



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİROTİK HASTALARDA KARDİYAK VE SOLUNUMSAL DURUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burcu GÜRBÜZ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2023



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİROTİK HASTALARDA KARDİYAK VE SOLUNUMSAL DURUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burcu GÜRBÜZ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanları
Doç. Dr. Onur KESKİN

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimim boyunca ve tez sürecimde bilgisi, tecrübesi ve samimiyetiyle her zaman yol göstericim ve rol modelim olan, her koşulda ve her fikirle kapısını çalabildiğim kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Onur Keskin'e,

Tez sürecimin başından itibaren sonsuz desteği ile zorlandığım her anı çözüme kavuşturan, bu çalışmaya ve bana ayırdığı vakit ve enerji için ayrıca minnettar olduğum değerli hocam Doç. Dr. Uğur Nadir Karakulak'a,

Bu çalışmanın fikir aşamasından bugüne, her anında desteğini hissettiren, akademik hayatta birlikte çalışmaktan ve arkadaş oluştuktan her zaman büyük mutluluk duyduğum sevgili meslektaşım Dr. Aytekin İdikut'a,

Engin bilgisinin yanı sıra yaratıcı fikirleri ile çalışmamızı zenginleştiren değerli hocam Prof. Dr. Ebru Damadoğlu'na,

Çalışmanın yürütülmesinde katkısını ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ergün Barış Kaya'ya,

Bu çalışmanın yürütülmesinde çokça emeği bulunan Gastroenteroloji Bilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Laboratuvarı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Bir üyesi olmaktan her zaman büyük gurur duyduğum Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ailesine saygılarımı sunarım.

Yalnızca tez sürecinde değil hayatımın her anında varlığıyla bana güç veren, hayatımı güzelleştiren canım eşim Dr. Süleyman Çağın Gürbüz'e, attığım her adımda yanımda olan, üzerimdeki emekleri için minnettar olduğum biricik aileme teşekkür ederim.

Burcu GÜRBÜZ

Ankara, 2023

ÖZET

Gürbüz B. Sirotik Hastalarda Kardiyak ve Solunumsal Durumun Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2023. Karaciğer sirozu, komplikasyonları göz önünde bulundurulduğunda multisistemik bir hastalıktır. Bu sistemler arasında kardiyopulmoner sistem de yer alır. Hastaların solunumsal semptomları, pulmoner ve kardiyak komplikasyonlarını detaylıca incelemek prognoz tayininde ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olabilir. Bu çalışmada sirotik hastaların solunumsal semptomlarını, kardiyak durumlarını belirlemek ve efor kapasitesi ile ilişkisini değerlendirerek siroz prognozunu belirlemedeki etkisini incelemek amaçlanmıştır. Bu çalışmaya, siroz tanısı ile takip edilen 75 hasta dahil edilmiş, solunumsal semptomlarına yönelik olarak spirometre, 6 dakika yürüme testi, elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi uygulanmıştır. Çalışmanın yürütüldüğü 9 ay içerisinde hastaların hastane yatışları, dekompanse ve eksitus durumu kaydedilmiştir. Buna göre dekompanse hastalarda kompanse hastalara oranla dispne ($p<0.001$), efor dispnesi ($p:0.001$), ortopne semptomu ($p<0.001$) daha fazla, mMRC (modifiye Medical Research Council) skalası ($p:<0.001$) anlamlı oranda daha yüksek spirometrede FEV1% ($p:0.003$), FVC% ($p<0.001$) anlamlı oranda daha düşük, 6 dakika yürüme mesafesi beklenene göre %14 daha kısa görülmüştür ($p:0.001$). 3 hastada hepatik hidrotoraks saptanmıştır. Spirometrede FVC<%70 olan hastalar restriktif olarak kabul edilmiş, restriktif sonuçları olan hastaların 6 dakika yürüme mesafesi ortalama 173 metre daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$). 6 dakika yürüme testini semptomatik olması nedeniyle tamamlayamayan hastaların verileri ayrıca incelenmiştir. Mortalite ile ilgili yapılan regresyon analizinde 6 dakika yürüme testini tamamlayamamanın mortalite riskini 31 kat arttırdığı görülmüştür (OR: 31.00 [%95 GA;3.07-312.83], $p:0.004$). Hastalar kardiyolojik muayene, elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi ile sirotik kardiyomiyopati açısından değerlendirilmiştir. Buna göre Dünya Gastroenteroloji Kongresi Sirotik Kardiyomiyopati Kriterleri'nin sistolik ve diyastolik disfonksiyon kriterleri baz alındığında 29 hastada (%38.7), 2020 Sirotik Kardiyomiyopati Konsorsiyumu Sirotik Kardiyomiyopati Kriterleri uygulandığında 3 hastada (%4) sirotik kardiyomiyopati saptanmıştır. Bu farklılık sirotik

kardiyomiyopatinin rutin pratikte kolay uygulanabilir ve evrensel geçerli parametreleri içeren bir kriterinin henüz var olmadığını düşündürmektedir. Bu bağlamda, sirozun az bilinen ve atlanabilen solunumsal ve kardiyak komplikasyonları değerlendirilerek yanı sıra bir kardiyopulmoner egzersiz testi sayılabilecek 6 dakika yürüme testi kullanılarak bu testin sirozun prognozunda ve mortalitede anlamlı bir yol gösterici olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: siroz, pulmoner komplikasyonlar, spirometri, altı dakika yürüme testi, sirotik kardiyomiyopati, mortalite

ABSTRACT

**Gürbüz B. Evaluation of Cardiac And Respiratory Status in Cirrhotic Patients
Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine; Ankara,**

