

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİROTİK HASTALARDA VARİS GELİŞİMİNİ VE VARİS
KANAMASINI ÖNGÖRMEDE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE
FİBROZİS BELİRTEÇLERİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Hakan ORAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2021

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİROTİK HASTALARDA VARİS GELİŞİMİNİ VE VARİS
KANAMASINI ÖNGÖRMEDE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE
FİBROZİS BELİRTEÇLERİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Hakan ORAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Onur KESKİN

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Onur Keskin'e çalışmamızın her aşamasında sağladığı destek ve yakın ilgi için,

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri, yan dal araştırma görevlileri ve çalışanlarına,

Çalışmamın biyokimyasal analiz aşamasında ayırdıkları zaman ve emeklerinden dolayı Prof. Dr. İncilay Lay'a ve Biyolog Yasin Kıran'a,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan annem Ecz. Nurgül Oral, babam Mimar Çetin Oral'a, ağabeyim Dr. Ecz. Murat Oral'a ve eşi Uzm. Ecz. Gözde Oral'a sağladıkları maddi-manevi her türlü destek için,

Tez yazım sürecinde bana her zaman destek olan nişanlım Dr. Nihan Avcu'ya, İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Hakan Oral

ÖZET

Oral H. Sirotik Hastalarda Varis Gelişimini ve Varis Kanamasını Öngörmede Klinik Değerlendirme ve Fibrozis Belirteçlerinin Etkinliği. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021. Siroz hastalarında portal hipertansiyon ilişkili varis gelişimi ve buna bağlı gelişen varis kanama sık görülen ve en ölümcül komplikasyonlardan biridir. Bu çalışmada; sirotik hastaların laboratuvar, görüntüleme, non-invaziv fibrozis belirteçleri ve mortalite ilişkili çeşitli skorlarla varis, yüksek risk varisleri ve varis kanamasını öngörmedeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 139 sirotik hastanın 108'inde (%77.6) varis ve 49'unda (%35.2) yüksek risk varis; varisi olanların 33'ünde (%30.5) varis kanama geçirdiği ve 12'sinin (%11.1) 1 yıllık izlemde varis kanaması geçirdiği gözlemlendi. Çalışmamızda elde edilen skorlamaların, [(elde edilen parametreler), eşik değer, AUC, sensitivite, spesifite, p değeri] değerlerine göre; **varis skoru** [(charlson komorbidite indeksi, hepatik ensefalopati varlığı, PC/SD), 10.6127, AUC 0.776 (0.678-0.874), %75.9, %71.0, $p < 0.001$]; **varis kanama skoru** [(assit varlığı, yaş, dalak boyutu (mm), yüksek risk varis varlığı), -9.85, AUC 0.832 (0.750-0.919), %81.8, %69.3, $p < 0.001$]; **yüksek risk varis skoru** [(assit varlığı, PC/SD), -7.9491, AUC 0.727 (0.642-0.812), %75.5, %64.4, $p < 0.001$] olarak saptandı. Varis varlığını öngörmede MELD (AUC 0.677), child-pugh (AUC 0.662), charlson komorbidite indeksleriyle (AUC 0.662); varis ve varis kanamasını öngörmede Lok indeks (AUC 0.656; 0.633) ve Fibro-Q (AUC 0.655; 0.622) skorlarıyla anlamlı sonuçlar gözlemlendi. Çalışmamızda serum LOXL-2 ve ELF skoruyla varis, varis kanama açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Serum LOXL-2 düzeyiyle total bilirubin ($r = .181$, $p = 0.033$), İNR ($r = .247$, $p = 0.003$), MELD-Na ($r = .270$, $p = 0.001$), child-pugh ($r = .275$, $p = 0.001$) negatif; albuminle ($r = .333$, $p < 0.001$) pozitif korelasyon saptandı. ELF skoruyla AST ($r = .429$, $p < 0.001$), ALT ($r = .207$, $p = 0.015$), GGT ($r = .200$, $p = 0.018$), total bilirubin ($r = .313$, $p < 0.001$), İNR ($r = .350$, $p < 0.001$), MELD-Na ($r = .382$, $p < 0.001$), child-pugh ($r = .417$, $p < 0.001$) pozitif; albumin ($r = -.487$, $p < 0.001$), trombosit ($r = -.179$, $p = 0.035$) negatif yönde korelasyon gösterdi. Bu çalışmada; klinik pratikte kullanılabilecek skorlamalar elde edilmiş, serum LOXL-2 ve ELF skorunun sirotik hastalarda prognostik serum belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelime: Siroz, varis, varis kanama, LOXL-2, ELF skoru

ABSTRACT

Oral H. Clinical Evaluation and Efficiency of Fibrosis Markers in Predicting Varice Development and Varice Bleeding in Cirrhotic Patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2021. The development of portal hypertension-related varice and variceal bleeding are one of the most common and fatal complications in patients with cirrhosis. In this study, the efficacy of cirrhotic patients in predicting varices, high-risk varices and variceal bleeding was investigated by laboratory, imaging, non-invasive fibrosis markers, and various mortality-related scores. Of the 139 cirrhotic patients included in the study, 108 (77.6%) had varices and 49 (35.2%) had high-risk varices; It was observed that 33 (30.5%) of the patients with varices had variceal bleeding and 12 (11.1%) had variceal bleeding in the 1-year follow-up. According to the scores obtained in our study, [(obtained parameters), threshold value, AUC, sensitivity, specificity, p value]; **varices score** [(charlson comorbidity index, presence of hepatic encephalopathy, PC/SD), 10,6127, AUC 0.776 (0.678-0.874), 75.9%, 71.0%, $p < 0.001$]; **variceal bleeding score** [(presence of ascites, age, spleen size (mm), presence of high risk varices), -9.85, AUC 0.832 (0.750-0.919), 81.8%, 69.3%, $p < 0.001$]; **high risk varices score** [(presence of ascites, PC/SD), -7.9491, AUC 0.727 (0.642-0.812), 75.5%, 64.4%, $p < 0.001$] were revealed. Predicting the presence of varices with MELD (AUC 0.677), child-pugh (AUC 0.662), charlson comorbidity indices (AUC 0.662); significant results were observed with Lok index (AUC 0.656; 0.633) and Fibro-Q (AUC 0.655; 0.622) scores in predicting varices and variceal bleeding. In our study, no significant correlation was found between serum LOXL-2 and ELF scores and varices and variceal bleeding. Serum LOXL-2 level with total bilirubin ($r = -0.181$, $p = 0.033$), INR ($r = -0.247$, $p = 0.003$), MELD-Na ($r = -0.270$, $p = 0.001$), child-pugh ($r = -0.275$, $p = 0.001$) showed negative correlation and, with albumin showed positive correlation ($r = 0.333$, $p < 0.001$). ELF score with AST ($r = 0.429$, $p < 0.001$), ALT ($r = 0.207$, $p = 0.015$), GGT ($r = 0.200$, $p = 0.018$), total bilirubin ($r = 0.313$, $p < 0.001$), INR ($r = 0.350$, $p < 0.001$), MELD-Na ($r = 0.382$, $p < 0.001$), child-pugh ($r = 0.417$, $p < 0.001$) showed positive correlation and, albumin ($r = -0.487$, $p < 0.001$) and thrombocyte ($r = -0.179$, $p = 0.035$) showed a negative correlation. In conclusion, scorings that can be used in clinical practice have been obtained, and it has been concluded that serum LOXL-2 and ELF scores can be used as prognostic serum markers in cirrhotic patients.

Keyword: Cirrhosis, varices, variceal bleeding, LOXL-2, ELF score

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer sirozu hakkında genel bilgiler	2
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenezi	3
2.4. Siroz Etiyolojisi	7
2.5. Sirozda klinik belirti ve bulgular	9
2.6. Sirozda laboratuvar ve görüntüleme bulguları	10
2.7. Sirozda görüntüleme bulguları	11
2.7.1. Ultrasonografi	12
2.7.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	12
2.7.3. Bilgisayarlı tomografi	13
2.8. Sirozda Karaciğer biyopsisi	13
2.9. Siroz Tanısı Konulması	14
2.10. Sirozun Komplikasyonları	15
2.10.1. Özefagus varis kanaması	15
2.10.2. Asit gelişimi ve tedavisi	18
2.10.3. Spontan Bakteriyel Peritonit	19
2.10.4. Hepatik Ensefalopati	20
2.10.5. Hepatorenal Sendrom	21
2.10.6. Hepatopulmoner Sendrom	22
2.10.7. Portopulmoner Hipertansiyon	23
2.10.8. Hepatik Hidrotoraks	24

2.10.9. Sirotik Kardiyomyopati	24
2.10.10. Portal ven trombozu	25
2.11. Sirotik hastalarda prognozu belirlemede kullanılan skorlamalar	25
2.11.1. MELD skoru	26
2.11.2. Child-pugh skoru	26
2.11.3. Charlson komorbidite indeksi	27
2.11.4. Baveno-6 ve Genişletilmiş Baveno-6 Sınıflaması	28
2.12. Sirotik hastalarda fibrozis düzeyi ve gastro-özefageal varis prediksyonunda kullanılan Non-İnvaziv Fibrozis testleri	28
2.12.1. Serum Non-invaziv fibrozis belirteçleri	29
2.12.1.1. Serum Hyaluronik asit, PIIINP, TIMP1	29
2.12.1.2. Serum lizil oksidaz like-2 (LOXL-2)	29
2.12.2. Sirotik hastalarda Non-invaziv fibrozis skorlamaları	30
2.12.3. Sirotik hastalarda görüntüleme yöntemleriyle gastro-özefageal varis prediksyonu	33
3. BİREYLER VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Grubu	34
3.2. Çalışma Protokolü	34
3.2.1. Klinik Değerlendirme	34
3.2.2. Laboratuvar Bulguları	35
3.2.3. Görüntüleme Bulguları	37
3.2.4. Gastroskopi Bulguları	37
3.3. İstatiksel Analiz	38
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TİPS	Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
BATO	Balloon-occluded antegrade transvenous obliteration
BRTO	Balloon -occluded retrograde transvenous obliteration
PHT	Portal hipertansiyon
HVBG	Hepatik venöz basınç gradienti
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
HSEH	Hepatik sinüzoidal endotelial hücreler
IL	Interlökin
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TGF- β 1	Dönüştürücü büyüme faktörü- β 1
TNF α	Tümör nekrotizan faktör α
α -SMA	Alfa düz kas aktin
ECM	Ekstra-sellüler matriks proteinleri
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein 1
ICAM-1	İntrasellüler adezyon molekül tip 1
TIMP	Matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerinin
COX1	Siklooksijenaz1
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
SOD	Süperoksit dismutaz
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
ANP	Atriyal natriüretik peptid
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
NASH	Non-alkolik steatohepatit
HCC	Hepatosellüler karsinom
NAFL	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
GGT	Gama-glutamil transpeptidaz
USG	Ultrasonografi

BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
JRSPH	Japon Portal Hipertansiyon Araştırma Derneği
Ls	Üst
Lm	orta
Li	alt
GOV-1	Gastoözefageal varis tip 1
GOV-2	Gastoözefageal varis tip 2
IGV-1	İzole gastrik varis tip 1
IGV-2	İzole gastrik varis tip 2
EASL	Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
AASLD	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
E coli	Escherichia coli
AKI-HRS	Akut böbrek hasarlı hepatorenal sendrom
NAKI-HRS	Akut böbrek hasarı olmayan hepatorenal sendrom
AKD-HRS	Akut böbrek hastalıklı hepatorenal sendrom
CKD-HRS	Kronik böbrek hastalıklı hepatorenal sendrom
HPS	Hepatopulmoner sendrom
PPHT	Portopulmoner hipertansiyon
PAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
E/é	erken diyastolik dolum/mitral annuler velosite)
Septal é	Septal erken diyastolik mitral annuler velosite
Lateral é	Lateral erken diyastolik mitral annuler velosite
LAVI	Sol atriyal volüm indeks
AFP	Alfa fetoprotein
PIVKA-II	Des gamma karboksi protrombin
AFP L3	Glikozile AFP
MELD	Son evre karaciğer hastalığı için model
AIDS	Akiz immun yetmezlik
PIIINP	Prokollajen tip 3 amino terminal peptid
TIMP1	Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1
LOXL-2	Lizil oksidaz like-2

LOX	Lizil oksidaz
ELF testi	Artmış karaciğer fibrozisi testi
BMI	Vücut kitle indeksi
PBS	1/2 fosfat tamponlu salinle
Mean	Ortalama değer
Median	Ortanca değer
IQR	Çeyrek atıkları
SS	Standart sapma
CKİ	Charlson komorbidite indeksi
AUC	Eğri altındaki alan
<i>r</i>	Korelasyon katsayısı
p	p değeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. A-B. Hepatosit, Portal alanlar	4
Şekil 4.1. Child pugh evrelerine göre hastaların varis, varis kanama riski ve varis kanama sayıları	41
Şekil 4.2. MELD skoru evrelerine göre hastaların varis, varis kanama riski ve varis kanama sayıları	42
Şekil 4.3. Varis skoru ROC analizi	47
Şekil 4.4. Varis kanama skoru ROC analizi	51
Şekil 4.5. Yüksek risk varis skoru ROC analizi	55

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Karaciğer sirozu etiyojisindeki sık görülen faktörler	8
Tablo 2.2. Karaciğer sirozu klinik bulguları	9
Tablo 2.3. Siroz komplikasyonları	15
Tablo 2.4. Child-pugh skorlaması	26
Tablo 2.5. Charlson Komorbidite İndeksi	27
Tablo 4.1. Varisi olan ve olmayan sirotik hastaların demografik, etiyojik, laboratuvar, fibrozis ve klinik skorlama bulgularının değerlendirilmesi	43
Tablo 4.2. Varis varlığının tespitinde kullanılacak parametrelerin lojistik regresyon analizinde değerlendirilmesi	46
Tablo 4.3. Varis skorunun ROC analizi değerlendirilmesi	46
Tablo 4.4. Varis kanama öyküsü bulunan ve bulunmayan varisi olan sirotik hastaların demografik, etiyojik, laboratuvar, fibrozis ve klinik skorlama bulgularının değerlendirilmesi	47
Tablo 4.5. Varis kanama açısından risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi	50
Tablo 4.6. Varis kanama skorunun ROC analizi	50
Tablo 4.7. Yüksek risk varisi olan ve olmayan (varis olmayan ve düşük risk varis) sirotik hastaların demografik, etiyojik, laboratuvar, fibrozis ve klinik skorlama bulgularının değerlendirilmesi	51
Tablo 4.8. Yüksek risk varis açısından risk faktörlerinin lojistik regresyon analizinde değerlendirilmesi	54
Tablo 4.9. Yüksek risk varis skorlama ROC analizi	55
Tablo 4.10. Fibrozis ve klinik skorlamalarının varis predikasyonu açısından ROC analizi değerlendirilmesi	56
Tablo 4.11. Fibrozis ve klinik skorlamalarının varis kanama predikasyonu açısından ROC analizi değerlendirilmesi	57
Tablo 4.12. Fibrozis ve klinik skorlamalarının yüksek risk varis predikasyonu açısından ROC analizi değerlendirilmesi	58

Tablo 4.13. Hastaların serum LOXL-2, HA, TIMP-1, PIIINP, ELF skoru değerlerinin laboratuvar parametreleri, MELD-Na, child-pugh skorlamalarıyla korelasyon analizi	59
Tablo 4.14. Hastaların serum LOXL-2, HA, TIMP-1, PIIINP, ELF skoru değerlerinin MELD-Na, child-pugh skorlamalarına göre özellikleri	60

1. GİRİŞ

Siroz hastalarında portal hipertansiyona bağlı olarak %60-80 hastada çeşitli derecelerde varis gelişimi olmaktadır (1). Varis kanaması ise siroz hastalarında sık görülen ve en ölümcül komplikasyonlardan biridir. Varis kanamalarına bağlı mortalite oranları %10-20'lerde olup, bu hasta grubunda sık görülen bir ölüm nedenidir (2). Günümüzde, yüksek riskli kabul edilen varislerde selektif olmayan beta bloker ilaçlarla primer proflaksi yapılırsa da, proflaksiye rağmen varis kanaması olabilmektedir. Varislerin risk değerlendirmesi ise endoskopik görünümüne göre yapılmaktadır. Endoskopik incelemede evre 3 ya da evre 2 fakat kırmızı noktalanma (red spot) içeren varisler yüksek riskli kabul edilmektedir. Proflakside daha invaziv tedavilerin (band ligasyon vs) kullanılması ise hala tartışmalıdır. Kanama anında ise uygulanan endoskopik tedavi yöntemleri yıllar içerisinde çok değişmemiştir. Durdurulamayan veya tekrarlayan varis kanamalarında TİPS (transjuguler intrahepatik portosistemik şant), BATO (Balloon-occluded antegrade transvenous obliteration) ve BRTO (Balloon -occluded retrograde transvenous obliteration) tedavileri uygulanmaktadır.

Ölümcül seyredebilecek varis kanamalarını ve yüksek riskli varisleri önceden bazı noninvaziv belirleyiciler ile saptamak, hem yüksek riskli bireylerin endoskopik olarak daha yakın takip edilmesine, hem de kanama öncesi daha etkin tedaviler verilmesine olanak sağlayacaktır.

Bu çalışmada, amaç klinik-laboratuvar-görüntüleme ve varsa patolojik bulgularla siroz tanısı alan bireylerde çeşitli görüntüleme bulgularının ve daha önceki çalışmalarda fibrozis gelişimi ile ilişkilendirilmiş (3-6) çeşitli noninvaziv belirteçlerle hesaplanacak çeşitli skorlama sistemlerinin yüksek riskli varisleri ve varis kanamasını öngörmedeki etkinliğini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer sirozu hakkında genel bilgiler

Karaciğer sirozu, fibrozis ve anormal nodüllerin görüldüğü, çeşitli kronik karaciğer hastalıklarının histolojik olarak en son değişim aşaması olarak karakterize, hastalığın ilerlemesiyle çeşitli komplikasyonlara yol açabilen, dünya genelinde önemli mortalite nedenlerinden biri olan hastalıktır. (7). Gelişen süreçle birlikte karaciğer parankim kaybı, hepatik vasküler yapıda belirgin bozulmalar gerçekleşir. Bu durum portal kan akımında direnç gelişimine, dolayısıyla portal hipertansiyon (PHT) ve karaciğer sentezinin bozulmasına yol açmaktadır (8, 9). Karaciğer sirozu, klinik olarak kompanze karaciğer sirozu ve dekompanze karaciğer sirozu olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadır (10):

Kompanze siroz

- Hepatik venöz basınç gradienti (HVBG) 5-10 mmHg aralığında olması
- HVBG \geq 10 mmHg yani portal hipertansiyon gelişip gastro-özefageal varis yokluğu
- Kanamasız gastro-özefageal varislerinin varlığı

Dekompanze siroz

- İlk varis kanamasının gerçekleşmesi
- Kanama olmadan ilk dekompanzasyon (en sık asit, ensefalopati, sarılık)
- İkinci dekompanzasyon (kanama + asit)
- Geç dekompanzasyon (refrakter asit ve ensefalopati, sepsis, böbrek yetmezliği, aşikar sarılık, kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği gibi).

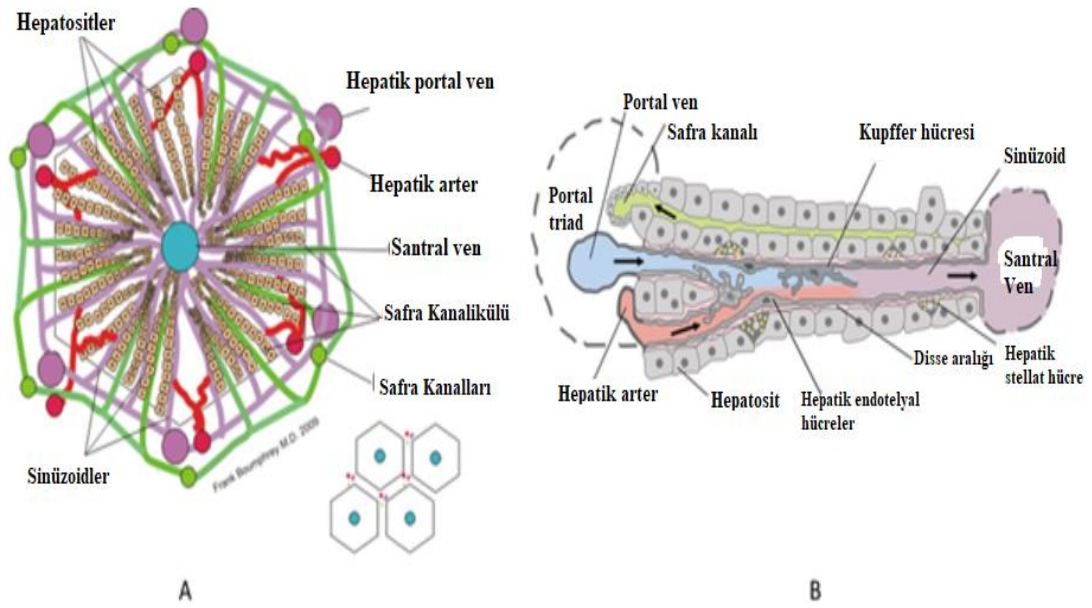
2.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde 1990-2010 yılları arasında 187 ülkeden elde edilen veriler ışığında 235 ölüm nedeni arasından karaciğer sirozu en sık 14. ölüm nedeni olarak tespit edilmiştir. Her yıl milyonlarca insan karaciğer sirozu nedeniyle kaybedilmektedir (11). Yapılan çalışmalarda Avrupa'da karaciğer sirozu nedeniyle yıllık 170000 ölüm gerçekleştiği ifade edilmektedir (12). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde 1999-2010 yılları arasında yapılan çalışmada, 633323 kişide karaciğer siroz prevalansı %0.27 olarak belirtilmiştir (13). Çalışmalara göre farklılık gösterse de karaciğer sirozu erkek cinsiyette, kadına göre genellikle daha yüksek oranlarda görülmektedir. Kore'de 15716 siroz hastasında yapılan çalışmada hastaların %72.9'unu erkek cinsiyetin oluşturması, Avrupa ülkelerinde cinsiyete göre karaciğer sirozu prevalansının erkeklerde tüm ülkelerde kadınlara göre daha yüksek olması bu durumu destekleyici niteliktedir (12, 14). Siroz etiolojisinde ise Dünya genelinde kıtalara ve ülkelere göre en sık nedenler farklılık göstermektedir. ABD'de 2002-2014 yıllarında 1240152 karaciğer sirozu hastasının %45.8'inde alkol ilişkili karaciğer sirozu tespit edilmiş olup (15), Kore'deki 15716 siroz hastasının ise %47.7'sinde kronik hepatit b ilişkili karaciğer sirozu tespit edilmiştir (14). Yapılan çalışmalar ışığında ABD, Avrupa'da alkol ilişkili karaciğer sirozunun; Asya ülkelerinde ise viral hepatitlere bağlı karaciğer sirozunun daha yüksek oranda görüldüğü gözlemlenmiştir.

2.3. Patogenez

Karaciğer, hepatositlerin bulunduğu parankimal hücreler ve non-parankimal hücrelerden oluşmaktadır. Karaciğerin temel yapı birimini merkezinde santral ven bulunan altıgen şekilli hepatositleri içeren lobüller ve lobüllerin herbir köşesini hepatik arter, portal ven, safra kanallarını içeren portal triad (portal alan) yapıları oluşturmaktadır (16). Hepatik arter ve portal venden gelen kan akımı hepatik sinüzoidler aracılığıyla hepatik santral vene ulaşmaktadır. Hepatositler 3 zona ayrılmaktadır. Zon 1, periportal bölgeyi ifade etmektedir. Bu bölgenin kanlanması ve perfüzyonu son derece iyi olup, karaciğerin beta oksidasyon, glikoneogenez, safra ve kolesterol formasyonu, aminoasit katabolizması burada gerçekleşmektedir. Zon 3, santral vene yakın bölgeyi ifade etmekte olup, perfüzyonu en fakir olan yerdir. Burada

ise ilaçların detoksifikasyonu, ketogenez, glikoliz, lipogenez, glikojen sentezi, glutamin formasyonu gerçekleşmektedir. Zon 2 ise zon 1 ve 3 arasındaki bölgeyi ifade etmektedir (16). Hepatik sinüzoidlerin etrafı hepatic sinüzoidal endotelial hücreler (HSEH) tarafından kaplanmıştır. HSEH, fenestra adı verilen çeşitli maddelerin hepatic parankimal hücrelerle sinüzoidler arasındaki geçişinin gerçekleştiği por yapılarını içermektedir. Substrat alışverişinin bozulması ve defenestrasyon tablosunun karaciğer sirozu gelişimine katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (17). HSEH tarafından sentezlenen Interlökin (IL) 33 aracılığıyla hepatic stellat hücrelerini aktive ederek karaciğer fibrozisine dolayısıyla siroz gelişimine katkısının olabileceği bir çalışmada ifade edilmektedir (18). Hepatic sinüzoidal endotelial hücrelerle hepatositler arasındaki alana disse aralığı denilmektedir (**Şekil 2.1. A-B**).



