı sağlayabilen bir yöntemdir (10, 22). Assitli hastaların çoğunda hem diyetle sodyum kısıtlaması hem de diüretik tedavisi gerekir. Diüretik olmadan daha kısıtlayıcı bir diyet veya diüretik ile daha az kısıtlayıcı bir diyet seçeneği hastalara sunulduğunda, çoğu hasta daha az kısıtlayıcı bir diyet ve diüretik tedavisini seçer. Kilo kaybı hızlı ise diüretik dozları azaltılabilir veya geçici olarak kesilebilir. Diüretik tedavisi 3-5 gün ara ile titre edilen günde 100/40 mg oranında spironolakton ve furosemid ile yapılan tedaviden oluşur. Maksimum doz günde 400 mg spironolakton ve 160 mg furosemiddir. Tek ajan spironolakton, özellikle yüksek dozlarda, assitli hastalarda hiperkalemiye neden olur. Furosemidin birlikte kullanılması genellikle normokaleminin yanı sıra daha iyi idrar sodyum atılımını sağlar. Bununla birlikte, parankimal böbrek hastalığı olan veya karaciğer nakli geçirmiş hastalarda, hiperkalemiyi önlemek için daha düşük dozda spironolakton gerekebilir. Bu tür hastalarda 100/40 mg yerine 100/80 mg veya 100/120 mg oranında spironolakton/furosemid kullanılmalıdır (3, 23). Başka bir seçenek olmadıkça (oral alımı olmayan hasta veya pulmoner ödem hariç) assit tedavisi için genellikle intravenöz furosemidden kaçınılması gerekir. Tek doz intravenöz furosemid (80 mg), diüretiklere dirençli olan hastaları tanımlamaya yardımcı olabilir. Diüretiklere dirençli olan hastalar, bir doz intravenöz furosemidin ardından tipik olarak sekiz saat boyunca idrarda <50 mEq sodyum itrah ederler (24).

Spironolakton monoterapisi başlanabilecek tek durum, derin hipokalemili hastalardır. Spironolakton bazen ağrılı jinekomasti yapabilir. Bu hastalarda yine potasyum tutucu diüretik olan amilorid günde 10-40 mg veya triamteren 25-100 mg/gün verilebilir; amiloridin sirozlu hastalarda spironolakton kadar etkili olmadığı bilinmektedir (25). Periferik veya akciğer ödemi olmayan

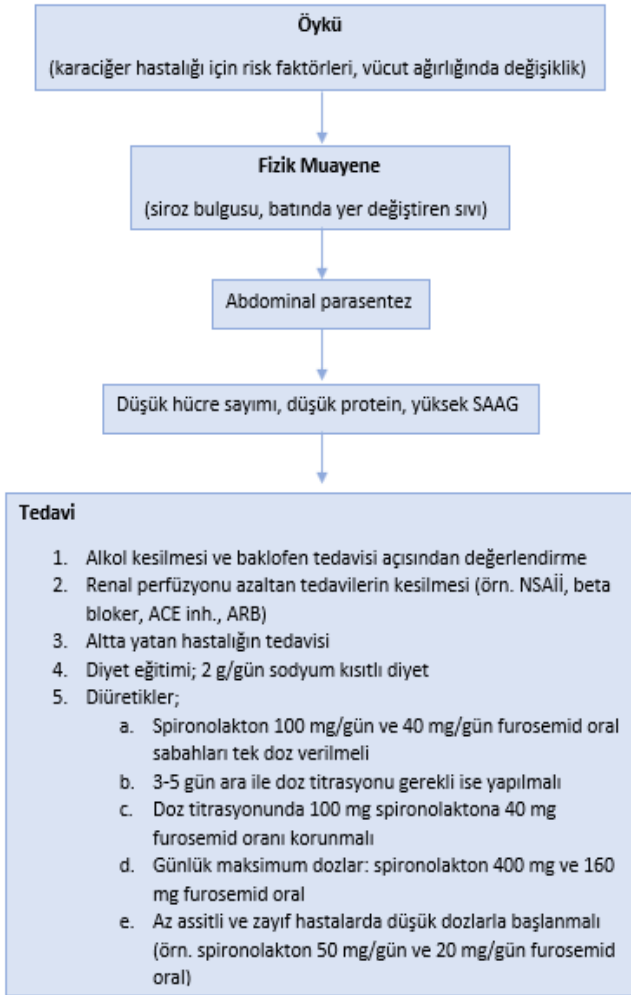
assitli olgularda, assit sadece peritondan damar içine mobilize edilerek dışarı atılabilir. Bunun gerçekleştirilebileceği maksimum miktar (periton sağlıklı ise) günde sadece 500 ml'dir. Diüretik kullanımı ile daha hızlı yapılan diürez, plazma hacminin azalmasına ve azotemiye yol açabilir. Özellikle spontan bakteriyel peritonit varlığında periton aracılı sıvı aktarımı azalacağı için SBP'li hastalarda diüretikler çok dikkatli kullanılmalıdır; bu hastalarda damar içi volüm kaybı sonrası sistemik ve özellikle renal olumsuz etkilerin sık görülebileceği unutulmamalıdır. Ödemli olgularda ise 1.5 kg/gün'e kadar sıvı (vücut ağırlığı) kaybı hedeflenebilir. Daha fazla assit boşaltılması hedeflenen olgularda geniş hacimli boşaltıcı parasentez yapılmalıdır (26). Hastalarda tekrarlayan ensefalopati varlığı, sıvı kısıtlamasına rağmen sodyum değerinin <120 mEq/L olması ve kreatinin değerinin >2 mg/dl olması durumunda diüretikler kesilmelidir. Bu hastalara seri parasentez gibi alternatif tedaviler düşünülebilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımından assitli hastalarda kaçınılmalı veya dikkatli kullanılmalıdır. Ek olarak, refrakter assitli hastalarda propranolol gibi non-selektif beta blokerlerin kesilmesi gerekebilir, çünkü bu hastalarda beta blokerler sağkalımı azaltır (1, 3, 27). Dilüsyonel hiponatremi olmadıkça (serum Na <120 mmol/L) su kısıtlamasının gereği yoktur.

Refrakter assit; tuz kısıtlaması (<90 mmol/L veya 5.2 g/gün tuz veya 2 g/gün sodyum) ve maksimum doz (400 mg spironolakton ve 160 mg furosemid) ve sürede (en az bir hafta) diüretik kullanımına rağmen yanıt alınamayan (dört günde ortalama kilo kaybı <0,8 kg ve üriner sodyum atılımı, oral alım miktarından az) ya da

erken (ilk dört hafta içinde) tekrarlayan assit olarak tanımlanır (28).

Günümüzde refrakter assit tedavisinde kullanabileceğimiz yöntemler boşaltıcı parasentez, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) ve karaciğer naklidir. Boşaltıcı parasentezde, assitin her bir litresi için 6-8 gr albümin verilmelidir. Terapötik parasentezin diüretik tedaviden daha etkili ve daha az komplikasyona neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak parasentezin sıklığını azaltmak için hastanın tolere edebildiği düzeyde diüretik tedavisi de sürdürülmelidir (29, 30).

Karaciğer sirozunda assitli olguya yaklaşım algoritması şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil-2. Karaciğer sirozunda asitli olguya yaklaşım algoritması (29, 30).

3.2.Spontan Assit Enfeksiyonları

Spontan assit enfeksiyonu (SAE), assitli hastalarda ortaya çıkan yaygın ve ciddi bir komplikasyondur (31). Bağırsak duvar geçirgenliğindeki artış, bakteriyel translokasyon ve bozulmuş konakçı immün sistem sonucunda gelişir (32-34). Bu immün değişiklikler; bozulmuş fagositoz, opsonizasyon kusuru ve anormal nötrofil fonksiyonu ile karakterizedir. Bütün bu mekanizmalar sonucunda sirozda bakteriyel enfeksiyon riskinde 5-7 kat artış gözlenir (35). Assitli olan sirozlu hastalarda hastaneye yatanların %10-30'unda, ayaktan başvuruların ise %3,5'inin SAE olduğu ve hastane içi SAE mortalitesinin %20-40 arasında değiştiği gösterilmiştir (36, 37).

Hastalar en sık ateş (%50-75), karın ağrısı (%27-72), titreme (%16-29) ve bulantı-kusma (%8-21) kliniğiyle karşımıza çıkmaktadır. Hastaların %13 kadarı, tamamen asemptomatik olabilmektedir (38, 39). Tanı, assit sıvısı örnekleme ile konulmaktadır. Örnekleme yatak başında yapılmalıdır. En az iki şişe (biri aerobik, biri anaerobik kültür için), steril bir iğne kullanılarak inoküle edilmelidir. Herbir şişeye en az 10 mL sıvı eklenmelidir. Parasentezden hemen önce, her kültür şişesinin kapak kısmı alkol ile silinmeli ve enjeksiyon yapılan iğneyi değiştirerek kültür kabına örnek boşaltılmalıdır. Spontan bakteriyel peritonit (SBP), SAE'lerin prototipi olup en sık görülen formudur. SBP, polimorfonükleer lökosit (PML) sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$ ve kültürde organizma varlığı şeklinde tanımlanmaktadır. Monomikrobiyal non-nötrositik bakteriasit (MNB), PML sayısı $< 250/\text{mm}^3$ olması ve kültürde tek organizma varlığıdır. Kültür-negatif nötroitik assit (KNNA) ise antibiyotik kullanımından önce alınmış assit sıvısının kültür sonucu negatif, ancak PML sayısı $> 250/\text{mm}^3$ olmasıdır (23, 27).

SBP'li hastalarda assit sıvısından izole edilen bakteriler genellikle normal intestinal flora bakterileridir. Tüm vakaların %92'sinden fazlası monomikrobiyaldir. Aerobik gram negatif basiller vakaların 2/3'ünden sorumludur.

Escherichia coli, bu vakaların yaklaşık yarısını oluşturur, bunu *Klebsiella* türleri ve diğer gram negatif bakteriler takip eder. Ancak son yıllarda gram pozitif koklar belirgin artış göstermiştir. Bunun muhtemel sebebi teröpatik müdahalelerdeki artış ve yaygın antibiyotik kullanımındır (40, 41). SAE'li hastalara, periton sıvısı elde edildikten hemen sonra ampirik, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi başlanmalıdır. Kültür sonuçlandırıldığında, spesifik organizmaları kapsayacak şekilde antibiyotik tedavisi verilmelidir (42). Ampirik antibiyotik olarak başlangıçta sefotaksim 8 saatte bir 2 gr intravenöz önerilmektedir. Sefotaksim en sık görülen yan etkisi %1 civarında ciltte döküntüdür. Alternatif olarak diğer üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolonlar kullanılabilir. Ancak geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı dirençli bakteri gelişimi ve mantar enfeksiyonlarına yol açmaktadır (43). Antibiyotik direnci, SBP profilaksisi için florokinolon almış hastalarda artmıştır. Önerilen siprofloksasin dozu 12 saat arayla 400 mg oral veya intravenöz kullanımındır (44). Antibiyoterapi süresi genelde 5 gündür. Beş gün sonra karın ağrısı ve ateş devam ederse tekrar örnekleyici parasentez yapılır, eğer yapılan parasentezde nötrofil sayısı <250 hücre/mm³ ise tedavi durdurulur (45).

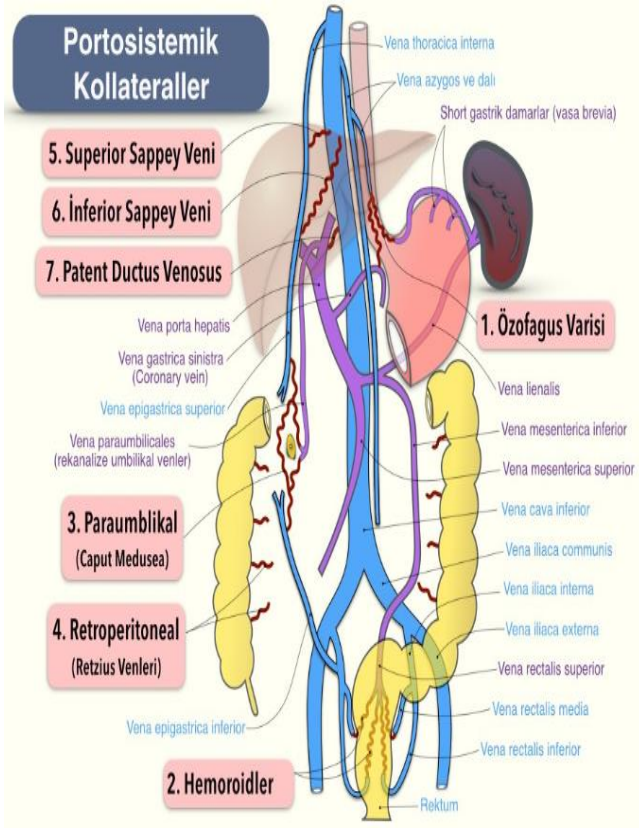
SBP gelişen hastalarda non-selektif beta blokerler kesilmelidir. Yapılan çalışmalarda beta bloker alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında beta bloker alan hastalarda mortalite riskinde %58 artış olduğu, daha uzun süre hastanede yatış ve daha fazla hepatorenal sendrom geliştiği gösterilmiştir (46). SBP'li olgularda MELD skoru yüksekliği ve kreatinin yüksekliği mortalite prediktörü olarak

rapor edilmiştir (47). Assit sıvısında protein düzeyi <1 g/dl, varis kanaması geçiren ve SBP öyküsü olan hastalarda antibiyotik profilaksisi, bakteriyel enfeksiyon ve mortalite riskini azaltmaktadır (48). SBP öyküsü olan hastalarda ömür boyu günlük 400/80 mg trimethoprim-sulfamethoxazole, 400 mg norfloksasin veya 500 mg siprofloksasin oral yolla kullanımı önerilmektedir. Herhangi bir neden ile hastaneye yatan sirozlu olgularda assit sıvısında protein düzeyi <1 g/dL ise taburcu oluncaya dek mevcut profilaksi tedavisi önerilmektedir. GIS kanama nedeniyle yatırılan olgularda seftriakson 1 gr/gün veya sefotaksim 3x1 gr/gün intravenöz uygulanmaya başlanır; hastanın oral alımı açılınca sefalosporin tedavisi yerine günlük 400/80 mg trimethoprim-sulfamethoxazole, veya 400 mg norfloksasin veya 500 mg siprofloksasin oral yolla 7 güne tamamlanır (49, 50). Antibiyotik profilaksisi dışında genel alınacak önlemler ile SBP engellenebilir. Bu önlemler arasında diüretik tedavisi kesilmesi, lokalize enfeksiyonların erken tanınması ve tedavisi, proton pompası inhibitörlerinin mutlak endikasyon olmadığı sürece kullanımının kısıtlanmasıdır (51, 52).

3.3. Sirozda Varis ve Kanamaları

Gastroözofageal varisler portal hipertansiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkan, kanama riski nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. HVPg ≥ 10 mmHg olması gastroözofageal varis geliştirme riskini arttırmaktadır (53). Sirozlu hastalarda, tüm üst gastrointestinal kanamaların %70'i özofagus varislerinin rüptürüne bağlıdır. Siroz nedeniyle gelişen portal hipertansiyon, portosistemik kollaterallerin oluşumuna yol açar; bunlardan en önemlileri de özofageal ve gastrik varislerdir (54).

Portosistemik kollateraller resim-1'de gösterilmiştir. Azygos, hemiazygos, kısa gastrik ven ve coronary venler özofagogastrik varis oluşumunda rol oynayan vasküler yapılarıdır.

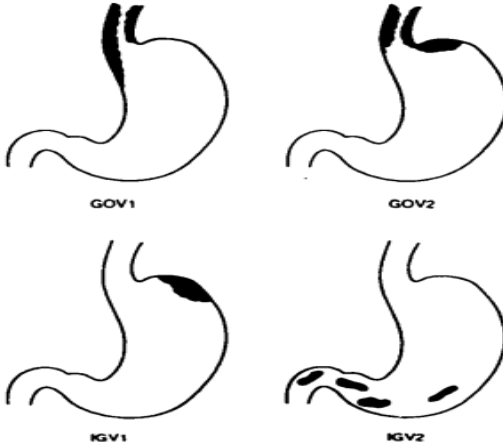


Resim-1. Portosistemik Kollateraller (55).