2023. Liver cirrhosis is a multisystemic disease with significant complications.

Cardiac and respiratory systems are also affected in liver cirrhosis. Detailed examination of respiratory symptoms, pulmonary and cardiac complications of cirrhotic patients may be effective in determining prognosis and improving patients' quality of life. In this study, our aim was to determine the respiratory symptoms and cardiac status of cirrhotic patients and to evaluate the relationship with exertional capacity and to examine its effect in determining the prognosis of cirrhosis. In this study, 75 patients followed up with the diagnosis of cirrhosis were included, and spirometry, 6-minute walking test, electrocardiography and transthoracic echocardiography were performed. Hospitalizations, decompensation and death status of the patients were recorded during the 9 months of the study. Accordingly, decompensated patients had significantly more dyspnea ($p<0.001$), exertional dyspnea ($p:0.001$), orthopnea symptoms ($p<0.001$). mMRC (modified Medical Research Council) scale ($p:<0.001$) were significantly higher, FEV1% ($p:0.003$), FVC% ($p<0.001$) were significantly lower, 6-minute walk distance was 14% shorter than expected ($p:0.001$) in decompensated patients. Hepatic hydrothorax was found in 3 patients. Patients with FEV1<70% on spirometry were defined as restrictive, and patients with restrictive results had a mean 6-minute walk distance 173 meters lower ($p<0.001$). Data of patients who could not complete the 6-minute walk test due to symptoms were analyzed separately. Regression analysis of mortality showed that failure to complete the 6-minute walk test increased the risk of mortality 31-fold (OR: 31.00 [95% CI; 3.07-312.83], $p:0.004$). Patients were evaluated for cirrhotic cardiomyopathy by cardiologic examination, electrocardiography and transthoracic echocardiography. Accordingly, cirrhotic cardiomyopathy was detected in 29 patients (38.7%) based on the systolic and diastolic dysfunction criteria of the World Gastroenterology Congress Cirrhotic Cardiomyopathy Criteria and in 3 patients (4%) when the 2020 Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium Cirrhotic Cardiomyopathy Criteria were applied. This difference suggests that a criterion for cirrhotic

cardiomyopathy that can be easily applied in routine practice and includes universally valid parameters has not yet been developed. In conclusion, respiratory and cardiac complications of cirrhosis that may be missed in patients should be evaluated. 6-minute walk test, which can be considered as a cardiopulmonary exercise test, was found to be a significant guide in the prognosis and mortality of cirrhosis.

Keywords: cirrhosis, pulmonary complications, spirometry, six-minute walk test, cirrhotic cardiomyopathy, mortality

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ:.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ:.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR:.....	xiv
1. GİRİŞ:	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.2. SİROZ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.3. SİROZUN PATOGENEZİ.....	4
2.4. SİROZ ETİYOLOJİSİ.....	5
2.5. SİROZUN KLİNİK BULGULARI	6
2.6. SİROZ TANISI	6
2.7. SİROZUN PROGNOZU	7
2.8. SİROZ KOMPLİKASYONLARI.....	11
2.8.1. <i>PORTAL HİPERTANSİYON</i>	12
2.8.1.1. VARİS GELİŞİMİ	13
2.8.1.2. VARİS KANAMASI	15
2.8.1.3. ASİT	15
2.8.2. <i>SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT</i>	17
2.8.3. <i>HEPATORENAL SENDROM</i>	18
2.8.4. <i>HEPATİK ENSEFALOPATİ</i>	19
2.8.5. <i>PULMONER KOMPLİKASYONLAR</i>	21
2.8.5.1. SİROZDA GÖRÜLEBİLECEK SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOM VE BULGULAR.....	21
2.8.5.2. HEPATİK HİDROTORAKS.....	22

2.8.5.3. HEPATOPULMONER SENDROM	23
2.8.5.4. PORTOPULMONER HİPERTANSİYON.....	26
2.8.6. <i>KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR</i>	29
2.8.6.1. SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ.....	29
2.8.6.1.1. TANIMI	29
2.8.6.1.2. EPİDEMİYOLOJİSİ.....	30
2.8.6.1.3. PATOGENEZ	30
2.8.6.1.4. PATOLOJİ.....	31
2.8.6.1.5. TANI KRİTERLERİ.....	31
2.8.6.1.6. ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR.....	34
2.8.6.1.7. KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER.....	34
2.8.6.1.8. PROGNOZU VE TEDAVİSİ	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	36
3.2. UYGULANAN TETKİKLER VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER	
38	
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	42
3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI.....	43
4. BULGULAR	44
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER.....	44
4.2. SİROZA İLİŞKİN BULGULAR.....	47
4.2.1. <i>SİROZUN KOMPANSASYON DURUMU</i>	51
4.3. SOLUNUMSAL BELİRTİ VE BULGULAR.....	53
4.3.1. <i>SOLUNUM FONKSİYON TESTİ BULGULARI</i>	57
4.4. 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ VERİLERİ.....	59
4.4.1. <i>YÜRÜME TESTİNİ TAMAMLAYAMAYAN HASTALAR VE ÖZELLİKLERİ</i>	
66	
4.5. KARDİYAK BULGULAR.....	71
4.5.1. <i>EKG VERİLERİ</i>	71
4.5.2. <i>EKOKARDİYOĞRAFİ BULGULARI</i>	74
4.5.2.1. SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ.....	74

4.5.2.2. PULMONER HİPERTANSİYON DEĞERLENDİRİLMESİ	75
4.5.2.3. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON	75
4.6. NASH İLİŞKİLİ SİROZ VE ÖZELLİKLERİ	76
4.7. MORTALİTE VERİLERİ.....	77
5. TARTIŞMA:.....	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	93
7. KAYNAKLAR.....	94
8. EKLER.....	109

TABLolar DİZİNİ:

TABLO-1: SİROZ ETİYOLOJİSİNDE YER ALAN FAKTÖRLER.....	5
TABLO-2: CHİLD-PUGH SINIFLAMASI	8
TABLO-3: MELD-NA SKORU	9
TABLO-4: SİROZDA MEYDANA GELEN KOMPLİKASYONLAR.....	11
TABLO-5: JSPH ÖZEFAGUS VARİS SINIFLAMASI.....	14
TABLO-6: SARİN GASTRİK VARİS SINIFLAMASI	14
TABLO-7: WEST-HAVEN ENSEFALOPATİ KRİTERLERİ	20
TABLO-8: SİROZDA DİSPNE NEDENLERİ	21
TABLO-9: 2005 VE 2020 SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ KRİTERLERİ.....	33
TABLO-10: HASTA SEÇİM KRİTERLERİ	36
TABLO-11: MMRC EFOR DİSPNESİ SKALASI.....	39
TABLO-12: DEMOGRAFİK VERİLER VE KOMORBİDİTE DURUMU	44
TABLO-13: SİROZ ETİYOLOJİSİ, KOMPLİKASYONLARI VE EVRELEMESİNE İLİŞKİN BULGULAR*.....	47
TABLO-14: LABORATUVAR PARAMETRELERİ VE DİĞER SAYISAL VERİLER**	50
TABLO-15: DEKOMPANSE VE KOMPANSE HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI	51
TABLO-16: HASTALARIN SOLUNUMSAL SEMPTOMLARI VE ÖYKÜLERİ.....	53
TABLO-17: SOLUNUMSAL BULGULARIN ASİT VE DEKOMPANSASYON VARLIĞI İLE İLİŞKİSİ.....	55
TABLO-18: ASİT, DEKOMPANSASYON VE SFT İLİŞKİSİ.....	58
TABLO-19: 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ BULGULARI.....	59

TABLO-20: 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİNİN ASİT VE DEKOMPANSASYON İLE İLİŞKİSİ.....	63
TABLO-21: 6 DAKİKA YÜRÜME MESAFESİ VERİLERİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ	64
TABLO-22: 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİNİ TAMAMLAYAMAYAN HASTALARIN TAMAMLAYABİLENLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI *	67
TABLO-23: EKG VERİLERİ.....	71
TABLO-24: QTC YÜKSEK VE NORMAL OLAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.	72

ŞEKİLLER DİZİNİ:

ŞEKİL-1: HASTA SEÇİMİ AKIŞ ŞEMASI	37
ŞEKİL-2: ASİT VE MRC İLİŞKİSİ.....	56
ŞEKİL-3: DEKOMPANSASYON VE MMRC İLİŞKİSİ	57
ŞEKİL-4: 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİNDE SPO2 DEĞİŞİMİ	60
ŞEKİL-5: 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİNDE NABIZ DEĞİŞİMİ.....	61
ŞEKİL-6: 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİNDE SİSTOLİK KAN BASINCI DEĞİŞİMİ	61
ŞEKİL-7: 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİNDE DİYASTOLİK KAN BASINCI DEĞİŞİMİ.....	62
ŞEKİL-8: SOLUNUM FONKSİYON TESTİNDE RESTRİKSİYON VARLIĞI VE 6 DAKİKA YÜRÜME MESAFESİ İLE İLİŞKİSİ	66

SİMGELER VE KISALTMALAR:

99-mTc:	teknesyum-99m
A: geç	diyastolik transmitral akım
AASLD:	Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışmaları Derneği
AIDS:	akiz immün yetmezlik sendromu
AKI:	acute kidney injury
AMP:	adenozin monofosfat
APRI:	AST-Platelet Ratio Index
ASE:	Amerikan Ekokardiyografi Derneği
AV:	atriyoventriküler
BNP:	brain natriüretik peptit
CI:	confidence interval
DLCO:	karbonmonoksit difüzyon testi
E: erken	diyastolik transmitral akım
EACVI:	Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği
EASL:	Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği
EEG:	elektroensefalografi
EF:	ejeksiyon fraksiyonu
EKG:	elektrokardiyografi
ELF:	enhanced liver fibrosis
FEF:	forced mix-expiratory flow
FEV:	forced expiratory volüme
FIB-4:	Fibrozis-4
FVC:	forced vital capacity
GA:	güven aralığı
GFR:	glomerüler filtrasyon hızı
GLS:	global longitudinal strain
HA:	hyaluronik asit
HBV:	Hepatit B virüsü
HCV:	Hepatit C virüsü

HDV:	Hepatit D virüsü
HES:	hepatik ensefalopati
HPS:	hepatopulmoner sendrom
HRS-AKI:	hepatorenal sendrom-acute kidney injury
HRS-CKD	hepatorenal sendrom-chronic kidney disease
HRS-NAKI:	hepatorenal sendrom-nonacute kidney injury
HRS:	hepatorenal sendrom
HVPG:	hepatik venöz basınç gradienti
IL-6:	interlökin 6
INR:	International Normalized Ratio
IPVD:	intrapulmoner vasküler dilatasyon
IVC:	inferior vena cava
IVRT:	izovolumetrik relaksasyon zamanı
JSPH:	Japon Portal Hipertansiyon Araştırma Derneği
KB:	kan basıncı
KMP:	kardiyomiyopati
KOAH:	kronik obstruktif akciğer hastalığı
L-NAME:	l-arjiinin metil ester
LAVI:	Sol atriyum hacim indeksi
LVEF:	sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MAA:	makroagregatlanmış albümin
MELD-Na:	model for end stage liver disease-sodyum
MELD:	model for end stage liver disease
mMRC:	modifiye Medical Research Council skalası
MRG:	manyetik rezonans görüntüleme
NAFLD:	non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH:	nonalkolik steatohepatit
NFS:	NAFLD Fibrosis Score
NLR:	nötrofil lenfosit oranı
NO:	nitrik oksit
OR:	Odd's ratio
PAB:	pulmoner arter basıncı