Şekil 2.1. A-B. Hepatosit, Portal alanlar (19 ve 20 numaralı kaynaklardan alınmış olup resimler uyarlanmıştır.) (19, 20)

Disse aralığında, çeşitli kollajenler, proteoglikanlar ve hepatositlerin yapısının oluşumunda katkıda bulunan çeşitli proteinleri içerisinde barındırmaktadır. Ayrıca disse aralığında hepatic kupffer hücreleri (karaciğer makrofajları) ve hepatic stellat hücreler (HSH) (ito hücreleri) bulunmaktadır. Kupffer hücreleri zararlı yapıları

fagositoz yoluyla ortamdaki uzaklaştırarak savunma mekanizmasında rol alan karaciğer makrofajlarıdır. Hepatik stellat hücreler ise, hasarlanmamış normal fonksiyonlu karaciğerde vitamin A ve diğer retinoidlerin depolanmasında görev almaktadır (21). Karaciğerin çeşitli nedenlerle (hepatit b ve c gibi, alkol, toksin, demir birikimi, aşırı yağlı diyet, otoimmünite gibi) hasarlanması halinde hepatik kupffer hücreleri aktifleşmektedir. Kupffer hücrelerinin çeşitli etkenlerle aktifleşmesiyle hepatositlerde yıkıma da neden olabilmektedir (22). İlave olarak kupffer hücreleri tarafından salınan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörü ve dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) aracılığıyla; ayrıca ortaya çıkan hasara bağlı salınan proinflatuar sitokinler olan tümör nekrotizan faktör α (TNF α) ve IL-1 etkisiyle HSH'ler aktifleşip alfa düz kas aktin (α -SMA) pozitif formuna dönüşmektedir (23-25). HSH aktifleşmesiyle siroz patogeneğinde önemli bir basamak olan karaciğer fibrozisinin gelişiminde katkısı olan fibriler kollajen, aşırı ekstra-sellüler matriks proteinleri (ECM) üretimine, proinflatuar ve profibrojenik işlevleri olan IL6, IL8, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), intraselüler adezyon molekül tip 1 (ICAM-1) gibi sitokinlerin salınımına katkısı bulunmaktadır (26). Hepatositlerin de siroz patofizyolojisinde etkili rollerinin olduğu düşünülmektedir. Çeşitli etiyolojik faktörlerle hasarlanan hepatositler, reaktif oksijen radikallerinin, fibrojenik mediyatörlerin salınımına, hepatik stellat hücrelerin aktivasyonuna, myofibroblastları fibrojenik etkilerini göstermesi açısından uyararak siroz gelişimine neden olabileceği ifade edilmektedir (27).

Hepatik fibrozis, karaciğerin hasarlı bölgelerinin yerine fibroz dokuları yerleştirerek kendini iyileştirmeye yönelik geliştirdiği bir savunma mekanizmasıdır (28). Karaciğer kendisinde gerçekleşen hasarlanmayı rejenerasyon yeteneğini kullanarak belli bir düzeye kadar kompanze edebilir; fakat hasar verici etkenin devamlı hale gelmesi durumunda kompanzasyon mekanizması bozulmaktadır. Hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu, portal myofibroblast oluşumu aşırı ECM üretimine neden olmaktadır. Hepatositlerde bulunan matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerinin (TIMP) ECM yıkımına inhibe edici etkisiyle ECM miktarı artmaya devam etmekte, ECM yapısı değişmekte karaciğer fibrozisi tablosu ortaya çıkmaktadır (27).

Sirozda portal hipertansiyon gelişimindeki ana mekanizmaları hepatik vasküler direnç artışı ve splanknik arteriyel vazodilatasyon gelişimi oluşturmaktadır. Karaciğer

sirotik sürece girdiğinde hepatik sinüzoidal endotelial hücrelerde fonksiyon kaybı gelişir. HSEH, vazokonstriksiyonu teşvik edip, vazodilatasyonu azaltmaya çalışmaktadır (29). Hepatik stellat hücreler, portal myofibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri aktifleşerek hepatik vasküler tonusu ve portal basıncı artırıcı karakterde özellik kazanırlar. Bunların sonucunda endojen vazokonstriktörler olan norepinefrin, vazopressin, anjiyotensin 2, lökotrienler, endotelin, tromboksan A2 aktiviteleri artar. Vazokonstriktör düzeylerinin artışında siklooksijenaz1 (COX1) artışının önemli bir etkisi bulunmaktadır. Ayrıca bu vazokonstriktörlere karaciğerde aşırı yanıt ortaya çıkmaktadır. Sirotik karaciğerde, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin azalması ve nitrik oksit uzaklaştırılmasının artışı nedeniyle önemli vazodilatatörler arasında olan nitrik oksit düzeyi azalmaktadır. Siroz sürecinde kupffer hücrelerin aktifleşmesi vazokonstriktör ajan olan tromboksan A2 salınımını artırarak, portal kan akımında direnç artışı ve portal hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (30). Sirotik hastalarda, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin azalması ve aşırı süperoksit üretimi olması nedeniyle karaciğerde peroksinitrit gibi süperoksitler nitrik oksit düzeyini azaltarak portal hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (31). Siroz gelişiminde görülen ağır fibrozis, rejenerasyon nodülleri, vasküler remodelling gelişimleri de intrahepatik vasküler direnci arttırmaktadır.

Portal hipertansiyon gelişimine yanıt olarak ekstrahepatik vasküler alanda nitrik oksit, glukagon, endokanabinoidler, prostaglandin I₂ (PGI₂), atriyal natriüretik peptid (ANP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi vazodilatatör ajanların salınımı; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılı splanknik anjiyogenez gelişimi, vazokonstriksiyona yanıtta azalma splanknik arteriyel vazodilatasyona yol açmaktadır. Splanknik vazodilatasyon splanknik vasküler yatakta kan akımında aşırı artışa yol açarak portal hipertansiyon gelişimine yol açmaktadır (29, 32).

Splanknik vazodilatasyon, sistemik hipotansiyona yol açmakta ve buna yanıt olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi gibi nörohumoral sistem mekanizmaları aktifleşmektedir. Buna bağlı olarak su ve sodyum retansiyonu, kardiyak outputta artış görülmekte asit gelişimi ve hipervolemi tablosu ortaya çıkmaktadır. Kardiyak output artışı, portal kan akımının artışına dolayısıyla portal hipertansiyon gelişimine tekrar katkı sağlamaktadır. Kalbin artan outputa belirli bir kademedden sonra yeterli yanıt verememesine bağlı olarak renal perfüzyon bozulmakta ve renal yetmezlikle

karakterize hepatorenal sendrom gelişmektedir. Splanknik vazodilatasyon ve hipervoleminin, özellikle nitrik oksit ve karbon monoksitin etkisiyle pulmoner vazodilatasyona neden olup hepatopulmoner sendrom gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (33). Portal hipertansiyon, değişken anatomik faktörler, VEGF aracılı gelişen anjiyogenez portal hipertansif gastropati ve gastroözefageal varis gelişimi ve varis kanamalarına neden olmaktadır (9).

2.4. Siroz Etiyolojisi

Karaciğer sirozunun etiyojisinde çeşitli faktörler bulunmaktadır (**Tablo 2.1**). Karaciğer sirozu etiyojisinin sıklık dağılımı kıtalar arasında farklılık gösterdiği gibi yaş gruplarına göre de değişkenlik göstermektedir. ABD’de 18-40 yaş arası karaciğer sirozu olan 252 hastanın %39.6’si viral hepatite, %22.2’si otoimmün hepatite, %15.07’si non-alkolik steatohepatite (NASH) bağlı olarak siroz geliştiği, %8.7’sinde ise kriptojenik siroz olduğu tespit edilmiştir. 18 yaş altında ise konjenital kolestatik hastalıklar ve metabolik nedenlerin en sık görülen siroz nedenleri olduğu gözlemlenmiştir (34). Dünya genelinde çeşitli ülkelerin dahil olduğu 2006 yılında yapılan çalışmada, kronik hepatit b hastalarının %30’unda siroz, %53’ünde HCC gelişimi, kronik hepatit c hastalarının ise %27’sinde siroz, %25’inde HCC geliştiği gözlemlenmiştir (35). Etiyojideki faktörlere göre hepatoselüler karsinom (HCC) sıklığı değişkenlik gösterebilmektedir. Sirotik hastalarda, HCC gelişme yüzdesi ortalama olarak %5-30 aralığında görülmekte olup, kronik hepatit c ve hemakromatozise sekonder siroz gelişen hastalarda HCC görülme riskinin daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (36). 3107 sirotik hastada yapılan bir çalışmada 10 yıllık tahmini HCC insidansı kronik viral hepatitlerde %4, otoimmün ve metabolik hastalıklarda %3.2, alkolik hepatit de %1.2, kriptojenik sirozda %1.1 olarak hesaplanmıştır (37).

Tablo 2.1. Karaciğer sirozu etiolojisindeki sık görülen faktörler

Siroz Etiyolojisi
<ul style="list-style-type: none">• Kronik viral hepatit b• Kronik viral hepatit c• Delta virüs koenfeksiyon, süperenfeksiyonu• Non-alkolik steato hepatit (NASH)• Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFL)• Alkol ilişkili karaciğer hastalığı• Otoimmün hepatit• Primer bilyer siroz• Primer sklerozan kolanjit• İdiyopatik erişkin duktopenisi• Alagille sendromu• Biliyer atrezi• Portal ven trombozu• Ig G4 kolanjiyopati• Herediter hemakromatozis• Wilson hastalığı• Alfa-1 antitripsin eksikliği• Tirozinemi• Kistik fibrozis• Budd-chiari sendromu• Konjestif kalp yetmezliği• Kardiyak skleroz• İlaç ilişkili karaciğer hasarı (Metotreksat, amiodaron gibi)• Sarkoidoz, Şiştozoma enfeksiyonu• Kriptojenik karaciğer sirozu

2.5. Siroz klinik belirti ve bulgular

Karaciğer sirozu hastalarında farklı klinik belirti ve bulgular bulunmaktadır (8, 38). Bu bulgular siroz tanısının konulmasında son derece yardımcıdır (**Tablo 2.2**).

Tablo 2.2. Karaciğer sirozu klinik bulguları, (Referans 8, 36 ve 38)'den uyarlanmıştır.

Sistemler	Klinik bulgular
Genel bulgular	Kas gücü kaybı, halsizlik, ciltte sarılık
Santral sinir sistemi bulguları	Flapping tremor (Ellerin ekstansiyon pozisyonuna getirildiğinde tremorun devam etmesi) Konfüzyon, bilinç bulanıklığı, koma Ensefalopati tablosu
Baş-boyun bulguları	Fetor hepaticus (Dimetil sülfür konsantrasyon artışına bağlı tatlı, keskin koku) Skleralarda ikterik görünüm Parotis bezi büyümesi Spider anjiyom
Göğüs bölgesi bulguları	Nefes darlığı, takipne Aksiller kıllarda incelme Jinekomasti
Abdomen bulguları	Assit Kapat medusa (Umbilikal bölgede süperfisyal epigastrik venlerin belirginleşmesi)

	<p>Hepatomegali</p> <p>Splenomegali</p> <p>Umbilikal, inguinal herni (assiti olan hastalarda görülme sıklığı yüksek)</p> <p>Hematemez, melena</p> <p>Cruveilhier-Baumgarten üfürümü</p> <p>Hemoroid</p>
Üst ekstremitte bulguları	<p>Çomak parmak (Tırnak plakası ile proksimal tırnak kıvrımı arasındaki açı 180 dereceden büyük olması)</p> <p>Dupuytren kontraktürü (Parmakların ekstansiyon kısıtlılığı)</p> <p>Palmar eritem</p> <p>Terry tırnağı (Tırnak yatağının proksimal yarısında beyazlaşma)</p> <p>Muehrcke tırnağı (Normal renklerle ayrılmış yatay beyaz bant görünümü)</p> <p>Sarkopeni</p>
Erkeklerde genito üriner	Testiküler atrofi
Alt ekstremitte bulguları	<p>Distal eritem</p> <p>Ödem</p> <p>Peteşi, ekimoz</p> <p>Sarkopeni</p>

2.6. Sirozda laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Sirotik hastalarda genellikle etiyolojiden bağımsız olarak ortak laboratuvar parametreleri, hastalığın tanısının konulmasında, sirotik hastaların prognozlarının

takibinde önemli bir yer oluşturmaktadır. Sirotik hastalarda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri normal aralıkta veya hafif düzeyde artmış olarak izlenmektedir. AST/ALT oranı >1 görülebilmekte, bu bulgu alkol ilişkili ve hepatit c ilişkili karaciğer sirozunu düşündürür belirteçler arasında yer almaktadır. Kolestatik enzimler olan, alkalen fosfatazda (ALP) hafif yükseklik (özellikle primer biliyer siroz tablosunda belirgin artış), gama-glutamil transpeptidaz (GGT) belirgin yüksekliği (özellikle alkolik siroz tablosunda), bilirubin düzeyinde artış görülebilmektedir. En sık olarak portal hipertansiyon sonrasında gelişen hipersplenizm tablosuna bağlı trombositopeni ($PLT < 160 \times 10^9/l$) görülmekle birlikte ileri tabloda lökopeni ($WBC < 4 \times 10^9/l$), nötropeni (nötrofil $< 2.1 \times 10^9/l$) izlenebilmektedir. Karaciğerin sentez kapasitesinin azalması, asit gelişimi, intestisyel alana sıvı geçişi gibi nedenlerle gelişen hipoalbuminemi (albumin < 3.5 g/dl) sık görülen laboratuvar bulguları arasında yer almaktadır (38). Karaciğerde koagülasyonda görevli faktörlerin, özellikle faktör 5 ve faktör 7'nin sentezinin azalmasına bağlı olarak protrombin zamanı (İNR düzeyi) artmaktadır (39). Sirotik hastalarda böbreklerde anti-diüretik hormon düzeyinin artışına bağlı olarak hipervolemik hiponatremi görülmektedir. Karaciğer hastalığının şiddetine bağlı olarak hiponatremi derinleşebilmektedir (8). Anemi (hemoglobin < 12 g/dl), sirotik hastalarda gastrointestinal sistem kökenli kanama, kronik hastalık anemisi, folik asit eksikliği gibi nedenlere bağlı olarak tespit edilebilen laboratuvar bulguları arasındadır.

2.7. Sirozda görüntüleme bulguları

Sirozun tanısının desteklenmesinde görüntüleme bulgularının non-invaziv tetkikler arasında önemi büyüktür. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MRG elastografi klinik pratikte kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

2.7.1. Ultrasonografi

Sirotik hastalarda ultrasonografi, maliyetinin düşük olması, radyasyonlu bir tetkik olmaması, kolay erişilebilir olması gibi faktörlerin de etkisiyle genellikle ilk

başvurulan görüntüleme yöntemleri arasındadır. Karaciğer biyopsisi veya laparoskopiyle konfirme edilmiş sirotik hastaların yüksek rezolüsyonlu ultrasonografik değerlendirmesinde ultrasonografinin sensitivitesi %91.1, spesifitesi %93.5 olarak gözlemlenmiştir (40). Karaciğer sirozunda ultrasonografik olarak, karaciğer konturlarında düzensizlik, karaciğer yüzeyinde nodülarite (≤ 3 mm mikronodülarite, >3 mm makronodülarite), kaudat lob hipertrofisi, sağ lob atrofisi, sol lob hipertrofisi, karaciğer parankimde diffüz hiperekojenite, attenuasyon artışı, hepatomegali tespit edilebilen bulgulardır (41, 42). Ultrasonografik olarak portal hipertansiyon açısından değerlendirmede doppler tetkikinden yararlanılmaktadır. Doppler ultrasonografik görüntülemelerde portal ven çapının artışı (portal ven >13 mm), portal akım velositesinde azalma (<15 cm/sn), konjestif indeks > 0.7 (portal ven alanı (cm^2)/ ortalama portal ven velositesi (cm/sn), splenomegali (dalak sefalo-kaudal boy >13 cm), portosistemik venöz kollateral, abdomende asit varlığı portal hipertansiyonu destekleyici bulgular olarak ifade edilmektedir (43). Ayrıca ultrasonografiyle HCC açısından şüpheli durumlar; portal ven, hepatik ven, inferior vena cavada doppler USG ile trombüs varlığı tespit edilebilmektedir. Ultrasonografik olarak elastografik değerlendirmeyle karaciğer sirozu tanısının konulmasında yardımcı olarak kullanılabilir. Bir meta-analizde USG bazlı elastografinin karaciğer sirozunda sensitivitesi %87, spesifitesi %91 olarak tespit edilmesi bu durumu destekleyici niteliktedir (44).

2.7.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), karaciğer hastalarında bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografide şüpheli bulgu saptandığında ileri görüntüleme tetkiki olarak genellikle tercih edilmektedir. 121 sirotik hastanın kontrol grubuyla MRG'da karaciğer kaudat lob boyutunun sağ loba oranının karşılaştırıldığı bir çalışmada oranının >0.9 olmasının siroz tanısı için sensitivitesi %71.7, spesifitesi %77.4 olarak ifade edilmiştir (45). Karaciğer hastalarının non-invaziv fibrosis açısından değerlendirilmesinde son dönemde MRG elastografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Meta-analizlerde MRG elastografinin siroz tanısının konulmasında yüksek duyarlılığa sahip olduğu ifade edilmektedir (46, 47). Primer bilyer siroz, primer sklerozan kolanjitin tanı ve takibinde non-invaziv yöntem olarak MRG klinik pratikte

kullanılmaktadır (48). Hemakromatozise bağlı sirotik hastaların hepatik demir konsantrasyonlarının tespitinde, hastaların hepatik demir birikimlerinin takibinde MRG tetkikinden yararlanılmaktadır (49). Budd chiari, portal ven trombozuna bağlı karaciğer sirozu gelişen hastaların tanısının konulması ve takibinde de MRG önemli bir yere sahiptir (50).

2.7.3. Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT), sirotik hastalarda tercih edilebilen görüntüleme yöntemleri arasında yer almaktadır. Ultrasonografide de tespit edilebilen karaciğer sağ lob atrofi, sol ve kaudat lobda hipertrofi BT'de karaciğer sirozu lehine değerlendirilebilen bulgular arasında yer almaktadır (51). Ayrıca splenomegali, assit, HCC, portal ven trombozu gibi durumlar BT ile saptanabilir. Sirotik hastalarda, portal hipertansiyon ilişkili komplikasyonlardan olan özefagus varislerinin BT ile tespit edilebileceği ifade edilebilmektedir. Yapılan bir meta-analizde, BT'nin özefagus varislerini saptamadaki sensitivitesi %87, spesifitesi %80 olarak tespit edilmiştir (52).

2.8. Sirozda Karaciğer biyopsisi

Siroz için her ne kadar klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları tanı koymada destekleyici olsa da karaciğer biyopsisi invaziv bir işlem olmasına rağmen altın standart özelliğini korumaktadır. Siroz tanısının koyulması, etiyolojinin belirlenmesi, kronik karaciğer hastalarında fibrozis düzeyinin tespiti açısından önemli bir yere sahiptir. Biyopsi işlemi, trans-torasik, subkostal, transjugular, transvenöz yollarla geręekleřtirilebilmektedir (53). Viral hepatitlerde patolojik olarak fibrozis derecelendirilmesinde Knodell indeksi, Ishak skorlaması, METAVİR skorlaması kullanılmaktadır (54). Sık kullanılan yöntemlerden olan METAVİR skorlamasına göre:

-F0: Fibrozis yok

-F1: Septasız portal fibrozis

-F2: Nadir septalı portal fibrozis

-F3: Sirotik olmayan çok sayıda septa

-F4: Siroz olarak sınıflandırılmaktadır (55).

Karaciğer biyopsisi sonrası çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. 2740 karaciğer biyopsi işleminin %0.6'sında kanama komplikasyon olarak gözlemlenmiştir (56). Ayrıca analjezik gerektiren ciddi ağrı, diğer organların hasarlanması belirtilen diğer komplikasyonlardır (57). 68276 hastanın derleme çalışmasında perkütan karaciğer biyopsi sonrası 9/100.000 oranında ölüm bildirilmiştir (58).

2.9. Siroz Tanısı Konulması

Hastaların klinik (assit, hepatik ensefalopati, sarılık, spider anjiyom gibi), laboratuvar (trombositopeni, hipoalbuminemi, İNR yüksekliği, bilirubin yüksekliği, AST/ALT>2 gibi), görüntüleme (karaciğer konturlarında düzensizlik, karaciğer yüzeyinde nodülarite, kaudat lob hipertrofisi, sağ lob atrofisi, sol lob hipertrofisi, karaciğer parankimde diffüz hiperekojenite, splenomegali gibi), endoskopi (gastro-özefageal varis varlığı) ve patolojik (karaciğer biyopsisi) bulgularının birleşimleriyle siroz tanısı konulmaktadır. Siroz etiyolojisinin belirlenmesinde, ayırıcı tanıda çeşitli laboratuvar, görüntüleme, patoloji tetkikleri kullanılmaktadır;

- **Kronik viral hepatit b:** Hbsag, anti-Hbc Ig M ve G, HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA
- **Kronik viral hepatit c:** Anti-HCV, HCV DNA
- **Delta virüs:** Delta antijen, anti delta Ig M ve G
- **Non-alkolik steato hepatit ilişkili:** Görüntülemelerde hepatosteatoz, HOMA-IR, karaciğer biyopsisi, ALT, AST, diyabet, metabolik sendrom öyküsü
- **Alkol ilişkili karaciğer hastalığı:** Kronik alkol tüketim öyküsü
- **Otoimmün hepatit:** ANA, ASMA, anti-LKM1, liver-sitozol, liver-pankreas, ANCA, Ig G, karaciğer biyopsisi
- **Primer bilyer siroz:** AMA, Ig M, bilyer görüntüleme
- **Wilson ilişkili siroz:** Seruloplazmin, Serum bakır, 24 saatlik idrar bakır, karaciğer biyopsisi
- **Alfa-1 antitripsin eksikliği:** alfa-1 antitripsin düzeyi, genç yaşta, ailede genç yaşta siroz öyküsü

- **Portal ven trombozu, Budd-chiari, bilyer atrezi, primer sklerozan kolanjit, idiyoPATİK erişkin duktopenisi: Bilyer görüntüleme**

2.10. Sirozun Komplikasyonları

Sirotik hastaların izleminde çeşitli komplikasyonlar izlenmekte ve bunların mortaliteye etkisinin olduğu belirtilmektedir (**Tablo 2.3.**). Assit, varis kanaması, hepatik ensefalopati en sık görülen komplikasyonlar olarak genellikle ifade edilmektedir. Danimarka’da 466 sirotik hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların % 55’inde assit, %11’inde hepatik ensefalopati, %6’sında varis kanama, %4’ünde assit ve varis kanama birlikte gözlemlenmiştir (59).

Tablo 2.3. Siroz komplikasyonları

Varis Kanaması
Assit
Spontan bakteriyel peritonit
Hepatik ensefalopati
Hepatorenal sendrom
Hepatopulmoner sendrom
Portopulmoner hipertansiyon
Hepatik hidrotoraks
Sirotik kardiyomyopati
Portal ven trombozu
Hepatosellüler karsinom

2.10.1. Özefagus varis kanaması

Sirotik hastalarda portal hipertansiyon gelişiminin komplikasyonu olarak gastrik ve özefagus varisleri görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde sirotik hastaların %39’unda gastroözefageal varis gelişimi tespit edilmiştir (60). Varisleri

değerlendirmek için en sık tercih edilen yöntem özefagogastroduodenoskopidir. Ayrıca kapsül endoskopi, endosonografi (endoskopik ultrasonografi), non-invaziv olarak ise ultrasonografi, MRG, BT varislerin tespitinde alternatif olarak kullanılabilen yöntemler arasında yer almaktadır (61). Özefagus varisleri sıklık olarak, gastrik varislerden daha yaygın olarak görülmektedir. Endoskopik değerlendirmede Japon Portal Hipertansiyon Araştırma Derneği (JRSPH) tarafından geliştirilen özefagus varis sınıflaması (62):

- Lokalizasyon olarak özefagusun üst (Ls), orta (Lm) veya alt (Li) bölümünde olması
- F0:** Özefagus varis görünümünün olmaması
- F1:** Düz ve küçük boyutlu varislerin olması
- F2:** Genişlemiş ve tortüöz görünümde özefagus varislerinin olması
- F3:** Genişlemiş coil şekilli varislerin olması
- Kırmızı, dilate, küçük damarlı varis (*Red wale* bulgusu) olarak sınıflandırılmıştır.