Özofagus varis kanaması (ÖVK) sirozun en ölümcül komplikasyonlarından biridir. Varis kanamalarında %20'ye varan mortalite ve 1 yıl içinde tekrar kanama oranı %70 olarak bildirilmiştir (56, 57). Varisin lokalizasyonu, varisin boyutu, varislerin görünümü ve hastalığın özellikleri gibi değişkenler varis kanaması için prediktör olarak

değerlendirilir ve farklı mortalite oranlarına neden olur. Varislerin gelişimi için en yaygın bölgeler distal özofagus, mide ve rektumdur, ancak teorik olarak özofagus ve rektum arasındaki gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde oluşabilir. Varisler, özofagusun orta kısmında submukozanın derin alanlarında gelişirken, distal özofagusa doğru daha yüzeysel yerleşim gösterir. Bu nedenle, gastroözofageal bileşkede özofagus varislerinde ince bir destek mukozal tabaka mevcut olduğundan kanama olasılığı yüksektir. Varislerin lokalizasyonları Sarin sınıflamasına göre resim-2'de, sıklık ve tekrar kanama oranlarına göre ise tablo-3'te gösterilmiştir (58).

Gastroözofageal varis (GOV) tip-1, özofagus varislerinin küçük kuravtura doğru uzamasıdır. GOV tip-2, özofagus varisleri ve fundus varislerinin olmasıdır. İzole gastrik varis (IGV) tip-1 sadece fundusta görülür. IGV tip-2 kardial ve fundus dışında mide içerisinde gelişen varis formasyonudur.



Resim-2. Gastrik varislerin lokasyonları ve özofagus varisleri ile ilişkileri (58).

Tablo-2. Gastrik Varislerin Sınıflama, Prevelans ve Kanama Riskleri (58).

Tip	Tanım	Sıklık	Tedavisiz Kanama Riski
GOV 1	özofagus varislerinin küçük kurvatura doğru uzaması	%70	%28
GOV 2	özofagus varisleri ve fundus varislerinin olması	%21	%55
IGV 1	sadece fundusta varis	%7	%78
IGV 2	kardia ve fundus dışında mide içerisinde gelişen varis	%2	%9

Varis boyutundaki artış varis kanama riskini arttırmaktadır. Dolayısıyla yapılan endoskopik incelemede varis boyutları değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme kısmen subjektif olup özofagustaki varisler F1, F2, F3 olarak tanımlanmaktadır. F1, küçük, hava vermekle kaybolan varislerdir. F2, lümenin üçte birinden azını kaplayan kıvrımlı varislerdir. F3 ise lümenin üçte birinden fazlasını kaplayan büyük, tortioze varislerdir (59). Varis üzerindeki kırmızı işaretler, varis kanaması ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum endoskopi raporlarında red colour sign (RCS) pozitif olarak rapor edilmelidir. Bu belirtiler, kiraz kırmızısı lekelenme, pıhtı varlığı ve diffüz eritem olarak tanımlanır. (58, 60). CTP C ve MELD skoru > 19 olan hastalarda kanama riski artmaktadır. Altta yatan etiyolojinin düzeltilmesine yönelik tedaviler ile (özellikle alkol bırakılması) kanama riski azalmaktadır (61- 63). CTP B ve

C'li olgularda küçük varislerden büyük varislere progresyon bir yılda %22 ve üç yılda %51 civarında saptanmıştır.

Gastroözofageal varislerin saptanması ve derecelendirilmesinde altın standart endoskopidir. Varis saptanan hastalarda takip sıklığı, band ligasyonu ile varisler ortadan kaldırılıncaya kadar 2-8 haftada bir yapılır. Eradikasyon sağlandıktan sonra 3-6 ayda bir ve ardından 6-12 ayda bir endoskopi kontrolü önerilir (64). American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) derneği ise küçük varis olsa bile hastalarda RCS pozitifliği mevcutsa endoskopi ile yıllık takip önermektedir (65). Özofagus varis yönetiminde primer profilaksi, akut kanama tedavisi ve sekonder profilaksi yer almaktadır.

Primer profilaksi: Daha önce hiç kanamamış hastalarda varis kanamasını önlemeye yönelik tedavilerdir. Tüm siroz komplikasyonlarında olduğu gibi varislerinde primer profilaksisinde etiyolojinin ortadan kaldırılması gelmektedir. Siroz tanısı alan her hastaya endoskopi yapılmalı ve varislerin durumu tespit edilmelidir. F1 varisi olan veya varisi olmayan olgular CTP C değil ve RCS negatif ise bu olgulara profilaksi gerekmemektedir. Ancak F1 varisi olup CTP C olan veya RCS pozitif olan olgulara primer profilaksi önerilmektedir. Orta veya büyük varislerin profilaksisinde non-selektif beta bloker veya endoskopik bant ligasyonu önerilir. Propranolol, nadolol ve karvedilol kullanılabilir. Beta blokerler eğer kesilirse endoskopik bant ligasyonuna geçilmelidir. Non-selektif beta blokerler tipik olarak F1 varisi olan hastalar için öncelikle kullanılır, F2 ve F3 varisi olan hastalarda ise primer profilaksi için band ligasyonu birincil tercihtir (66). Varisi olmayan kompanse sirozu olan hastalarda tarama 2-3 yılda, F1 varisi olan kompanse hastalarda tarama 1-2 yılda bir tekrarlanır. Dekompense sirozlu hastalarda endoskopi 6-12 ay aralarla tekrarlanır

(64). Primer profilaksi için beta bloker ve band ligasyonu kombinasyon tedavisi önerilmemektedir (67). Non-selektif beta blokerler en düşük dozda başlanır ve doz titrasyonu hastanın kalp atım sayısına ve HVPG'ne göre ayarlanır. Ancak HVPG invaziv bir yöntem olduğundan tercih edilmez. Bunun yerine pratikte hedef kalp atım hızı 55-60/dk aralığına ulaşana dek veya başlangıçtaki nabız sayısının en az %20 oranında azaltılmasına dek doz artırılır. Propranolol genellikle günde iki kez 20 mg dozunda başlanır. Üç günde bir doz artımı yapılabilir. Hastada böbrek fonksiyonları, nabız ve tansiyon takibi yapılmalıdır. Beta bloker tedavisi HVPG'de %9-23'lük bir azalmaya neden olur (68- 71).

Karvedilol, beta bloker ve anti-alfa 1 adrenerjik özelliğe sahiptir. Rutin profilaksi için non-selektif beta blokerlere alternatiftir. Portal venöz kan akımında azalmaya ek olarak, hepatik vasküler direnci azaltarak etki göstermektedir. CTP A sirozu olan hastalar için günde iki defa 12,5 mg doz tavsiye edilirken, CTP B veya C sirozu olan hastalar için günde iki kez 6,25 mg doz tavsiye edilmelidir. Karvedilol, glomerüler filtrasyon hızını azaltmaz, plazma hacminde artış yapabilir bu nedenle diüretik kullanan hastalarda doz artışına gidilebilir (72, 73). Beta bloker kullanan hastalarda asit, SBP, hepatorenal sendrom sorgulanmalı ve hastalarda erektil disfonksiyon, kalp yetmezliğinde artış, bronkokonstrüksiyon olabileceği akılda tutulmalıdır (74).

Primer profilaksidede diğer bir yaklaşım ise lokal tedavi yöntemi olan endoskopik band ligasyonudur (EBL). EBL, ilk kez 1989 yılında, Stiegmann ve Goff tarafından özofagus varis kanamasının tedavisinde kullanılmıştır. Bu dönemden itibaren, 4-10 bandın yüklü olduğu çoklu band ligatörlerinin geliştirilmesiyle gastroenteroloji kliniklerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (75). EBL, gastroözofageal bileşkeden itibaren proksimale doğru yaklaşık 6-8 cm'lik bir

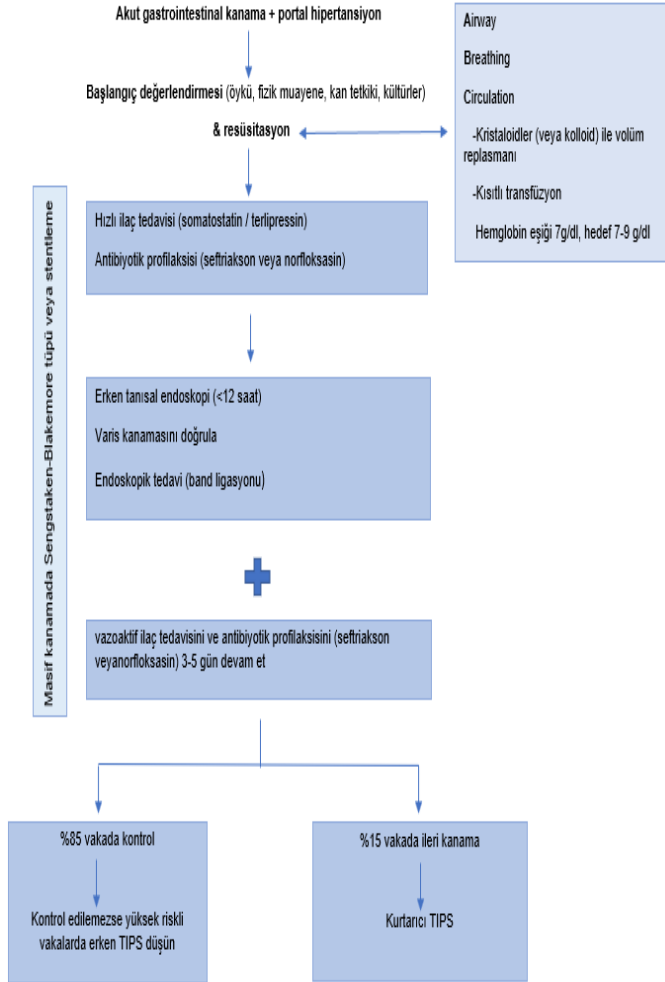
segmentte perforan venlerin yerleştiği bölgelere uygulanır (76, 77). EBL sırasında bir varis kolonuna bir veya daha fazla sayıda bant uygulanabilir.

Gastrik varisli olgularda ise primer profilakside beta bloker önerilmektedir. Bu olgulara primer profilaksi için endoskopik siyanoacrilate skleroterapisi önerilmemektedir (66).

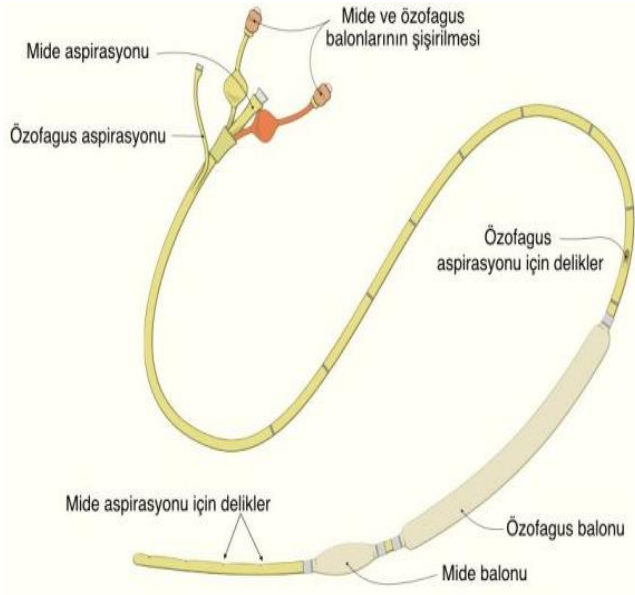
Akut kanama: Akut varis kanamalı olgular dekompanse olarak kabul edilir. Hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Akut varis kanamasında ilk basamak tedavi hemodinamik stabilizeye ulaşmak, volüm durumunu düzeltmek, antibiyoterapi ve vazoaktif ilaçlara başlanmasıdır. Amaç kanamayı kontrol altına almak, erken nüksü ve mortaliteyi önlemektir. Hızlı kristaloid infüzyonuna imkan sağlayacak iki adet damar yolu açılmalıdır. Hemoglobin 7-9 mg/dl (hematokrit 25-27 aralığında) olacak şekilde eritrosit süspansiyonu replase edilmelidir. Endoskopi öncesi vazoaktif ilaçların verilmesi endoskopi sırasında aktif kanama insidansını azaltır, endoskopik tedaviyi kolaylaştırır ve potansiyel olarak sağkalımı artırır. Vazoaktif ilaç olarak terlipressin, somatostatin veya octreotide kullanılabilir. Terlipressin bir vazopressin analogu olup, aktif varis kanamalı hastada sağkalımı arttırdığı gösterilmiş tek ilaçtır; somatostatin ve octreotide ile ilgili çalışmalarda kanama kontrolü sağlamada erken dönem yararlı etkiler sağlasalarda sağkalım üzerine olumlu bir etki gösterilememiştir. Önerilen terlipressin dozu 4 saatte bir 2 mg intravenöz (iv) olacak şekilde 48 saat, ardından 4 saatte bir 1 mg iv olarak uygulanmasıdır (66). İnfüzyon somatostatin 250 µg iv bolusu takiben 250-500 µg/saat iv, octreotide ise 100 µg iv bolusu takiben 50-100 µg/saat iv infüzyon şeklinde uygulanır. Mevcut vazoaktif tedavi 3-5 gün devam edilmelidir. Günde 1 gr seftriakson enfeksiyon gelişimini önlemektedir. Hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra 12 saat içerisinde endoskopi

yapılmalıdır. İşlem öncesi eritromisin (250 mg iv, 30-120 dakika önce) kontrendikasyonu olmadığı durumlarda görünürlüğü artırarak prosedürü kolaylaştırmak için uygulanabilir. Mutlak endikasyon yoksa proton pompası inhibitörlerinden kaçınılmalıdır. Beta bloker kesilmelidir. Hemodinamik olarak stabil hastalar için, enteral beslenmeye oral veya nazogastrik tüp yoluyla devam etmeden önce tipik olarak akut varis kanamasından 48-72 saat geçmesi beklenir. Durdurulamayan ÖVK'larda Sengstaken-Blakemore tüpü uygulanması geçici (köprü) tedavi olarak en fazla 24 saat süre ile uygulanabilir. Metalik kaplı özofagus stentleri Sengstaken-Blakemore tüpüne alternatif olarak kullanılabilir ve 72 saate kadar köprü tedavisi olarak uygulanabilir. Aktif varis kanamasının kontrolü genellikle sağlanır. Ancak, bazı hastalarda yatış esnasında mortaliteye neden olabilecek pnömoni, sepsis, kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği, hepatic ensefalopati ve böbrek yetmezliği gelişebileceğinden bu komplikasyonlar yatış süresince göz önünde bulundurulmalıdır (78- 80). Şekil-3'te de akut varis kanamasına yaklaşım özetlenmiştir.

Sengstaken-Blakemore tüp uygulanmasından önce, mide ve özofagus balonunda kaçak olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Balonlar ve tüp kayganlaştırıcı bir jel kullanılarak kaygan hale getirilir. Burun deliğinden mideye geçtikten sonra mide balonu 250-300 ml hava ile şişirilmelidir. Daha sonra dışarıdan traksiyona alınmalıdır. Traksiyon sonrası özofagus balonu yaklaşık 40 ml hava ile şişirilmelidir. Gastrik aspirasyon çıkışı serbest drenaja bırakılmalıdır. Balonun doğru lokalizasyonunun tespiti açısından işlem sonrası posterior-anterior akciğer grafisi çekilmelidir. Gastrik balon söndürülmeden özofagus balonu 12 saatte bir söndürülmelidir. Ayrıca gastrik drenaj kateteri saat başı 50 cc sıvı ile kanal açıklığını sağlamak amacıyla yıkanmalıdır.