PAH:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAO ₂ :	Alveoler parsiyel oksijen basıncı
PaO ₂ :	Arteriyel parsiyel oksijen basıncı
PCWP:	pulmoner kapiller kama basıncı
PDE-5:	fosfodiesteraz-5
PEF:	peak expiratory flow
PHT:	pulmoner hipertansiyon
PIIINP:	amino terminal of serum procollagen III peptide
PND:	paroksizmal nokturnal dispne
POPH:	Portopulmoner hipertansiyon
PPCD:	postparacentesis circulatory disfunction
PVR:	pulmoner vasküler direnç
QTc:	corrected QT
RAAS:	renin anjiyotensinojen aldosteron sistemi
RSVP:	sağ ventrikül sistolik basınç
RV:	sağ ventrikül
SBP:	spontan bakteriyel peritonit
SD:	standart deviasyon
SFT:	solunum fonksiyon testi
sPAP:	sistolik pulmoner arteriyel basınç
SpO ₂ :	oksijen saturasyonu
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
SVO:	serebrovasküler olay
TEE:	transözefageal ekokardiyografi
TGF- β :	transforming growth factor beta
THG:	transhepatik gradient
TIMP-1:	TIMP metallopeptidase inhibitor 1
TIPS:	transjuguler intrahepatik portosistemik şant
TLC:	total akciğer kapasitesi
TNF- α :	Tümör nekroz faktör alfa
TTE:	transtorasik ekokardiyografi
VEGF:	vascular endothelial growth factor

VKI: vücut kitle indeksi

YKL-40: chondrex/anti-chitinase-3-like protein 1

1. GİRİŞ:

Siroz, sağlıklı karaciğer parankiminin yerini fibrotik doku ve rejeneratif nodüllere bıraktığı, kronik ve ilerleyici bir klinik spektrumdur. Karaciğer sirozu, karaciğer tutulumu ile karakterize olsa da komplikasyonları göz önünde bulundurulduğunda multisistemik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. Sirozun asit, varis gelişimi, varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati gibi sistemik komplikasyonları literatürde kendine geniş yer edinse de pulmoner ve kardiyak komplikasyonları ile ilgili veri azdır.

Sirozun prognozunu predikte etmek ve nakile giden süreci yönetmek, hastaların sağkalımı açısından önem arz etmektedir; ancak prognozda kullanılan skorlar büyük ölçüde dekompanseman semptomlarını ve laboratuvar parametrelerini içermekte, hastaların efor kapasitesi ve solunumsal ya da kardiyak durumlarını içermemektedir. Karaciğer transplantasyonu öncesi spirometrik inceleme rutin olarak yapılsa da transplant alıcıları dışında spirometrik inceleme genellikle yapılmamakta, hastaların dispne, efor dispnesi gibi semptomları genellikle asit gelişimi gibi dekompanseman tablolarına atfedilmektedir. Esasında sirotik hastalarda %88'e varan oranlarda görülebilen dispne ve efor dispnesi semptomlarında altta yatan hepatik hidrotoraks, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon ve sirotik kardiyomiyopati gibi nadir görülen komplikasyonlar olabileceği unutulmamalıdır (1). Solunum semptomları ve pulmoner komplikasyonlar sirotik hastaların efor kapasitelerini azaltmaktadır. Bu bağlamda sirotik hastaların takibinde hastaların günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini ölçmek ve efor kapasitelerini değerlendirmek amacıyla 6 dakika yürüme testinin kolay uygulanabilir oluşu göz önünde bulundurularak sirozun mortalite ve prognozunu tahmin etmede faydalı olabileceği düşünülmüş ve son yıllarda bu konu ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. (2)

Siroz hastalarında görülen kardiyak komplikasyonlardan sistolik ve diyastolik disfonksiyon, son yıllarda "sirotik kardiyomiyopati" adında birleştirilmiş ve bu disfonksiyona ilişkin tanı kriterleri henüz klinik pratikte tam anlamıyla yerini

alamamıştır. Genellikle transplant alıcılarında değerlendirilen bu parametrelerin ayakta hasta popülasyonundaki geçerliliği belirsizliğini korumaktadır.

Bu çalışmada, sirotik hastaların kardiyak ve solunumsal durumunu, solunumsal semptomlarının ve bu komplikasyonların sıklığını değerlendirmek, solunumsal ve kardiyak semptomların efor kapasitesine olan etkisini değerlendirmek ve 6 dakika yürüme testi ile öngörülen efor kapasitesinin siroz hastalarında prognoza ve mortaliteye olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİROZUN TANIMI

Siroz, sağlıklı karaciğer parankiminin inflamasyon zemininde yerini fibrotik doku ve rejeneratif nodüllere bıraktığı, kronik ve ilerleyici bir klinik durumdur. Kronik karaciğer hastalığının siroza gidişi haftalar içerisinde gerçekleşebileceği gibi uzun yıllar da sürebilir. Siroz nedenleri arasında viral etkenler (hepatit B, C gibi), alkol tüketimi, non-alkolik steatohepatit (NASH), otoimmün, genetik, konjenital nedenler yer alabilir. Hastalar genellikle asemptomatik bir kompensasyon fazını izleyen semptomatik bir dekompanseasyon süreciyle prezente olur. Bu süreç; ilerleyen dönemde hastane yatışına yol açan morbidite oluşumu ve mortalite ile ilişkilidir. (3) Siroz progresyonu sürecinde birçok komplikasyon meydana gelebileceğinden yakın klinik izlem gerektiren bir hastalıktır.