Bazı kaynaklarda özefagus varislerinin boyutunun <5 mm olması küçük, >5 mm olması geniş olarak ifade edilmiştir (63). Sirotik hastalarla yapılan bir çalışmada, child pugh A hastaların %40'ında, child pugh C hastaların %85'inde saptanan varis varlığı, hastalığın ciddiyetiyle varis sıklığının ilişkili olduğunu göstermiştir (60). Gastrik varislerin sınıflandırılmasında ise Sarin ve ark. tarafından yapılan sınıflandırmada (64):

- Gastoözefageal varis tip 1 (GOV-1):** Özefagus varislerinin midenin küçük kurvaturuna kadar uzanması
- Gastoözefageal varis tip 2 (GOV-2):** Özefagus varislerinin midenin büyük kurvaturuna kadar uzanması
- İzole gastrik varis tip 1 (IGV-1):** İzole fundus varisi
- İzole gastrik varis tip 2 (IGV-2):** Antrum, pilor, korpus gibi midenin herhangi bir bölgesinde görülebilen ektopik varisler olarak sınıflandırılmıştır.

Sirotik hastalarda en sık üst gastrointestinal sistem kanama nedeni olarak kanamaların yaklaşık %72'sinde gastroözefageal varis kanama görülmektedir (65). Sirozun en sık 2. komplikasyonu olduğu yapılan meta-analizlerde ifade edilmektedir

(59). Küçük varis olup red wale bulgusu veya child pugh C evresinde olanlarda non-selektif beta blokerler (NSBB) (propranolol, nadolol, karvedilol); orta-geniş boyutlu varislerde NSBB veya endoskopik band ligasyonu kanamayı önlemek için “Boveno 6 konsensusu” toplantısında primer profilakside önerilmiştir (2). 2 primer profilaksi seçeneğinin etkinliği açısından 152 sirotik hastada yapılan bir çalışmada propranolol veya band ligasyonu ile varis kanama açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (66). Dekompanze sirotik hastada varis kanama gelişmesi halinde EASL klavuzu (67),

-Öncelikle hastanın hava yolu, solunum yolu ve dolaşımının (A-B-C) kontrol edilmesini,

-Hastanın hemodinamik stabilizasyonunun sağlanmasını,

-Volüm replasmanı için kristaloid ve/veya kolloidal solüsyonların tercih edilmesini,

-Hemoglobin < 7 g/dl olması halinde hedef olarak hemoglobin (7-9 g/dl) olacak şekilde eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılmasını,

-Vazoaktif ajanlar olan terlipressin (ilk 48 saat 2 mg/4 saatte bir, sonrasında 1 mg/4 saatte bir iv infüzyon), somatostatin (250 µg bolus, 250 µg/saat iv infüzyon), okreotid (50 µg bolus, 50 µg/saat iv infüzyon) seçeneklerinden birinin belirtilen dozlarda başlanmasını ve 3-5 gün devam edilmesini,

-Antibiyotik profilaksisi olarak seftriakson (1 gr/gün iv) başlanmasını,

-Hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonraki ilk 12 saat içerisinde hastaya endoskopi yapılmasını,

-Endoskopik olarak varis kanamasına band ligasyonu yapılmasını,

-Band ligasyonu müdahalesine rağmen kanamanın devam etmesi halinde balon tamponad, kendiliğinden genişleyebilen özefageal stentler, erken dönemde Transjugular İntrahepatik Portosistemik Şant (TİPS) işlemlerinin seçilebilecek alternatifler arasında olduğunu,

-Akut kanamada beta-bloker ve vazodilatatör ajanların kullanılmamasını önermektedir.

Akut varis kanamasında, band ligasyonunun skleroterapiye kıyasla uzun dönem izleminde tekrar kanama açısından daha etkili olduğu, ilk tercih olarak band ligasyonunun kullanılması gerektiği yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (68, 69).

2.10.2. Assit gelişimi ve tedavisi

Sirotik hastalarda assit gelişiminde splanknik vazodilatasyon ve portal hipertansiyon sayesinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi gibi nörohumoral sistem mekanizmaları aktifleşmekte, vücutta su ve sodyum tutulumunda artış, kardiyak outputta aşırı artışa neden olmakta ve bunların neticesinde assit oluşumu gerçekleşmektedir (33). Sirotik hastaların yaklaşık %50'sinde assit gelişimi görülmektedir. Assit yapan nedenlerin ise yaklaşık %75'ini karaciğer sirozu, %10'unu malignite, %3'ünü kalp yetmezliği, %2'sini tüberküloz, %1'ini pankreatitin oluşturduğu ifade edilmektedir (70). Hastanın pozisyonuyla abdomen perküsyonunda matitenin yer değiştirmesi önemli fizik muayene bulguları arasında gösterilmektedir. Assiti olan hastada herhangi bir kontraendikasyon (abdominal cilt enfeksiyonu, gebelik, ciddi koagülopati, ciddi intestinal distansiyon, koopere olmayan hasta gibi) olmaması halinde ilk yapılması gereken abdominal parasentez yapılarak sıvı örneği elde edilmesidir. Assitin etiolojisinin tespitinde serum assit-albumin gradiyentinin (serum albumin-assit albumin) >1.1 g/dl olması etiolojide portal hipertansiyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. Daha öncesinde assit örneklemesinde kullanılan transuda-eksuda ayrımının %55.6, serum assit-albumin gradiyentinin ise %96.7 oranında doğruluk yüzdesine sahip olduğu belirtilmektedir (71). Uluslararası Assit Kulübü Konferansı'na göre assit sınıflaması (70):

- 1. **derece assit:** Sadece ultrasonografiyle tespit edilebilen az miktarda assit
- 2. **derece assit:** Abdomende distansiyona yol açmayan orta düzeyde assit
- 3. **derece assit:** Abdomende distansiyona yol açan geniş volümlü assit
- Refrakter assit:** Medikal tedavi seçenekleriyle kontrol altına alınamayan assit olarak belirtilmektedir.

Assit varlığında, EASL tarafından hastalarda 4.6-6.9 gram/gün düzeyinde tuz kısıtlaması, mineralokortikoid antagonisti spirinolakton 100 mg/gün dozunda

başlanıp, tedaviye yanıt alınamaması halinde 72 saatte bir doz artışıyla maksimum 400 mg/gün başlangıç tedavi seçenekleridir. Spirinolakton tedavisine yanıt alınamaması halinde loop diüretik olan furosemidin 40 mg/gün başlanıp, maksimum 160 mg/gün olacak şekilde doz değişimi yapılması önerilmektedir (67). AASLD ise 100 mg/gün spirinolakton ve 40 mg/gün furosemid tedavisinin beraber başlanmasının assit kontrolünde daha etkili olabileceğini belirtmektedir (72). Maksimum kilo kaybı ödem olması halinde 1 kg/gün, ödem olmaması durumunda 0.5 kg/gün olarak belirtilmektedir. Diüretik tedavileri sonrası elektrolit imbalansı (hiponatremi, hipokalemi, hiperkalemi gibi), akut böbrek hasarı ve kas krampları açısından hasta yakın takip edilmelidir. 3. derece assit varlığında kontraendikasyon olmaması halinde geniş volümlü paracentez önerilmektedir. 5 litreden fazla paracentez yapılması halinde işlemin mümkünse albumin eşliğinde yapılması, volüm kaybının kompanzasyonu açısından önemli bir yere sahiptir (67). Diüretik ve tekrarlanan geniş volümlü paracentez işlemlerine dirençli refrakter assit varlığında TİPS işlemi tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

2.10.3. Spontan Bakteriyel Peritonit

Spontan bakteriyel peritonit cerrahi olarak tedavi gerektirmeyen, intraabdominal enfeksiyondur. Assit sıvısında $\geq 250/ \text{mm}^3$ nötrofil varlığı tespitiyle spontan bakteriyel peritonit tanısı konulmaktadır. Ayrıca hastalarda ateş/hipotermi, karın ağrısı, karında hassasiyet, bulantı, kusma, ishal, lökopeni/lökositoz, taşikardi, takipne, sepsis, septik şok tablosuna kadar geniş bir klinik tabloda görülebilmektedir (67). Spontan bakteriyel peritonitte en sık neden olan gram negatif basil bakteriler; bunlar içinde de en sık *Escherichia coli* (E coli.) ve *Klebsiella* olduğu, gram pozitif etken olarak ise *Streptokok* bakterilerinin en sık etkili olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (73, 74). Hastalara ivedilikle empirik antibiyoterapi olarak üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson), piperasillin-tazobaktam ilk tercih olarak kullanılmakta, hastane kökenli, nozokomiyal, bakteriyel direnç düşünüldüğünde karbapenem, daptomisin, linezolid gibi seçenekler de tercih edilebilmektedir (75). Tedavinin 48. saatinde kontrol paracentez yapılarak, assit sıvısındaki nötrofil sayısında değişim, enfeksiyon açısından klinik ve laboratuvar bulguları tespit edilmelidir. Klinik olarak yanıt alınması halinde tedaviye en az 5-7 gün olacak şekilde devam edilmesi

önerilmektedir. Akut varis kanama sonrası, asit protein içeriği <1.5 g/dl olmasına anormal karaciğer fonksiyon bozukluğu varlığı (serum bilirubin ≥ 3 mg/dl, Child-pugh >9) veya böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi (kreatinin ≥ 1.2 mg/dl veya sodyum \leq mEq/l) halinde yapılan çalışmalarda spontan bakteriyel peritonit risk artışı nedeniyle primer profilakside norfloksasin, siprofloksasin gibi oral kinolon grubu antibiyoterapiler önerilmektedir (76, 77). Ayrıca rifaksimim primer ve sekonder profilakside bazı kaynaklarda önerilip, bazılarında önerilmemektedir (67, 76).

2.10.4. Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati, nörolojik ve psikiyatrik bulguları içerisinde barındıran, karaciğer yetmezliği, portosistemik şanta bağlı gelişebilen beyin disfonksiyonudur (78). Klinik olarak kişilik değişikliği, apati, irritabilite, kişi, yer, zaman oryantasyon kaybı, bilinç değişikliği, letarji, stupor, koma tablosuna ilerleyecek şekilde görülebilmektedir.

Dünya Gastroenteroloji kongresinde, EASL (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) ve AASLD (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği) klavuzlarında hepatik ensefalopati klinik şiddetine göre (78, 79):

Minimal: Klinik bulgu yok, nöropsikometrik, nöropsikolojik testler anormal sonuçlanır.

1.derece (Grade 1): Farkındalık eksikliği, dikkat süresinin kısalması, öfori veya kaygı, toplama çıkarma bozukluğu, uyku ritminin bozulması

2.derece (Grade 2): Letarji veya apati, kişilik değişikliği, uygunsuz davranışlar, zaman oryantasyon bozukluğu, dispraksi, asteriksis

3.derece (Grade 3): Somnolans, semi-stupor, ciddi oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, tuhaf davranışlar, uyaranlara aşırı duyarlılık hali

4.derece (Grade 4): Koma olarak ifade edilmektedir.

Zamanlama açısından episodik, rekürren (6 ay veya daha kısa aralıklarla tekrarlayan), persistan (kalıcı) hepatik ensefalopati olarak ifade edilmektedir. Ayrıca spontan veya presipite edici faktörler (elektrolit imbalansı (hipokalemi, hiponatremi gibi), kabızlık, gastrointestinal sistem kökenli kanama, yüksek doz diüretik kullanımı, enfeksiyon

tablosu, sedatif ilaç kullanımı gibi) aracılığıyla ensefalopati tablosu gelişebilir. Ensefalopati klinik tablosunda laboratuvar tetkiki olarak serum amonyak düzeyinin tek başına tanıda kullanılamayacağı, klinik belirtilere ilave olarak kullanılması gerektiği genel fikir birliği olarak gözlemlenmiştir (80). Bunun aksine 121 farklı derecelerde hepatik ensefalopati kliniğinde olan hastalarda ensefalopatinin şiddetiyle kandaki amonyak düzeyi arasında ilişki tespit edilmiştir (81). Hepatik ensefalopati tedavisinde emilmeyen disakkarid olan laktuloz (hem tedavi, hem de sekonder profilakside), l-ornitin-l-aspartat, rifaksimın sık kullanılan ajanları oluşturmaktadır (82-84).

2.10.5. Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom patofizyolojisinde splanknik vazodilatasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ile renal vazokonstriksiyon mekanizmaları önemli bir yere sahiptir (33). Sirozun mortalite ve morbiditeye neden olabilen ciddi bir komplikasyonudur. Öncesinde hepatorenal sendrom tip 1 ve tip 2 olarak ifade edilmekteyken sınıflama akut böbrek hasarlı olan ve olmayan hepatorenal sendrom olarak ikiye ayrılmıştır. Buna göre (67, 85, 86):

-Akut böbrek hasarlı hepatorenal sendrom (AKI-HRS) tanısı:

- 48 saat içinde serum kreatinin ≥ 0.3 mg/dl veya bazal kreatinin düzeyine göre ≥ 1.5 kat kreatinin artışı
- 2 günlük %20-25'lik 1 g/kg/gün albumin eşliğinde diüretik tedavisine medikal yanıt alınmaması
- Siroza bağlı assit varlığı
- Şok tablosunun olmaması
- Yakın zamanda nefrotoksik ajan kullanımının olmaması
- Proteinüri (>500 mg/gün), hematüri (>50 eritrosit idrarda) olmaması, ultrasonografide normal böbrek bulgularının olması

-Akut böbrek hasarı olmayan hepatorenal sendrom (NAKI-HRS) tanısı:

- **Akut böbrek hastalıklı hepatorenal sendrom (AKD-HRS):** 3 aydan daha kısa sürede glomerüler filtrasyon hızının (GFR) $<60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ veya serum kreatinin düzeyinin $<50\%$ azalması
- **Kronik böbrek hastalıklı hepatorenal sendrom (CKD-HRS):** 3 ay veya daha uzun süre GFR $<60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olması olarak ifade edilmektedir.

Uluslararası Asit Kulübü tarafından AKI-HRS (87):

-**1.derece ABH:** Serum kreatinin $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ veya bazal kreatinin düzeyine göre ≥ 1.5 -
2 kat kreatinin artışı

-**2. derece ABH:** Serum kreatinin düzeyinin 2-3 kat artışı

-**3. Derece ABH:** Serum kreatinin düzeyinin >3 kat artışı olarak sınıflandırmıştır.

Hepatorenal sendrom tedavisinde vazokonstriktör ajanlar tercih edilmektedir. En sık önerilen ajan terlipressin olup $0.5\text{-}1 \text{ mg}$ 4-6 saatte bir intravenöz dozla başlanıp, yanıt alınamaması halinde maksimum 2 mg 4-6 saatte bir olacak şekilde doz artışı yapılabilir. Ayrıca terlipressin tedavisine albumin eklenmesinin tedavi etkinliğini ve kısa dönem sağ kalımı arttırdığını destekleyici çalışmalar bulunmaktadır (88-90). Vazokonstriktif alternatif ajanlar olarak noradrenalin, midodrin, okreotid kullanılmakta olup, bu seçeneklerin hepatorenal sendromdaki etkinliği üzerine yeterli düzeyde klinik çalışma bulunmamaktadır. Vazokonstriktör ajanlarla tedaviye yanıt alınamaması durumunda kontraendikasyon olmaması halinde alternatif olarak TIPS özellikle NAKI-HRS'de kullanılabilir (91). Tüm hepatorenal sendromlarda kullanılacak diğer tedavi alternatifleri renal replasman tedavisi ve karaciğer naklidir (67).

2.10.6. Hepatopulmoner Sendrom

Hepatopulmoner sendrom (HPS), karaciğer hastalığı bulunanlarda, pulmoner vasküler dilataasyona bağlı arteriyel oksijenizasyon defekti olarak tanımlanmaktadır (92, 93). Hepatopulmoner sendrom tanı kriterleri (94):

-Portal hipertansiyonun eşlik ettiği veya etmediği karaciğer sirozu

-Oda havasında istirahatte oturur pozisyonda Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti $\geq 15 \text{ mmHg}$ (hasta >64 yaş ise $>20 \text{ mmHg}$)

-Kontrastlı-transtorasik ekokardiyografi testi pozitifliği (10 ml salin infüzyonu iv verilmesiyle sağ atriyal geçişten sonra 3-6 siklus sol kalpte mikbalon opasitelerin oluşumu) olarak belirtilmektedir. Hastalığın ciddiyeti ise (94):

-**Hafif HPS:** $\text{PaO}_2 \geq 80$ mmHg

-**Orta HPS:** PaO_2 60-79 mmHg

-**Ciddi HPS:** PaO_2 50-59 mmHg

-**Çok ciddi HPS:** $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg olarak sınıflandırılmaktadır.

Hepatopulmoner sendromda, eforla veya istirahatte nefes darlığı genellikle başlangıç şikayeti olarak görülmektedir. Hastalarda platipne (supin pozisyondan ayağa kalkışta dispne gelişmesi), ortodeoksi (supin pozisyondan ayağa kalkınca PaO_2 'de $>5\%$ veya >4 mmHg azalma olması), çomak parmak, siyanoz, diffüz telenjektazi HPS'ye özgü bulgular olarak gözlenmektedir (95). Hepatopulmoner sendromda, $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg olan hastalarda uzun dönem oksijen tedavisi etkili olarak kullanılan tedavidir (67). Ayrıca TİPS işlemi, endotelin-1 antagonisti, siklo-oksijenaz inhibitörü gibi çeşitli tedavi seçenekleri deney aşamasında olup, etkinliği açısından yeterli düzeyde veri bulunmamaktadır. Kesin tedavi seçeneği olarak hastalara karaciğer transplantasyonu önerilmektedir (93, 96).

2.10.7. Portopulmoner Hipertansiyon

Portopulmoner hipertansiyon (PPHT), karaciğer hastalığı olan veya olmayanlarda, portal hipertansiyon ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi olarak tanımlanmaktadır (92). Portopulmoner hipertansiyon tanı kriterleri (94):

-Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) >25 mmHg

-Pulmoner vasküler direnç >3 woods ünite

-Pulmoner arteriyel wedge basıncı <15 mmHg olarak belirtilmektedir.

Portopulmoner hipertansiyon hastalık ciddiyetine göre ise (92):

-**Hafif PPHT:** $25 \text{ mmHg} \leq \text{Ortalama PAB} < 35 \text{ mmHg}$

-**Orta PPHT:** $35 \text{ mmHg} \leq \text{Ortalama PAB} < 45 \text{ mmHg}$

-**Ağır PPHT:** Ortalama PAB ≥ 45 mmHg olarak sınıflandırılmaktadır.

Hastalarda dispne sık görülen bulgu olmakla birlikte sağ kalp yetmezliği bulguları (alt ekstremitede periferik ödem, boyun venöz dolgunluğu, assit varlığı, plevral efüzyon gibi) görülebilmektedir (67). Hastalarda sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. PPHT tanılı sirotik hastalarda varis kanama profilaksisi için beta bloker kullanılmamalı; TİPS işlemi hastalarda uygulanmamalıdır (67). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan endotelin reseptör antagonisti, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü, prostasiklin analoglarının portopulmoner hipertansiyon üzerindeki etkisiyle ilişkili yeterli düzeyde veri bulunmamaktadır, fakat dikkate edilerek kullanılabilmesiyle ilişkili çalışmalara bulunmaktadır (97). Sağ ventrikül sistolik basıncı ≥ 40 mmHg, ortalama PAB ≥ 35 mmHg olan hastalarda karaciğer nakli önerilmemektedir (95).

2.10.8. Hepatik Hidrotoraks

Hepatik hidrotoraks, kardiyopulmoner nedenlere bağlı olmayan portal hipertansiyon sonucu gelişen, transuda vasfındaki plevral efüzyon olarak tanımlanmaktadır. Hastalarda istirahatte dispne, öksürük, bulantı, göğüs ağrısı şikayetleri görülebilmektedir (98). Ayırıcı tanı için pulmoner, kardiyak nedenler dışlanmalı, enfeksiyon ekartasyonu için torasentez yapılmalıdır. Plevra sıvı örneğinde protein miktarı düşük, serum-plevral sıvı albumin gradiyenti >1.1 g/dl olarak gözlenmektedir (99). Hepatik hidrotoraks medikal tedavisinde assit tedavisine benzer kriterlerde diüretik tedavisi uygulanmaktadır. Diüretik tedavisine dirençli olanlarda terapötik torasentez, plevral kateterizasyon, plöredezis işlemleri yapılmaktadır. Refrakter hepatik hidrotoraks için kesin tedavi şansı yine karaciğer nakliyle sağlanabilmektedir (100).

2.10.9. Sirotik Kardiyomyopati

Siroza bağlı kardiyak anormallik gelişmesi sirotik kardiyomyopati olarak tanımlanmaktadır (101). Tanıda transtorasik ekokardiyografinin önemli bir yeri mevcuttur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\leq 50\%$ olması veya global longitudinal gerinim $<18\%$ veya $>22\%$ olması sistolik disfonksiyon; E/e' (erken diyastolik dolun/mitral annuler velosite) >14 , septal e' (erken diyastolik mitral annuler velosite)

< 7 cm/sn veya lateral é <10 cm/sn, LAVI (sol atriyal volüm indeks) > 34 mL/m² olması, triküspit yetmezlik velositesi > 2.8 m/sn kriterlerinden birinin varlığı diyastolik disfonksiyonu ifade etmektedir (67, 102). Karaciğer nakli tedavi seçeneği olarak gösterilmektedir.

2.10.10. Portal Ven Trombozu

Sirotik hastalarda portal ven trombozu prevalansı %0.6-26 arasında değişmektedir (103). Portal ven trombozu sirozun komplikasyonu olabileceği gibi aynı zamanda siroz etiolojisinde önemli bir yere sahiptir. Tanının konulmasında ultrasonografi ilk tercih edilen yöntemdir. Ayrıca MRI, BT tercih edilebilen diğer görüntüleme yöntemleridir (104). Tedavide vitamin k antagonisti (warfarin), yeni oral antikoagülanlar (apiksaban, rivaroksaban, dabigatran, edoksaban gibi), TİPS tercih edilmektedir (105).

2.10.11. Hepatosellüler Karsinom gelişimi

Sirotik hastalarda, HCC gelişme yüzdesi ortalama olarak %5-30 aralığında görülmektedir (36). Hastalığın erken dönemde tanısının konulmasında sirotik hastaların takibinde kullanılan kontrol amaçlı ultrasonografi, BT, MRI görüntüleme yöntemleri ve özellikle alfa fetoprotein (AFP) ayrıca des gamma karboksi protrombin (PIVKA-II), glikozile AFP (AFP L3) / total AFP oranı, glifikan 3 gibi belirteçlerin düzeyinin takibi önemli bir rol üstlenmektedir. Karaciğerde görüntüleme bulgusu olarak 1-2 cm veya >2 cm çapında nodül varlığında HCC konfirmasyonu için biyopsi yapılmalıdır (106).

2.11. Sirotik hastalarda prognozu belirlemede kullanılan skorlamalar

Sirotik hastaların, prognostik izleminde MELD, Child-pugh skorlaması, Charlson komorbidite indeksi kullanılmaktadır.

2.11.1. MELD skoru

Son evre karaciğer hastalığı için model (MELD), karaciğer hastaların takibinde kullanılan çeşitli parametrelerden elde edilen bir skorlamadır. MELD skoru, karaciğer nakli adaylarının değerlendirilmesinde, hastaların 3-6 aylık mortalite açısından izlemlerinde, TİPS sonrası mortalite değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (107). MELD skoru formülü (108, 109) (Formül 2.1):

$$\text{MELD skoru: } 9.57 \times \log_e(\text{kreatinin}) + 3.78 \times \log_e(\text{total bilirubin}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 6.43 \text{ olarak hesaplanmaktadır.} \quad (2,1)$$

Sirotik hastaların mortalite açısından 3-6 aylık izlemlerinde sodyum (Na) değerinin MELD skoruyla beraber yalnızca MELD skoruna göre daha iyi bir prediktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Buna göre MELD-Na skoru (110) (Formül 2.2):

$$\text{MELD-Na skoru: MELD} + 1.59 \times (135 - \text{Na [mEq/L]}) \text{ olarak formülize edilmektedir.} \quad (2,2)$$

2.11.2. Child-pugh skoru

Child-pugh, kronik karaciğer hastalığının takibinde MELD skorundan daha önce kullanılmaya başlanmış, hastaların klinik bulgularını ve laboratuvar parametrelerini içeren bir sınıflama ve skorlamadır (**Tablo 2.4.**). Child-pugh skorlaması, hastaların nakil öncesi ve sonrası mortalite oranlarının, karaciğer nakli açısından değerlendirmesinde, prognostik olarak kullanılmaktadır (107).