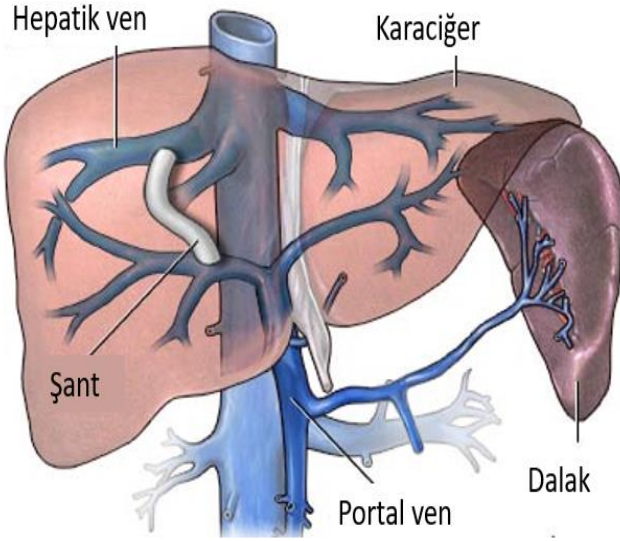


Şekil-3. Akut varis kanamasına yaklaşım (78).



Resim-3. Sengstaken-Blakemore tüpü (81).

Sekonder profilaksi: Sekonder profilaksinin esas amacı, başka varis kanaması ataklarının önlenmesi ve mortalitenin azaltılmasıdır. Varis kanamasının sekonder profilaksisi için mevcut tedavi seçenekleri arasında farmakoterapi, endoskopik tedavi, transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) ve cerrahi şant sayılabilir. Baveno VI kılavuzuna ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği'nin (AASLD) uygulama kılavuzuna göre, non-selektif beta blokerler (propranolol veya nadolol) ve endoskopik bant ligasyonu kombinasyonu sekonder profilaksi için tercih edilen tedavi seçeneğini oluşturur (82). Kombinasyon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda TIPS (resim-4) önerilmektedir (67).



Resim-4. Transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) (83).

3.4.Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE) ileri karaciğer yetmezliği olan hastalarda meydana gelen bozulmuş beyin fonksiyonlarının geri dönüşümlü bir sendromudur (84). HE sirozlu hastaların %30-45'inde ve TIPS uygulanan hastaların %10-50'sinde gelişir (85, 86). Minimal hepatik ensefalopati (MHE), sadece özel testler kullanılarak tespit edilebilen ve sirozlu olguların %80'inde görülebilen bir durumdur (87- 89).

HE, altta yatan hastalık, HE şiddeti, kronik karaciğer hastalığında nörolojik belirtilerin süre/özellikleri (epizodik, rekürren, persistan) ve yol açan faktörlerin varlığına (predispozan, non-predispozan) göre dört gruba ayrılır (90, 91). Altta yatan hastalık tipine göre, tip A akut karaciğer

hastalığı olanda, tip B portosistemik şant ve bypasslı olgularda, tip C sirozlu olgularda görülür (91).

HE'nin şiddetinin değerlendirilmesinde West-Heaven kriterleri kullanılmaktadır (92). Bu kriterler tablo-3'te özetlenmiştir. Tablo-4'te ise HE sınıflamaları özetlenmiştir.

Tablo-3. West-Heaven Sınıflaması (92).

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Bilinç durumu	Hipersomnia İnsomnia Uyku paterninde bozulma	Yavaş yanıtlar Laterji	Minimal disoryantasyon Somnolans Konfüzyon	Semi-stupor Stupor Koma
Entellektüel fonksiyonlar	Hesaplama bozulma	Dikkat süresi kısalması Zaman algısında bozulma	Entellektüel fonksiyonlarda ileri derecede bozulma Yer algısında bozulma Hesaplama yetersizliği	Entellektüel fonksiyonun bütünüyle kaybı
Karakter davranış	Öfori- depresyon	Konuşkanlık İrritabilite Çekinmede azalma Kişisel hesaplaşmada belirgin değişiklik	Anksiyete-apati Uygunsuz davranışlar Garip davranışlar	Paranoya Öfke Davranış kaybı
Nöromusküler anormallikler	Tremor Musküler inkoordinasyon	EI yazısından bozulma Asteriksis Yavaş konuşma	Hipoaktif refleksler Ataksi Hiperaktif refleksler	Babinsky refleksi Rjidite Dilate pupiller Opitotonus Koma

Tablo-4. Hepatik Ensefalopati Sınıflamaları (92).

Tip	Grade		Spontan/ Presipite		Zaman Seyri					
A	Minimal HE	Gizli	Spontan	Presipite	Epizodik (6 ay içinde < epizod)					
	1									
B	2	Aşikar			Spontan	Presipite	Rekürren (6 ay içinde >1 epizod)			
	3									
C	4						Aşikar	Spontan	Presipite	Persistan (normale hiç dönmeyen)

HE presipitan faktörler;

- Aşırı protein alımı,
- Konstipasyon,
- Hiponatremi,
- Enfeksiyonlar (SBP vs.)
- Sedatif ilaçlar (benzodiazepinler, morfin),
- Azotemi,
- Alkaloz,
- Dehidratasyon,
- Sıvı kısıtlaması,
- Diüretikler,
- İshal,
- Kusma,
- Arteriyel hipotansiyon/hipovolemi,
- Gastrointestinal kanama,
- Periferik vazodilatasyon,
- Şok,
- Cerrahi,
- Hipoksi,
- Anemi olarak sayılabilir (92).

Gizli HE, West-Heaven kriterleri tarafından minimal HE ve grade 1 ensefalopatisi olan hastalar olarak tanımlanır. Aşıkâr HE ise grade 2-3-4'dür.

HE'den birkaç mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Ancak patogeneizde birçok faktörün aynı anda var olabileceğine ve tüm patogenetik mekanizmaların iç içe geçtiğine inanılmaktadır. Amonyak, HE'nin patogeneizinde rol oynayan en iyi karakterize edilmiş nörotoksindir. Enterositler ve kolon mikroflorasının, glutamin kaynaklı amonyak üretiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerde, bağırsak mikroflorası tarafından üretilen azotlu bileşikler, portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınır. Karaciğerde, azotlu bileşiklerin çoğu üre siklusuna girer ve daha sonra renal yolla atılır (93).

İleri karaciğer hastalığı veya siroz durumunda, hasarlı hepatositler ve portosistemik şantların gelişmesi sonucunda, portal ven yoluyla karaciğere gelen amonyak gibi azotlu atık ürünler, karaciğeri bypass ederek sistemik dolaşıma geçip birikmektedir. Aşırı miktardaki amonyak kan-beyin bariyerini geçebilmekte, daha sonra astrositler tarafından alınıp metabolize edilmekte ve glutamat-glutamin döngüsüne sokulmaktadır. Glutamattan glutamin oluşumu glutamin sentetaz aracılığıyla sağlanmaktadır. Artmış glutamin seviyeleri, osmotik bir gradiyent oluşturur ve bu da astrositlerde osmotik basınç artışına yol açarak hücre şişmesine neden olur. Astrosit şişmesi, oksidatif stresi indükler ve reaktif oksijen türleri oluşur. Sonuç olarak, HE'li kişilerde glutamatın aracılık ettiği nörotransmisyon önemli ölçüde değişmiştir ve glutamaterjik disfonksiyon, anormal amonyak seviyeleri ile yakın ilişkili bulunmuştur. Ayrıca astrositik fonksiyonların bozulmasının, HE'nin nörolojik belirtilerinin ve beyin ödeminin gelişmesine katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, serebral ödem, kafa

içi basınç artışı ve ciddi vakalarda beyin herniasyonuna yol açar (94, 95).

Hiperamonyemi ve gama amino butirik asidin (GABA) artan inhibitör fonksiyonu ile mitokondriyal dış membrandaki translokator proteininin (TSPO) up-regülasyonu arasındaki ilişki saptanmıştır. TSPO aktivasyonunun, endojen benzodiazepinlerin de novo üretimi sonucunda oluştuğu; potansiyel olarak HE'de nöronal inhibisyona yol açabilecek şekilde GABA-A reseptörü üzerinde modulator etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Patogeneizde trikarboksilik aside odaklanan teorilerde vardır. Amonyanın trikarboksilik asit döngüsü (Krebs döngüsü veya sitrat döngüsü) aktivitesini arttırdığı ve artmış amonyak seviyelerine maruz kalan safra kanalları bağlanmış sıçanlarda, dolaylı olarak GABA sentezinde bir artış olduğu gösterilmiştir (96, 97).

Diğer patogeneiz yolağı ise, mitokondriyal permeabilite gradientinin (MPG) etkilenmesidir. Bu mekanizma, iç mitokondriyal membrandaki bir porusun açılmasına bağlı olarak iyonik gradientlerin çökmesi ile mitokondriyal disfonksiyonun gelişmesidir (98).

Akut karaciğer yetmezliğinde (AKY) bilinç bozukluğu ve oryantasyon kaybindan, hepatik komaya kadar değişen bilişsel fonksiyon kaybı ortaya çıkabilmektedir (99). Klinik pratikte HE tanısı genellikle klinik/laboratuvar özelliklere ve mental durum değişikliğine neden olabilen diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanır. Klinik bulgularla diğer nedenlerin ekarte edilemediği tüm olgularda bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) endikasyonu vardır. Bununla birlikte BT jeneralize veya lokalize beyin ödeminin varlığını göstermede de faydalıdır. Altın standart West-Heaven kriterleridir. Epilepsi, narkotik ve sedatif ilaçlar, kronik alkol zehirlenmesi, hepatoserebral dejenerasyon, hepatik miyelopati ve nöronal disfonksiyon gibi nörolojik sendromların hepsinin benzer klinik tablolar yaratabileceği

akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu hastalarda tanı için hipoglisemi, hiponatremi, intoksikasyonlar ve alkol yoksunluğu dışlanmalıdır (100).

İleri karaciğer hastalığında artan kan amonyağı bozulan karaciğer fonksiyonlarının sonucudur. Amonyak ölçümünün doğruluğu birçok faktörden (eli yumruk yapma, turnike kullanma ve laboratuvara soğuk zincirle ulaştırmama gibi) etkilenir. Venöz kan amonyak konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında, arteryel amonyak konsantrasyonu kan-beyin bariyerindeki amonyak düzeyini daha doğru yansıtır (101).

HE'nin tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunluğu, esas olarak artan nörotoksik amonyağın azaltılmasına veya ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Aşık HE yönetimi, öncelikli olarak tetikleyici faktörlerden kaçınmayı ve amonyak azaltıcı tedavilerin uygulanmasını içerir. Laktüöz gibi emilmeyen disakkaritler geleneksel olarak HE hastalarında ilk seçenek farmakoterapi olarak kabul edilmiştir. Laktülozun akut, kronik tekrarlayan porto-sistemik HE ve aşık HE'nin sekonder profilaksisinin tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir. MHE ileride olabilecek aşık HE epizodlarının bir nevi öncülü niteliğinde olup; laktüöz aynı zamanda MHE'nin etkin bir tedavi ajanıdır. Primer profilaksi kavramı, kişinin ilk aşık HE tablosunu geçirmesini önlemek şeklinde tanımlanabilir. Sekonder profilaksi için ise, HE epizodu yaşamış bir kişinin, yeniden aşık HE yaşamasını önlemektir. L-ornitin L-aspartat verilmesinin (LOLA), HE'nin sekonder profilaksisinde etkili olduğu, yaşam kalitesini de iyileştirdiği gösterilmiştir (102- 104).

Emilmeyen Disakkaridler: Günlük olarak vücutta üretilen amonyağın yarısından fazlası bağırsak bakterilerince üretilmektedir. Absorbe edilmeyen disakkaridler, laktüöz ve laktitol, kolon florası bakterileri

tarafından asetat ve laktata çevrilir. Kolon lümeninin pH'sı düştükçe amonyak emilemeyen amonyuma dönüşür. Ayrıca amonyak pasif diffüzyonla enterositten bağırsak lümenine geçebilmektedir. Lümendeki asidik moleküller bu amonyağı da bağlar. Laktüloz ve laktitol, kolonik floranın, koliform bakteriler yerine amonyak üremeyen laktobasillere dönüşümünü sağlar. Bu ajanlar bağırsak motilitesini de artırarak bağırsak lümenindeki gıdaların bakterilerle temas süresini azaltarak amonyak oluşumunu da azaltır. Tüm bu etkilerin sonucunda kolondaki ve dolayısıyla portal dolaşıma geçen amonyak düzeyinde azalma gözlenir. Laktüloz ve laktitol, HE ve MHE tedavisi için ilk seçenek tedavi olarak kabul edilir. Laktüloz, MHE'li hastalarda bilişsel fonksiyon ve yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır. Laktülozun, HE'nin primer ve sekonder profilaksisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Günde 2-4 defa 30-45 ml laktüloz dozu önerilmektedir. Bu doz ile amaç günde 1-3 defa yumuşak dışkılamayı sağlamaktır. Grade 3-4 HE'de ise boşaltıcı lavman yapılması (300cc Laktüloz + 700cc SF/musluk suyu günde 4-6 kez) önerilmektedir (105, 106).

Rifaksimın: HE'nin önlenmesi için primer ve sekonder profilaksinde önerilir. Rifaksimın, gastrointestinal kanalda bulunan, gram pozitif ve gram negatif aerobik ve anaerobik enterik bakterilere karşı geniş spektrumlu in vitro aktiviteye sahip olan antibakteriyel bir ajandır. Bakteriyel direnci indükleme riski minimaldir. Gastrointestinal sistemden emilimi azdır. Randomize çalışmalarda, rifaksimın emilmeyen disakkaritlerden daha etkili bulunmuştur. Rifaksimın dozu günde 3 defa oral yoldan 400 mg veya günde 2 defa oral yoldan 550 mg'dır (107).

L-Ornitin L-Aspartat (LOLA): LOLA bozulmuş glutamin sentetaz akışını ve üre siklusunu düzelterek serum

amonyağında azalmayı sağlar. Hem overt hem de minimal HE hastalarında, plasebo ile karşılaştırıldığında serum amonyak konsantrasyonunu azaltarak fayda ettiği gösterilmiştir (108).

Flumanezil: Bir benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumanezilin, hepatik koma veya ciddi HE tablosunda etkili olabileceği düşünülmüşse de yapılan çalışmalarda kısa dönem etkilerinin kanıt düzeyinin düşük olduğu ve mortalite üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (109, 110).

3.5.Hepatorenal Sendrom

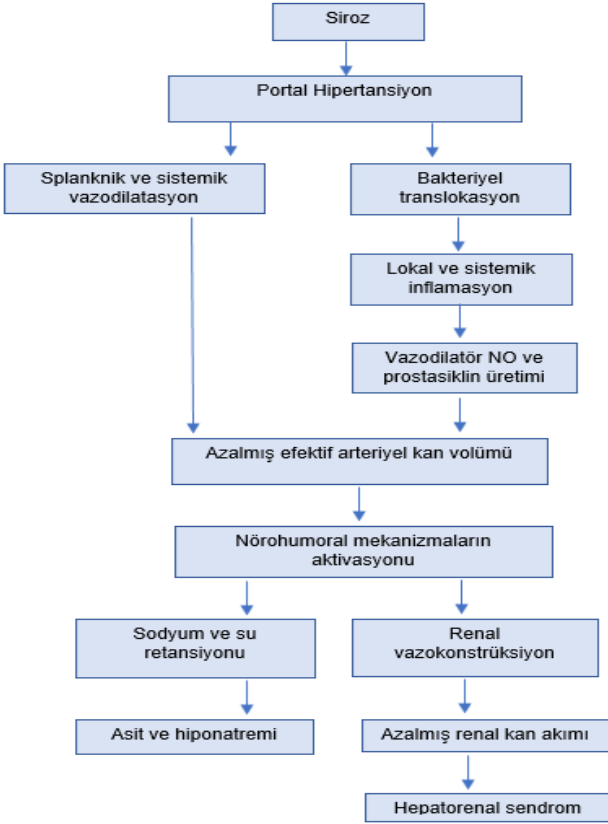
Hepatorenal sendrom (HRS), karaciğer transplantasyonu olmadığında ölüme yol açan dekompanse sirozun en önemli komplikasyonlarından biridir. Karaciğer yetmezliğinde kötü prognozu göstermektedir. Genel sağkalım oranı 1. ayda yaklaşık %50, 6. ayda ise %20'dir (111).