2.2. SİROZ EPİDEMİYOLOJİSİ

2017 yılında yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında dünya genelinde 1.500.000.000 kişinin kronik karaciğer hastalığına sahip olduğu öngörülmüş, kronik karaciğer hastalığı ve sirozun dünyada her yıl 2.000.000 ölüme yol açtığı belirtilmiştir. (4) Siroz, yüksek mortalitesi nedeniyle dünya üzerinde en sık ölüm nedenleri arasında her yıl önemli bir yer edinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019 yılına ait veriler incelendiğinde kronik karaciğer hastalığı ve siroz, 11. neden olarak göze çarpmaktadır. (5) 2021 yılına gelindiğinde ise iki sıra yükselerek en sık ölüme neden olan 9. neden olmuştur. (6) Bu artış yalnızca bir ülkede değil, dünya popülasyonunda da gösterilmiştir. Dünya geneline bakıldığında 1990 yılına kıyasla 2017 yılında siroz prevalansının %74 arttığı görülmekte (7), aynı yıl dünya üzerinde üçte ikisi erkek, üçte biri kadın olmak üzere toplamda 1,32 milyon ölüme neden olduğu bilinmektedir. (8) Siroz insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksek izlenmektedir (5.54/100.000 ve 4.08/100.000); ancak kadınların yıllar içerisinde insidans artışı erkeklerden daha fazladır. (7) Etiyolojiye göre siroz prevalansı incelendiğinde, 86 ülkeden (1.376.503 hasta) 520 çalışmayı içeren yakın tarihli bir sistematik derlemede hastaların %42'sinde hepatit B enfeksiyonu, %21'inde hepatit C

enfeksiyonu saptanmış, Hepatit B enfeksiyonu prevalansı Afrika'da ve Asya'da diğer kıtalara göre daha yüksek görülmüş, Hepatit C enfeksiyonu prevalansı ise daha heterojen izlenmiştir. Aynı çalışmada alkol tüketimine bağlı sirozun en yüksek prevalansı Avrupa'da (%16-%78) ve Amerika'da (%17-%52) görülürken en düşük prevalans Asya'da (%0-%41) bildirilmiştir. (9) Ayrıca NASH ilişkili sirozun yıllar içerisinde en çok artış gösteren etiyolojik neden olduğu saptanmıştır. (10)

2.3. SİROZUN PATOGENEZİ

Karaciğerin anatomik yapıtaşı olan lobül, ortada bir santral ven bulunan ve her köşesinde portal venin bir dalı, hepatik arterin bir dalı ve portal kanaldan oluşan "portal triad" bulunan bir altıgendir. Portal triadda bulunan hepatik arter ve portal venden gelen kan, sinuzoid denen boşluklar aracılığıyla santral vene ulaşır. Sinuzoidler endotel ile çevrilidir. Bu şekilde hepatositlerden oluşan karaciğer parankimi ile non-parankimal kısımlar birbirinden ayrılır. Sinuzoid endoteli ile hepatositler arasında "Disse aralığı" adı verilen bir boşluk bulunmaktadır. Bu boşlukta karaciğerin makrofajları olan "kuppfer hücreleri" ve "stellat hücre" (ito hücresi) adı verilen perisitler bulunur. (11)

Siroz patogenezinde yer alan temel mekanizma sağlıklı karaciğer dokusunun anormal ve ilerleyici fibrozudur. Bu süreçte en önemli rol, hepatik "stellate" hücrelere aittir. Bu hücreler, karaciğerdeki hücrelerin yaklaşık %5'ini oluşturan, temel görevi yağları ve A vitaminini depolamak olan, otokrin, parakin, jukstakrin fonksiyonlara sahip, sinuzoid çevresinin homeostazını sağlamakla yükümlü hücrelerdir. (12) Kronik karaciğer hasarı meydana geldiğinde, stellat hücreler şeklini ve içerdiği A vitamini öncüllerini kaybederek uzamış miyofibroblastlara dönüşür, kollajen, proteoglikan gibi hücre dışı matris bileşenlerinin sentezini düzenlerler. (13) Endotel hücreleri ise fibronektin üreterek TGF- β 'nın (transforming growth factor beta) aktif olan profibrojen formuna dönüşmesini sağlar. TGF- β , stellat hücreler üzerindeki reseptörlerine bağlanarak stellat hücreleri aktifleştirir. Bu aktivasyon, hücre içi ve hücrelerarası birçok uyarının etkisiyle devam eder ve ilerleyici fibrozis ile birlikte siroza giden süreç başlamış olur. (14)

2.4.SİROZ ETİYOLOJİSİ

Siroz etiyojisinde birçok farklı etken rol oynar. Bunları viral, toksik, otoimmün, metabolik, biliyer, vasküler, genetik ve iyatrojenik olarak gruplamak mümkündür. (12, 15) Siroz etiyojisinde yer alan faktörlere Tablo-1’de yer verilmiştir.

TABLO-1: Siroz etiyojisinde yer alan faktörler

<p>1) VİRAL</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hepatit B b. Hepatit C c. Hepatit D 	<p>2) BİLİYER</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Biliyer atrezi b. Taş c. Tümör
<p>3) OTOİMMÜN</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Otoimmün hepatit b. Primer biliyer kolanjit c. Primer sklerozan kolanjit 	<p>4) VASKÜLER</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Budd-Chiari sendromu b. Kardiyak fibrozis
<p>5) METABOLİK</p> <ul style="list-style-type: none"> a. α1antitripsin eksikliği b. Galaktozemi c. Glikojen depo hastalığı d. Hemokromatozis e. NAFLD (non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) f. NASH (non-alkolik steatohepatit) g. Wilson hastalığı 	<p>6) GENETİK</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Kistik fibrozis b. Lizozomal asid lipaz eksikliği
<p>7) TOKSİK</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Alkol kullanımı b. Arsenik maruziyeti 	<p>8) İYATROJENİK</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Biliyer yaralanma b. Yüksek doz A vitamini c. Metotreksat kullanımı

(Referans 9 ve 13’ten uyarlanmıştır)