Tablo 2.4. Child-pugh skorlaması

	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Hafif	İleri (koma)
Assit varlığı	Yok	Kontrol altında	Refrakter
Protrombin zamanı (sn artış)	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8

Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
-------------------	----	-----	----

Skorlamalar neticesinde, 5-6 puan Child-pugh A, 7-9 puan Child-pugh B, 10-15 puan Child-pugh C olarak sınıflandırılmaktadır.

MELD ve Child-pugh skorlamaları birbirlerine karşı üstünlükleri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 119 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde MELD ve Child-pugh skorlamalarının sirotik hastaların tanısız veya prognostik incelemelerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (111).

2.11.3. Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson komorbidite indeksi, sirotik hastaların prognostik olarak ve mortalite açısından değerlendirilmesinde kullanılacak yöntemlerden biridir (112) (**Tablo 2.5.**). Yapılan çalışmalar neticesinde bu skorlama güncellenerek hastaların mortalite ve prognostik olarak prediksyonunda daha etkin bir düzeye getirilmiştir (113). 14974 sirotik hastada Charlson komorbidite indeksi değerlerinin mortalite oranı açısından sıfır puan ile kıyaslanmasında; 1 puan 1.17 kat, 2 puan 1.51 kat, ≥ 3 puan 2 kat artış olduğu gözlemlenmiştir (114).

Tablo 2.5. Charlson Komorbidite İndeksi

Komorbiditeler	Puan
Myokardiyal enfarktüs öyküsü	1
Konjestif kalp yetmezliği	1
Periferik vasküler hastalık	1
Serebrovasküler olay/Geçici iskemik atak	1
Demans	1
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1
Bağ Doku Hastalığı	1
Peptik ülser hastalığı	1

Hafif karaciğer hastalığı (kronik karaciğer hastalığı/portal hipertansiyon bulgusu olmayan siroz)	1
Komplikasyonları olmayan diyabet	1
Hemipleji	2
Orta(kreatinin>3 mg/dl)/ ağır (diyalize giren, nakil sonrası üremisi olan)	2
Lokalize solid tümör	2
Lösemi	2
Lenfoma	2
Orta (portal hipertansiyonbulguları olup varis kanaması olmayan siroz) / Ağır karaciğer hastalığı(portal hipertansiyon bulguları olup varis kanama öyküsü olan siroz)	3
Metastatik solid tümör	6
Akkiz immun yetmezlik (AIDS)	6
50-80 yaş arasında her 10 yaşta bir	1 puan artış

2.11.4. Baveno-6 ve Genişletilmiş Baveno-6 Sınıflaması

Sirotik hastalarda endoskopi yapılma gereksinimini ve sıklığını azaltmak için Baveno-6 konsorsiyumu kompanze kronik karaciğer hastalarında, trombosit sayısı $>150 \times 10^9$ hücre/L ve dalak sertliği ölçümü < 20 kPa olması halinde endoskopi yapılmasına ihtiyaç olmadığını ifade etmektedir (2). Yapılan klinik çalışmalarda Baveno-6 kriterine göre yüksek riskli varislerin yaklaşık %0,6-13 düzeyinde tespit edilemediği gözlemlenmiştir (115-117). Bu nedenle geliştirilen genişletilmiş Baveno-6 sınıflaması ise, trombosit sayısı $>110 \times 10^9$ hücre/L ve dalak sertliği ölçümü <25 kPa olarak belirlenmiştir. Yeni kriterin kullanıldığı 367 hastalık kohortta, genişletilmiş Baveno-6 sınıflamasının <2 düzeylerinde yüksek riskli varis düzeyini saptayamadığı gözlemlenmiştir (116).

2.12. Sirotik hastalarda fibrozis düzeyi ve gastro-özefageal varis prediksyonunda kullanılan Non-İnvaziv Fibrozis testleri

Hastalarda yapılan invaziv işlemlerin (karaciğer biyopsisi, endoskopi gibi) azaltılması amacıyla çeşitli non-invaziv parametreler, skorlamalar ve testler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Yüksek riskli varislerin, gastroözefageal varis kanamasının tespitinde trombosit sayısının sensitivitesi %56-76, spesifitesi %64-88 aralığında, AST/platelet indeksinin sensitivitesi %59-86, spesifitesi %64-81 olarak izlenmiştir. Ayrıca child pugh sınıflaması, plt/dalak boyutu oranı varis prediksyonunda kullanılan yöntemler arasında bulunmaktadır (118).

2.12.1. Serum Non-invaziv fibrozis belirteçleri

Non-invaziv fibrozisin değerlendirilmesi açısından çeşitli serum belirteçleri kullanılmaktadır. Hyaluronik asit, prokollajen tip 3 amino terminal peptid (PIIINP), matriks metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1 (TIMP1), serum lizil oksidaz like-2 (LOXL-2) bu serum belirteçleri arasında yer almaktadır.

2.12.1.1. Serum Hyaluronik asit, PIIINP, TIMP1

Hyaluronik asit fibrozis açısından %86-100 aralığında sensitivite, %88 spesifite oranına sahiptir. Hyaluronik asit düzeyinin <60 µg/L olmasının negatif prediksyon yüzdesi %98-100 düzeyinde seyrettiği gözlemlenmiştir (119).

Prokollajen tip 3 amino terminal peptidin (PIIINP) fibrozis açısından sensitivitesi %76-78 düzeyinde, spesifitesi %71-81 aralığında izlenmektedir. Ayrıca akciğer fibrozisi, kronik pankreatit, romatolojik hastalıklarda PIIINP düzeyi yüksek seyredebilmektedir (120).

Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1 (TIMP1)'in histolojik aktivite indeksi, portal inflamasyon, peri-portal fokal nekroz düzeyiyle korele seyrettiği tespit edilmiştir (121).

2.12.1.2. Serum lizil oksidaz like-2 (LOXL-2)

Lizil oksidaz enzimi (LOX) ailesi, LOX, LOX-like-1-4 olmak üzere 5 üyeden oluşmaktadır. Ekstrasellüler matriks proteinleri olan kollajen ve elastin arasındaki

çapraz bağlarda görev alan, ayrıca karaciğer, akciğer gibi çeşitli organlarda fibrozis ve karsinogeneze yol açabilen bakır bağımlı amin-oksidad enzimidir (122, 123). Karaciğer hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada serum lizil oksidad aktivitesi sağlıklı olanlara göre karaciğer sirozu olanlarda 11.8 kat, kronik hepatiti olanlarda 1.6 kat yüksek saptanmıştır (124). Lizil oksidad like-2 (LOXL-2), immünohistokimyasal olarak HCC hastalarında hastalığın kötü prognoz kriteri olarak, alfa fetoprotein düzeyleriyle ilişkili tespit edilmiştir (125). Serum LOXL-2 düzeyi, atriyal fibrilasyon, interstisyel akciğer hastalığı olan romatoid artrit, idiyopatik pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda çalışılmış düzeyleri sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek tespit edilmiştir (126-128). Ayrıca serum LOXL-2 gebelik intrahepatik kolestazi olan hastalarda sağlıklı gebelere göre yüksek düzeyde izlenmiştir (129). Son dönemde LOXL-2 inhibitörü simtuzumab gibi ajanlarla karaciğerde fibrozis gelişimini önlemeye yönelik klinik araştırmalar devam etmektedir (130).

2.12.2. Sirotik hastalarda Non-invaziv fibrozis skorlamaları

Serum belirteçleriyle birlikte çeşitli skorlamalarla fibrozis ve varis varlığı predikte edilmeye çalışılmaktadır. APRI, FİB-4, NAFLD fibrozis skoru, Lok indeks, Forn's indeks, King skoru, FibroQ skoru, PC/SD, Fibrozis indeksi, API, HUI skorları, ELF testi sık kullanılan skorlamalar arasında yer almaktadır (Formül 2.3-12).

APRI: $[\text{AST (U/L)} (\text{hastanın değeri}) / (\text{AST (U/L)} (\text{normalin üst sınırı}) \times 100)] \quad (2,3)$
/trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)

Hepatit c tanılı hastalardan elde edilen 18 çalışmalık meta-analizde, APRI>2 olması siroz tanısı konulmasındaki sensitivitesi %48, spesifitesi ise % 94 olarak gösterilmiştir (131).

FİB-4: $(\text{Yaş} \times \text{AST (U/L)}) / (\text{Trombosit sayısı} (10^3/\mu\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}) \quad (2,4)$

125 hastada yapılan bir çalışmada FİB-4 >3.25 olması halinde ileri derecede fibrozis açısından spesifitesi % 98 olarak ifade edilmiştir (132). FİB-4 skoru >2.8

olması halinde gastro-özefageal varis varlığını tahmin etmede kullanılabileceği belirtilmektedir (133).

$$\text{Forn's indeksi: } 7.811 - 3.131 \times \ln(\text{trombosit sayısı } (10^3/\mu\text{L})) + 0.781 \times \ln(\text{GGT (U/L)}) + 3.467 \times \ln(\text{yaş}) - 0.014 \times (\text{total kolesterol düzeyi (mg/dL)}) \quad (2,5)$$

73 kronik hepatit b tanılı hastada forns indeksi METAVİR skoru ≥ 2 olan hastalarda ortalama 5.1 düzeyinde, < 2 olanlarda 4.11 olarak tespit edilmiştir (134). Forn's indeksi değerinin > 6.61 olması halinde gastro-özefageal varis varlığını tahmin etmede kullanılabileceği belirtilmektedir (133).

$$\text{Lok indeks: } - 5.56 - (0.0089 \times (\text{trombosit sayısı } (10^3/\mu\text{L}))) + (1.26 \times (\text{AST(U/L)} / \text{ALT (U/L)})) + (5.27 \times (\text{İNR})) \quad (2,6)$$

907 hastanın dahil edildiği bir çalışmada Lok indeksinin ≥ 0.2 olması halinde siroz için sensitivite %94 olarak gözlemlenmiştir (39). Lok indeksinin > 0.63 olması halinde gastro-özefageal varis varlığının tahmininde kullanılabileceği ifade edilmektedir (133). Ayrıca lok indeks > 0.559 olması halinde hastalara endoskopi yapılması önerilmektedir (135).

$$\text{King skoru: } ((\text{Yaş}) \times (\text{AST (U/L)}) \times (\text{İNR})) / (\text{trombosit sayısı}) \quad (2,7)$$

Karaciğer hastalarında yapılan bir çalışmada king skorunun > 12.315 değerinde olması durumunda ağır fibrozis açısından sensitivite %71 olarak tespit edilmiştir (136).

$$\text{FibroQ skoru: } (10 \times (\text{Yaş}) \times (\text{AST (U/L)}) \times (\text{İNR})) / ((\text{trombosit sayısı } (10^3/\mu\text{L})) \times (\text{ALT (U/L)})) \quad (2,8)$$

FibroQ skorunun hastalarda fibrozis düzeyinin ve siroz varlığının tahmininde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (137). Kronik hepatit b ve c hastalarının dahil edildiği bir çalışmada karaciğer biyopsisi METAVİR skorlamaları dikkate alındığında, FibroQ skorunun fibrozis düzeyiyle korelasyon gösterdiği, siroz

tanısının konulmasında tanısal değerinin diğer fibrozis belirteçlerine üstün olduğu ifade edilmiştir (20).

$$\text{Fibrozis indeksi: } -2.948 + (0.562 \times (\text{Forn's indeksi})) + (0.288 \times (\text{APRI})) + (0.06 \times (\text{trombosit sayısı})) \quad (2,9)$$

$$\text{API skoru: Yaş skoru} + \text{Platelet skoru} \quad (2,10)$$

Yaş skoru: Yaş <30 ise 0 puan, 30-39 1 puan, 40-49 2 puan, 50-59 3 puan, 60-69 4 puan, ≥70 5 puan

Platelet skoru: ≥225x10⁹/l ise 0 puan, 200-224 1 puan, 175-199 2 puan, 150-174 3 puan, 125-149 4 puan, <125 5 puan

Non-alkolik yağlı karaciğer fibrozis skoru (NAFLD fibrozis skoru):

$$-1.675 + (0.037 \times \text{yaş}) + (0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}) + (1.13 \times (\text{bozulmuş açlık glukozu veya diyabet (yok=0, var=1)}) + (0.99 \times (\text{AST(U/L) / ALT (U/L)})) - (0.013 \times \text{Platelet sayısı (10}^3\text{/}\mu\text{L)}) - (0.66 \times \text{albumin (g/dl)}) \quad (2,11)$$

ELF (artmış karaciğer fibrozisi) skoru

ELF skoru, özellikle NASH, hepatit c, alkol ilişkili karaciğer hastalarında fibrozis düzeylerinin tespiti amacıyla ortaya çıkarılmış; hyaluronik asit, PIIINP, TIMP1 düzeylerinin formülizasyonu ile elde edilen bir parametredir (138-140).

$$\text{ELF skoru: } 2.494 + 0.846 \times \ln(\text{hyaluronik asit (ng/mL)}) + 0.735 \times \ln(\text{PIIINP (ng/mL)}) + 0.391 \times \ln(\text{TIMP-1 (ng/mL)}) \quad (2,12)$$

İlk olarak 1027 hastada karaciğer biyopsisi olanlarda bakılan ELF skorları anlamlı olarak tespit edilmiştir (141). ELF testinin kullanıldığı 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde siroz için sensitivite %80, spesifite %71, tanısal odds oranı 14.09 olarak belirtilmiştir (142). ELF skorunun karaciğer hastalarının prognozunu tahmin etmede kullanılabileceğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (143). Yapılan çalışmalarda fibrozis için ELF skorunun >9.8, siroz için ise >11.3 olmasının

ayırıcı tanıda kullanılabileceği belirtilmektedir (144). 921 hastalık bir çalışmada ise ELF skorunun ≥ 9.8 olması siroz için sensitivitesi %76, ≥ 11.3 olmasının spesifitesi %97 olarak ifade edilmiştir (145).

2.12.3. Sirotik hastalarda görüntüleme yöntemleriyle gastro-özefageal varis predikasyonu

Sirotik hastalarda görüntüleme yöntemleriyle en sık olarak dalak çapı ve trombosit sayısı oranları kullanılarak PC/SD skorlamasının elde edildiği gözlenmiştir (Formül 2.13).

$$\text{PC/SD: (Trombosit sayısı (10}^3/\mu\text{L)) / (Dalak çapı (mm))} \quad (2,13)$$

PC/SD oranı <880 sınır olarak kabul edildiğinde yapılan bir çalışmada varis varlığının tahmininde sensitivite %94.1, spesifite %69.6 olarak tespit edilmiştir (146).

Ayrıca splenomegali varlığıyla, gastro-özefageal varis arasındaki ilişki açısından çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. 127 sirotik hastada yapılan bir çalışmada, dalak boyutlarının izleminde artışıyla ve splenomegaliyle, sirotik hastaların progresyonu ve özefagus varislerinin boyut artışı ve kanama riski ilişkili bulunmuştur (147).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma, klinik-laboratuvar-görüntüleme ve varsa patolojik bulgularla siroz tanısı alan bireylerde çeşitli görüntüleme bulgularının ve daha önceki çalışmalarda fibrozis gelişimi ile ilişkilendirilmiş çeşitli noninvaziv belirteçlerle hesaplanacak çeşitli skorlama sistemlerinin kompanze-dekompanze siroz ayrımında, yüksek riskli varisleri ve varis kanamasını öngörmedeki etkinliğini saptamayı hedefleyen, tanımlayıcı tipte gözlemsel bir araştırmadır.

Siroz yönetimi ile ilgili uluslararası rehberler tanı anında tüm hastalara gastroskopi ile varis taraması yapılmasını önermektedir (2, 67). Yüksek riskli kabul edilen hastalarda ise tam bir konsensüs olmamakla birlikte yıllık varis kontrolü de yapılmaktadır. Bizim klinik yaklaşımımız da genelde bu şekilde olmaktadır.

Kliniğimizde tüm siroz tanısı konmuş hastalara gastroskopi yapılmaktadır. Çalışmaya son 6 ay içinde gastroskopi yapılmış ve gastroskopi raporunda varis evresinin belirtildiği daha önceden siroz tanısı konulmuş, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji ünitesine başvurmuş, etiyojiden bağımsız olarak klinik-laboratuvar-radyolojik ve varsa patolojik bulgularla siroz tanısı konulmuş, çalışmaya katılmayı kabul eden 139 hasta dahil edilmiştir. Araştırmanın veri toplama kısmı 1 Temmuz 2020- 1 Temmuz 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya, çalışmaya dahil edilme anında hepatoselüler kanser tanısı olanlar, 16 yaşından küçükler, ek ciddi komorbiditesi olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışma Protokolü

3.2.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda anamnez, fizik muayene ve rutin tetkikleri yapıldı. Hastane otomasyon sisteminde bulunan hasta kayıtları da incelenerek aşağıdaki verileri kaydedildi;

- Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, tanı tarihi)

- Komorbiditeleri (diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, kanser, hiperlipidemi gibi)
- Vücut kitle indeksi (BMİ) (kg/m^2), kan basıncı değeri (mmHg)
- Asit varlığı/öyküsü, hepatik ensefalopati varlığı/öyküsü
- TİPS işlemi öyküsü
- Daha önceden gastro-özefageal varis kanama öyküsü, geçmişte varis kanaması sırasında hastaya uygulanan işlemler (band ligasyonu, skleroterapi, glue enjeksiyonu, BATO, BRTO)
- Siroz etiyojisi (viral hepatit b, hepatit c, delta virüs, Nash ilişkili, alkol ilişkili, otoimmün hepatit, primer bilyer siroz, wilson hastalığı, hemakromatozis, konjenital hepatik fibrozis, budd chiari sendromu, portal ven trombozu, kistik fibrozis ilişkili, kriptojenik)
- Hastaların 1 yıllık izleminde sağ kalım verileri
- Hastaların 1 yıllık izleminde karaciğer transplantasyonu yapıp yapılmadığı
- Koroner arter hastalığı olanlarda stent, by-pass öyküsü
- Sigara ve alkol kullanımı
- Kullandıkları ilaçlar

3.2.2. Laboratuvar Bulguları

Araştırmaya dahil olan tüm katılımcılarda;

- Trombosit sayısı ($10^9/\text{L}$), AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L), total bilirubin (mg/dL), albumin (g/dL), İNR değeri
- Kreatinin (mg/dL), Kan üre azotu (BUN) (mg/dL), sodyum (mEq/L), glomerüler filtrasyon hızı ($\text{mL/dk}/1.73 \text{ m}^2$)
- Total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL) laboratuvarımızda çalışıldı ve sonuçları kaydedildi.
- MELD-Na skoru, MELD skoru, Child-pugh skorlaması (5-15) ve evresi (A, B, C), Charlson komorbidite indeksi “MDCalc” programıyla hesaplandı.
- Serum lizil oksidaz like-2 (LOXL-2) (pg/ml) düzeyi: 10-12 saatlik açlık sonrası sabah alınan kan örneklerinin serum kısmı santrifüj işlemiyle ayrıştırıldı ve -80°C 'de saklandı. Serum örnekleri Human lysyl oksidase like

protein 2 ELISA kit (Wuhan USCN Business Co., Ltd., China) ile sandwich ELISA yöntemiyle düzeyleri ölçüldü. 1/2 fosfat tamponlu salinle (PBS) dilüsyon yapıldı. “Tecan Infinite F50 Absorbance Microplate Reader” cihazıyla okuma işlemi yapıldı.

- Serum hyaluronik asit (ng/mL), prokollajen tip 3 amino terminal peptid (PIIINP) (ng/mL), matriks metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1 (TIMP1) (ng/mL) düzeyleri ve ELF testi skoru: 10-12 saatlik açlık sonrası sabah alınan kan örneklerinin serum kısmı santrifüj işlemiyle ayrıştırıldı ve -80°C’de saklandı. Serum örnekleri Atellica IM Hyaluronik asit (HA), prokollajen tip 3 amino terminal peptid (PIIINP), matriks metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1 (TIMP-1) kitleriyle (Siemens Healthlineers, Tarrytown, NY 10591 USA) 2 taraflı sandwich yöntemiyle düzeyleri ölçüldü. Ölçüm için “Siemens ADVIA Centaur® CP systems” cihazı kullanıldı. HA düzeyi >1000 ng/mL olanlarda 1/5 dilüsyon yapılarak sonuçlar elde edildi. Cihaz HA, PIINP, TIMP-1 konsantrasyonlarını kullanarak şu formülle otomatik olarak ELF skorunu ortaya çıkardı:

ELF skoru: $2.494 + 0.846 \times \ln(\text{hyaluronik asit}) + 0.735 \times \ln(\text{PIIINP}) + 0.391 \times \ln(\text{TIMP-1})$

Non-invaziv fibrozis skorlamaları formülleri şu şekildedir;

- **APRI:** $[\text{AST (U/L)} (\text{hastanın değeri}) / \text{AST (U/L)} (\text{normalin üst sınırı}) \times 100] / \text{trombosit sayısı} (10^3/\mu\text{L})$
- **FİB-4:** $(\text{Yaş} \times \text{AST (U/L)}) / (\text{Trombosit sayısı} (10^3/\mu\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}})$
- **Forn’s index:** $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{trombosit sayısı}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT (U/L)}) + 3.467 \times \ln(\text{yaş}) - 0.014 \times (\text{total kolesterol düzeyi (mg/dL)})$
- **Lok indeks:** $- 5.56 - (0.0089 \times (\text{trombosit sayısı} (10^3/\mu\text{L}))) + (1.26 \times (\text{AST (U/L)/ALT (U/L)})) + (5.27 \times (\text{İNR}))$
- **King skoru:** $((\text{Yaş}) \times (\text{AST (U/L)}) \times (\text{İNR})) / (\text{trombosit sayısı} (10^3/\mu\text{L}))$
- **FibroQ skoru:** $(10 \times (\text{Yaş}) \times (\text{AST (U/L)}) \times (\text{İNR})) / ((\text{trombosit sayısı} (10^3/\mu\text{L})) \times (\text{ALT (U/L)}))$

- **Fibrozis indeksi:** $-2.948 + (0.562 \times (\text{Forn's indeksi})) + (0.288 \times (\text{APRI})) + (0.06 \times (\text{trombosit sayısı}))$
- **API skoru:** Yaş skoru + Platelet skoru
Yaş skoru: Yaş <30 ise 0 puan, 30-39 1 puan, 40-49 2 puan, 50-59 3 puan, 60-69 4 puan, ≥ 70 5 puan
Platelet skoru: $\geq 225 \times 10^9/l$ ise 0 puan, 200-224 1 puan, 175-199 2 puan, 150-174 3 puan, 125-149 4 puan, <125 5 puan

3.2.3. Görüntüleme Bulguları

Hastaların ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerindeki karaciğer sirozu destekleyici bulgular (karaciğer konturlarında düzensizlik, karaciğer yüzeyinde nodülerite varlığı (≤ 3 mm mikronodülerite, >3 mm makronodülerite), kaudat lob hipertrofisi, sağ lob atrofisi, sol lob hipertrofisi karaciğer parankimde diffüz hiperekojenite, attenuasyon artışı), karaciğer sefalo-kaudal boy (cm), portal ven çapı (mm), dalak sefalo-kaudal boy (mm), portosistemik venöz kollateral varlığı, abdomende assit varlığı, portal ve hepatic venlerde trombüs varlığı) kayıt edilmiştir. MRG elastografi yapılan hastalarda karaciğer sertliği düzeyi (kPa) tespit edilmiştir.

3.2.4. Gastroskopi Bulguları

Çalışmaya katılan hastalar Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Endoskopi ünitemizde son 6 ay içindeki gastroskopi sonuçları varis varlığı açısından değerlendirildi ve JRSPH sınıflaması kullanılarak kaydedildi (62). Gastroskopik olarak varis yok, kanama açısından düşük riskli ve yüksek riskli varis olarak kaydedildi. Bu sınıflamada kriter olarak, JRSPH sınıflamasına göre (2):

- F1 ve F2 özefageal varisler düşük riskli varis;
- F3 özefageal varisler, F1-2 özefageal varis olmasına rağmen red wale bulgusu olanlar, evresine bakılmaksızın tüm gastrik varisler yüksek riskli varis;
- Varisi olmayanlar varis yok olarak sınıflandırıldı.