Dolaşım bozukluğu, HRS patofizyolojisinde yer alan anahtar mekanizmadır. İleri sirozlu hastalarda portal hipertansiyon tarafından tetiklenen belirgin bir splanknik arteriyel vazodilatasyon görülür. Splanjik vazodilatasyon, sistemik vasküler direncin azalmasına yol açarak kardiyak output ile kompanse edilemeyen efektif arteriyel hipovolemi gelişimine yol açar. Sonuç olarak, endojen vazokonstriktör sistemler aktive olur ve bu aktivasyon, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ve renal vazokonstriksiyona yol açarak HRS gelişimine neden olur. Sistemik inflamasyonun HRS patofizyolojisinde de önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır. Hipoteze göre bakteriyel translokasyona bağlı patojen ilişkili moleküler paternler (PAMPs), hasar ilişkili moleküler paternler (DAMPs) ve hasarlı karaciğerin dolaşan innat (doğal) bağışıklık hücrelerini aktiflemesiyle inflamatuvar yanıt

gelişir. İnflamatuvar medyatörler, dolaşım bozukluğunun progresyonuna yol açar ve doğrudan böbreklerde doku hasarına neden olabilir. Son olarak, böbrek otoregülasyonunda bozulma gibi lokal faktörler de patogeneizde rol oynayabilir (112). HRS mekanizması şekil-4'te özetlenmiştir (113).

Sirozlu olgularda yıllık HRS gelişme insidansı %8-40'tır. MELD skoru ile doğru orantılı olarak gelişme riski artar. Assit varlığında MELD skoru ortalama 10 ise HRS gelişme riski 1 yılda %8.5 iken 5 yılda %11'dir. MELD skoru 18 olduğunda olguların %40'ında 1 yıl içinde HRS gelişir. HRS gelişme riski diüretiklere rezistan assit, ciddi hiponatremi, koagülopati ve MELD skoru >18 olanlarda yüksektir. Sepsis, varis kanaması, şok, şiddetli alkolik hepatit, nefrotoksik ilaçların kullanımı HRS riskini arttırır (114, 115).

Yakın zamanda HRS tanı ve terminolojisinde değişikliklere gidilmiş ve akut böbrek hasarı terimi öne çıkmaya başlamıştır. Uluslararası assit kulübüne göre yeni HRS-akut böbrek hasarı (AKI) tanı kriterleri tablo-5'te verilmiştir. Tablo-6'da ise böbrek yetmezliğinin evrelemesi tanımlanmıştır. Bazal kreatinin değerinin <1.5 mg/dl olması evre 1a, ≥ 1.5 mg/dl olması ise evre 1b olarak tanımlanmıştır (111).



Şekil-4. HRS mekanizması (113).

Tablo-5. HRS-AKI Tanı Kriterleri (111).

HRS-AKI Tanı Kriterleri

- Siroz, akut karaciğer yetmezliği, kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği
- 48 saat içinde serum kreatininde 0.3 mg/dl artış veya bazal serum kreatininde \geq %50 artış ve/veya idrar çıkışı \geq 6 saate \leq 0.5 ml/kg olması
- En az 2 gün diüretik kesilmesi veya albümin ile volüm ekspansiyonuna rağmen (1g/kg/gün, maksimum 100 g/gün) serum kreatinin değerinde \geq 0.3 mg/dl düşüş olmaması
- Şok olmaması
- Geçmiş tedavide ya da mevcut haliye nefrotoksik ilaç almamış olması
- Parankimal hastalık bulgularının olmaması;
 - Proteinüri (>500 mg/gün) olmaması,
 - Mikrohematüri (> 50 RBC/HPF) olmaması,
 - Üriner hasar biyobelirteçlerinin olmaması,
 - Renal ultrasonografide anormal bulguların olmaması

Tablo-6. KDIGO Akut Böbrek Yetmezliği Evrelemesi (116).

Evre	Serum Kreatinin	İdrar Miktarı
1	- Bazal değer x1.5-1.9 veya - ≥ 0.3 mg/dl artış	- 6-12 saat için <0.5 ml/kg/s
2	- Bazal değer x2.0-2.9	- ≥ 12 saat için <0.5 ml/kg/s
3	- Bazal değer $\geq x3$ artış veya - Serum kreatinin ≥ 4 mg/dl veya - Renal replasman tedavisi başlanması veya - <18 yaş hastaları için glomeruler filtrasyon hızı <35 ml/dk/1.73 m ²	- ≥ 24 saat için <0.3 ml/kg/s veya - 12 saat anüri

HRS sırasında ortaya çıkan böbrek fonksiyon bozukluğunun bazı özellikleri diğer tip böbrek hasarlarından farklılıklar göstermektedir; renal histolojik değişikliklerin (en azından erken dönemde) olmaması, geri dönüşümlü vazokonstriksiyonun varlığı, tek başına karaciğer nakli ile böbrek fonksiyon bozukluğunun normale dönebilmesi ve bu böbreklerin böbrek nakli için greft olarak kullanılabilmesi bu farklılıklar arasında sayılabilir (28, 117).

HRS şüphesi bulunan sirozlu bir hastada septik şok, nefrotoksik ilaç kullanımı, proteinüri, hematüri, anormal renal ultrasonografi bulguları gözden geçirilerek parankimal hasar olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ancak bu sorgulamalar HRS tanısı için yeterli değildir. Özellikle akut tübüler nekroz ile HRS ayırıcı tanısı yapmak için idrar Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) seviyesi bakılmalıdır ve NGAL seviyesinin yüksek çıkması ATN lehine değerlendirilmelidir (118- 120).

HRS mortalitesi yüksek olduğundan, önlenmesi için atılacak ilk adım HRS predispozan faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Büyük hacimli parasentez ile assit tedavisi

yapılan sirozlu hastalarda, dolaşım fonksiyonunu iyileştirmek için her zaman intravenöz albümin verilmelidir. Ayrıca, ileri sirozlu hastalar yakından izlenmeli ve herhangi bir bakteriyel enfeksiyon tanısı konulduktan hemen sonra antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Enfeksiyon varlığında antibiyotik tedavi başlanması ile ilgili saatlerle ifade edilebilecek gecikmeler bile hasta sağkalımını olumsuz etkilemektedir. HRS tanısı konulduğunda, hastalar hızlı bir şekilde kötüleşebileceğinden, hızlıca spesifik tedaviye başlanmalıdır. Sıvı dengesi, arteryel kan basıncı ve vital bulgular HRS'li hastada dikkatle izlenmelidir. Eşzamanlı bir bakteriyel enfeksiyondan tüm hastalarda şüphelenilmelidir; kan, idrar ve assit kültürü yapılmalıdır. Diüretiklerin kullanımından kaçınılmalı ve gerekirse assit kontrolü için albümin ile düşük hacimli terapötik parasentez yapılmalıdır. Beta blokerler dolaşım ve böbrek fonksiyonları üzerindeki potansiyel olumsuz etkisinden dolayı kesilmelidir (46, 121).

HRS ilk basamak tedavisinde 3 tip vazokonstriktör ajan kullanılmaktadır. Burada hedef sistemik arterler üzerinde değil de mümkün olduğunca splanknik alandaki arterlerde vazokonstrüksiyon yaratmak daha doğru bir ifade ile patogenezdaki artmış splanknik arteryel vazodilatasyonu gidermeye çalışmaktır. Terlipressin genellikle başlangıçta 4-6 saatte bir 0.5-1 mg iv bolus dozunda uygulanır, eğer 3 gün sonra serum kreatininde %25'ten daha az azalma varsa ve hiçbir yan etki meydana gelmezse, doz 4 ile 6 saatte bir 2 mg iv bolus olarak arttırılabilir. Böbrek fonksiyonlarında iyileşme olmazsa, maksimum 14 günlük tedaviden sonra terlipressin kesilmelidir. Terlipressinin bolus kullanımına bağlı en yaygın yan etkiler ishal, karın ağrısı ve iskemidir. Yüzde 20 olguda kardiyovasküler istenmeyen yan etkiler nedeniyle tedavi kesilir. Yakın dönemde terlipressinin devamlı infuzyon şeklinde de verilebileceği

bildirilmiştir, 2mg/gün olarak başlanabilmekte ve 48 saat sonra yapılan değerlendirmede kreatinin değeri %25 düşmez ise doz artımına gidilebilmekte, maksimum doz 12 mg/gün olarak uygulanabilmektedir.

İkinci seçenek Somatostatin analogu olan octreotid'in (8 saatte bir 100-200 mikrogram subkutan) bir alfa adrenerjik agonisti olan mitodrine (günde 3 defa 7.5-12,5 mg oral) ile kombine kullanımudur. Üçüncü vazokonstriktör ajan ise noradrenalindir, ortalama arter basıncında 10 mmHg'lik bir artış elde etmek için 0.5-3 mg/s şeklinde doz titrasyonu yapılarak sürekli iv infüzyon şeklinde uygulanır. Vazokonstriktör ajanlar ile albümin mutlaka kombine edilmelidir. Başlangıç dozu olarak 1 g/kg/gün'den 2 gün, devamında 20-40 g/gün olacak şekilde verilmelidir. Vazokonstriktörler splanknik arteriyel vazodilatasyonu engeller. Albümin ise intravasküler efektif volüm kaybını önler. Vazokonstriktör ajan+albümin kombinasyonu ile 10-15 gün verilen tedavi böbrek fonksiyonlarında %40-60 oranında iyileşme göstermektedir (23, 27, 122-125).

Vazokonstriktör ilaçlara yanıtı olmayan irreversibl HRS hastalarında, özellikle hipervolemi, inatçı asidoz, üremik semptomlar ve elektrolit anormallikleri (hiperkalemi, hiponatremi, hiperkalsemi) varlığında renal replasman tedavileri kullanılmalıdır. Karaciğer nakli HRS için kesin tedavidir. Ancak uzamış vakalarda zaman içinde kalıcı renal parankim hasarı da ortaya çıkmaktadır; bu tip olgularda sadece karaciğer nakli mi yapılmalı yoksa karaciğer ve böbrek nakli beraber yapılmalı mı sorusu hala netlik kazanmamıştır. Ancak Avrupa Karaciğer Araştırmaları Topluluğu (EASL) kılavuzuna göre; eş zamanlı karaciğer ve böbrek nakli altta kronik böbrek yetmezliği olan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen akut böbrek yetmezlikli olgularda düşünülebilir (78, 126).

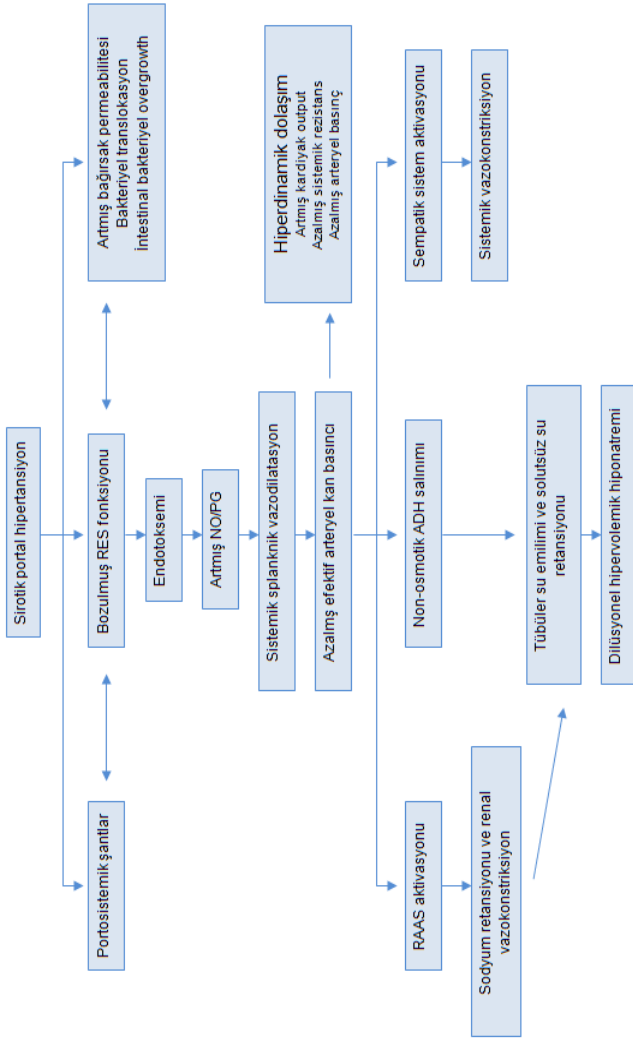
3.6.Hiponatremi

Hastanede yatan sirozlu hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Hiponatremi özellikle dekompanse sirotik hastalarda vücut sıvı homeostazındaki anormallikler nedeni ile sık görülür. Sirozlu hastalarda serum Na düzeyinin ≤ 130 mEq/L olması hiponatremi olarak tanımlanır. Siroz ve assitli hastalarda serum sodyum konsantrasyonunun 135, 130 ve 120 mEq/L'dan düşük olma prevalansları sırasıyla %49.4, %21.6 ve %1.2 olarak bildirilmiştir. Sirozlu hastada hiponatremi varsa çoğunlukla ilerlemiş hastalıkla beraberdir (CTP C). Assitli hastalarda hiponatremi, diüretiklere azalmış yanıt, refrakter asitte artış ve daha kısa aralıklarla parasentez ihtiyacı ile birlikte dir. Hiponatreminin sirozlu hasta sağkalımı üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Hiponatremi ayrıca nakil ilişkili komplikasyon riskinde ve mortalitesinde de artışa yol açmaktadır (1, 127, 128).

Sirozlu hastalarda hipovolemik hiponatremi ve hipervolemik hiponatremi görülebilmektedir. Sirozda hiponatreminin %90 sebebi hipervolemik hiponatremi, %10'u ise hipovolemik hiponatremidir. Hipovolemik hiponatremi, özellikle böbreklerde diüretik kullanımına bağlı ekstraselüler sıvı kaybı ve gastrointestinal sistemden kayıp ile gelişmektedir. Bu hastalarda ödem ve assit yokluğu, dehidratasyon bulguları, prerenal azotemi ve taşikardi görülür (129).

Sirozlu olgularda hipovolemik hiponatremi dışlanmalıdır. Bu dışlama yapıldıktan sonra hipervolemik hiponatremi düşünülmelidir. Hipervolemik hiponatremide idrar Na değeri < 20 mEq/L'dır. Hipervolemik hiponatremide, portal hipertansiyona bağlı splanknik vazodilatasyonun nedeninin nitrik oksit (NO), glukagon, prostasiklin, prostaglandin(PG) E2 gibi vazodilatörlere abartılı yanıt ile antidiüretik hormon (ADH), endotelin 1, tromboksan

A2, anjiotensin II gibi vazokonstriktörlere dirençten kaynaklandığı düşünülmektedir. Sirotik portal hipertansiyon sonrası portosistemik şantlar, bozulmuş retiküloendotelial sistem (RES) fonksiyonu, artmış bağırsak permeabilitesi, bakteriyel overgrowth, bakteriyel translokasyon meydana gelmekte, bunun sonunda da endotoksemi oluşmaktadır. Endotoksemi sonrası nitrik oksit ve prostaglandinler artmakta bu da splanknik vazodilatasyonu şiddetlendirmektedir. Sistemik splanknik vazodilatasyon, azalmış efektif arteryel kan basıncına ve hiperdinamik dolaşıma sebep olmaktadır. Azalmış efektif arteryel kan basıncı renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS), sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonuna ve non-osmotik ADH salınımına sebep olmaktadır. Bu sistemlerin aktivasyonu sistemik vazokonstriksiyon, sodyum retansiyonu, renal vazokonstriksiyon, tübüler su Emilimi ve solutsüz su retansiyonuna yol açmaktadır. Bütün bunlar dilüsyonel hipervolemik hiponatremiye yol açmaktadır (130). Hipervolemik hiponatremi patogenezi şekil-5'te gösterilmiştir.



Şekil-5. Hipervolemik hiponatremi patogenezi (130).

Sirozda hiponatremi yavaş gelişir. Hipotonisite ve hiposmolaliteye beynin uyumu nedeniyle nörolojik bulgular belirgin olarak azdır. Klinik bulguların ne kadarının hiponatremiye ne kadarının HE'ye bağlı olduğunu anlamak çoğu zaman pratikte karşılaştığımız zorluklardır. Hiponatreminin de HE'yi tetiklediği akılda tutulmalıdır (131).