2.5. SİROZUN KLİNİK BULGULARI

Sirozlu hastalarda birçok sistemi etkileyen klinik belirtiler ve muayene bulguları saptanır. Sarılık, kilo kaybı, anoreksi, sarkopeni gibi sistemik belirti ve bulguların yanı sıra splenomegali ve hipersplenizm bulguları olan peteşi ve ekimozlar, elin tenar ve hipertentar bölgesinde kızarıklık ile kendini belli eden palmar eritem, ellerde flapping tremor (ekstansiyon sonrası tremor), tırnak yatağının proksimal tarafında beyazlaşma ile karakterize Terry tırnakları, palmar fasya fibrozuna bağlı Dupuytren kontraktürü, portal hipertansiyon neticesinde akciğerde arteriyovenöz şantlar meydana gelebileceğinden tırnaklarda clubbing (hipertrofik osteoartropati) görülebilir. Ayrıca portal hipertansiyona bağlı olarak spider anjiyom, asit, umbilikal bölgede yüzeysel epigastrik venlerin belirginleşmesiyle caput medusae, abdominal aorta üzerinde Cruveilhier Baumgarten üfürümü, östrojen metabolizmasında meydana gelen değişiklikler nedeniyle jinekomasti ve hipogonadizm, özellikle alkolik sirozda daha fazla görülen parotis bezinde büyüme gibi oldukça farklı spektrumda klinik bulgular izlenebilmektedir. (11, 12, 16)

2.6. SİROZ TANISI

Siroz, histolojik bir tanıyı ifade etse de siroz tanısı klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinin bir araya gelmesi ile konur. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda asit, gastroözefageal varis, hepatik ensefalopati gibi dekompanseasyon bulgularının varlığında siroza gidişin gerçekleştiği düşünülür, bu hastalarda tanıyı kesinleştirmek için her zaman biyopsi şart değildir. (12) Henüz komplikasyonlar gerçekleşmedi ise splenomegali ile büyümüş karaciğer sol lobu, laboratuvar parametrelerinde trombositopeni, hipoalbuminemi, uzamış protrombin zamanı sirozu düşündürür. (17) Transaminaz düzeyleri genellikle normal aralıkta, bazen ise yalnızca hafifçe yükselmiştir. (18) Fizik muayene ve laboratuvar bulguları yeterli olmadığında görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Splenomegali, intraabdominal kollateraller, küçük ve nodüler karaciğer, abdominal ultrasonografi veya kesitsel görüntüleme yöntemlerinde asit varlığı, küçülmüş bir karaciğer ile ilerleyen dönemde portal hipertansiyon bulguları hastada karaciğer sirozunu düşündürür. (12, 19) Erken dönem ultrasonografide siroza gidişi gösteren bulgular arasında hepatik dokunun heterojenitesi, sınır düzensizliği, kaudat lob hipertrofisi sayılabilir. (20) Karaciğer protokollü

bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yanısıra klinikte mevcut ise transient elastografi, fibroelastografi veya MRG elastografiden yararlanılabilir.

Siroz tanısında altın standart olarak görülen invaziv yöntem karaciğer biyopsisidir. Tanı, biyopsi materyallerinde uygulanan fibrozis skorlamalarına göre konur. Ancak karaciğer biyopsisinin biyopsi materyalinin boyutundan ve biyopsinin alındığı yerden etkilenmesi (21, 22), etiyolojik nedenler arasında farklılıklar gösterebilmesi (23), komplikasyon riski (24) nedeniyle noninvaziv belirteçlerin varlığına ihtiyaç duyulmuştur. Bu alanda geliştirilen APRI (AST-Platelet Ratio Index), FIB-4 (Fibrozis-4), fibrotest (Amerika'da Fibrosure ismiyle), NFS (NAFLD Fibrosis Score), Fibroindex, Bonacini, skorları gibi indirekt belirteçler, ayrıca HA (hyaluronik asit), PIIINP (amino terminal of serum procollagen III peptide), TIMP-1 (TIMP metalloproteinase inhibitor 1), YKL-40 (chondrex/anti-chitinase-3-like protein 1) gibi belirteçlerin serum ölçümlerinden ve bunlardan elde edilen ELF (enhanced liver fibrosis) skorundan yararlanılmaktadır. (25) Non-invaziv belirteçlerin kullanımı ve geliştirilmesi alanında çalışmalar devam etmektedir.

2.7.SİROZUN PROGNOZU

Siroz, hastalar üzerinde ciddi mortalite riski barındıran bir hastalıktır. Kompanse sirozda medyan sağkalım 9-12 yıl, dekompanse sirozda 2 yıl civarındadır. (12) 118 çalışmadan oluşan bir sistematik derlemede varis gelişimi, varis kanaması ve asit gibi birbirini izleyen her bir dekompansemanın gelişmesiyle mortalite riskinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. (26) Bunlar göz önünde bulundurulduğunda sirozun prognozunu predikte etmek ve nakile giden süreci yönetmek, hastaların sağkalımı açısından önem arz etmektedir.

Siroz prognozunda ve karaciğer transplantasyonu gereksiniminin değerlendirilmesi açısından uzun yıllardır kullanılan bazı ölçekler ve skorlamalar bulunmaktadır. Bunların ilki olan Child-Turcotte skorlaması, albümin, bilirubin, ensefalopati, asit ve nutrisyonel durumdan oluşmaktadır. (27) Birkaç yıl sonra nutrisyonel durumun yerini protrombin

zamanının (INR) almasıyla bu skorlama yerini Child-Pugh sınıflamasına bırakmıştır. (28) Child-Pugh sınıflaması Tablo 2’de gösterilmiştir.