1 yıllık izlemde hastalarda varis kanaması gelişmesi ve kanama esnasında gastroskopik olarak uygulanan tedaviler (band ligasyonu, skleroterapi, glue enjeksiyonu, BATO, BRTO) kaydedildi.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS software versiyon 22.0 programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler mean (ortalama değer) \pm standart sapma olarak; normal dağılım göstermeyenler median (ortanca değer) ve IQR (çeyrek atıkları) (75 persentil-25 persentil) olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren 2 gruplu parametrelerde iki bağımsız örneklem t testi kullanıldı. İki'den fazla gruplu normal dağılan parametrelerde One-way ANOVA testi kullanıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmalar kategorik değişkenler için Ki-kare testi (anlamli değerlerde etki büyüklüğü için phi-cramer değeri kullanıldı), normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ise Mann-Whitney U testi, ikiden fazla gruplarda ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı.

Nominal değişkenlerin diğer nominal, kategorik ve sayısal değişkenlerle tahmini ve ilişkisi için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Model uyumu gerekli rezidüel ve uyum istatistikleri kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit edilen parametrelerle formülizasyonlar elde edildi. Regresyon analizi sonrası formülizasyon için parametre seçiminde $p < 0.20$ olması istatistiksel olarak ilişkili kabul edildi. Elde edilen formülizasyonların predikte edilen değişkenlerle ilişkisi ve tahmin derecesi için ROC analizi kullanıldı. ROC analiziyle elde edilen formülizasyonların eşik değerleri, sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif tahmin oranları tespit edildi.

En az biri normal dağılmayan sayısal değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları (r) ve istatistiksel anlamlılıklar (p) Spearman testi ile hesaplanmıştır.

İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

3.4. Araştırmanın Etik Yönu

“Sirotik hastalarda varis gelişimini ve varis kanamasını öngörmede klinik değerlendirme ve fibrozis belirteçlerinin etkinliği” başlıklı proje önerisi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu GO 20/619 proje numarası ile 23.06.2020 tarih ve 2020/12-14 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

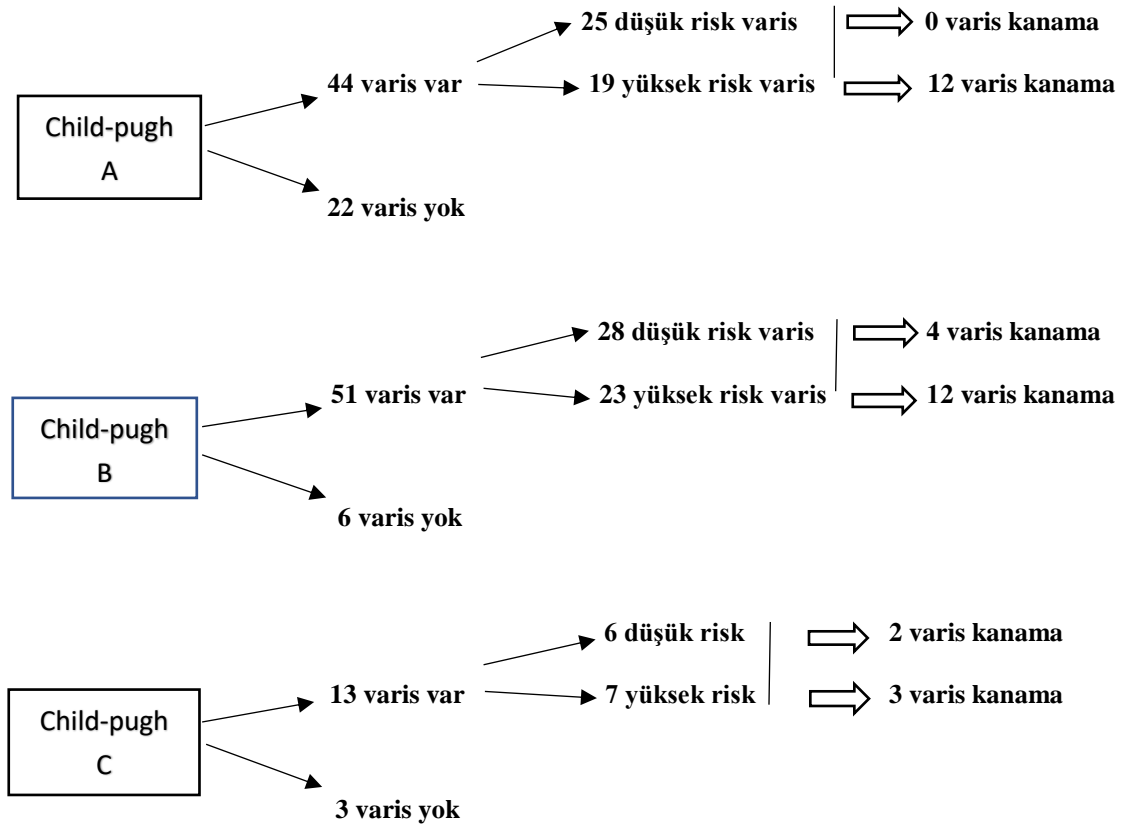
4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 139 sirotik, endoskopisi olan hasta dahil edildi. Hastaların 70'i kadın (%50.3), 69'u (%49.6) erkek, yaş ortalaması 53.35 ± 15.58 olarak izlendi. Cinsiyete göre yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.543$). Hastaların %29.4'ü NASH ilişkili, %13,6'sı kriptojenik, %11.5'i kronik hepatit b, %10'u alkol ilişkili, %6.4'ü otoimmün hepatit, %5.7'si portal ven trombozu, %5.7'si budd chiari, %4.3'ü delta hepatit, %3.5'i Wilson ilişkili, %2.1'i kronik hepatit c, %2.1'i primer bilyer siroz ilişkili, %2.1'i konjenital hepatik hastalık, %1.4'ü hemakromatozis, %1.4'ü kistik fibrozis ilişkili siroz olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalamaları varis olmayan grupta 53.42 ± 15.70 yaş, düşük risk varisi olanda 54.03 ± 16.24 yaş, yüksek riskli varislilerde 52.49 ± 14.97 yaş olarak izlenmiştir. Varis kanama öyküsü olanların daha genç yaş ortalamasına sahip olduğu gözlemlenmiş olup iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (50.45 ± 15.83 vs. 54.25 ± 15.47 $p=0.368$). Hastaların 52'sinde (%37.4) diyabet, 7'sinde (%5) kronik böbrek hastalığı, 14'ünde (%10) koroner arter hastalığı bulunmaktadır. Hastaların %34.5'inde sigara kullanım öyküsü mevcuttur. 81 hastada (%58.27) asit, 22 hastada (%15.82) hepatik ensefalopati öyküsü, 6 hastada (%4.3) TİPS öyküsü tespit edildi.

139 sirotik hastanın 1 yıllık izlemlerinde 4 hastaya (%2.8) karaciğer nakli yapıldı, 11 hasta (%7.9) exitus olarak izlendi. 108 hastada (%77.6) gastro-özefageal varis, 49'unda (%35.2) yüksek risk varis gastroskopide tespit edildi. 108 varisi olan hastanın 33'ünde (%30.5) varis kanama öyküsü mevcuttu, 12 hasta (%11.1) 1 yıllık izlemde varis kanaması geçirdi. 29 hastaya (%20.8) band ligasyonu yapıldığı, 23 hastaya varis kanaması sonrası band ligasyonu yapıldığı, 6 hastaya kanama olmadan yüksek riskli varis içermesi nedeniyle profilaktik band ligasyonu yapıldığı tespit edildi. Varis kanaması geçiren diğer hastalarda ise medikal izlem veya diğer tedavi yöntemlerin kullanılmış olduğu tespit edildi.

Sirotik hastaların child-pugh evrelerine göre, 66 hasta (%47.4) child-pugh A, 57 hasta (%41) child-pugh B, 16 hasta (%11.5) child pugh C olarak izlendi. Child pugh evrelerine göre varis, varis kanama, varis risk sınıflaması yapıldı (**Şekil 4.1**). Child-pugh A hastalarının %66.6'sında varis saptandı, yüksek risk varisi olanların %43.18'inin yüksek riskli varis olduğu, yüksek riskli varisi olan 12 hastada

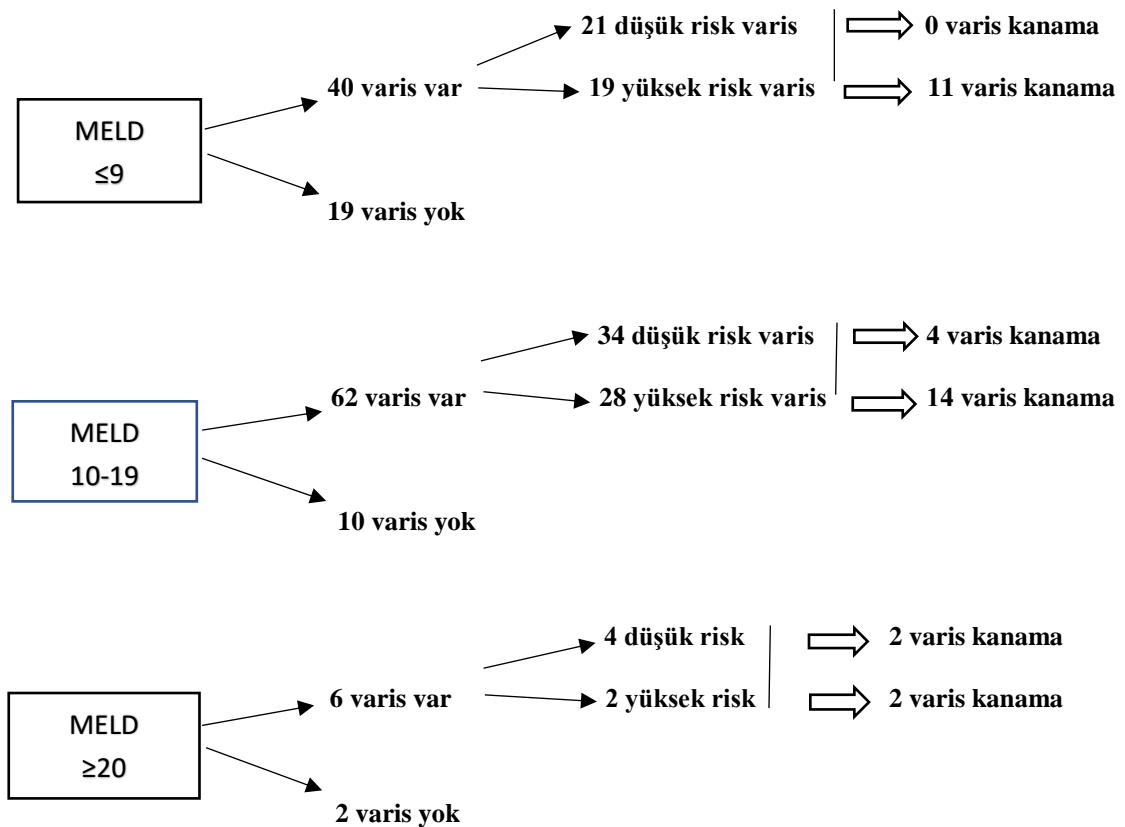
(%63.15'inde) varis kanaması gözlemlendi. Child-pugh B hastalarının %83.6'sında varis saptandı, varislerin %45.09'unun yüksek riskli varis olduğu, yüksek riskli varisi olan 12 hastada (%52.17'sinde) varis kanaması geliştiği gözlemlendi. Child-pugh C hastalarının %81.25'inde varis saptandı, varislerin %53.84'ünde yüksek riskli varis olduğu, yüksek riskli varisi olan 3 hastada (%42.85'inde) varis kanaması geliştiği tespit edildi. Child-pugh evreleri arasında varis açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0.01$), varis kanama ($p= 0.733$), yüksek risk varis ($p= 0.307$) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Child-pugh A hastalarında yüksek riskli varislerin 5'inde, child-pugh B hastaların düşük riskli varislerin 12'sinde, yüksek riskli varislerin 4'ünde, child-pugh C hastaların yüksek riskli varislerin 2'sinde son 1 yılda varis kanaması geliştiği saptandı.



Şekil 4.1. Child pugh evrelerine göre hastaların varis, varis kanama riski ve varis kanama sayıları

MELD-Na düzeyleri ≤ 9 olanların 6'sında (%19.35), MELD-Na 10-19 olanların 20'sinde (%31.25), MELD-Na ≥ 20 olanların 7'sinde (%53.84) varis kanama görülmüş olup gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0.075$).

MELD skoruna göre gruplara ayrıldığında (**Şekil 4.2**), MELD ≤ 9 olanların %67.79'unda varis varlığı, varisi olanların %47.50'sinde yüksek risk varis varlığı, yüksek riskli varislerin 11'inde (%57.89) varis kanaması geliştiği saptandı. MELD 10-19 olanların %86.11'inde varis varlığı, varislerin %45.16'sında yüksek riskli varis varlığı, yüksek riskli varislerin 14'ünde (%50), düşük riskli varisleri 4'ünde (%11.7) varis kanaması görüldü. MELD ≥ 20 olanların %75'inde varis varlığı, varislerin %33.3'ünde yüksek risk varis, yüksek riskli varislerin %100'ünde varis kanama gözlemlendi. MELD ≤ 9 yüksek riskli varislerin 6'sında, MELD 10-19 yüksek riskli varislerin 4'ünde, MELD ≥ 20 yüksek riskli varislerin 2'sinde son 1 yıl içinde varis kanama izlenmiştir.



Şekil 4.2. MELD skoru evrelerine göre hastaların varis, varis kanama riski ve varis kanama sayıları

Varisi olan ve olmayan sirotik hastaların demografik, laboratuvar, fibrozis ve klinik skorlama bulguları karşılaştırıldı (**Tablo 4.1**). Yapılan istatistik neticesinde Charlson komorbidite indeksi (CKİ), MELD-Na, MELD, child-pugh skorlamaları, trombosit sayısı, total bilirubin, İNR, trigliserid düzeylerinde; fibrozis skorlaması olarak fibrozis-4, lok indeks, APRI, PC/SD (dalak boyutu (mm)) / (trombosit sayısı $\times 10^3/\mu\text{L}$), fibro Q, fibrozis indeks skorlamalarında; görüntüleme bulgusu olarak dalak boyutunda anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Çalışmaya katılan hastalarda çalışılan serum LOXL-2 ($p 0.146$), ELF skoru ($p 0.859$), hyaluronik asit ($p 0.859$), TIMP-1 ($p 0.379$), PIIINP ($p 0.887$) değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların BMİ skorlamasında ($p=0.031$), hepatik ensefalopati, asit varlığı, child-pugh ve MELD evrelemeleriyle 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 4.1. Varisi olan ve olmayan sirotik hastaların demografik, etiyolojik, laboratuvar, fibrozis ve klinik skorlama bulgularının değerlendirilmesi

	Varis yok (n=31)	Varis var (n=108)	p değeri
CKİ	4 (2)	5 (4)	0.005
Yaş	53 (20)	57 (22)	0.632
Trombosit($\times 10^3/\mu\text{L}$)	113 (116)	91 (65)	0.007
AST(U/L)	38 (28)	38 (26)	0.712
ALT(U/L)	29 (24)	27 (24)	0.845
GGT(U/L)	55 (102)	54 (70)	0.552
T.bilirubin(mg/dL)	0.82 (1)	1.52 (1)	0.001
INR	1.10 (0)	1.24 (0)	0.006
Albumin(g/dL)	3.890 (1)	3.375 (1)	0.061
T.kolesterol(mg/dL)	165 (85)	146 (73)	0.200
Trigliserid(mg/dL)	111 (67)	86 (57)	0.040
Sodyum(mEq/L)	138 (3)	138 (5)	0.280
Kreatinin(mg/dL)	0.69 (0)	0.74 (0)	0.761
MELD_Na	11 (6)	13 (8)	0.029
MELD	8 (6)	11 (5)	0.003
Child-pugh	5 (2)	7 (4)	0.005
Dalak_boyut(mm)	130 (36)	163 (38)	0.000

Fibrozis-4	2.930 (4)	4.464 (4)	0.045
Lok indeks	0.712 (3)	1.998 (2)	0.006
APRI	0.704 (1)	0.930 (1)	0.059
PC/SD	923.077 (976)	549.360 (457)	0.001
King skoru	18.662 (41)	30.056 (41)	0.069
Fibro Q	5.966 (11)	10.591 (11)	0.008
Fibrozisindeks	9.217 (5)	7.504 (2)	0.005
API skor	7 (5)	7 (3)	0.077
LOXL-2(pg/ml)	4931.30 (9675)	3978.35 (6133)	0.146
ELF skoru	11.70 (2)	11.73 (1)	0.859
HA(ng/mL)	327.80 (660)	343.83 (486)	0.859
TIMP-1(ng/mL)	396.20 (273)	437.05 (303)	0.379
PIIINP(ng/mL)	16.15 (15)	17.08 (11)	0.887
BMI(kg/m ²)	25,68±5,33	28,68±6,45	0,031
HDL(mg/dL)	48,29±19,99	43,26±14,12	0,199
LDL(mg/dL)	106,35±37,89	99,50±41,54	0,411
Forns indeks	7,47±2,54	8,47±1,95	0,052
Erkek (n=69)	12	57	0.167
Kadın (n=70)	19	51	0.167
Diyabet (n=52)	10	42	0.501
KAH (n=14)	2	12	0.735
KBH (n=7)	1	6	1.000
Sigara (n=48)	10	38	0.763
Hepatik ensefalopati (n=22)	1	21	0.027(0.185)
Assit (n=81)	12	69	0.012(0.213)
TİPS_öyküsü (n=6)	1	5	1.000
MELD-Na sınıflaması			
MELD-Na _≥ 15 (n=48)	7	41	0.112
MELD-Na _≤ 9 (n=45)	14	31	0.201
MELD-Na ₁₀₋₁₉ (n=79)	15	64	0.201
MELD-Na _≥ 20 (n=15)	2	13	0.201

MELD skorlaması

MELD \leq 9 (n=59)	19	40	0.043(0.213)
MELD(10-19) (n=72)	10	62	0.043(0.213)
MELD \geq 20 (n=8)	2	6	0.043(0.213)

Child-pugh evrelemesi

Child-pugh_A (n=66)	22	44	0.010(0.259)
Child-pugh_B (n=57)	6	51	0.010(0.259)
Child-pugh_C (n=16)	3	13	0.010(0.259)

Siroz nedenleri

NASH (n=41)	6	35	0.762
Hepatit b (n=16)	4	12	0.762
Kriptojenik siroz (n=19)	5	14	0.762
Alkol ilişkili siroz (n=14)	4	10	0.762
Otoimmün hepatit (n=9)	4	5	0.762
Portal ven tromboz (n=8)	1	7	0.762
Budd-chiari (n=8)	1	7	0.762
Wilson ilişkili (n=5)	2	3	0.762
Primer bilyer siroz (n=3)	1	2	0.762
Hepatit c (n=3)	1	2	0.762
Konjenital kolestatik hepatit (n=3)	0	3	0.762
Hemakromatozis (n=2)	1	1	0.762
Kistik fibrozis (n=2)	0	2	0.762

(CKİ: Charlson komorbidite indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, T.bilirubin : Total bilirubin, T.kolesterol: Total kolesterol, APRI: AST/Trombosit, PC/SD: Dalak boyutu/ trombosit oranı, HA: Hyaluronik asit, TIMP-1: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1 PIINP: Prokollajen tip 3 amino terminal peptid , KAH:Koroner arter hastalığı, KBH:kronik böbrek hastalığı, TİPS:transjuguler intrahepatik portosistemik şant)

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan parametrelerin varis prediksyonunda değerlendirilebilmesi için “lojistik regresyon analizi” uygulandı (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Varis varlığının tespitinde kullanılacak parametrelerin lojistik regresyon analizinde değerlendirilmesi

Varis prediksyonu	Beta değeri	Odds oranı	%95 güven aralığı	p değeri
Charlson komorbidite indeksi	0.368	1.445	1.093-1.911	0.010
Ensefalopati varlığı	1.732	5.653	0.711-44.594	0.102
PC/SD	-0.001	0.999	0.999-1.000	0.003
Sabit değer	0.155	1.168		0.818

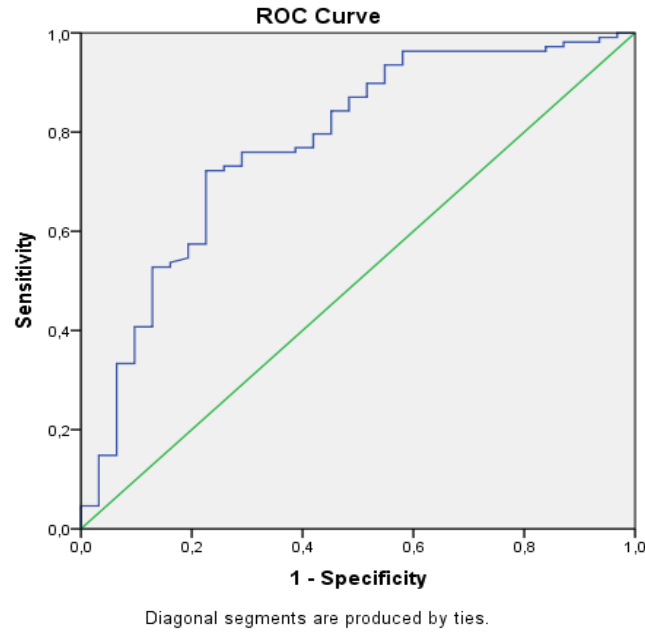
Yapılan lojistik regresyon analizinin neticesinde Charlson komorbidite indeksi, hepatic ensefalopati varlığı, trombosit sayısının dalak boyutuna oranı parametreleri dikkate alınarak varis prediksyonunda kullanılacak bir formülizasyon oluşturuldu (Formül 4.1). Buna göre:

Varis skoru: $1.55 + (3.68 \times \text{charlson komorbidite indeksi}) + 17.32 \times (\text{hepatik ensefalopati varlığı (1 puan), ensefalopati yokluğu (0 puan)}) - 0.01 \times (\text{trombosit sayısı (x10}^3/\mu\text{L)}) / \text{dalak boyutu (mm)}$ olarak elde edildi. (4,1)

Elde edilen “varis skoru” formülizasyonun ROC analiziyle değerlendirilmesinde eşik değer olarak 10.6127 alındığında AUC (eğri altındaki alan) 0.776 (0.678-0.874), sensitivitesi %75.9, spesifitesi %71, pozitif tahmin oranı %90.1, negatif tahmin oranı %45.8, tanısal doğruluk %74.82 (p<0.001) olarak tespit edildi (**Tablo 4.3**) (**Şekil 4.3**).