Sirozda hiponatremi tedavisinde öncelikle hipovolemik/hipervolemik hiponatremi ayrımı yapılmalıdır. Hipovolemik hiponatreminin en sık nedeni diüretiklerdir. Periferik veya akciğer ödemi olmayan assitli olgularda, assit sadece periton hareketi yoluyla dışarı atılabilir. Bunun gerçekleşebileceği maksimum değer günde sadece 500 mL'dir. SBP varlığında bu miktarın çok daha düşük değerlere indiği bilinmektedir. Diüretik kullanımı ile daha hızlı yapılan diürez (günde >0.75 kg ağırlık kaybı), plazma hacminin azalmasına, azotemiye ve hipovolemik hiponatremiye yol açabilir. Ödemli olgularda ise 1kg/gün kadar kayıp hedeftir (78).

Hipervolemik hiponatremi tedavisinde eğer hastanın assiti varsa hipotonik solüsyon verilmemelidir. Parasentez sonrası dolaşım bozukluğunu engellemek amacıyla, özellikle 5 litre üzerindeki parasentez işlemleri için, boşaltılan her litre başına 6-8 gr albümin verilmelidir. Spontan bakteriyel peritonit varsa antibiyotik ve albümin ile tedavi edilmelidir. Hepatorenal sendrom varsa terlipressin ve albümin ile tedavisi yapılmalıdır (Assit, Hepatorenal Sendrom konusuna bakınız).

Hipervolemik hiponatremide hastalarda öncelikle günde 1 litreyi geçmeyecek şekilde su kısıtlaması yapılmalıdır. Eğer hastada assit varsa günlük Na alımı 2000 miligramı geçmemelidir. Ciddi/semptomatik hiponatremide hipertonic sıvı verilebilir ancak saatlik infüzyon hızı 1 mEq'ı geçmemelidir. Eğer 1. saatin sonunda serum Na

>5 mEq/L yükselmişse hipertonik sıvı kesilmelidir. Çünkü bu hızlı yükseliş hastalarda santral pontin myelinolizise neden olmaktadır. Serum Na düzeyindeki artış 24 saatte 12 mEq/L'yi, 48 saatte 18 mEq/L'yi geçmemelidir.

Bir ADH antagonisti olan demeklosiklin serbest su atılımını, plazma Na düzeyini düzeltebilmektedir ancak nefrotoksik olduğundan sirozlularda kullanılmamaktadır.

Sirozda hiponatremi tedavisinde çığır açan ilaçlar ise vaptanlardır. Vaptanlar toplayıcı tübüllerdeki esas hücrelerde AVP'nin V2 reseptörlerini bloke ederler. Ülkemizde sadece yatan hastalarda geri ödemesi olan tolvaptan (Samsca®) 15-30 mg dozunda, sirozlu hastalarda hiponatremi tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olanlarda karaciğer enzimlerinde yükselme görülebileceğinden bu hastalarda kullanılmamalıdır (78, 130, 132).

3.7.Hepatopulmoner Sendrom

Hepatopulmoner sendrom (HPS); portal hipertansiyon, pulmoner gaz değişiminde bozulma (arteryel hipoksemi, alveoloarteryel gradientte artış) ve intrapulmoner vasküler dilatasyonların bulunduğu bir triattır. Flückiger, 1884 yılında ilk kez siyanozu ve çomak parmağı olan, kalp ya da akciğer hastalığı olmayan sirotik bir hastada, akciğer-karaciğer hastalığının klinik ilişkisini ifade etmiştir. Bugün kullandığımız HPS terimi ise ilk kez 1930'lu yıllarda Snell tarafından ortaya atılmış ve karaciğer hastalığı ile hemoglobinin desatürasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Rydell ve Hoffbauer, 1950'li yıllarda kronik karaciğer hastalığı olanlarda HPS ile ilgili ilk orjinal tanımlamayı yapmışlardır. Kennedy ve

Knudson, 1977 yılında alkolik sirozlu, hipoksemik ve egzersiz dispnesi olan bir hastada HPS terimini kullanmışlardır (133- 138).

HPS, sirozluların %15-23'ünde ve Budd-Chiari sendromluların %28'inde bildirilmiştir (78). HPS karaciğer hastalığının bir komplikasyonudur. Yaygın olarak sirozun eşlik ettiği ya da etmediği portal hipertansiyonun sonucu olarak ortaya çıkar. Bunun dışında iskemik hepatitler gibi bazı akut karaciğer hastalıklarında da görülebilir. HPS'li hastalarda ortalama sağkalım süresi 24 aydır ve 5 yıllık yaşam oranı %23 olarak rapor edilmiştir. HPS'nin eşlik etmediği hastalarda ortalama sağkalım 87 ay ve 5 yıllık yaşam oranı %63 bulunmuştur (139).

HPS, pulmoner arter dolaşımında meydana gelen intrapulmoner vasküler dilatasyonlar (IPVD) ile karakterizedir. Bu vasküler anormallik, yaygın veya lokalize anormal dilate pulmoner kapiller damarlardan oluşur, bu da venöz kanın pulmoner dolaşımdan geçerken bozulmuş oksijenizasyonuna neden olur. IPVD, bozulmuş ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranı, anatomik ve fonksiyonel şant ile sonuçlanabilir, sonuç olarak hipoksemiye yol açar. İleri karaciğer sirozu olan hastalarda intrapulmoner şantta hafif bir artış olurken, HPS'li hastalarda intrapulmoner şanttaki artış daha belirgindir. Normalde intrapulmoner şant 8-15 mikron çapında iken HPS'de 15-100 mikron çapa kadar dilate olabilir (140). _

Portal hipertansiyon sonucu bağırsak perfüzyonunun azalmasıyla gram negatif bakteri translokasyonu ve enteral endotoksin artar. Bu süreç TNF-alfa, hemoksijenaz kaynaklı karbonmonoksit, NO gibi vazoaktif medyatörlerin salınımını uyarır. İPVD'lerin

gelişiminde esas rol oynayan medyatör NO'dur. Endotelin sistemi, özellikle de endotelin tip B'nin anormal aktivasyonu ve reseptörlerinin sayısındaki artış, HPS patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca küçük pulmoner arterlerde artan aktive ile CD68 pozitif makrofajlar anjiogenetik, proliferatif ve vazodilatör büyüme faktörlerinin üretimini artırarak patogeneze katkıda bulunurlar (141- 144).

Bu hastalarda öncelikle kronik karaciğer hastalığı bulguları vardır ki bu bulgular içerisinde yer alan spider anjiyomanın HPS ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (145). Çoğu hastada genellikle karaciğer yetmezliğinden yıllar sonra gelişen dispne vardır. Ancak dispne kronik karaciğer yetmezliği olan hastada HPS'ye özgü bir bulgu değildir. Dispneye, HPS'ye daha spesifik olan platipne ve ortodeoksi eşlik edebilir. Platipne, dik oturmak veya ayağa kalkmakla dispne gelişmesi ve yatar pozisyonda hastanın rahatlamasıdır. Ortodeoksi, hastanın yatar pozisyondan dik oturur pozisyona geldiğinde ya da ayağa kalktığında arteriyel oksijen basıncında 4 mmHg'dan fazla düşme olması, arteriyel oksihemoglobin saturasyonunda %5'ten fazla düşüş olması ve bunların hasta yatar pozisyonda iken düzelmesidir. HPS'li olguların neredeyse %88'ine yakınında ortodeoksi görülür (146). Tablo-7'de HPS tanı kriterleri gösterilmiştir. HPS şiddetine göre dört evrede tanımlanmaktadır ve tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-7. HPS Tanı Kriterleri (78).

Hipoksi; parsiyel oksijen basıncı <80 mmHg veya oda havasında alveolo-arteryel oksijen gradienti ≥ 15 mmHg (65 yaş üzeri hastalarda ≥ 20 mmHg)

Pulmoner vasküler defekt; kontrastlı ekokardiyografide pozitif bulgu veya radyoaktif akciğer perfüzyon sintigrafide beyinde anormal uptake ($> \%6$)

Genellikle portal hipertansiyon varlığında ve özellikle;

-altta yatan sirozla hepatik portal hipertansiyon

-altta yatan sirozu olmayan prehepatik veya hepatik portal hipertansiyon

Daha az yaygın olarak

-akut karaciğer yetmezliği, kronik hepatit

Tablo-8. HPS Evrelemesi (139).

Evre	PA-a O₂(mmHg)	PaO₂ (mmHg)
Hafif	≥ 15	≥ 80
Orta	≥ 15	$<80 - \geq 60$
Şiddetli	≥ 15	$<60 - \geq 50$
Çok Şiddetli	≥ 15	<50

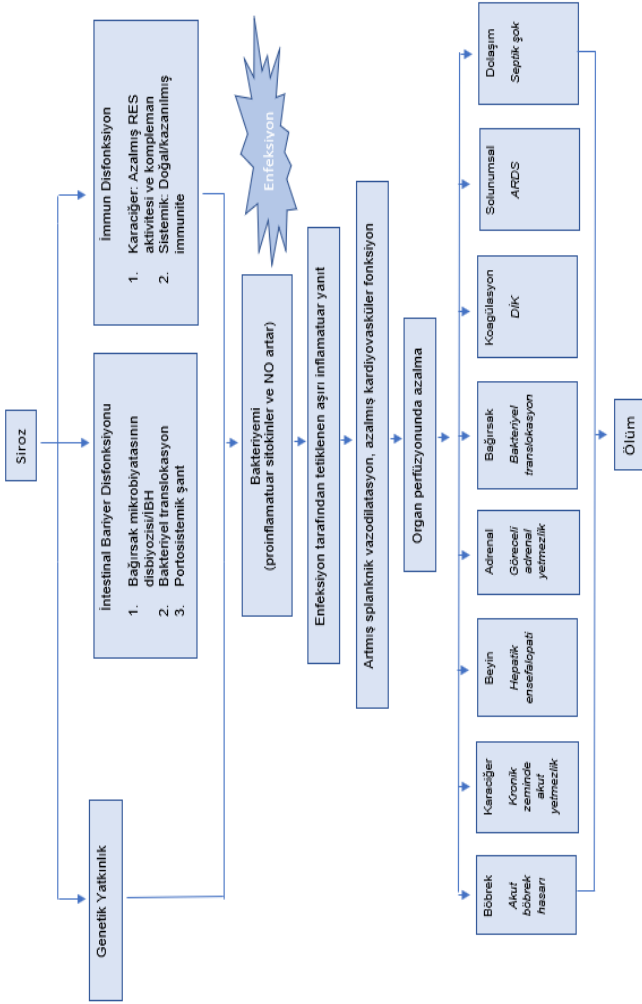
Şiddetli ve çok şiddetli HPS olgularında kesin tedavi yöntemi karaciğer naklidir. Bu hastalara nakil oluncaya dek oksijen desteği sağlanmalıdır (147). Karaciğer nakil sonrası da uzun süre oksijen desteğine ihtiyaç duyulabilir.

3.8. Enfeksiyonlar

Sirozlu hastalarda enfeksiyon kaynağı çoğunlukla bakteriyel kökenli olup, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu hastalarda enfeksiyonlar, bağırsak

disbiyozisi, artmış bakteriyel translokasyon, portosistemik şant, sirozla ilişkili immün disfonksiyon, karaciğer disfonksiyonu ve genetik faktörler gibi çoklu patofizyolojik mekanizmaların sonucudur (Şekil-6) (148). En sık görülen enfeksiyonlar sırasıyla spontan bakteriyel peritonit (%27), idrar yolu enfeksiyonu (%22), pnömoni (%19) ve selülitir. Patojen mikroorganizmaların %58'i gram negatif, %38'i gram pozitif, %4'ü mantardır. Toplum kökenli bakteriyel enfeksiyonlar, tüm enfeksiyonların yaklaşık %30'unu, hastane kökenli enfeksiyonlar ise %35-40'ını oluşturmaktadır. Son dönemlerde özellikle çoklu ilaca dirençli (MDR) bakteri insidansının arttığı gösterilmiştir. MDR bakteriyel enfeksiyonlar kötü prognoz, yüksek tedavi başarısızlığı, septik şok ve yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Önleyici tedbirler, erken teşhis ve enfeksiyonların yeterli tedavisi potansiyel olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (14, 149). Hastanede yatan sirozlu hastalar arasında enfeksiyonlar, tüm başvuruların %25-35'ini oluşturmaktadır. Bu oran normal popülasyona göre sirozlu olgularda 4-5 kat daha yüksektir. Enfeksiyon nedeniye organ yetmezlikleri ve kronik zeminde gelişen akut karaciğer hastalığı gelişebilmektedir (150).

SBP dışı enfeksiyon geliştiğinde; enfeksiyonun kaynağı, komplike olup olmadığı, toplum kökenli mi hastane kökenli mi gibi sorular yanıtlandıktan sonra tedavi düzenlenmelidir. Önerilen antibiyoterapi tablo-9'da gösterilmiştir (151).



Şekil-6. Sirozda enfeksiyon gelişim patogenezi (148).

Tablo-9. SBP Dışı Enfeksiyon Tedavisi (151).

Enfeksiyon Türü	Sorumlu Bakteriler	Önerilen ampirik antibiyotikler	
		Toplum kökenli enfeksiyon	Hastane kaynaklı enfeksiyon
İdrar yolu enfeksiyonu	E.coli, K.pneumoniae, E.faecalis, E.faecium	Komplike olmayan Oral siprofloksasin veya ko-trimoksazol Sepsis İtravenöz 3.Kuşak safalosporin veya piperasilin/tazobaktam	Komplike olmayan Fosfomisin veya nitrofurantoin Sepsis MDR prevelansı düşük-> piperasilin/tazobaktam MDR prevelansı yüksek-> meropenem+/- glikopeptid
Pnömoni	S. pneumoniae, M. pneumoniae, H. influenzae, Legionella spp., K. pneumoniae, E.coli, P. aeruginosa, S. aureus	Piperasilin/tazobaktam veya Seftriakson + makrolid veya Levofloksasin	MDR prevelansı düşük-> piperasilin/tazobaktam MDR prevelansı yüksek-> meropenem veya seftazidim + levofloksasin MRSA için risk faktörleri olan hastalarda linezolid veya glikopeptid eklenmelidir.
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	S. aureus S. pyogenes, E.coli K.pneumoniae P.aeruginosa	Piperasilin/tazobaktam veya 3. Kuşak safalosporinler + oksakilin	Meropenem veya seftazidim + oksasilin veya glikopeptid

Mantar kaynaklı enfeksiyonlar, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan ve alkolik hepatitli hastalarda tedavi başarısızlığının bir başka nedenidir. Mantar enfeksiyonlarının çoğu Candida kaynaklı olup, amfoterisin B, flukonazol ve vorikonazol tedavisinden fayda görmektedir. Diğer bir mantar türü olan invaziv aspergilloz, şiddetli alkolik hepatitli kişilerde görülür ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Birinci ve altıncı aylardaki mortalite oranları sırasıyla %57.9 ve %89.5 bildirilmiştir (152- 154).

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda influenza, pnömokok, hepatit A ve B'ye karşı aşılama önerilir (155).

3.9. Sirotik Kardiyomiyopati

Sirotik kardiyomiyopati, portal hipertansiyonlu hastalarda elektrofizyolojik bozukluklar (QTc aralığının uzaması), diyastolik ve/veya sistolik disfonksiyon (stres uyarısına karşı yetersiz kardiyak debi artışı, istirahat ejeksiyon fraksiyonunun %55 altında olması) ile karakterize bir bozukluktur. Altta yatan başka bir kalp hastalığı yoktur. Sirozda kardiyovasküler hastalıklar ilk kez Kowalski ve Abelmann tarafından 1953 yılında, alkolik siroz hastalarında tanımlanmıştır, ancak uzun yıllar bu hastalığın kronik alkol ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (156).