TABLO-2: Child-Pugh sınıflaması

CHILD-PUGH SINIFLAMASI

Klinik ve laboratuvar kriterleri	Puan		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta-Ciddi
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Albümin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
INR (INR)	<1.7	1.7-2.2	>2.2

Her kriterden alınan puan toplanarak elde edilen skora göre:

Child A: 5-6

Child B: 7-9

Child C: 10-15

Bir süre sonra öncelikli tasarlanma amacı TIPS (transjuguler intrahepatik portosistemik shunt) sonrası sürviyi belirlemek olan ancak ilerleyen zamanda karaciğer transplantasyonu alıcı adaylarında sürviyi belirleyen bir faktör haline gelen, INR, kreatinin ve bilirubinden oluşan MELD (Model for End Stage Liver Disease) skoru ortaya çıkmıştır. (29) MELD skoru Child skoruna oranla daha fazla kantitatif veri içermesine rağmen siroz prognozunu belirlemede MELD skorunun Child skoruna tamamen üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. (30) MELD skoruna sodyum eklenmesiyle oluşan MELD-Na skoru, validasyonunun ardından kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (31) Bu skorlama sistemine Tablo 3’te yer verilmiştir.

TABLO-3: MELD-Na skoru

MELD-Na Skoru	90 günlük mortalite
<17	<%2
17-20	%3-4
21-22	%7-10
23-26	%14-15
27-31	%27-32
≥32	%65-66

MELD Skoru= 3.8*log_e(serum bilirubin [mg/dL]) + 11.2*log_e(INR) + 9.6*log_e(serum kreatinin [mg/dL]) + 6.4

MELD-Na= MELD Skoru + 1.32 * (137-Na) – [0.033*MELD Skoru * (137-Na)]

Ayrıca yakın zamanda MELD-Na skoruna albümin ve cinsiyet parametrelerinin eklenmesiyle MELD 3.0 skorum sistemi ortaya çıkmıştır. (32) Bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir. MELD 3.0 skoru şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$\text{MELD 3.0} = 1.33 \text{ (kadın ise)} + [4.56 \times \log_e(\text{bilirubin})] + [0.82 \times (137 - \text{Na})] - [0.24 \times (137 - \text{Na}) \times \log_e(\text{bilirubin})] + [9.09 \times \log_e(\text{INR})] + [11.14 \times \log_e(\text{kreatinin})] + [1.85 \times (3.5 - \text{albümin})] - [1.83 \times (3.5 - \text{albümin}) \times \log_e(\text{kreatinin})] + 6$$

MELD 3.0 skoruna göre tahmini 90 günlük sağkalım şu şekilde hesaplanmaktadır (32):

$$\text{Tahmini 90 günlük sağkalım} = 0.946 \exp(0.17698 * \text{MELD 3.0} - 3.56) * 100$$

Sirozun prognozunu belirlemede fibrozisin ciddiyetini belirlemek önem arzeder. Güncel literatürde portal hipertansiyonun ciddiyeti fibrozisin derecesi ile orantılı olarak

görülmüştür, bu nedenle prognozun belirlenmesinde portal basınçların ölçülmesi iyi bir yol olabilir.

Literatürde, kompanse sirozu ve portal hipertansiyonu olan ancak varisleri olmayan 213 hasta içeren bir çalışmada hastalar 4 yıldan uzun süre izlenmiş, hepatik venöz basınç gradiyenti (HVPG) <10 mmHg olan hastaların sadece %10'unda takip sırasında klinik dekompanse görülmüştür, bu nedenle portal basınçlar hastalığın doğal seyrinin oldukça güvenilir bir göstergesi olabilir. (33) Başka bir çalışmada MELD ve HVPG kompanse sirozlu hastalarda dekompanse olmanın bağımsız belirleyicileri olarak görülmüş ancak sadece MELD dekompanse hastalarda mortalitenin bir belirteci olarak saptanmıştır. (34) Tüm klinik skorların farklı hasta gruplarında avantaj ve dezavantajlarının olduğu unutulmamalıdır.

Siroz hastalarının mortalitesine katkıda bulunan komorbiditeleri incelenirken Charlson komorbidite skorundan (35) yararlanılabilir. Bundan hareketle siroz hastalarına özel farklı komorbidite skorları geliştirilmeye çalışılmaktadır. (36)

Charlson komorbidite skoru 17 kategoriden oluşan, mortaliteyi predikte etmeyi amaçlayan bir skora sistemidir. Bu skorda; miyokardiyal enfarkt 1 puan, konjestif kalp yetmezliği 1 puan, periferik vasküler hastalık 1 puan, serebrovasküler hastalık 1 puan, demans 1 puan, KOAH (kronik obstruktif akciğer hastalığı) 1 puan, romatolojik hastalık 1 puan, peptik ülser 1 puan, kronik karaciğer hastalığı (hafif: 1 puan, orta veya ciddi: 3 puan), diyabet (kontrollü: 1 puan, kontrolsüz diyabet: 2 puan), hemipleji veya parapleji 2 puan, renal hastalık 2 puan, malignite (lokalize: 2 puan, metastatik: 6 puan), lösemi 2 puan, lenfoma 2 puan, AIDS (akiz immun yetmezlik sendromu) 6 puan olmak üzere hesaplanmakta, yaş kategorileri için 50-59 yaş arası 1 puan, 60-69 yaş arası 2 puan, 70-79 yaş arası 3 puan, 80 yaş ve üzeri 4 puan eklenmektedir.

Bu skorda portal hipertansiyonu olan hastalar minimum 3 puan almaktadır.