Tablo 4.3. Varis skorunun ROC analizi değerlendirmesi

AUC	Eşik değeri	%95 Güven aralığı	p değeri	Sensitivite	Spesifite
Varis skoru 0.776	10.6127	0.678-0.874	<0.001	%75.9	%71.0



Şekil 4.3. Varis skoru ROC analizi şekli

Çalışmaya katılan varisi olan hastalarda varis kanama öyküsü olan ve olmayanların demografik, etiyolojik, laboratuvar, fibrozis ve klinik skorlama bulguları incelendi (**Tablo 4.4**). Yapılan analizde PC/SD ($p=0.035$), fibrozis indeks ($p=0.020$) skorlamalarında, HDL ($p=0.022$) ve dalak boyutu ($p=0.009$) değerlerinde, assit varlığında ($p=0.010$) 2 grup arası anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 4.4. Varis kanama öyküsü bulunan ve bulunmayan varisi olan sirotik hastaların demografik, etiyolojik, laboratuvar, fibrozis ve klinik skorlama bulgularının değerlendirilmesi

	Varis kanama yok (n=75)	Varis kanama var (n=33)	p değeri (phi/cramer)
CKİ	5 (3)	5 (3)	.185
Yaş	59 (20)	54 (24)	.238
Trombosit($\times 10^3/\mu\text{L}$)	94 (60)	77 (65)	.105
AST(U/L)	38 (34)	38 (17)	.596
ALT(U/L)	27 (25)	25 (21)	.371
GGT(U/L)	56 (79)	53 (63)	.490
T.bilirubin(mg/dL)	1.50 (1.3)	1.62 (1.3)	.777

INR	1.22 (0.23)	1.25 (0.4)	.234
T.kolesterol(mg/dL)	140 (69)	149 (77)	.997
Trigliserid(mg/dL)	85 (56)	91 (64)	.560
LDL(mg/dL)	91 (48)	102 (70)	.790
Sodyum(mEq/L)	139 (5)	137 (4)	.228
Kreatinin(mg/dL)	.75 (0.43)	.69 (0.48)	.528
MELD-Na	13 (8)	12 (9)	.545
MELD	11 (5)	12 (6)	.374
Child-pugh	7 (4)	8 (3)	.400
Fibrozis-4	4.466 (3.52)	4.323 (3.62)	.520
Lok indeks	1.823 (2)	2.408 (3.96)	.097
APRI	.920 (1.54)	.986 (1.87)	.496
PC/SD	568.750 (494)	450.000 (380)	0.035
King_skoru	28.899 (50)	32.535 (20)	.560
Fibro-Q	10.069 (10.5)	11.508 (15)	.149
Fibrozis_indeks	7.883 (2.6)	6.994 (2)	0.020
API skor	7 (3)	8 (3)	.908
LOXL-2(pg/mL)	4335.70 (6512)	2520.00 (4532)	0.076
HA(ng/mL)	343.05 (546)	344.61 (430)	.870
TIMP-1(ng/mL)	434.20 (301.9)	443.80 (389)	.219
PIIINP(ng/mL)	17.32 (10.25)	15.41 (15)	.934
Albumin(g/dL)	3.39±0.77	3.35±0.67	0.765
HDL (mg/dL)	45.32±14.52	38.50±12.05	0.022
Dalak boyutu(mm)	158.09±26.17	177.61±37.38	0.009
Forns indeksi	8.41±1.90	8.59±2.07	0.673
ELF skoru	11.84±1.16	11.94±1.46	0.697
BMI	29.09±6.72	27.70±5.75	0.332
Erkek (n=57)	39	18	0.508
Kadın (n=51)	37	14	0.508
Diyabet (n=42)	28	14	0.617
KAH (n=12)	9	3	0.752
KBH (n=6)	5	1	0.665
Sigara (n=38)	28	10	0.520
Hepatik_ensefalopati (n=21)	14	7	0.795
Assit (n=69)	42	27	0.010(0.221)
TİPS öyküsü (n=5)	2	3	0.165
MELD-Na skorlaması			
MELD-Na≥15 (n=41)	28	13	0.839
MELD-Na<10 (n=31)	25	6	0.075
MELD-Na_(10-19) (n=64)	44	20	0.075

MELD-Na>19 (n=13)	6	7	0.075
MELD skorlaması			
MELD \leq 9 (n=40)	29	11	0.140
MELD_(10-19) (n=62)	44	18	0.140
MELD \geq 20 (n=6)	2	4	0.140
Child-pugh evrelemesi			
Child-pugh A (n=44)	32	12	0.733
Child-pugh B (n=51)	35	16	0.733
Child-pugh C (n=13)	8	5	0.733
Siroz nedenleri			
NASH (n=35)	25	10	0.878
Hepatit b (n=12)	7	5	0.878
Kriptojenik (n=14)	10	4	0.878
Alkol ilişkili (n=10)	7	3	0.878
Portal ven tromboz (n=7)	4	3	0.878
Budd-chiari (n=7)	4	3	0.878
Otoimmün hepatit (n=5)	5	0	0.878
Delta hepatit (n=5)	4	1	0.878
Wilson ilişkili (n=3)	2	1	0.878
Konjenital_kolestatik hepatit (n=3)	2	1	0.878
Kronik hepatit c (n=2)	2	0	0.878
Primer bilyer (n=2)	1	1	0.878
Kistik fibrozis (n=2)	1	1	0.878
Hemakromatozis (n=1)	1	0	0.878

(CKİ: Charlson komorbidite indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, T.bilirubin : Total bilirubin, T.kolesterol: Total kolesterol, APRI: AST/Trombosit, PC/SD: Dalak boyutu/ trombosit oranı, HA: Hyaluronik asit, TIMP-1: Matris metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1 PIINP: Prokollajen tip 3 amino terminal peptid, KAH:Koroner arter hastalığı, KBH:kronik böbrek hastalığı, TİPS:transjuguler intrahepatik portosistemik şant)

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan parametrelerin varis kanama prediksyonunda değerlendirilebilmesi için “lojistik regresyon analizi” uygulandı (**Tablo 4.5**). Varis kanama prediksyonu için parametre belirlerken $p<0.20$ olan değerler analize dahil edildi.

Tablo 4.5. Varis kanama açısından risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

Kanama risk faktörleri	Beta değeri	Odds oranı	%95_güven aralığı	p değeri
Assit varlığı	1.372	3.945	1.070-14.539	0.039
Yaş	-0.026	0.974	0.940-1.010	0.155
Dalak boyutu	0.015	1.015	0.997-1.032	0.097
Yüksek risk varis varlığı	1.803	6.065	2.165-16.994	0.001
Sabit değer	-3.861	0.021		0.043

Yapılan lojistik regresyon analizinin neticesinde assit varlığı, yaş, dalak boyutu (mm), yüksek risk varis varlığı parametreleri dikkate alınarak varis kanama prediksyonunda kullanılabilecek bir formülizasyon oluşturuldu (Formül 4.2). Buna göre:

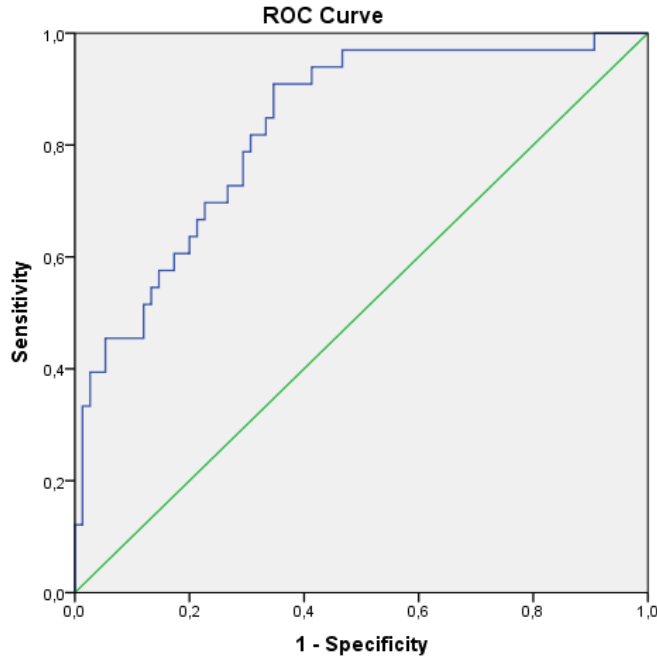
$$\text{Varis kanama skoru: } -38.61 + 13.72 \times (\text{assit varlığı (1 puan), yokluğu (0 puan)}) - 0.26 \times (\text{yaş}) + 0.15 \times (\text{dalak boyutu (mm)}) + 18.03 \times (\text{yüksek risk varis varlığı (1 puan), yokluğu (0 puan)}) \quad (4.2)$$

olarak formülize edildi.

Elde edilen “varis kanama skoru” formülizasyonun ROC analiziyle değerlendirilmesinde eşik değer olarak -9.85 alındığında AUC değeri 0.832 (0.750-0.913), sensitivitesi %81.8, spesifitesi %69.3, pozitif tahmin oranı %54, negatif tahmin oranı %89.65, tanısal doğruluk %73.14 ($p < 0.001$) olarak tespit edildi (**Tablo 4.6**) (**Şekil 4.4**).

Tablo 4.6. Varis kanama skorunun ROC analizi

	AUC	Eşik değer	%95 Güven aralığı	p değeri	Sensitivite	Spesifite
Varis kanama skor	0.832	-9.85	0.750-0.919	<0.001	%81.8	%69.3



Şekil 4.4. Varis kanama skoru ROC analizi

Yüksek risk varisi olan ve olmayan (varis olmayan ve düşük risk varis) sirotik hastaların demografik, etiyolojik, laboratuvar, fibrozis ve klinik skorlama bulguları incelendi (**Tablo 4.7**). Yapılan analizde trombosit sayısı, PC/SD, fibrozis indeks değerlerinde, HDL ($p=0.027$) ve dalak boyutu (mm) ($p<0.001$) değerlerinde, assit varlığında ($p <0.001$) 2 grup arası anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.7. Yüksek risk varisi olan ve olmayan (varis olmayan ve düşük risk varis) sirotik hastaların demografik, etiyolojik, laboratuvar, fibrozis ve klinik skorlama bulgularının değerlendirilmesi

	Düşük risk varis (n=90)	Yüksek risk varis (n=49)	p_değeri (phi/cramer)
CKİ	4 (3)	5 (2)	0.146
Yaş	58 (22)	55 (18)	0.675
Trombosit($\times 10^3/\mu\text{L}$)	99 (84)	90 (59)	0.049
AST(U/L)	38 (32)	38 (17)	0.808
ALT(U/L)	28 (26)	25 (17)	0.361

GGT(U/L)	55 (78)	53 (77)	0.617
T.bilirubin(mg/dL)	1,31 (1)	1,44 (1)	0.565
INR	1,24 (0.3)	1,20 (0.24)	0.754
T.kolesterol(mg/dL)	157 (86)	140 (61)	0.423
Trigliserid(mg/dL)	93 (59)	80 (78)	0.684
LDL(mg/dL)	102 (52)	90 (52)	0.414
Sodyum(mEq/L)	138 (4)	138 (5)	0.728
Kreatinin(mg/dL)	,74 (0.39)	,69 (0.42)	0.420
MELD-Na	12 (8)	12 (6)	0.617
MELD	10 (6)	11 (6)	0.787
Child-pugh	6 (3)	8 (2)	0.057
Dalak boyutu(mm)	150 (40)	170 (40)	<0.001
Fibrozis-4	3,881 (4)	4,646 (3)	0.065
Lok indeks	1,735 (2)	1,932 (2)	0.379
APRI	,810 (1)	,981 (1)	0.238
PC/SD	637,088 (666)	525,714 (422)	0.009
King skoru	28,679 (45)	32,037 (31)	0.594
Fibro-Q	9,041 (11)	10,976 (11)	0.105
Fibrozis_indeks	8,064 (4)	7,167 (3)	0.008
API skor	7 (4)	8 (2)	0.656
LOXL-2(pg/mL)	4829,95 (8225)	2877,30 (4012)	0.060
ELF skoru	11,88 (2)	11,63 (1)	0.963
HA(ng/mL)	346,81 (579)	324,79 (430)	0.778
TIMP1(ng/mL)	413,40 (273)	459,20 (300)	0.071
PIIINP(ng/mL)	16,06 (12)	18,18 (11)	0.250
BMI(kg/m ²)	27.66±6.71	28.78±5.51	0.354
HDL(mg/dL)	46.57±16.84	40.38±12.52	0.027
Forns indeks	8.04±2.27	8.61±1.79	0.139
Albumin(g/dL)	3.52±0.85	3.31±0.63	0.102
Erkek (n=69)	45	24	0.908
Kadın (n=70)	45	25	0.908
Diyabet (n=52)	30	22	0.178
KAH (n=14)	8	6	0.563
KBH (n=7)	5	2	1.000
Sigara (n=48)	32	16	0.731
Hepatik ensefalopati (n=22)	13	9	0.545
Assit (n=81)	42	39	<0.001(0.319)

TİPS_öyküsü (n=6)	2	4	0.185
MELD skorlaması			
MELD-Na \geq 15 (n=48)	32	16	0.731
MELD-Na<10 (n=45)	34	11	0.036 (0.219)
MELD-Na(10-19) (n=79)	44	35	0.036 (0.219)
MELD-Na>19 (n=15)	12	3	0.036 (0.219)
MELD skorlaması			
MELD \leq 9 (n=49)	40	19	0.599
MELD_(10-19) (n=72)	44	28	0.599
MELD \geq 20 (n=8)	6	2	0.599
Child-pugh evrelemesi			
Child-pugh_A (n=66)	47	19	0.307
Child-pugh_B (n=57)	34	23	0.307
Child-pugh_C (n=16)	9	7	0.307
Siroz nedenleri			
NASH (n=41)	24	17	0.955
Hepatit b (n=16)	10	6	0.955
Kriptojenik_siroz (n=19)	12	7	0.955
Alkol_ilişkili (n=14)	10	4	0.955
Otoimmün hepatit (n=9)	7	2	0.955
Portal_ven tromboz (n=8)	5	3	0.955
Budd-chiari (n=8)	5	3	0.955
Delta_hepatit (n=5)	4	1	0.955
Wilson_ilişkili (n=5)	5	1	0.955
Konjenital kolestatik hepatit (n=3)	1	2	0.955
Hepatit c (n=3)	2	1	0.955

Primer_bilyer siroz (n=3)	2	1	0.955
Kistik_fibrozis (n=2)	1	1	0.955
Hemakromatozis (n=2)	2	0	0.919

(CKİ: Charlson komorbidite indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, T.bilirubin : Total bilirubin, T.kolesterol: Total kolesterol, APRI: AST/Trombosit, PC/SD: Dalak boyutu/ trombosit oranı, HA: Hyaluronik asit, TIMP-1: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1 PIINP: Prokollajen tip 3 amino terminal peptid, KAH:Koroner arter hastalığı, KBH:kronik böbrek hastalığı, TİPS:transjuguler intrahepatik portosistemik şant)

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan parametrelerin yüksek risk varis prediksyonunda değerlendirilebilmesi için “lojistik regresyon analizi” uygulandı (**Tablo 4.8**).

Tablo 4.8. Yüksek risk varis açısından risk faktörlerinin lojistik regresyon analizinde değerlendirilmesi

Yüksek risk varis risk faktörleri	Beta değeri	Odds oranı	%95 güven aralığı	p değeri
Assit varlığı	1.512	4.536	1.991-10.335	<0.001
PC/SD	-0.001	0.999	0.998-1.000	0.025
Sabit değer	-0.966	0.380		0.023

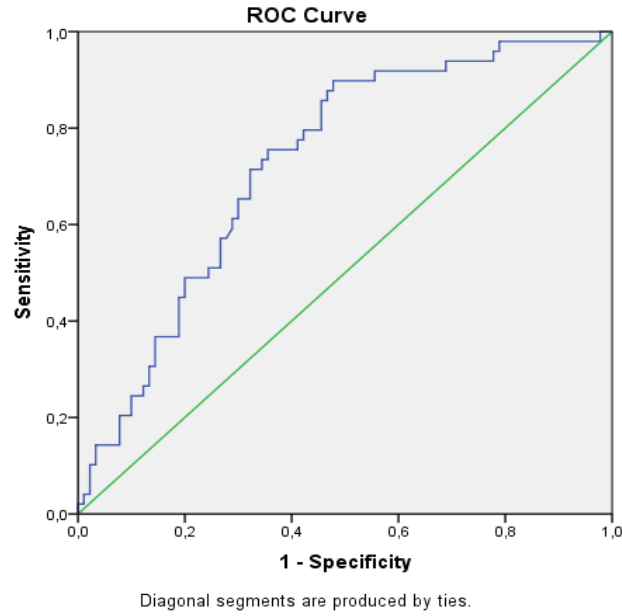
Yapılan lojistik regresyon analizinin neticesinde assit varlığı, PC/SD parametreleri dikkate alınarak yüksek risk varis prediksyonunda kullanılabilecek bir formülizasyon oluşturuldu (Formül 4.3). Buna göre:

Yüksek risk varis skoru: $-9.66 + 15.12 \times (\text{Asit varlığı (1 puan), yokluğu (0 puan)}) - 0.01 \times (\text{trombosit sayısı (x10}^3/\mu\text{L)}) / (\text{dalak boyutu (mm)})$ olarak (4,3) formülize edildi.

Elde edilen “yüksek risk varis skoru” formülizasyonunun ROC analiziyle değerlendirilmesinde AUC değeri 0.727 (0.642-0.812), eşik değeri olarak -7.9491 alındığında sensitivite %75.5, spesifite %64.4, pozitif tahmin oranı % 53.62, negatif tahmin oranı % 82.85, tanısal doğruluk %68.34 olarak saptandı (p<0.001) (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9. Yüksek risk varis skora ROC analizi

	AUC	Eşik değeri	%95 güven aralığı	p değeri	Sensitivite	Spesifite
Yüksek risk varis skoru	0.727	-7.9491	0.642-0.812	<0.001	%75.5	%64.4
Yüksek risk varis skoru	0.727	-13.6255	0.642-0.812	<0.001	%89.8	%52.2

**Şekil 4.5.** Yüksek risk varis skoru ROC analizi

Karaciğer hastalarında non-invaziv fibrozis belirteci olarak kullanılabilen fibrozis skorlamaları, MELD ve child-pugh skorlamalarının varis varlığının prediksyonunda kullanılabilmesi açısından ROC analizi yapıldı. Analiz neticesinde fibrozis-4, lok indeksi, fibro-q, MELD-Na, MELD, child-pugh, Charlson komorbidite indeksi (CKİ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (**Tablo 4.10**). En yüksek AUC değeri MELD skorlamasında (AUC 0.677), fibrozis indeks olarak ise Lok indeks (AUC 0.656) ve Fibro-Q (AUC 0.655) skorlamalarında tespit edildi.

Tablo 4.10. Fibrozis ve klinik skorlamalarının varis predikasyonu açısından ROC analizi değerlendirilmesi

	AUC	Eşik değeri	%95_güven aralığı	p değeri	Sensitivite	Spesifite
Fibrozis-4	0.619	2.74	0.495-0.742	0.045	%78.7	%48.4
Lok_indeks	0.656	0.804	0.517-0.795	0.017	%79.2	%56.0
Fibro-Q	0.655	6.32	0.520-0.790	0.017	%76.0	%56.0
MELD-Na	0.629	8.5	0.514-0.744	0.029	%82.4	%38.7
MELD	0.677	7.5	0.553-0.800	0.003	%89.8	%45.2
Child-pugh	0.662	5.5	0.547-0.777	0.006	%73.1	%58.1
CKİ	0.662	3.5	0.557-0.768	0.006	%75.0	%41.9
PC/SD	0.302		0.192-0.412	0.001		
Forns indeks	0.598		0.495-0.742	0.102		
APRI	0.601		0.476-0.726	0.093		
King skoru	0.600		0.470-0.730	0.095		
Fibrozis_indeks	0.331		0.220-0.441	0.005		
API skor	0.614		0.486-0.741	0.057		
ELF skoru	0.510		0.382-0.639	0.859		
Serum LOXL-2	0.414		0.297-0.532	0.146		

Çalışmamızda varis kanama predikasyonu açısından fibrozis ve klinik skorlarla ROC analizi yapıldı (**Tablo 4.11**). İstatiksel olarak anlamlı gelen skorlamaların AUC değerleri Lok indeksi 0.633 (0.523-0.743) (p=0.021), fibro-q 0.622 (0.516-0.727) (p=0.035) olarak izlendi. PC/SD, fibrozis indeks, serum LOXL-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı predikasyon elde edilse de AUC değerleri yeterli düzeyde sağlanamamıştır.

Tablo 4.11. Fibrozis ve klinik skorlamalarının varis kanama predikasyonu açısından ROC analizi değerlendirmesi

	AUC	Eşik değeri	%95_güven aralığı	p değeri	Sensitivite	Spesifite
Fibrozis-4	0.570		0.463-0.678	0.223		
Lok_indeks	0.633	1.829	0.523-0.743	0.021	%69.7	%54.7
Fibro-Q	0.622	7.479	0.516-0.727	0.035	%75.8	%40.6
MELD-Na	0.568		0.454-0.682	0.241		
MELD	0.569		0.459-0.679	0.233		
Child-pugh	0.590		0.479-0.700	0.120		
CKİ	0.479		0.371-0.587	0.718		
PC/SD	0.331		0.229-0.434	0.004		
Forns indeks	0.550		0.440-0.670	0.387		
APRI	0.570		0.469-0.671	0.228		
King skoru	0.560		0.458-0.662	0.296		
Fibrozis_indeks	0.323		0.221-0.425	0.002		
API skor	0.523		0.417-0.629	0.694		
ELF skoru	0.518		0.406-0.630	0.755		
Serum LOXL-2	0.381		0.273-0.488	0.039		

Yüksek riskli varis predikasyonu açısından fibrozis ve klinik skorlarla ROC analizi yapıldı (**Tablo 4.12**). PC/SD, fibrozis indeks istatistiksel olarak predikasyonu açısından anlamlı olsa da AUC değerlerinde yeterli düzey sağlanmadığı gözlemlendi. Analiz neticesinde istatistiksel olarak anlamlı, klinik pratikte kullanılabilir bir sonuç çalışmamızda elde edilemedi.

Tablo 4.12. Fibrozis ve klinik skorlamalarının yüksek risk varis prediksyonu açısından ROC analizi değerlendirmesi

	AUC	Eşik değeri	%95_güven aralığı	p değeri
Fibrozis-4	0.595		0.499-0.690	0.065
Lok_indeks	0.545		0.447-0.643	0.379
Fibro-Q	0.583		0.487-0.680	0.105
MELD-Na	0.526		0.428-0.623	0.618
MELD	0.514		0.417-0.611	0.788
Child-pugh	0.596		0.498-0.693	0.063
CKİ	0.573		0.476-0.670	0.153
PC/SD	0.366		0.271-0.461	0.009
Forns indeks	0.567		0.470-0.665	0.191
APRI	0.561		0.464-0.657	0.238
King skoru	0.527		0.430-0.625	0.594
Fibrozis_indeks	0.363		0.265-0.460	0.008
API skor	0.523		0.427-0.618	0.661
ELF skoru	0.502		0.404-0.601	0.963
Serum LOXL-2	0.403		0.305-0.501	0.060

Çalışmamıza katılan sirotik hastalarda çalışılan serum LOXL-2, ELF skoru, hyaluronik asit, TIMP-1, PIIINP düzeyleriyle hastaların laboratuvar bulguları ve prognostik skorlamalarla (MELD-Na, Child-pugh) ilişkisi açısından korelasyon analizi yapıldı (**Tablo 4.13**). Yapılan analizde LOXL-2 düzeyi total bilirubin ($r = -.181$, $p=0.033$), İNR ($r = -.247$, $p=0.003$), MELD-Na ($r = -.270$, $p=0.001$), child-pugh ($r = -.275$, $p=0.001$) evrelemeleriyle istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ilişki; albumin düzeyiyle ($r = .333$, $p < 0.001$) pozitif yönde ilişki saptandı.

Tablo 4.13. Hastaların serum LOXL-2, HA, TIMP-1, PIIINP, ELF skoru değerlerinin laboratuvar parametreleri, MELD-Na, child-pugh skorlamalarıyla korelasyon analizi

	AST		ALT		GGT	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
	değeri	değeri	değeri	değeri	değeri	değeri
LOXL-2		0.313		0.618		0.791
ELF skoru	0.429	<0.001	0.207	0.015	0.200	0.018
HA	0.462	<0.001	0.271	0.001		0.056
TIMP-1	0.188	0.027		0.241	0.214	0.011
PIINP	0.288	0.001		0.495	0.191	0.024

	T.bilirubin		İNR		Albumin	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
	değeri	değeri	değeri	değeri	değeri	değeri
LOXL-2	-0.181	0.033	-0.247	0.003	0.333	<0.001
ELF_skoru	0.313	<0.001	0.350	<0.001	-0.487	<0.001
HA	0.361	<0.001	0.317	<0.001	-0.403	<0.001
TIMP-1		0.185	0.282	0.001	-0.49	<0.001
PIINP	0.238	0.005	0.288	0.001	-0.438	<0.001

	Child-pugh		MELD skoru		MELD-Na sınıflama	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
	değeri	değeri	değeri	değeri	değeri	değeri
LOXL-2	-0.275	0.001	-0.204	0.016	-0.270	0.001
ELF skoru	0.417	<0.001	0.400	<0.001	0.382	<0.001
HA	0.395	<0.001	0.374	<0.001	0.342	<0.001
TIMP-1	0.409	<0.001	0.335	<0.001	0.354	<0.001
PIINP	0.296	<0.001	0.338	<0.001	0.315	<0.001

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, T.bilirubin : Total bilirubin, T.kolesterol: Total kolesterol, APRI: AST/Trombosit, PC/SD: Dalak boyutu/ trombosit oranı, HA: Hyaluronik asit, TIMP-1: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1 PIINP: Prokollajen tip 3 amino terminal peptid

ELF skoruyla AST (r .429, p <0.001), ALT (r .207, p 0.015), GGT (r .200, p 0.018), total bilirubin (r .313, p <0.001), İNR (r .350, p <0.001), MELD-Na (r .382, p <0.001), child-pugh (r .417, p <0.001) evreleriyle pozitif yönde; albumin (r -.487, p <0.001) ve trombosit (r -.179, p 0.035) düzeyiyle negatif yönde ilişki saptandı.