Sirotik kardiyomiyopati genel olarak, siroz ve portal hipertansiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkan arteryel vazodilatasyon, santral hipovolemi, hiperdinamik dolaşım, hepatorenal sendrom ve hepatopulmoner sendrom ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Bu durum, kalpte beta reseptörlerinin yoğunluğunun azalması, beta adrenerjik sinyal bozukluğu, kalsiyum-iyon kanallarında değişim ve kardiyomyositlerdeki plazma membran akışkanlığındaki bozulma ile ilişkilidir. Ayrıca artmış serum safra asit düzeyi, sitokinler ve endotoksinlerin kardiyomyositler üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir (157- 159).

Bu hastalarda, son dönem karaciğer yetmezliğine kadar herhangi bir kalp hastalığı bulgusu yoktur. Son aşamada, nadiren aritmiler ve/veya kalp yetmezliği görülebilir. Egzersiz, enfeksiyon, beslenme, geniş volümlü parasentez, intravasküler hacim değişiklikleri, vazokonstriktör ilaçların kullanımı, TIPS ve cerrahi prosedürler gibi stres faktörleri ile klinik durum kötüleşip hastalarda dekompanseasyon gelişebilir. HRS'li hastalar daha fazla risk altındadır. Kardiyak manyetik rezonans inceleme, miyokard perfüzyon sintigrafisi, EKG ve ekokardiyokardiyografi bulguları tanıya yardımcı olur. Tedavi, stres durumlarının önlenmesi, yatak istirahati ve oksijen desteğidir. Kalp yetmezliği gelişmemişse ilaç tedavisine gerek yoktur. İlaç yanıtı zayıftır. Karaciğer nakli, sirotik kardiyomiyopati için bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir ancak nakil sırasında ve postoperatif dönemde kalp yetmezliğini tetikleyici riskleri beraberinde getirebileceği akılda tutulmalıdır (78, 160).

3.10. Hepatik Hidrotoraks

Hepatik hidrotoraks, plevral efüzyona neden olabilecek kardiyak, pulmoner veya plevra hastalığı olmayan sirozlu hastada plevral mayinin varlığı olarak tanımlanır. Genellikle 500 ml'den fazla plevral mayi birikir. Sirozlu hastaların yaklaşık %5-10'unda görülür (161, 162).

Patogeneizde, assitin periton boşluğundan, küçük olan diyafragmatik defektlerden sızarak plevral boşluğa geçişi yer almaktadır. Diyafram defektleri sağ tarafta daha sıktır. Bu nedenle hepatic hidrotoraks, olguların %72-85'inde sağ tarafta, %13-17'sinde sol tarafta ve %2-10 oranında bilateral görülür. Plevral boşluğun rezolüsyon kapasitesi aşıldığında hepatic hidrotoraks belirginleşir (163). İnspirasyon sırasında oluşan intratorasik negatif basınç, sıvının peritoneal boşluktan plevral boşluğa geçişine neden olur. Bu durum, hepatic

hidrotorakslı bazı hastalarda neden belirgin assit bulunmadığını açıklayabilir (164).

Hepatik hidrotoraksta sık görülen klinik bulgular dispne, öksürük, plöritik göğüs ağrısı ve hipoksemiye bağlı yorgunluktur. Hastalarda sıklıkla assit belirtileri ve siroz ile ilişkili diğer bulgular bulunur. Nadiren, asemptomatik olgularda plevral efüzyon rastlantısal olarak saptanabilir. Nadir bir klinik prezentasyon olan spontan bakteriyel ampiyem geliştiğinde hastalarda genellikle ateş, progresif plöritik göğüs ağrısı, ensefalopati veya açıklanamayan böbrek fonksiyonlarında kötüleşme görülebilir. Spontan bakteriyel ampiyem tanısı pnomoni dışlandıktan sonra, plevral mayi kültür pozitifliği ve "polimorfonükleer lökosit (PML)" hücre sayısı $>250/\text{mm}^3$ olması veya plevral mayi kültür negatif olgularda PML hücre sayısı $>500/\text{mm}^3$ olmasıdır. Hepatik hidrotorakslı olguların %13-16'sında spontan bakteriyel ampiyem tanımlanmıştır. Spontan bakteriyel ampiyemin, SBP'li olgularda doğrudan karın boşluğundan yayılan bakteriler ile veya bakteriyemiden kaynaklandığı düşünülmektedir. En sık etkenler E.coli, Streptococcus spp., Enterococcus spp., Klebsiella spp. veya Pseudomonas spp.'dir (165- 167).

Hepatik hidrotoraks tanısı için posterior-anterior ve lateral akciğer grafisi çekilmelidir. Daha sonra olası plevral efüzyonun diğer nedenleri dışlanmalı, örnekleyici torasentez ve yatak başı kültür yapılarak tanıya gidilmelidir. Plevral mayi özellikleri;

- PML $>250/\text{mm}^3$,
- Protein <2.5 g/dl,
- Plevral sıvı/serum total protein <0.5 ,
- Plevral sıvı/serum LDH <0.6 ,
- Serum-plevral sıvı albümin gradienti >1.1 g/dl,
- Plevral sıvı/serum bilirubin oranı <0.6 ,
- pH >7.4 ,
- Seruma benzer glukoz düzeyidir.

Hepatik hidrotoraks kötü prognoz göstergesidir, hastaların ortalama yaşam süresi 8-12 ay arasında değişir (168).

Tedavide diüretikler ve geniş volümlü parasentez ilk basamak olarak uygulanır. Buna rağmen şikayetleri devam eden olgularda terapötik torasentez gereklidir. Refrakter hepatik hidrotoraksli olgularda tekrarlayan torasentez gerekebilir ancak pnömotoraks, plevral veya yumuşak doku enfeksiyonu ve kanama gibi komplikasyon riskleri akılda tutulmalıdır. TIPS, refrakter hepatik hidrotoraksli hastalarda transplantasyona köprü tedavisi olarak uygulanabilir. Karaciğer nakli refrakter hepatik hidrotoraks hastaları için en iyi tedavi seçeneğidir (169- 171).

3.11. Portopulmoner Hipertansiyon

Portopulmoner hipertansiyon, portal hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner arteryel hipertansiyon gelişmesidir. Portopulmoner hipertansiyon oluşması için siroz olması gerekli değildir ancak portal hipertansiyon şarttır. Pulmoner dolaşımdaki vazokonstriksiyona bağlı pulmoner arter basıncının yükselerek sağ ventrikül işlevlerinin bozulması durumudur. Portal hipertansiyonu olan olguların %1-2'sinde görülür. Portal hipertansiyonun şiddeti ya da sirozun evresi ile portopulmoner hipertansiyonun ciddiyeti arasında korelasyon yoktur. Tedavi edilmezse 1 yıllık sağkalım %35-46 arasındadır (172, 173).

Patoogenezi portosistemik kolleteraller ve şantlarla akciğer dolaşımındaki prostasiklin ve NO yapımı azalırken, vazokonstriktörler özellikle endotelin-1 artar. Bunun sonucunda akciğer damarlarında remodelling oluşur ve bu damarsal değişiklikler portopulmoner hipertansiyon oluşturur (140).

Dispne en çok görülen belirtidir. Başlangıçta efor dispnesi olurken hastalık progresyonu ile istirahatte dispne oluşur. Diğer klinik bulgular ve semptomlar ise halsizlik, ortopne,

periferik ödem, senkop, göğüs ağrısı, hemoptizi, juguler venöz dolgunluk, 2. kalp sesinde P2 vurusunun artması, holosistolik üfürümdür (174). Akciğer grafisinde ana pulmoner arterde belirginleşme, kardiyomegali ve özellikle sağ kalpte genişleme vardır. Elektrokardiyografide sağ aks deviasyonu, sağ atrial genişleme, sağ ventriküler genişleme ve sağ dal bloğu görülür. Kesitsel görüntüleme yöntemlerinde sağ kalp boşlukları geniş olarak saptanır. Kan gazı incelemesinde hafif-orta hipoksemi, respiratuar alkaloz, alveoloarterial oksijen basınç farkında artış ve azalmış karbondioksit basıncı saptanır (175).

Tarama amaçlı olarak en önemli inceleme transtorasik ekokardiyografidir. Kesin tanı sağ ventrikül kateterizasyonu ile konulur. Tanı kriterleri tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10. Portopulmoner Hipertansiyon Tanı Kriterleri Ve Sınıflaması (176).

Tanı kriterleri	Sınıflama
mPAP >25 mmHg	Hafif mPAP <35 mmHg
PCWP <15 mmHg	Orta mPAP 35-45 mmHg
PVR > 240 dyn.s.cm ⁵	Ciddi mPAP >45 mmHg
Transpulmoner gradient >10 mmHg	

mPAP: ortalama pulmoner arter basıncı, PCWP: pulmoner kapiller wedge basıncı, PVR: pulmoner vasküler direnç

Tedavinin amacı semptomatik düzelme, yaşam kalitesini iyileştirmek, efor kapasitesini arttırmak ve hastayı karaciğer nakline hazırlamaktır (177). Tedavide diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, NO arttırıcılar, prostasiklinler, endotelin-1 antagonistleri kullanılabilir. Altta yatan ciddi bir kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı portal hipertansiyon

olduğundan kesin tedavi karaciğer naklidir. Ancak karaciğer naklinde yüksek perioperatif mortalite riski ve kötü prognoz akılda tutulmalıdır (178).

3.12. Hepatoselüler Karsinom

Hepatoselüler karsinom (HSK), primer karaciğer kanserlerinin %85-90'ını oluşturmaktadır (179). HSK dünya genelinde beşinci sıklıkta görülen kanserdir ve kanser nedeniyle ölümlerde üçüncü sıradadır. HSK gelişimi erkeklerde daha sıktır (180).

HSK sıklıkla kronik karaciğer hastalığı veya siroz zemininde gelişir (%70–90). HSK'sı olan hastalarda sirozun major nedenleri arasında hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), alkolik karaciğer hastalığı ve non-alkolik steatohepatit yer almaktadır. Nadir nedenler arasında herediter hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, tirozinemi, otoimmün hepatit ve bazı porfiriyalar yer alır. HSK risk faktörleri tablo 11'de gösterilmiştir (180).

Tablo-11. HSK Risk Faktörleri (180).

Kronik HBV, HCV ve Delta Hepatit
Toksinler (alkol, sigara, aflatoksin)
Otimmun hepatit
Herediter metabolik karaciğer hastalığı (hemokromatozis, alfa-1-antitripsin eksikliği, tirozinemi)
Erkek cinsiyet
İnsülin rezistansı (diabetes mellitus, non-alkolik karaciğer yağlanması)
Karaciğer sirozu

Global olarak, HBV HSK'nın en sık nedenidir. HSK, kronik HBV hastalarında, hatta siroz yokluğunda bile gelişebilir. Vaka kontrol çalışmaları non-sirozik kronik HBV

taşıyıcılarında HSK riskinin genel popülasyona göre 5-15 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. (181).

HBV taşıyıcılarında HSK riskini artıran birçok faktör bildirilmiştir, bunlar arasında;

- erkek cinsiyet,
- ileri yaş (veya uzun süreli enfeksiyon),
- Asya veya Afrika kökenli olma,
- siroz,
- HSK için aile öyküsü,
- aflatoksine maruz kalma,
- alkol,
- sigara,
- HCV ve HDV ile koenfeksiyon yer alır (181).

HSK gelişen hastalarda semptom olarak genellikle kronik karaciğer hastalığı belirtileri dışında herhangi bir belirti görülmez. Assit, ensefalopati, sarılık veya varis kanaması gibi dekompanse bulguları gelişen kompense sirozlu olgularda HSK'dan şüphelenilmelidir. Bu komplikasyonlar genellikle tümörün hepatik ven, portal ven veya tümör tarafından indüklenen arteriovenöz şantlara yayılması ile ilişkilidir. Bazı hastalarda üst batında hafif veya orta derecede karın ağrısı, kilo kaybı, erken doyumluk hissi ya da üst batında palpable bir kitle olabilir. Bu semptomlar sıklıkla ileri bir lezyona işaret eder (182).

Laboratuvar incelemesi genellikle non-spesifiktir. HSK gelişen hastaların çoğunda trombositopeni, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, elektrolit imbalansı ve hipoprotrombinemi olabilir. Serum aminotransferazlar, ALP ve GGT non-spesifik olarak yükselebilir. HSK'li hastalar hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi ve ciddi

ishal gibi paraneoplastik sendromlar ile karşımıza çıkabilir. Eritrositoz dışındaki bu bulguların herhangi birinin varlığı kötü prognoz göstergesidir (183).

Ekstrahepatik yayılım, vakaların yaklaşık %5-15'inde teşhis anında görülür (184-186). Ekstrahepatik metastazlar ileri evre primer tümörleri (> 5 cm, büyük damar invazyonu) olan hastalarda daha yaygındır. En sık ekstrahepatik organ tutulumu sırasıyla akciğerler (%47), lenf nodülü (%45), kemik (%37) ve sürrenal bezdir(%12) (187- 190). HSK, erken dönemde düzgün sınırlı ve kapsüllü olup çevre dokuyu iterek ilerler. Tümör boyutu arttıkça çevre dokuyu infiltre etmeye ve satellit nodüller oluşturmaya başlar. Hematojen veya lenfatik yolla yayılım gösterebilir (190). Mikrovasküler invazyon tümör çapı ile kabaca korelasyon göstermekte olup, bir santimetreden küçük nodüllerde %1'den az görülürken tüm olguların yaklaşık %50'sinde izlenmektedir. Portal ven yoluyla intrahepatik yayılım sık olup, görülme sıklığı tümör boyutunun artışı ile paralellik göstermektedir. Tümörün ana safra yollarına invazyonu sık görülmemekle birlikte, otopsi olgularının %5'inde saptanmıştır.

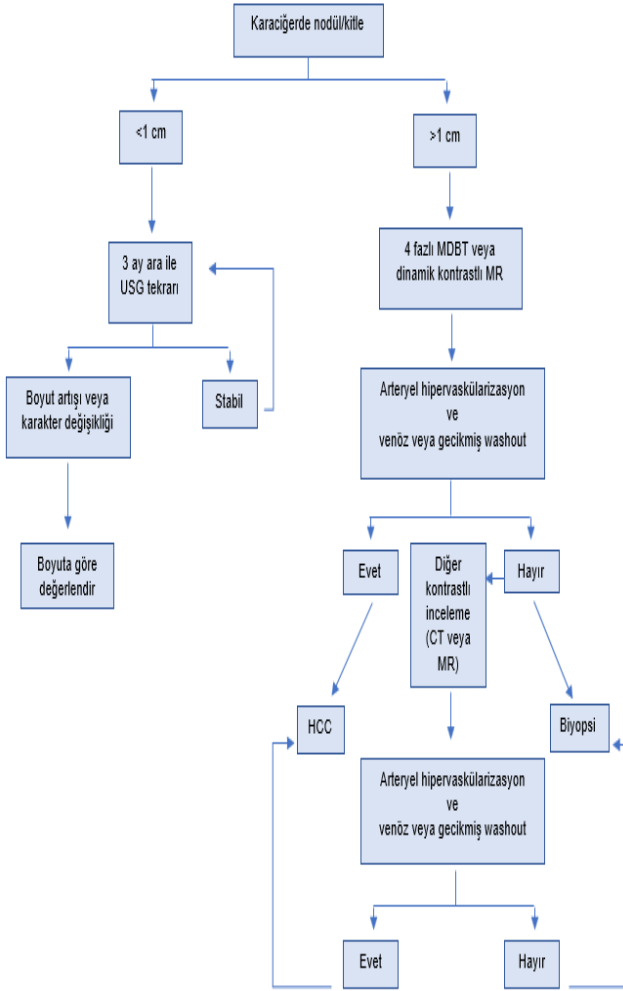
Karaciğer sirozu ve kronik hepatitli hastalarda alfa fetoprotein (AFP) yüksekliği eşlik eden HSK'ı düşündürmelidir. (191). AFP yüksekliği HCC'li olguların ancak %60 kadarında tespit edilebilmektedir; bu nedenle duyarlılığı düşüktür. Sirozlu hastalarda hemanjiom dışı herhangi bir solid nodül, aksi ispatlanıncaya kadar HSK olarak değerlendirilmelidir (192). Displastik nodüller gelecekte HSK açısından yüksek riske sahip olduklarından, stabil olsalar dahi yakın izlem gerektirmektedir (193).