Çalışmamıza katılan sirotik hastaların, serum LOXL-2, hyaluronik asit, TIMP-1, PIIINP, ELF skoru değerlerinin MELD-Na, child-pugh evrelemeleriyle karşılaştırması yapıldı (**Tablo 4.14**). Yapılan analizde hastalarda çalışılan tüm parametrelerle MELD-Na ve child-pugh sınıflamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.005$). MELD-Na ve child-pugh evreleri yükseldikçe serum LOXL-2 düzeylerinin azaldığı; hyaluronik asit, TIMP-1, PIIINP, ELF skoru değerlerinin yükseldiği gözlemlendi. MELD-Na ve child-pugh sınıflamalarında gruplar arası farklılıkların tespitinde “bonferroni düzeltmesi” kullanıldı. Bu düzeltmede 3 kategorik değişken içermesi nedeniyle $p<0.0166$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Buna göre serum LOXL-2 düzeyi MELD-Na ≤ 9 ile ≥ 20 arasında, child-pugh A-C ve B-C arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.0166$). ELF skoruyla tüm MELD-Na ve child-pugh evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi.

Tablo 4.14. Hastaların serum LOXL-2, HA, TIMP-1, PIIINP, ELF skoru değerlerinin MELD-Na, child-pugh skorlamalarına göre özellikleri

	MELD-Na<14		MELD-Na ≥ 15		
	Median	IQR	Median	IQR	p değeri
LOXL_2	4931.30	7003.10	2574.70	5434.34	.038
HA	306.20	418.92	414.86	685.17	.015
TIMP1	357.70	206.40	589.25	376.15	<0.001
PIIINP	15.84	8.49	19.30	18.50	.023

	MELD-Na <14	MELD-Na ≥ 15	
	Mean	Mean	p değeri
ELFskoru	11.58 \pm 1.21	12.38 \pm 1.50	0.001

	MELD-Na ≤9		MELD-Na 10-19		MELD-Na ≥20					
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	p değeri	p1*	p2#	p3+
LOXL2	5350.60	6400.1	3819.10	6501.2	1448.40	3927.3	0.005	0.036	0.002	0.067
HA	184.55	282.4	350.57	488.24	877.13	814.5	<0.001	0.007	<0.001	0.01
PIINP	14.02	8.48	17.69	10.13	29.28	55.97	0.001	0.001	0.015	0.241

*P1 MELD-Na≤9 ile MELD-Na 10-19 ilişkisi

#P2 MELD-Na≤9 ile MELD-Na≥20 ilişkisi

+P3 MELD-Na 10-19 ile MELD-Na≥20 ilişkisi

	MELD-Na ≤9		MELD-Na 10-19		MELD-Na ≥20					
	Mean±SS	Mean±SS	Mean±SS	Mean±SS	Mean±SS	Mean±SS	p değeri	p1*	p2#	p3+
ELFskoru	11.20±1.21	11.98±1.16	11.98±1.16	11.98±1.16	13.17±1.74	13.17±1.74	<0.001	0.003	<0.001	0.003
TIMP-1	365.34±144.17	473.89±200.99	473.89±200.99	473.89±200.99	671.79±289.74	671.79±289.74	<0.001	0.011	<0.001	0.001

*P1 MELD-Na≤9 ile MELD-Na 10-19 ilişkisi

#P2 MELD-Na≤9 ile MELD-Na≥20 ilişkisi

+P3 MELD-Na 10-19 ile MELD-Na≥20 ilişkisi

	Child-pugh A		Child-pugh B		Child-pugh C					
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	p değeri	p1*	p2#	p3+
LOXL2	5005.20	6434.3	4107.30	6389.5	955.18	1490.2	<0.001	0.235	<0.001	0.002
HA	201.77	341.72	344.61	404.12	1044.42	556.89	<0.001	0.006	<0.001	<0.001
TIMP-1	340.40	187.1	522.90	320	629.25	347.15	<0.001	<0.001	<0.001	0.06
PIINP	14.60	8.53	18.26	9.54	30.68	37.53	0.002	0.014	0.002	0.072

*P1 Child-pugh A ile B ilişkisi

#P2 Child-pugh A ile C ilişkisi

+P3 Child-pugh B ile C ilişkisi

	Child-pugh A	Child-pugh B	Child-pugh C				
	Mean±ss	Mean±ss	Mean±ss	P değeri	p1*	p2#	p3+
ELF skoru	11.33±1.28	12.04±1.08	13.36±1.43	<0.001	0.005	<0.001	0.001

*P1 Child-pugh A ile B ilişkisi

#P2 Child-pugh A ile C ilişkisi

+P3 Child-pugh B ile C ilişkisi

Mean±ss: Ortalama değer± standart sapma

5. TARTIŞMA

Siroz hastalarında varis varlığı sık gelişen komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Sirotik hastaların izleminde yıllık yeni varis gelişimi hastaların %9’unda, varis boyutunda artış ise hastaların %10-12’sinde yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (148). Müdahale edilmeyen varislerin kanama sıklığı %20-76 arasında değişiklik göstermektedir (149, 150). Bu nedenlerle sirotik hastalarda varisi olmayanlara 2 yılda bir, küçük varisi olanlara 1-2 yılda bir, yüksek riskli varisi olanlarda yıllık endoskopi yapılması önerilmektedir (2). Varis kanaması nedenli band ligasyonu yapılanlarda ilk endoskopik kontrol 3-6 ay sonra, sonrasında 6-12 ayda bir önerilmektedir (151). Varis varlığının tespitinde endoskopi altın standart tanı yöntemidir; fakat endoskopi bu hasta grubunda her zaman kolay ulaşılabilir ya da uygulanabilir bir yöntem değildir ve düşük de olsa komplikasyon gelişebilme ihtimali vardır. Bu nedenlerle varis varlığının, varis kanamasının ve yüksek risk varis varlığının tahmini için çeşitli non-invaziv yöntemler ve klinik skorlamalar elde etmek çalışmamızda araştırılmıştır.

Çalışmamızda varis olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında siroz etiyojisininin (p 0.762), cinsiyetin (p 0.167), yaşın (p 0.632), eşlik eden komorbiditelerin (diyabet (p 0.501), koroner arter hastalığı (p 0.735), kronik böbrek hastalığı), sigara kullanımının (p 0.763) anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Charlson komorbidite indeksi (p 0.005), trombosit sayısı (p 0.007), total bilirubin (mg/dL) (p 0.001), INR düzeyi (p 0.006), trigliserid (mg/dL) (p 0.040), dalak boyutu (mm) (p <0.001) düzeyleri ise anlamlı farklılık göstermiştir. Ayrıca varisi olan hastaların total bilirubin, İNR, dalak boyutu değerlerinin daha yüksek; trombosit, albumin, total kolesterol, trigliserid düzeylerinin daha düşük; assit ve hepatik ensefalopati varlığının daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi. Mevcut değerlerdeki farklılık dekompanze sirotik hastaların kompanze sirozlara göre varis varlığının daha yaygın olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Kompanze kronik karaciğer hastalığı olanlarda varis prediksyonunda “Baveno 6 ve genişletilmiş Baveno 6 sınıflamaları” geliştirilmiştir (2, 116). Baveno 6 sınıflamasında trombosit sayısı ve MRG elastografide karaciğer sertliği kriter olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflama dikkate alınarak literatürde fibrozis parametrelerinin varis varlığını tahmin etmedeki etkinliğini gösteren çeşitli çalışmalar geliştirilmiştir.

PC/SD oranının varis varlığıyla ciddi ilişkili olduğu, varis prediksyonunda kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (19, 152, 153). 286 hepatit b ilişkili siroz hastasının dahil edildiği bir çalışmada dalak boyutu için eşik değer 162 mm alındığında AUC 0.83, sensitivite %86, spesifite %75 olarak izlenmiştir (154). 150 sirotik hastada PC/SD 1014 eşik değer olarak alındığında varis tahmininde AUC değeri 0.942 olarak saptanmıştır (155). Çalışmamızda PC/SD oranı varis varlığıyla ilişkili bulunmuş; fakat varis prediksyonu için AUC değeri 0.302 (0.192-0.412) ($p=0.001$) yeterli düzeyde saptanmamıştır. PC/SD oranının varis ve yüksek risk varis prediksyonu açısından lojistik regresyon analizinde odds oranının 0.999 (0.998-1.000) ($p=0.003$, $p=0.025$) olması nedeniyle çalışmamızda PC/SD oranı varis skoru ve yüksek risk varis skoru formülizasyonuna dahil edilmiştir.

Fib-4 skoru, non-invaziv fibrozis parametresi olarak gastro-özefageal varis ve varis kanaması prediksyonunda çeşitli çalışmalarda kullanılmış olup diğer fibrozis parametrelerine kıyasla ciddi oranda ilişkilendirilmiştir. Arnavutluk'ta 139 sirotik hastada yapılan bir çalışmada fib-4 skoru eşik değer olarak 3.23 alındığında AUC değeri 0.66, sensitivitesi %72, spesifitesi %58 olarak görülmüştür (156). 127 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada fib-4 skoru 2.78 eşik değer olarak alındığında varis tahmini için AUC 0.69, sensitivitesi %91, spesifitesi %39; yüksek riskli varis tahmini için AUC değeri 0.53, sensitivitesi %100, spesifitesi %28 olarak belirtip, fib-4 skoru 2.78 üzerinde olanlara endoskopi yapılmasını, alt değerlerin aralıklı izlemine önermiştir (157). Çalışmamızda fib-4 skorunda varis prediksyonu için eşik değer 2.74 alındığında AUC değeri 0.619, sensitivitesi %78.7, spesifitesi %48.4 ($p=0.045$) olarak elde edildi; fakat varis kanaması ve yüksek risk varis tahmini için istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

650 sirotik hastada APRI, fib-4, fibrozis indeks, king skoru değerlerinin varis ve yüksek riskli varis varlığının tahminindeki analizinde AUC değerlerinin varis varlığı için 0.596-0.662, yüksek risk varis için 0.601-0.664 aralığında olduğu gözlenmiş olup, çalışmamızla benzer sonuçlar göstermiştir (158). 510 siroz hastasında fibrozis parametreleriyle varis prediksyonu açısından yapılan bir başka çalışmada, varis prediksyonu için eşik değerleri Lok indeks için 1.5 ve forns indeks için 8.8 alındığında birleşimlerinin AUC değeri 0.80 olarak saptanmıştır (159). Çalışmamızda lok indeksinin varis prediksyonu için 0.804 eşik değer olarak alındığında AUC değeri

0.656, sensitivitesi %79.2, spesifitesi %56 ($p=0.017$), varis kanama açısından ise AUC değeri 0.633 ($p=0.021$) olarak gözlenmiş olup literatürdeki örneğinden daha düşük AUC oranı elde edilmiştir.

Literatürde yapılan araştırmada Fibro-Q skoru yüksek risk varis varlığının tahmininde kullanıldığında AUC değeri 0.77 olarak görülmüş, Fibro-Q skorunun varis kanama ve varis prediksyonunda kullanımıyla ilgili bir çalışma bulunamamıştır (160). Çalışmamızda Fibro-Q skoru 6.32 eşik değer alındığında varis prediksyonu açısından AUC 0.655, sensitivite %76, spesifite %56 ($p=0.017$), varis kanama açısından 7.479 eşik değerinde AUC 0.622, sensitivite %75.8, spesifite %40.6 ($p=0.035$) olarak saptandı; fakat yüksek risk varis varlığının tahmininde anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Çalışmamızda sirotik hastaların varis varlığı, varis kanama prediksyonu, yüksek risk varis varlığı açısından çeşitli laboratuvar parametreleri, fibrozis ve klinik skorlamalarla ilişkisi araştırılmış ve mevcut değerlerle formülizasyonlar oluşturularak varis skoru, varis kanama skoru, yüksek risk varis skoru gibi yeni skorlamalar oluşturulmuştur. Varis prediksyonu için oluşturulan varis skoru charlson komorbidite indeksi, hepatik ensefalopati varlığı/yokluğu, PC/SD değerlerinden elde edilmiştir. Bu formülizasyonla varis prediksyonu için eşik değer olarak 10.6127 alındığında AUC değeri 0.776, sensitivite %75.9, spesifite %71 olarak saptandı ($p<0.001$). Elde edilen varis skorlamasının, literatürdeki fibrozis skorlamaları ve diğer formülizasyonlar dikkate alındığında klinik pratikte endoskopi gereksinimini azaltmak amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir. Oluşturduğumuz skorlamada kullanılan charlson komorbidite indeksi, hepatik ensefalopati varlığı parametreleri varis tahmini açısından kullanımı daha önce gösterilmemiş olup, bu özelliğiyle literatürdeki ilk örneği oluşturmaktadır.

Çalışmamızda varis kanaması olanla olmayan hasta grubu arasında PC/SD, fibrozis indeks, dalak boyutu, HDL, asit varlığı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Anlamlı farklılık saptanıp varis kanaması geçiren grupta olanlarda PC/SD, HDL, fibrozis indeks değerlerinin daha düşük; dalak boyutunun daha yüksek olduğu gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da varis kanaması olan hasta grubunun trombosit sayısı, serum LOXL-2, hyaluronik asit değerlerinin

daha düşük; total bilirubin, İNR, BMİ, serum PIIINP, TIMP-1 değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Varis kanama skoru assit varlığı, yaş, dalak boyutu, yüksek risk varis varlığı değerlerinden elde edilmiştir. Varis kanama skorunun varis kanama için eşik değer olarak -11.01 alındığında AUC değeri 0.835, sensitivitesi %80.6, spesifitesi %71.4 olarak saptandı ($p < 0.001$). Sonuçlar dikkate alındığında varis kanama skorunun AUC değerinin yüksek olması, bu skorlamanın klinik pratikte kullanılabileceğini göstermektedir. Varis kanama skorunda kullanılan yaş, assit varlığı parametrelerinin varis prediksyonunda beraber kullanımına literatür taramasında daha önce saptanmamış olup, mevcut skorlama literatürdeki ilk örneği oluşturmaktadır.

Çalışmamızda yüksek risk varisi olan hastalarda trombosit sayısı, PC/SD, fibrozis indeks, HDL, dalak boyutu, assit varlığı, MELD-Na sınıflaması değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Anlamlı farklılık gelişip yüksek risk varisi olan grupta trombosit sayısı, PC/SD, HDL, fibrozis indeks değerlerinin daha düşük; dalak boyutunun daha yüksek olduğu gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan parametrelerde ise yüksek risk varisi olanların albumin, kolesterol, trigliserid, LDL, serum LOXL-2 değerlerinin daha düşük olduğu; serum TIMP-1, PIIINP, BMİ değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi.

Yüksek risk varis skoru assit varlığı, PC/SD parametrelerinden elde edildi. Bu skorlamada eşik değer olarak -7.9491 alındığında AUC değeri 0.727, sensitivitesi %75.5, spesifitesi %64.4 olarak saptandı ($p < 0.001$). Mevcut formülizasyonla yüksek risk varis prediksyonu açısından klinik pratikte kullanılabilecek istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. 104 sirotik hastanın retrospektif analizinde yüksek risk varis varlığının tahmini açısından elde edilen formülizasyonda hemoglobin düzeyi, PC/SD, portal ven çapı kullanılmıştır (161). 184 sirotik hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise trombositopeni, splenomegali ve assit varlığının geniş varislerin varlığıyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (162). Assit ve PC/SD parametrelerinin kombinasyonunu içeren yüksek risk varis varlığı açısından daha önce bir formülizasyon literatürde saptanmamış olup, bu özelliğiyle de literatürdeki ilk örneği oluşturmaktadır.

Çalışmamızda varis, varis kanaması, yüksek risk varis varlığı olan hasta gruplarıyla cinsiyet, diyabet, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, sigara kullanımı, TİPS öyküsü varlığı, siroz etiyojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu nedenlerle mevcut değişkenler klinik skorlamada kullanılmadı.

Literatürde MELD-Na, MELD, child-pugh evrelemesi, charlson komorbidite indeksiyle varis kanama sonrası mortalite tahminiyle ilişkili çalışmalar gözlenmiştir (163-165). 82 427 sirotik hastada yapılan bir çalışmada charlson komorbidite indeksiyle varis kanamasının ilişkili olduğu ifade edilmiş, “Pub Med” veritabanında yapılan araştırmada başka bir örneğe rastlanmamıştır (166). Çalışmamızda charlson komorbidite indeksinin varis varlığının tahminindeki odds oranı 1.445 (1.093-1.911) (p 0.010) olarak saptandı. Bu özelliği sayesinde charlson komorbidite indeksi varis skoru formülizasyonunda kullanılmıştır. MELD skorunun varis varlığının tahmininde eşik değer olarak 8 puanın alındığı bir çalışmada AUC değeri 0.68, sensitivite %80.1, spesifite %51.2 olarak izlenmiştir (167). Literatürde child-pugh evrelemesi B ve C olanlarda varis varlığının A olanlara göre daha yüksek sıklıkta görüldüğünü ifade eden çalışmalar bulunmaktadır (168). Çalışmamızda child-pugh A hastalarının %66.6’sında, B olanların %83.6, C olanların %81.25’inde varis varlığı olması literatürdeki örnekleriyle benzerlik göstermektedir (60). Çalışmamızda MELD-Na, MELD, charlson komorbidite indeksi, child-pugh evrelemelerinin varis varlığı açısından AUC değerleri sırasıyla 0.629 (0.514-0.744) (p 0.029), 0.677 (0.553-0.800) (p 0.003), 0.662 (0.557-0.768) (p 0.006), 0.662 (0.547-0.777) (p 0.006) olarak saptandı. Aynı parametreler varis kanama ve yüksek risk varis varlığının tahmini açısından incelendiğinde anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

Araştırmamız serum LOXL-2 düzeyiyle varis varlığı, varis kanaması, yüksek risk varis varlığıyla ilişkisinin araştırılmasıyla literatürdeki ilk örneği oluşturmaktadır. Literatürde ELF skoru, serum hyaluronik asit, TIMP-1, PIIINP düzeyleriyle varis ve yüksek risk varis varlığının tahmini açısından yapılmış çalışma bulunmakta olup klinik pratikte kullanılabilecek ilişkinin daha önce elde edilmediği gözlenmiştir (157).

Çalışmamızda yapılan analizler neticesinde, serum LOXL-2, ELF skoru, serum hyaluronik asit, TIMP-1, PIIINP düzeyleriyle varis varlığı, varis kanaması, yüksek risk varis varlığıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Serum LOXL-2

düzeyle total bilirubin, İNR, MELD-Na, child-pugh evrelemesi arasında negatif yönde ilişki; albumin düzeyi arasında pozitif yönde istatiksels olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda serum LOXL-2 düzeyinin ortanca (*interquartile range*) değerleri MELD-Na düzeyi <9 olanlarda 5350.6 (6400.1) pg/mL, 10-19 arasında 3819.10 (6501.2) pg/mL, >20 olanlarda 1448.40 (3927.27) pg/mL olarak saptandı (p 0.005). Child-pugh skorlamalarında ise serum LOXL-2 düzeyi ortanca değerleri A olanlarda 5005.20 (6434.3) pg/mL, B olanlarda 4107.30 (6389.5) pg/mL, C olanlarda 955.18 (1490.2) pg/mL olarak görülmüştür (p<0.001). Bu durum siroz hastalığının dekompanzasyon düzeyi arttıkça, hastaların serum LOXL-2 düzeyinde azalma olduğunu göstermektedir.

Serum LOXL-2 düzeyi, atriyal fibrilasyon, interstisyel akciğer hastalığı olan romatoid artrit, idiyopatik pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda çalışılmıştır. Serum LOXL-2 düzeyleri bu hasta gruplarında sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek tespit edilmiştir (126-128). Ayrıca serum LOXL-2 gebelik intrahepatik kolestazı olan hastalarda yapılan bir çalışmada sağlıklı gebelere göre daha yüksek düzeyde izlenmiştir (129). Siroz hastalarıyla ilgili serum LOXL-2 düzeyi çalışması literatür taramasında saptanmamış olup, çalışmamızın bu özelliğiyle gelecek çalışmalara yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

ELF skoruyla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda siroz tanısı için eşik değer olarak 9.8 ve 11.3 düzeylerinin alındığı ifade edilmektedir (144). Çalışmamızda sirotik hastaların ELF skoru ortalama±standart sapma değerleri MELD-Na<9 olanlarda 11.20±1.21, 10-19 arasında 11.98±1.15, >20 olanlarda 13.17±1.73 olarak saptandı (p <0.001). Child-pugh sınıflamasında ELF skoru ortalama±standart sapma değerleri A olanlarda 11.33±1.27, B olanlarda 12.04±1.07, C olanlarda 13.36±1.43 olarak tespit edilmiştir (p <0.001). Mevcut sonuçlar neticesinde hastaların MELD-Na ve child-pugh skorlamaları arttıkça ELF skorlarının yükseldiği görülmüştür. Bu durum ELF skorunun sirotik hastaların prognostik olarak değerlendirilmesinde kullanılabileceği şeklinde tarafımızca yorumlanmış olup; bu konuyla ilgili gelecek çalışmalara bizim araştırmamızın yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

ELF testinin bileşenleri olan serum hyaluronik asit, TİMP-1, PİINP düzeyleri çalışmamızda MELD-Na ve child-pugh skorlamalarıyla ilişkili saptanmış; fakat varis

varlığı, varis kanaması ve yüksek risk varis varlığıyla ilişkisi bulunamamıştır. Hyaluronik asit düzeyi ortanca (*interquartile range*) değerleri MELD-Na <9 olanlarda 184.55 (282.4) ng/mL, 10-19 arasında 350.57 (488.24) ng/mL, >20 olanlarda 877.13 (814.5) ng/mL ($p<0.001$); child-pugh A olanlarda 201.77 (341.72) ng/mL, B olanlarda 344.61 (404.12) ng/mL, C olanlarda 1044.42 (556.89) ng/mL ($p<0.001$) olarak saptanmıştır. TİMP-1 düzeylerinin ortalama±standart sapma değerleri MELD-Na<9 olanlarda 365.34±144.16 ng/mL, 10-19 arasında 473.89±200.99 ng/mL, >20 olanlarda 671.79±289.73 ng/mL; child-pugh evrelemesinde ortanca (*interquartile range*) değerleri A olanlarda 340.4 (187.1) ng/mL, B olanlarda 522.90 (320.0) ng/mL, C olanlarda 629.25 (347.15) ng/mL olarak görülmüştür ($p<0.001$). PIIINP düzeyleri ortanca (*interquartile range*) değerleri MELD-Na <9 olanlarda 14.02 (8.48) ng/mL, 10-19 arasında 17.69 (10.13) ng/mL, >20 olanlarda 29.28 (55.97) ng/mL ($p 0.001$); child-pugh evrelemesinde A olanlarda 14.60 (8.53) ng/mL, B olanlarda 18.26 (9.54) ng/mL, C olanlarda 30.68 (37.53) ng/mL olarak saptanmıştır ($p 0.002$). Sonuçlar dikkate alındığında non-invaziv fibrozis düzeyinin tespitinde kullanılan bu belirteçlerin aynı ELF skoru gibi sirotik hastaların prognostik değerlendirilmesinde kullanılabileceğini, gelecek çalışmalara yardımcı oabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sınırlayıcı tarafları, varisi olan ile olmayan hasta sayılarının eşit olmaması, endoskopi işleminin tek kişi tarafından yapılmaması, hastalarımızın siroz etiyojisi dağılımının ülkemizden farklı şekilde olmasıdır. Çalışmamıza 139 siroz hastası dahil edildi. Varisi olan 108 hasta, varisi olmayan 31 hasta çalışmada saptandı. Siroz açısından prospektif izlemde yüksek sayıda siroz hastası bulunmuştur; fakat varisi olan ve olmayan gruplar arasında sayı olarak eşitlik randomize olarak hastalar toplandığı için elde edilememiştir. Çalışmamıza katılan hastaların endoskopik değerlendirmesi endoskopi açısından deneyimli, uzman olan öğretim üyelerimizle gerçekleştirilmiştir. Bu durum bazı hastalarda endoskopik değerlendirme farklılıklarına yol açmış olabilir. Gastroenteroloji ünitemizdeki akademik ilgimiz nedeniyle çalışmamıza NASH ilişkili siroz hastaları beklenenden daha fazla dahil olmuştur. Bu nedenle çalışmamıza katılan hastaların siroz etiyojisi dağılımında NASH ilişkili siroz Türkiye’de beklenenden daha yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamızın güçlü yanları, çalışmamıza katılan sirotik hastaların pandemi sürecinde çok yakın takip edilmesi, hastalarla yakın iletişim halinde olunması, bu

sayede gerekli hallerde en kısa sürede müdahalede bulunulabilmesi, hastaların 1 yıllık izleminin gerçekleştirilebilmesidir. Çalışmamıza katılan hastalarımızın pandemi sürecinde olmamıza rağmen kontrollerine, takibine devam edilmiş, onlarla iletişim halinde olunmuş, 1 yıllık süreçte hastalar takip edilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sirotik hastaların klinik olarak ve non-invaziv fibrozis parametreleriyle varis varlığı, varis kanama, yüksek risk varlığının öngörmedeki etkinlikleri incelenmiştir. Araştırmamıza katılan hastaların %77.6'sında varis görülmesi, varisi olanların %30.5'inde varis kanama görülüp %11.1'inin son 1 yıl içinde varis kanaması gelişmesi sirotik hastaların takibinde varis ve varis kanama varlığının önemli ve yakın takip gerektiren bir komplikasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmamızda:

1. Child-pugh, MELD ve MELD-Na skorlamalarında artışla varis görülme sıklığının arttığı gözlemlendi; fakat varis kanama ve yüksek risk varis varlığıyla anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum, bu skorlamaların sadece mortalite ilişkili değil varis varlığı açısından da kullanılabileceğini göstermektedir.
2. Araştırmamıza katılan siroz hastalarının %37.4'ünde diyabet, %10'unda koroner arter hastalığı, %5'inde kronik böbrek hastalığı eşlik etmekte olup; hastalarda mevcut komorbiditelerin taranması bu yüksek birliktelik oranları nedeniyle tarafımızca önerilmektedir.
3. Siroz etiyojisi, eşlik eden komorbiditeler, sigara kullanımının varis varlığı, varis kanama, yüksek risk varis varlığıyla ilişkisiz olduğu gözlemlenmiştir.
4. Siroz hastalarında sık görülen komplikasyonlardan olan varis varlığını öngörmek amacıyla charlson komorbidite indeksi, hepatik ensefalopati varlığı, PC/SD (trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)/ dalak boyutu (mm)) parametrelerini içeren "Varis skoru" elde edildi. Bu formülizasyonda kullanılan parametrelerin birleşimi literatürde saptanmamış olması nedeniyle bu skora literatürdeki ilk örneğini oluşturmaktadır.
5. Varis skoruyla varis varlığını öngörmeye eşik değer olarak 10.6127 alındığında AUC değeri 0.776 (0.678-0.874), sensitivitesi %75.9, spesifitesi %71.0 olarak tespit edildi ($p < 0.001$). Bu skorlamanın varis varlığını öngörmeye endoskopi yapılma sıklığını azaltma amacıyla klinik pratikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

6. Varis kanama açısından çalışmamızda assit varlığı, dalak boyutu, PC/SD oranı, HDL düzeyi, fibrozis indeks ilişkili bulunmuştur.
7. Siroz hastalarında sık görülen komplikasyonlardan biri olan varis kanama varlığını öngörmeye araştırmamızda assit varlığı, yaş, dalak boyutu (mm), yüksek risk varis varlığı parametrelerini içeren “varis kanama skoru” elde edilmiştir.
8. Varis kanama skoruyla varis kanama varlığını öngörmeye -9.85 eşik değeri olarak alındığında AUC değeri 0.832 (0.750-0.919), sensitivitesi %81.8, spesifitesi %69.3 olarak saptandı ($p<0.001$). Mevcut skorlamanın varisi olan hastalarda varis kanamasını öngörmeye kullanılabileceği düşünülmektedir.
9. Çalışmamızda trombosit sayısı, dalak boyutu, fibrozis indeks, HDL düzeyiyle yüksek risk varis varlığı açısından anlamlı ilişki saptanmıştır.
10. Sirozik hastalarda varis kanaması açısından yüksek risk varis varlığını öngörmeye assit varlığı, PC/SD oranı parametrelerini içeren “yüksek risk varis skoru” elde edilmiştir.
11. Yüksek risk varis skorunda -7.9491 eşik değeri olarak alındığında AUC değeri 0.727 (0.642-0.812), sensitivitesi %75.5, spesifitesi %64.4 olarak saptandı ($p<0.001$). Mevcut skorlamanın klinik pratikte yüksek risk varis varlığının saptamada gelecek çalışmalara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.
12. Varis varlığını öngörmeye klinik skorlamalar olan MELD (AUC 0.677), Child-pugh (AUC 0.662), charlson komorbidite indeksleriyle (AUC 0.662) anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu durum bu parametrelerin sirotik hastalarda sadece mortalite açısından değil; aynı zamanda varis varlığını öngörmeye de kullanılabileceğini göstermiştir.
13. Non-invaziv fibrozis parametreleri olan Lok indeks (AUC 0.656; 0.633) ve Fibro-Q (AUC 0.655; 0.622) skorlarının varis ve varis kanama varlığını öngörmeye klinik pratikte kullanılabileceği gözlenmiştir.
14. Çalışmamızda yüksek risk varis varlığını öngörmeye tek başına kullanılabilecek anlamlı bir parametre saptanamamıştır.
15. Çalışmamızda serum LOXL-2 düzeyiyle siroz hastalarının takibinde kullanılan parametreler olan total bilirubin ($r = -0.181$, $p=0.033$), İNR ($r = -0.247$, $p=0.003$), MELD-Na ($r = -0.270$, $p=0.001$), child-pugh ($r = -0.275$, $p=0.001$) evrelemeleriyle

istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon; albumin düzeyiyle (r .333, $p < 0.001$) pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu özelliğiyle çalışmamız literatürdeki ilk örneğini oluşturmaktadır.

16. Sonuçlar neticesinde serum LOXL-2 düzeyiyle siroz hastalarının prognozu hakkında bilgi sahibi olabileceği, klinik pratikte sirotik hastaların takibinde kullanılabilecek bir parametre olabileceği ve bu özelliğiyle gelecek çalışmalara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

17. Çalışmamızda ELF skoruyla siroz hastalarının takibinde kullanılan AST (r .429, $p < 0.001$), ALT (r .207, $p = 0.015$), GGT (r .200, $p = 0.018$), total bilirubin (r .313, $p < 0.001$), İNR (r .350, $p < 0.001$), MELD-Na (r .382, $p < 0.001$), child-pugh (r .417, $p < 0.001$) evreleriyle pozitif yönde korelasyon; albumin (r -.487, $p < 0.001$) ve trombosit (r -.179, $p = 0.035$) düzeyiyle negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Daha önce fibrozis ve siroz ayırımında kullanılan ELF skorunun klinik pratikte sirotik hastaların takibinde kullanılabilecek bir parametre olabileceği ve bu özelliğiyle gelecek çalışmalara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada; klinik pratikte kullanılabilecek skorlamalar elde edilmiş, serum LOXL-2 ve ELF skorunun sirotik hastalarda prognostik serum belirteci olarak kullanılabileceği; çalışmamızda elde edilen varis, varis kanama, yüksek risk varis skorlamalarının klinik pratikte kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Elde edilen bu sonuçların gelecek çalışmalara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz. Serum LOXL-2 düzeyi, ELF skoru değerleriyle siroz hastalarında yapılacak çalışmalara yol gösterici olabileceği; klinik skorlamaların (MELD, MELD-Na, child-pugh, charlson komorbidite indeksi), non-invaziv fibrozis parametrelerinin varis ve varis kanama açısından değerlendirmede daha fazla çalışmalar yapılarak geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1620-30.
2. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
3. de Franchis R, Krag A. Ruling out esophageal varices in NAFLD cirrhosis: Can we do without endoscopy? *J Hepatol*. 2018;69(4):769-71.
4. Mahmood K, Haider I, Adil SO, Ubaid M, Talib A. Non-invasive assessment of large esophageal varices with liver cirrhosis ; a study conducted in Pakistan. *J Med Invest*. 2019;66(3.4):248-51.
5. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(1):102-11 e1.
6. Kothari HG, Gupta SJ, Gaikwad NR, Sankalecha TH, Samarth AR. Role of non-invasive markers in prediction of esophageal varices and variceal bleeding in patients of alcoholic liver cirrhosis from central India. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(12):1036-43.
7. Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(7):629-50.
8. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
9. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
10. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl 1):34-43.
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, 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;380(9859):2095-128.
12. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608.
13. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(8):690-6.
14. Jang WY, Chung WJ, Jang BK, Hwang JS, Lee HJ, Hwang MJ, et al. Changes in Characteristics of Patients with Liver Cirrhosis Visiting a Tertiary Hospital over 15 Years: a Retrospective Multi-Center Study in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(29):e233.
15. Barritt ASt, Jiang Y, Schmidt M, Hayashi PH, Bataller R. Charges for Alcoholic Cirrhosis Exceed All Other Etiologies of Cirrhosis Combined: A National and State Inpatient Survey Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6):1460-9.
16. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Liver. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
17. Babbs C, Haboubi NY, Mellor JM, Smith A, Rowan BP, Warnes TW. Endothelial cell transformation in primary biliary cirrhosis: a morphological and biochemical study. *Hepatology*. 1990;11(5):723-9.

18. Marvie P, Lisbonne M, L'Helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J Cell Mol Med*. 2010;14(6B):1726-39.
19. Abu El Makarem MA, Shatat ME, Shaker Y, Abdel Aleem AA, El Sherif AM, Moaty MA, et al. Platelet count/bipolar spleen diameter ratio for the prediction of esophageal varices: The special Egyptian situation: Noninvasive prediction of esophageal varices. *Hepat Mon*. 2011;11(4):278-84.
20. Wang HW, Peng CY, Lai HC, Su WP, Lin CH, Chuang PH, et al. New noninvasive index for predicting liver fibrosis in Asian patients with chronic viral hepatitis. *Sci Rep*. 2017;7(1):3259.
21. 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(25):1828-35.
22. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(46):7413-20.
23. Friedman SL, Arthur MJ. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J Clin Invest*. 1989;84(6):1780-5.
24. Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis. *Liver Int*. 2006;26(1):8-22.
25. Connolly MK, Bedrosian AS, Mallen-St Clair J, Mitchell AP, Ibrahim J, Stroud A, et al. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF-alpha. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3213-25.
26. Maher JJ. Interactions between hepatic stellate cells and the immune system. *Semin Liver Dis*. 2001;21(3):417-26.
27. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):209-18.
28. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 1:S38-53.
29. Bosch J, Abraldes JG, Fernandez M, Garcia-Pagan JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(3):558-67.
30. Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, Op den Winkel M, Hartl J, Roggel F, et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *J Hepatol*. 2007;47(2):228-38.
31. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):458-61.
32. Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut*. 2008;57(9):1300-14.
33. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S121-31.
34. Olave MC, Gurung A, Mistry PK, Kakar S, Yeh M, Xu M, et al. Etiology of cirrhosis in the young. *Hum Pathol*. 2020;96:96-103.
35. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529-38.
36. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.

37. West J, Card TR, Aithal GP, Fleming KM. Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):983-90.
38. Smith A, Baumgartner K, Bostis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):759-70.
39. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 2012;307(8):832-42.
40. Simonovsky V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol*. 1999;72(853):29-34.
41. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*. 1989;172(2):389-92.
42. Sanford NL, Walsh P, Matis C, Baddeley H, Powell LW. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology*. 1985;89(1):186-91.
43. Zwiebel WJ. Sonographic diagnosis of hepatic vascular disorders. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995;16(1):34-48.
44. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1214-20.
45. Awaya H, Mitchell DG, Kamishima T, Holland G, Ito K, Matsumoto T. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio. *Radiology*. 2002;224(3):769-74.
46. Wang QB, Zhu H, Liu HL, Zhang B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology*. 2012;56(1):239-47.
47. Zhang YN, Fowler KJ, Ozturk A, Potu CK, Louie AL, Montes V, et al. Liver fibrosis imaging: A clinical review of ultrasound and magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(1):25-42.
48. Kovac JD, Weber MA. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: an Update on MR Imaging Findings with Recent Developments. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(4):517-24.
49. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Rijcken TH, Stark DD. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology*. 1999;212(1):227-34.
50. Bansal V, Gupta P, Sinha S, Dhaka N, Kalra N, Vijayvergiya R, et al. Budd-Chiari syndrome: imaging review. *Br J Radiol*. 2018;91(1092):20180441.
51. Torres WE, Whitmire LF, Gedgudas-McClees K, Bernardino ME. Computed tomography of hepatic morphologic changes in cirrhosis of the liver. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10(1):47-50.
52. Deng H, Qi X, Guo X. Computed tomography for the diagnosis of varices in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Postgrad Med*. 2017;129(3):318-28.
53. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
54. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-5.
55. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
56. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):877-83.

57. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Patient-administered nitrous oxide/oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1553-7.
58. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2(2):165-73.
59. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51(5):1675-82.
60. Sanyal AJ, Fontana RJ, Di Bisceglie AM, Everhart JE, Doherty MC, Everson GT, et al. The prevalence and risk factors associated with esophageal varices in subjects with hepatitis C and advanced fibrosis. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(6):855-64.
61. Coelho-Prabhu N, Kamath PS. Current staging and diagnosis of gastroesophageal varices. *Clin Liver Dis*. 2010;14(2):195-208.
62. Idezuki Y. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (1991). Japanese Society for Portal Hypertension. *World J Surg*. 1995;19(3):420-2; discussion 3.
63. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M, Fleig W, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol*. 1992;15(1-2):256-61.
64. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992;16(6):1343-9.
65. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38(3):599-612.
66. Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2004;40(1):65-72.
67. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
68. Avgerinos A, Armonis A, Manolakopoulos S, Poulianos G, Rekoumis G, Sgourou A, et al. Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long-term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding. A prospective randomized study. *J Hepatol*. 1997;26(5):1034-41.
69. Slosberg EA, Keeffe EB. Sclerotherapy versus banding in the treatment of variceal bleeding. *Clin Liver Dis*. 1997;1(1):77-84, xi.
70. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258-66.
71. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992;117(3):215-20.
72. Runyon BA, Committee APG. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087-107.
73. Bhuvu M, Ganger D, Jensen D. Spontaneous bacterial peritonitis: an update on evaluation, management, and prevention. *Am J Med*. 1994;97(2):169-75.
74. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21(1):257-75.

75. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*. 2016;63(4):1299-309.
76. Facciorusso A, Antonino M, Orsitto E, Sacco R. Primary and secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: current state of the art. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(8):751-9.
77. Schwabl P, Bucsics T, Soucek K, Mandorfer M, Bota S, Blacky A, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int*. 2015;35(9):2121-8.
78. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61(3):642-59.
79. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21.
80. Ninan J, Feldman L. Ammonia Levels and Hepatic Encephalopathy in Patients with Known Chronic Liver Disease. *J Hosp Med*. 2017;12(8):659-61.
81. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med*. 2003;114(3):188-93.
82. 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, 91 e1.
83. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. 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.
84. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1071-81.
85. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-77.
86. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol*. 2019;39(1):17-30.
87. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531-7.
88. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):941-8.
89. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(9):CD005162.
90. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):94-102.
91. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(54):1753-5.

92. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB, Committee ERSTFP-HVDS. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
93. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2378-87.
94. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-52.
95. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014;59(4):1627-37.
96. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5728-41.
97. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1096-102.
98. Banini BA, Alwatari Y, Stovall M, Ogden N, Gershman E, Shah RD, et al. Multidisciplinary Management of Hepatic Hydrothorax in 2020: An Evidence-Based Review and Guidance. *Hepatology*. 2020;72(5):1851-63.
99. Lv Y, Han G, Fan D. Hepatic Hydrothorax. *Ann Hepatol*. 2018;17(1):33-46.
100. Chaaban T, Kanj N, Bou Akl I. Hepatic Hydrothorax: An Updated Review on a Challenging Disease. *Lung*. 2019;197(4):399-405.
101. Yoon KT, Liu H, Lee SS. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(9):45.
102. Moller S, Danielsen KV, Wiese S, Hove JD, Bendtsen F. An update on cirrhotic cardiomyopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(5):497-505.
103. Garcia-Pagan JC, Valla DC. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol*. 2009;51(4):632-4.
104. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1582-99 e1.
105. Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(22):6769-84.
106. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43.
107. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
108. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
109. Sacleux SC, Samuel D. A Critical Review of MELD as a Reliable Tool for Transplant Prioritization. *Semin Liver Dis*. 2019;39(4):403-13.
110. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(1):32-9.
111. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.

112. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
113. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-82.
114. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sorensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology.* 2008;48(1):214-20.
115. Perazzo H, Fernandes FF, Castro Filho EC, Perez RM. Points to be considered when using transient elastography for diagnosis of portal hypertension according to the Baveno's VI consensus. *J Hepatol.* 2015;63(4):1048-9.
116. Augustin S, Pons M, Genesca J. Validating the Baveno VI recommendations for screening varices. *J Hepatol.* 2017;66(2):459-60.
117. Marot A, Trepo E, Doerig C, Schoepfer A, Moreno C, Deltenre P. Liver stiffness and platelet count for identifying patients with compensated liver disease at low risk of variceal bleeding. *Liver Int.* 2017;37(5):707-16.
118. Wong GL, Espinosa WZ, Wong VW. Personalized management of cirrhosis by non-invasive tests of liver fibrosis. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(3):200-11.
119. Lydatakis H, Hager IP, Kostadelou E, Mpousmpoulas S, Pappas S, Diamantis I. Non-invasive markers to predict the liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2006;26(7):864-71.
120. Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta.* 2007;381(2):107-13.
121. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18131-50.
122. Trackman PC. Lysyl Oxidase Isoforms and Potential Therapeutic Opportunities for Fibrosis and Cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(8):935-45.
123. Chen W, Yang A, Jia J, Popov YV, Schuppan D, You H. Lysyl Oxidase (LOX) Family Members: Rationale and Their Potential as Therapeutic Targets for Liver Fibrosis. *Hepatology.* 2020;72(2):729-41.
124. Murawaki Y, Kusakabe Y, Hirayama C. Serum lysyl oxidase activity in chronic liver disease in comparison with serum levels of prolyl hydroxylase and laminin. *Hepatology.* 1991;14(6):1167-73.
125. Choi J, Chung T, Rhee H, Kim YJ, Jeon Y, Yoo JE, et al. Increased Expression of the Matrix-Modifying Enzyme Lysyl Oxidase-Like 2 in Aggressive Hepatocellular Carcinoma with Poor Prognosis. *Gut Liver.* 2019;13(1):83-92.
126. Zhao Y, Tang K, Tianbao X, Wang J, Yang J, Li D. Increased serum lysyl oxidase-like 2 levels correlate with the degree of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Biosci Rep.* 2017;37(6).
127. Fu Q, Bai Y, Liu Y, Zhou J, Zheng Y. The serum level and significance of lysyl oxidase-like 2 in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2018;37(1):193-8.
128. Chien JW, Richards TJ, Gibson KF, Zhang Y, Lindell KO, Shao L, et al. Serum lysyl oxidase-like 2 levels and idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1430-8.
129. Turhan U, Sahin B, Dag I. Lysyl oxidase like protein-2 (LOXL-2); a novel marker for prediction of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(14):2363-8.

130. Ikenaga N, Peng ZW, Vaid KA, Liu SB, Yoshida S, Sverdlow DY, et al. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal. *Gut*. 2017;66(9):1697-708.
131. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):372.
132. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265-9.
133. Hassan EM, Omran DA, El Beshlawey ML, Abdo M, El Askary A. Can transient elastography, Fib-4, Forns Index, and Lok Score predict esophageal varices in HCV-related cirrhotic patients? *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(2):58-65.
134. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, et al. APRI, the FIB-4 score, and Forns index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(9):1076-81.
135. Zhou H, Long J, Hu H, Tian CY, Lin SD. Liver stiffness and serum markers for excluding high-risk varices in patients who do not meet Baveno VI criteria. *World J Gastroenterol*. 2019;25(35):5323-33.
136. Forsgren MF, Nasr P, Karlsson M, Dahlstrom N, Noren B, Ignatova S, et al. Biomarkers of liver fibrosis: prospective comparison of multimodal magnetic resonance, serum algorithms and transient elastography. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(7):848-59.
137. Hsieh YY, Tung SY, Lee IL, Lee K, Shen CH, Wei KL, et al. FibroQ: an easy and useful noninvasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Chang Gung Med J*. 2009;32(6):614-22.
138. Staufer K, Halilbasic E, Spindelboeck W, Eilenberg M, Prager G, Stadlbauer V, et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8):1113-23.
139. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Cross R, Manos MM, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):23-31.
140. Jabor A, Kubicek Z, Frankova S, Senkerikova R, Franekova J. Enhanced liver fibrosis (ELF) score: Reference ranges, biological variation in healthy subjects, and analytical considerations. *Clin Chim Acta*. 2018;483:291-5.
141. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704-13.
142. Xie Q, Zhou X, Huang P, Wei J, Wang W, Zheng S. The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e92772.
143. Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1245-51.
144. Lichtiginghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol*. 2013;59(2):236-42.
145. Day J, Patel P, Parkes J, Rosenberg W. Derivation and Performance of Standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test Thresholds for the Detection and Prognosis of Liver Fibrosis. *J Appl Lab Med*. 2019;3(5):815-26.

146. Zaghoul SG, Wahab EA, Seleem WM, Hanafy AS, Gomaa AF, Lakouz K, et al. Impact of non-selective beta blockers on portal hypertension and hepatic elasticity in hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Drug Discov Ther.* 2019;13(2):108-13.
147. Berzigotti A, Zappoli P, Magalotti D, Tiani C, Rossi V, Zoli M. Spleen enlargement on follow-up evaluation: a noninvasive predictor of complications of portal hypertension in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(10):1129-34.
148. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003;38(3):266-72.
149. Triger DR, Smart HL, Hosking SW, Johnson AG. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices: long-term results of a single-center trial. *Hepatology.* 1991;13(1):117-23.
150. Paquet KJ, Kalk JF, Klein CP, Gad HA. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in high-risk cirrhotic patients selected by endoscopic and hemodynamic criteria: a randomized, single-center controlled trial. *Endoscopy.* 1994;26(9):734-40.
151. Garcia-Tsao G, Abraldes 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.
152. Giannini EG, Botta F, Borro P, Dulbecco P, Testa E, Mansi C, et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis.* 2005;37(10):779-85.
153. Agha A, Anwar E, Bashir K, Savarino V, Giannini EG. External validation of the platelet count/spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2009;54(3):654-60.
154. Zhang CX, Xu JM, Li JB, Kong DR, Wang L, Xu XY, et al. Predict esophageal varices via routine trans-abdominal ultrasound: A design of classification analysis model. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(1):194-9.
155. Baig WW, Nagaraja MV, Varma M, Prabhu R. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: Is it feasible? *Can J Gastroenterol.* 2008;22(10):825-8.
156. Kraja B, Mone I, Akshija I, Kocollari A, Prifti S, Burazeri G. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol.* 2017;23(26):4806-14.
157. Ishida K, Namisaki T, Murata K, Fujimoto Y, Takeda S, Enomoto M, et al. Accuracy of Fibrosis-4 Index in Identification of Patients with Cirrhosis Who Could Potentially Avoid Variceal Screening Endoscopy. *J Clin Med.* 2020;9(11).
158. Deng H, Qi X, Peng Y, Li J, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and King Scores for Diagnosis of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Retrospective Study. *Med Sci Monit.* 2015;21:3961-77.
159. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol.* 2010;53(4):630-8.
160. Farid K, Omran MM, Farag RE, Arafa MM, Emran TM. Development and evaluation of a novel score for prediction of large oesophageal varices in patients with hepatitis c virus-induced liver cirrhosis. *Br J Biomed Sci.* 2017;74(3):138-43.
161. Wang L, Hu J, Dong S, Jian YC, Hu L, Yang G, et al. Noninvasive prediction of large esophageal varices in liver cirrhosis patients. *Clin Invest Med.* 2014;37(1):E38-46.

162. Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2003;35(7):473-8.
163. Tantai XX, Liu N, Yang LB, Wei ZC, Xiao CL, Song YH, et al. Prognostic value of risk scoring systems for cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2019;25(45):6668-80.
164. Wang F, Cui S, Wang F, Li F, Tang F, Zhang X, et al. Different scoring systems to predict 6-week mortality in cirrhosis patients with acute variceal bleeding: a retrospective analysis of 202 patients. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(7):885-90.
165. Khalifa A, Rockey DC. Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients With Cirrhosis-Etiology and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2020;359(4):206-11.
166. Yeo YH, Hwang J, Jeong D, Dang N, Kam LY, Henry L, et al. Surveillance of patients with cirrhosis remains suboptimal in the United States. *J Hepatol.* 2021.
167. Tafarel JR, Tolentino LH, Correa LM, Bonilha DR, Piauilino P, Martins FP, et al. Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by noninvasive markers. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(9):754-8.
168. Perera K, Kodisinghe SK, Ediriweera DS, Moratuwagama D, Williams S, Pathmeswaran A, et al. Percentage of small platelets on peripheral blood smear and Child-Turcotte-Pugh class can predict the presence of oesophageal varices in newly diagnosed patients with cirrhosis: development of a prediction model for resource limited settings. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):134.