Bugünün dünyasında Dinamik BT ve dinamik MR gibi görüntüleme yöntemleri olguların büyük çoğunluğunda HCC tanısı konulabilmektedir. Perkütan biyopsi tanısız

görüntüleme yöntemleri ile kesin tanı koyulamayan olgularda yapılmalıdır (194, 195).

Kronik HBV enfeksiyonu olan seçilmiş hastalar ve sirozlu tüm hastalar için HSK taraması önerilmektedir (196). Ultrasonografi (USG), HSK taramasında kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. USG'nin duyarlılığı %60, özgüllüğü %97'dir (197). Bilgisayarlı tomografi (BT), USG'de saptanan bulguların konfirme edilmesi için kullanılabilirdiği gibi sirozlu hastalarda primer HSK taramasında da kullanılabilir. Bazı lezyonların arteriyel ve portal fazla izodens olması ve geç venöz faz görüntülemenin eklenmesiyle trifazik BT yönteminin konvansiyonel BT'ye göre lezyonları tespit başarısı daha yüksektir. Trifazik BT'nin duyarlılığı %89, özgüllüğü %99'dur (198). Manyetik rezonans inceleme (MR), HSK tanısında trifazik BT'ye benzer duyarlılığa sahiptir. MR'ın BT'ye göre üstünlüğü iyonizan radyasyon maruziyeti olmaması, kontrast maddeye bağlı alerjik reaksiyon gelişmemesi ve nefrotoksisite olmamasıdır. (197). USG ile 3-6 aylık aralıklar ile görüntüleme önerilmektedir (199). Şekil-7'de karaciğerde kitleye yaklaşım özetlenmiştir (200).

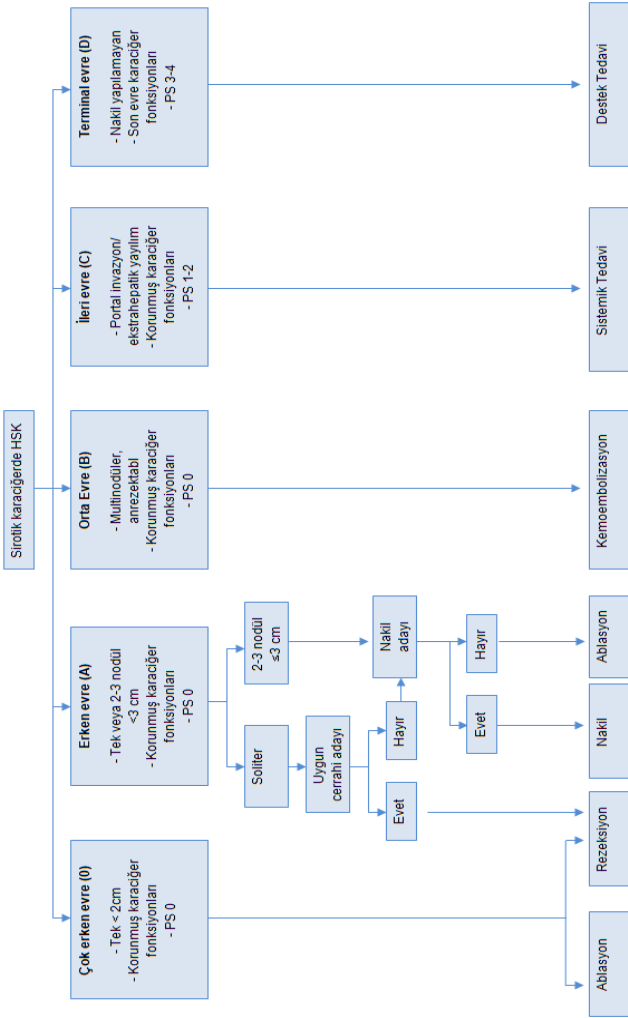
Serum AFP düzeyi, HSK taramasında kullanılabilir. Fakat erken evre hastalıkta tanısız değeri zayıftır. Erken evre HSK'ların %40'ından fazlasında serum AFP düzeyi normaldir. HSK dışında gonadal tümörler, akut hepatitler veya kronik hepatit enfeksiyonun alevlenmesinde de yükselebilir. AFP düzeyi >500 ng/ml olması HSK açısından yüksek risklidir. Cut-off değeri 20 ng/ml olarak kabul edildiğinde AFP'nin duyarlılığı %40-65, özgüllüğü %80-94 olarak gösterilmiştir (201, 202).



Şekil-7. Karaciğerde kitleye yaklaşım (200).

Tedavinin temeli cerrahi rezeksiyon olmasına rağmen, hastaların çoğunluğu tümörün derecesi veya altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle cerrahiye uygun olamamaktadır. Bu nedenle birçok tedavi modalitesi geliştirilmiştir. Bu tedaviler arasında, radyofrekans ablasyon (RFA)/mikrodalga ablasyon, perkütan etanol veya asetik asit ablasyonu, radyoembolizasyon, kriyoablasyon, radyoterapi ve sistemik kemoterapi yer almaktadır. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)'e göre HSK tedavi protokolü şekil 8'de gösterilmiştir (203).

RFA, cerrahi şansı olmayan karaciğerde sınırlı hastalıkta uygun bir seçenektir. Mutlak bir tümör çapı olmamakla birlikte <4 cm lezyonlarda daha iyi sonuç alınmaktadır. Sirotik hastalarda CTP A ve B ile sınırlı tutulması önerilmektedir. RFA, nakil öncesi köprü tedavisi olarak uygulanabilir. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), HSK'nin kanlanması büyük ölçüde sağlayan hepatic arter ve dallarına yönelik yapılan bir tedavi modalitesidir. Tümörün kanlanmasını engellemek ve direkt tümör dokusuna sitotoksik kemoterapi uygulanması amaçlanmaktadır. Cerrahi rezeksiyon ve RFA tedavisi uygun olmayan hastalar için tercih edilir. Nakilden önce bir köprü tedavisi olarak kullanılması yaygın bir uygulamadır. TAKE için kontrendikasyonlar arasında hepatofugal kan akımının olması, portal ven trombozu, ensefalopati ve safra yollarında obstrüksiyon sayılabilir (204). Radikal tedavi karaciğer naklidir. Karaciğer nakli için kitle boyutu ve sayısı önemlidir. Nakil öncesi kitle boyutunun uygun olması, eğer uygun değilse RFA ya da TAKE gibi tedavi yöntemleri ile bu kriterlerin sağlanması gereklidir. Bu kriterler tablo 12'de gösterilmiştir (205, 206).



Şekil-8. BCLC HSK evreleme ve tedavi algoritması (206).

Tablo-12. HSK'da Karaciğer Nakil Kriterleri (205, 206).

Milan	UCSF
≤ 5cm altında soliter kitle	≤ 6,5 soliter kitle
≤ 3cm altında en fazla 3 kitle	≤ 4,5 cm 3 kitle
	Tümör total çapı ≤8 cm
UCSF: University of California, San Francisco	

Kaynaklar

1. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987; 7: 122-128.
2. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986; 31: 468-75.
3. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992; 117:215.
4. Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 514-519.
5. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004; 53: 744-9.
6. Madan K, Mehta A. Management of renal failure and ascites in patients with cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2011; 2011: 790232.
7. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1997; 17: 175.

8. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver disease: From the patient to the molecule..*Hepatology*. 2006;43:S121-31.
9. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2012 Feb; 32 (2): 199-213.
10. Runyon BA. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Sleisenger and Fordran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, Vol. 2, 9th edition. Section IX (Liver)/Chapter 91. Saunders Company, 2010:1517-1541.
11. https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-ascites-in-patients-with-cirrhosis?search=ascites&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5 (01.01.2020)
12. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003; 38: 258-66.
13. Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. *Neth J Med*. 2007; 65: 283-288.
14. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA*. 1982; 247: 1164-1166.
15. Çakaloğlu Y. Assit: Tanı-Ayırıcı Tanı, Klinik Özellikler, In: Ökten A. Editör. *Gastroenterohepatoloji*. 1. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 2001; 345-68.
16. Guarner C, Runyon BA. Ascites. In: *GI/Liver Secrets*. Mosby, 2010. p. 217-227.
17. Runyon BA, Van Epps DE. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1986; 6: 396.
18. Runyon BA, Antillon MR, McHutchison JG. Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 1992; 14: 249.

19. Dolz C, Raurich JM, Ibáñez J, et al. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991; 100:738.
20. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol*. 2002; 36: 93.
21. Heydtmann M, Macdonald B, Lewsey J, et al. The GABA-B agonist baclofen improves alcohol consumption, psychometrics and may have an effect on hospital admission rates in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2011; 56:1091a.
22. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004; 39: 841-856.
23. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013; 57: 1651-1653.
24. Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, Pomier-Layrargues G. Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*. 2001; 33: 28.
25. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 1994; 19: 72.
26. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology*. 1986; 90: 1827.
27. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009; 49: 2087-2107.
28. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996; 23 (1): 164–176.

29. Gines P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology*. 1987; 93: 234-341.
30. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and iv albūmin infusion to treat tense ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol*. 1987; 5: 102-108.
31. Mowa CT, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-diagnosis treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15 (12): 1851–9.
32. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005; 41 (3): 422–433.
33. Llovet JM, Bartoli R, March F, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *Journal of Hepatology*. 1998; 28 (2): 307–313.
34. Fiuzza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *Journal of Infectious Diseases*. 2000; 182 (2): 526–533.
35. Taneja SK, Dhiman RK. Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2011; 2011: 784540.
36. Ogotu EO. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver diseases and ascites as seen at Kenyatta National Hospital. *East African Medical Journal*. 1988; 4: 547–51.
37. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*. 1993; 104 (4): 1133–1138.
38. Carey WD, Boayke A, Leatherman J. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital-acquired cases. *Am J Gastroenterol*. 1986; 81: 1156-1161.

39. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1982; 2: 399-407.
40. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002; 35: 140–8.
41. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 669–74.
42. Fernández J, Bauer TM, Navasa M, Rhodes J. Diagnosis, treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000; 14 (6): 975–90.
43. Ge PS, Runyon BA. Preventing future infections in cirrhosis: a battle cry for stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 760.
44. Terg R, Cobas S, Fassio E, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol*. 2000; 33: 564.
45. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. 1991; 100:1737.
46. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014; 146:1680.
47. Musskopf MI, Fonseca FP, Gass J, et al. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol*. 2012 Nov-Dec; 11 (6): 915-20.
48. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, et al. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2003; 139:186.
49. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with

- advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006; 131:1049.
50. Novella M, Solà R, Soriano G, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology*. 1997; 25: 532.
 51. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 235.
 52. Terg R, Casciato P, Garbe C, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol*. 2015; 62: 1056.
 53. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol*. 2016 Nov; 65 (5): 899-905.
 54. Lebrech D, De Fleury P, Rueff B, et al. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1980; 79: 1139-44.
 55. <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/karaciger/portal-hipertansiyon/> (01.01.2020)
 56. Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterolog*. 2014; 146:412.
 57. Tapper EB, Friderici J, Borman ZA, et al. A Multicenter Evaluation of Adherence to 4 Major Elements of the Baveno Guidelines and Outcomes for Patients With Acute Variceal Hemorrhage. *J Clin Gastroenterol*. 2018; 52: 172.
 58. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992 Dec; 16 (6): 1343-9.

59. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med.* 1988; 319:983.
60. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003; 38: 266.
61. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am.* 1992; 21: 85.
62. Singal AG, Volk ML, Jensen D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8: 280.
63. Soga K, Tomikashi K, Miyawaki K, et al. MELD score, child-pugh score, and decreased albumin as risk factors for gastric variceal bleeding. *Hepatogastroenterology.* 2009; 56: 1552.
64. Garcia-Tsao G, Abralades JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2017; 65 (1): 310–35.
65. Kezer CA, Gupta N. The Role of Therapeutic Endoscopy in Patients With Cirrhosis-Related Causes of Gastrointestinal Bleeding. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018 Jun 9; 20 (7): 31.
66. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep; 63 (3): 743-52.
67. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010; 53: 743-762.
68. Lebrec D, Hillon P, Muñoz C, et al. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology.* 1982; 2: 523.

69. Bosch J, Masti R, Kravetz D, et al. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology*. 1984; 4: 1200.
70. Garcia-Tsao G, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Short-term effects of propranolol on portal venous pressure. *Hepatology*. 1986; 6: 101.
71. Bendtsen F, Henriksen JH, Sørensen TI. Long-term effects of oral propranolol on splanchnic and systemic haemodynamics in patients with cirrhosis and oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol*. 1991; 26: 933.
72. Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999; 30: 79.
73. Bañares R, Moitinho E, Matilla A, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology*. 2002; 36: 1367.
74. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014; 60: 643.
75. Cárdenas A. Management of acute variceal bleeding: emphasis on endoscopic therapy. *Clin Liver Dis*. 2010; 14: 251-62.
76. Lo GH. The role of endoscopy in secondary prophylaxis of esophageal varices. *Clin Liver Dis*. 2010; 14: 307-23.
77. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001;5: 645-63.
78. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 69. 2: 406-460.
79. Luketic VA. Management of portal hypertension after variceal hemorrhage. *Clin Liv Dis*. 2001; 5: 677.
80. Mallet M, Rudler M, Thabut D. Variceal bleeding in cirrhotic patients. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017; 5: 185.

81. https://en.wikipedia.org/wiki/Sengstaken%E2%80%93Blakemore_tube (12.01.2020)
82. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Manolakopoulos S, Triantos C. Role of band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 14; 24 (26): 2902-2914.
83. <http://eclinicalworks.adam.com/content.aspx?productid=39&pid=1&gid=007210> (13.01.2020)
84. Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol.* 2011; 28: 233–51.
85. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 2718.
86. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology.* 2005; 41: 386.
87. Ortiz M, Córdoba J, Jacas C, et al. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment. *J Hepatol.* 2006; 44: 104.
88. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010; 138:2332.
89. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 3609.
90. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011; 7: 222.
91. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014; 60: 715.

92. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017 May;5 (2): 138-147.
93. Parekh PJ, Balart LA. Ammonia and Its Role in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*, 2015; 19 (3): 529-37.
94. Cooper AJL, Jeitner TM. Central Role of Glutamate Metabolism in the Maintenance of Nitrogen Homeostasis in Normal and Hyperammonemic Brain. *Biomolecules*, 2016; 6 (2): 16.
95. Palomero-Gallagher N, Zilles K. Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: A review. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2013; 536 (2): 109-121.
96. Caballero B, Veenman L, Bode J, et al. Concentration-dependent bimodal effect of specific 18 kDa translocator protein (TSPO) ligands on cell death processes induced by ammonium chloride: potential implications for neuropathological effects due to hyperammonemia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014; 13 (4): 574-92.
97. Leke R, Bak LK, Iversen P, et al. Synthesis of neurotransmitter GABA via the neuronal tricarboxylic acid cycle is elevated in rats with liver cirrhosis consistent with a high GABAergic tone in chronic hepatic encephalopathy. *Journal of Neurochemistry*, 2011; 117 (5): 824-832.
98. Rama Rao KV, Jayakumar AR, Norenberg DM. Ammonia neurotoxicity: role of the mitochondrial permeability transition. *Metab Brain Dis*, 2003; 18 (2): 113-27.
99. Ahboucha S, Gamrani H, Baker G. GABAergic neurosteroids: the "endogenous benzodiazepines" of acute liver failure. *Neurochem Int*, 2012; 60 (7): 707-14.
100. Conn HO. Hepatic encephalopathy In: Schiff L, Schiff ER.(eds). *Diseases of the Liver*, 7th edn. Philadelphia: Lippicott, 1993.
101. Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2000; 31: 30-4.

102. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009; 137 (3): 885-91, 891.e1.
103. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: An open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27 (8): 1329-35.
104. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018; 30 (8): 951-958.
105. Waghray A, Waghray N, Kanna S, Mullen K. Optimal treatment of hepatic encephalopathy. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2014; 60 (1): 55-70.
106. Sharma P, Sharma BC. Disaccharides in the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013; 28 (2): 313-320.
107. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al., Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Eng J Med*. 2010; 362(12): 1071-1081.
108. Bai M, Yang Z, Qi X, et al. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 (5): 783-92.
109. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic coma in patients with liver cirrhosis: an Italian multicentre double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Eur J Emerg Med*. 1998; 5 (2): 213-8.
110. Goh ET, Andersen ML, Morgan MY, Glud LL. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 8: Cd002798.

111. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019; 71(4):811-822.
112. Ginés P, Sola E, Angeli P, et al. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 13: 4 (1):1-17
113. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol.* 2019 Jan;39 (1) :17-30.
114. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007; 133: 616-824.
115. Sort P, Navasa M, Arroya V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999; 5: 403-409.
116. Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2(2):1–138.
117. Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis a consensus workshop of the International Ascites Club. *Gut.* 2007; 56: 1310–1318
118. Verna EC, Brown RS, Farrand E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 2362–3237.
119. Fagundes C, Pepin MN, Guevara M. et al. Urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012; 57: 267–273.
120. Ariza X, Solà E, Elia C, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0128145.

121. 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. *J Hepatol.* 2010; 53 (3): 397-417.
122. Durand F, Graupera I, Gines P, et al. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67: 318–28.
123. Uriz J, Ginés P, Cardenas P, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J. Hepatol.* 2000; 33: 43–48.
124. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2008; 18: 93-103.
125. Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion vs. intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016; 63: 983–992
126. Witzke O, Baumann M, Patschan D, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19: 1369–73.
127. Gines P, Cardenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. *Disease of the Kidney & Uriner tract.* Vol 3. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:2179-205.
128. Gines P, Berl T, Bernrdi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis; from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28: 851-64.
129. Bernardi M, Ricci RS, Santi L, et al. Hyponatremia in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Med.* 2014;4(1):85-101.
130. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J gastroenterol.* 2015; 21 (11): 3197-3205.
131. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gasttoenterol.* 2009; 104 (6): 1382-9.

132. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 2499-2507.
133. Antonio J, Caneva J. Hepatopulmonary syndrome [Online]. Accessed 2006 January 5. <http://www.chestnet.org>. PCCU Lesson, Volume 14, 1-7. (25.01.2020).
134. Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-66.
135. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension a tale of two circulations. *Chest* 2003; 123: 562-76.
136. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 163-9.
137. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46: 1-4
138. Krowka MJ, Dickinson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome, clinical observations and lacks of thera-petutic responce somatastatin analogue. *Chest*. 1993; 104: 515-21.
139. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology*. 2006; 131: 69-75.
140. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med*. 1996; 17: 1-15.
141. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 879-85.
142. Zhang M, Luo B, Chen SJ, et al. Endothelin -1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am Physiol*. 1999; 277: G944-52.
143. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1080-91.
144. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary

- hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int.* 2015; 35 (6): 1646-60.
145. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 1085-92
 146. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology.* 1990; 11: 138- 42.
 147. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation.* 2016; 100:1440.
 148. Ekpanyapong S, Reddy KR. Infections in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019; 17 (2): 254-270.
 149. Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology, predictors and outcomes of multi drug resistant (MDR) bacterial infections in patients with cirrhosis across the world. Final results of the "Global study". *Dig Liver Dis.* 2018; 50 (1):2-3.
 150. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30 (5): 486–97.
 151. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56(Suppl 1):S1–12
 152. Lahmer T, Messer M, Mayr U, et al. Fungal "colonisation" is associated with increased mortality in medical intensive care unit patients with liver cirrhosis. *Mycopathologia.* 2015; 179 (1–2): 63–71.
 153. Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Dourakis SP. Fungal infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2015; 63 (4): 1043–5.
 154. Gustot T, Maillart E, Bocci M, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2014; 60 (2): 267–74.

155. Leise MD, Talwalkar JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15 (1): 300
156. Wong, F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int*. 2009; 3 (1), 294-304.
157. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008; 57 (2), 268-278.
158. Ma Z., Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy; getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996; 24 (2), 451-459.
159. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11 (3), 177–186.
160. Celtik C, Gerenli N, Emiroglu HH, Cindik N. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Cardiomyopathies- Types and Treatments*. 2017; 259.
161. Cardenas A, Kelleher T, Chopra S. Review article: hepatic hydrothorax. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 271.
162. Kinaseswitz GT, Keddissi JI. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9: 261.
163. Mouroux J, Perrin C, Venissac N, et al. Management of pleural effusion of cirrhotic origin. *Chest*. 1996; 109:1093.
164. Rubinstein D, McInnes IE, Dudley FJ. Hepatic hydrothorax in the absence of clinical ascites: diagnosis and management. *Gastroenterology*. 1985; 88: 188.
165. Xiol X, Guardiola J. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med*. 1998; 4: 239.
166. Garcia N Jr, Mihas AA. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38: 52.
167. Chen CH, Shih CM, Chou JW, et al. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. *Liver Int*. 2011; 31: 417.
168. Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax. Clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine*. 2014; 93: 135-142.

169. Xiol X, Tremosa G, Castellote J, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. *Transpl Int.* 2005; 18: 672-675.
170. Sersté T, Moreno C, Francoz C, et al. The impact of preoperative hepatic hydrothorax on the outcome of adult liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22: 207-212.
171. Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology.* 1997; 25 (6): 1366-1369.
172. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, et al. Management of portopulmonary hypertension: New perspectives. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (45): 8252-7.
173. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 2008; 48: 196-203.
174. Moller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: Haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (42): 15499- 517.
175. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology.* 2014; 59: 1627-37.
176. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonaryhepatic vascular disorders: a task force report. *Eur Respir J.* 2004; 24: 861-80.
177. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5442-60.
178. Ramsay MA, Simpson BR, Nyugen AT, et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg.* 1997; 3 (5): 494-500.
179. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001 Sep; 2 (9): 533-43.

180. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61: 69-90.
181. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988; 61: 1942.
182. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 184.
183. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49: 1315.
184. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 414.
185. Yoo DJ, Kim KM, Jin YJ, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 145.
186. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2000; 216:698.
187. Yoon KT, Kim JK, Kim DY, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2007; 72 Suppl 1: 104.
188. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, et al. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990; 66: 2174.
189. Yi J, Gwak GY, Sinn DH, et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 328.

190. Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (Eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System, IARC: Lyon 2010: p. 205-216
191. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42: 1208.
192. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, et al. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Williston Park)*. 2000; 14: 15.
193. Borzio M, Fargion S, Borzio F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol*. 2003; 39: 208.
194. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 361.
195. Crippin JS. Biopsy of suspicious liver nodules: does it change management? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 296.
196. Atkins D, Ross D, Kelley M. Acting in the face of uncertainty. *Ann Intern Med*. 2014; 161:300.
197. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101: 513-23.
198. Lim JH, Choi D, Kim SH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 179: 67-73.
199. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 37.
200. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69: 182-236.

201. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci.* 1990; 20: 98-105.
202. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 46-50.
203. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis.* 2010; 30: 61-74.
204. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S179-88.).
205. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–9.
206. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394–403.

4. KARACİĞER SİROZUNDA TEDAVİ

Uzm.Dr.Nalan Gülşen ÜNAL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Siroz ölüm nedenleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde 8. sırada, dünyada ise 13. sırada yer almaktadır. Son 30 yılda hastalık oranı %45.6 kadar artış göstermiştir (1).

Karaciğer sirozlu olguların yönetiminde amaç;

- varolan karaciğer hastalığının progresyonunu önlemek,
- yeni gelişebilecek karaciğer hastalığını/hasarını engellemek,
- kullanılacak/kaçınılacak ilaçları ayarlamak,
- semptom/laboratuvar bulgularını düzeltmek,
- komplikasyon oluşumunu engellemek,
- komplikasyonları yönetmek ve
- karaciğer nakli için optimal zamanı tespit etmektir.

Siroz genellikle ileri evrelerinde irreverzibl kabul edilsede, tam olarak ne zaman irreverzibl hale geldiği belirsizdir. Bazı kronik karaciğer hastalıkları, siroza ilerlediğinde bile tedaviye yanıt verir ve siroz gerileyebilir. Bu nedenle, altta yatan hastalığa yönelik spesifik tedaviler başlanmalıdır. Sirozun başlıca nedenleri arasında kronik hepatit B virüs enfeksiyonu (HBV), kronik hepatit C virüsü enfeksiyonu (HCV), kronik alkol kullanımı ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı yer almaktadır. Özellikle HCV ve HBV enfeksiyonundaki yeni tedavi modalitelerinin gelişmesi ve artan obezite nedeniyle önümüzdeki yıllarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve alkole bağlı karaciğer hastalığının etiyojide daha fazla yer alacağı kaçınılmazdır.

Alkolik sirozlularda alkolün bırakılması, HBV/HCV hastalarında antiviral tedavi ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında bariatrik cerrahi ile fibrozis yavaşlatılabilir, hatta geriye bile dönebilir (2- 4).

Kompanse sirozlu olguların ortalama yaşam beklentisi 10-13 yıldır. Bu yaşam süresi dekompanse sirozlu olgularda 2 yıla kadar düşmektedir. Alkolik sirozlu hastalar arasında, alkol bırakan hastaların 3 yıllık yaşam beklentisi %65 iken alkol almaya devam eden hastalarda yok denecek kadar azdır (6, 7).

Yetersiz beslenme, siroz hastaların %20-60'ında görülür. Hastalara günlük 1.0-1.5 g/kg protein alımı önerilmektedir. Bu hastalarda gece boyunca olan açlık, hipermetabolik süreç kas kaybını artırıcı, olumsuz etkide bulunur; bu nedenle gece öğünü tavsiye edilmektedir. Günlük sodyum alımı 2000 mg'ı aşmamalıdır. Sıvı kısıtlaması sadece serum Na değeri <120 mEq/L olan hastalarda önerilir (7, 8). Hipertansiyon öyküsü olan sirozlu hastalar, siroz ilerledikçe yavaş yavaş normotansif ve son dönemlerde hipotansif hale gelirler. Bu nedenle antihipertansif tedavi dikkatle takip edilmeli, eğer hastalarda hipotansiyon ya da asit gelişirse ilaç kesilmesi açısından yeniden değerlendirilmelidir (10).

Yapılan çalışmalarda refrakter asitli dekompanse siroz, spontan bakteriyel peritonit ve şiddetli alkolik hepatit durumlarında beta blokerlerin kullanımı konusunda çok dikkatli olunması gerekliliği ortaya koyulmuştur. Sistolik kan basıncı <90 mmHg, serum Na değeri <120 mEq/L ve akut böbrek hasarı geliştiğinde beta blokerlerin kesilmesi önerilir (10- 13). Analjezik kullanımında dikkatli olmak gerekir. Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar önerilmemektedir. Kullanılacaksa analjezik amaçlı günde 2-4 gramı geçmeyecek şekilde parasetamol veya düşük dozda tramadol kullanılabilir (14). Mutlak endikasyon yoksa proton pompa inhibitörleri (PPI) önerilmez. Çünkü PPI kullanımına

bağlı spontan bakteriyel peritonit riski artmaktadır (15). Sirozlu olgularda statinler kullanılabilir. Özellikle non-alkolik steatohepatitli olgularda statinler kardiyovasküler riski azaltırlar.

Yapılacak herhangi bir cerrahi prosedürde kar/zarar durumu mutlaka değerlendirilmelidir. Olası bir cerrahi durumunda postoperatif mortalite prediktörleri olarak MELD skoru, yaş ve ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status) skorundan oluşan bir puanlama kullanılabilir. Endoskopik prosedürler güvenlidir ancak perkütan endoskopik gastrotomi asitli hastalarda yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile önerilmemektedir (16).

Karaciğer sirozuna bağlı komplikasyonlar ve bu komplikasyonların önemi bölüm 3'te detaylı olarak anlatılmıştır. Karaciğer nakli, dekompanse sirozu olan hastalar için kesin tedavi yöntemi olup, bu hastaların nakil açısından uygunluğunun değerlendirilmesi amacıyla nakil yapılan merkezlere yönlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385: 117-71.
2. Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol*. 2012; 56: 1171-80.
3. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med*. 2001; 344: 452-4.
4. Iwaisako K, Brenner DA, Kisseleva T. What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27 Suppl 2: 65.

5. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006; 44: 217-31.
6. Veldt BJ, Lainé F, Gullygmarc'h A, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol.* 2002; 36: 93-8.
7. Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285-94.
8. Ge PS, Runyon BA. Treatment of patients with cirrhosis. *N Eng J Med.* 2016; 375 (8): 767-777.
9. Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-7.
10. Sersté T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2010; 52: 1017-1022.
11. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2014;146:1680-90.e1
12. Sersté T, Njimi H, Degré D, et al. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. *Liver Int.* 2015; 35: 1974-1982
13. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63: 743-52.
14. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40: 3-20.
15. O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 753-9.e1
16. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1261-9.

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (İnfluenza) Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç. Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	Menopoz Editör: Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHİ
117.	2012	Lokal Anestezikler Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler Editör: Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof. Dr. Bahar SEZER
121.	2013	Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat Editör: Doç. Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	Ötanazi Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi Editör: Doç. Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	Sağlıkta Şiddet Sorunu Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
125.	2014	Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı Editör: Prof. Dr. Handan AK
126.	2015	Kanser Metabolizması Editör: Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN

127. 2015 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Kürtaj**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
128. 2016 **Hemşirelikte Etik Karar Verme**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
129. 2016 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Hospiz**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
130. 2017 **Mersin/Yaban Mersini Bitkisi Türleri ve Özellikleri**
Editör: Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN
131. 2018 **Tıp-Etik-Hukuk Açısından Cinsel Suçlarda Tıbbi Kastrasyon**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
132. 2018 **Açık Kalp Cerrahisinde Anestezi Ve Yoğun Bakım**
Editör: Prof. Dr. Seden KOCABAŞ
133. 2018 **Geriatrik Sendromlarda Yeni Ufuklar**
Editör: Uzm. Dr. Sumru SAVAŞ
134. 2018 **Sağlık Hukuku Kavramının Temel Boyutları**
Editör: Prof.Dr. Çağatay ÜSTÜN
135. 2018 **Nöral Tüp Gelişimi ve Nöral Tüp Defektleri**
Editör: Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
136. 2019 **Venöz Tromboemboli ve Anestezi**
Editör: Prof.Dr. Semra KARAMAN
137. 2019 **Luteinin Sağlık Üzerine Etkileri**
Editör: Prof. Dr. Bülent KARABULUT
138. 2020 **Tıp ve Hemşirelik Tarihi Açısından Florence Nightingale'in Önemi**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN

Ayrıntılı Kitapları;

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan temin edebilirsiniz.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03 e-mail : egedergisi35@gmail.com

SİROZ VE KOMPLİKASYON YÖNETİMİ

Siroz dünya genelinde 14. sırada, Avrupa'da 4. sırada en sık ölüm nedenidir. Dünyada yılda 1 milyondan fazla kişi siroz sebebiyle ölmektedir. Ülkemizde halen viral hepatitler siroz etiolojisinde ilk sırada yer almaktadır. Ancak viral hepatitlerin tedavisinde, hem hepatit C hem de hepatit B'ye yönelik yeni antiviraller ile elde edilen yüksek başarı sonrasında, ülkemizde de viral hepatitlere bağlı siroz gelişim oranlarının yakın dönemde düşeceği öngörülebilir. Dünyada artan obezite ve alkol kullanımı ile kronik karaciğer hastalığı etiolojisinde non-alkolik steatohepatit ve alkolik karaciğer hastalığında artış beklenmektedir. Bu trendin ülkemizi de etkilediği göz önüne alındığında siroz etiolojisindeki sıralamanın değişeceği ve bu yeni duruma göre ülkemizde de önlemler alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Bu kitapta siroz ve komplikasyonlarının yönetimi güncel bilgiler ışığında ele alınmıştır. 'Siroz ve komplikasyonlarının yönetimi' konulu kitabımız tıp fakültesinde okuyan öğrencilerimize, aile hekimlerimize, iç hastalıkları uzmanlarımıza ve gastroenterolojiye gönül veren hekimlerimize bu hastalık hakkında bütüncül bir yaklaşım kazanmaları konusunda yardımcı olmayı hedeflemektedir.