2.8.SİROZ KOMPLİKASYONLARI

Sirozda meydana gelen komplikasyonlar tabloda özetlenmiştir (Tablo-4). (12, 15)

TABLO-4: Sirozda meydana gelen komplikasyonlar

SİROZDA MEYDANA GELEN KOMPLİKASYONLAR

<p>1) PORTAL HİPERTANSİYON</p> <p>a. Varis Gelişimi</p> <p>b. Varis Kanaması</p> <p>c. Asit</p>	<p>2) MALİGNİTE</p> <p>a. Hepatoselüler karsinom</p> <p>b. Kolanjiyokarsinom</p>
<p>3) BAKTERİYEL ENFEKSİYON</p> <p>a. Spontan bakteriyel peritonit</p>	<p>4) METABOLİK BOZUKLUKLAR</p> <p>a. Adrenal yetmezlik</p> <p>b. Hipogonadizm</p> <p>c. Malnütrisyon</p> <p>d. Osteoporoz</p>
<p>5) RENAL BOZUKLUKLAR</p> <p>a. Hepatorenal sendrom</p> <p>b. Diğer akut böbrek hasarı nedenleri</p>	<p>6) AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI</p> <p>a. Hepatik hidrotoraks</p> <p>b. Portopulmoner hipertansiyon</p> <p>c. Hepatopulmoner sendrom</p>
<p>7) NÖROPSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR</p> <p>a. Hepatik ensefalopati</p> <p>b. Depresyon</p>	<p>8) KARDİYOLOJİK KOMPLİKASYONLAR</p> <p>a. Sirotik kardiyomiyopati</p>
<p>9) HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR</p> <p>a. Anemi</p> <p>b. Hiperkoagulabilite</p>	<p>10) DİĞER</p> <p>a. Eretil disfonksiyon</p> <p>b. Kas krampları</p>

- | | |
|--------------------------|--|
| c. Hipersplenizm | |
| d. Koagulasyon bozukluğu | |

2.8.1. PORTAL HİPERTANSİYON

Sirozu olan hastaların %90'ında ilerleyen süreçte portal hipertansiyon meydana gelmektedir. (37) Siroz komplikasyonları arasında yer alan gastroözefageal varisler, asit, spontan bakteriyel peritonit (SBP), hepatorenal sendrom (HRS), hepatopulmoner sendrom (HPS), hepatik ensefalopati (HES), hipersplenizm ve hatta hepatoselüler karsinomun portal hipertansiyonun gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (38, 39)

Siroz komplikasyonlarının temelinde yer alan portal hipertansiyon, hepatik venöz basınç gradientinin 6 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanır. (40) Splenik ven ile superior mezenterik venin pankreas hizasında birleşmesiyle oluşan portal ven özefagus, mide, ince bağırsak, kalın bağırsak, pankreas, safra kesesi ve dalaktan gelen venöz kanı karaciğere taşır

Hepatik arter ve portal ven ile beslenen karaciğerin dolaşımı yüksek kompliyanslı, düşük dirençli bir sistemdir. Portal ven ile hepatik arterin birbirini dengelediği bu sisteme “hepatik arter tampon yanıtı” adı verilir. (12) Sirozda meydana gelen fibrozis sürecinde nitrik oksit ve endotelin gibi mediatörlerin paradoksik etkileriyle bu sistemde vazodilatasyon meydana gelir. (39) Portal hipertansiyon, portal akımdaki ve portal dirençteki değişikliklerden kaynaklanır. Hepatik direncin artması ve hepatik kompliyansın azalması nedeniyle, normal karaciğerde basıncı artırmayan küçük akım değişiklikleri sirozlu karaciğerde portal basınç üzerinde belirgin bir uyarıcı etkiye sahip olabilir.

Portal venöz akımdaki artış, “hiperdinamik dolaşım” olarak adlandırılan sistemik siroz hemodinamisinin bir parçasıdır. (41) Hiperdinamik dolaşım, periferik ve splanknik vazodilatasyon ile azalmış ortalama arter basıncı ve artmış kalp debisi ile karakterizedir. Özellikle splanknik yataktaki vazodilatasyon, portal dolaşıma sistemik kan akışının artmasına izin verir. (12) Genişleyen kollateraller ve yeni oluşan damarlar yüksek basınçlı

portal venöz sistemi düşük basınçlı sistemik damarlara bağlar, akım ise yüksek olan portal sistemden düşük kalan sistemik venlere doğrudur. Bu kompensasyon amacıyla gerçekleşen anjiyogenez ve kollateralizasyon süreci portal basıncı normalleştirmek için yetersiz kalır ve özofagus varisleri gibi portal hipertansiyon komplikasyonları meydana gelir. (42)

Portal hipertansiyonu değerlendirmek amacıyla invaziv olarak HVPG ölçümü yapılır. HVPG, hepatic venöz basınç ile serbest hepatic ven basıncı arasındaki fark olarak adlandırılır. (43) HVPG ölçümü varis kanamasını önleyici medikasyonları kullanan hastalarda portal basınç izlemi, portal hipertansiyon tedavisinde kullanılabilecek ajanların izlemi, portal hipertansiyonun nedenini belirlemek gibi alanlarda kullanılabilmeyle birlikte klinik pratikte rutin olarak yapılmamaktadır Ayrıca presinuzoidal nedenlerde normal ölçülebileceği için yanlış negatif sonuçlar elde edilebileceği unutulmamalıdır. (12) Portal hipertansiyonun yönetiminde non-selektif beta blokörlerden yararlanılmaktadır.

2.8.1.1. VARİS GELİŞİMİ

Siroz hastalarının çoğunda bulunan gastroözefageal varisler, genellikle gastroözefageal bileşkedeki köken alır. Child B ve C grubunda görülme olasılığı daha yüksektir. (42) Gastroözofageal varislerin gelişimi, en az 10 mm Hg'lik bir portal basınç gradiyenti gerektirir. (44) Siroz hastalarının tanı anında yaklaşık %60'ında özofagus varisi bulunduğu tahmin edilmektedir. (45) Sirozda özofagus varislerinin gelişme oranı yılda %6-8'dir, böylece sirozlu hastaların %90'ında tanıdan 10 yıl sonra özofagus varisleri meydana gelir ve varis bir kez ortaya çıktıktan sonra artan portal kan basıncı ve portal kan akışının etkisi altında progrese olur. (46)

Varisleri sınıflandırmak ve dokümente etmek için birçok sınıflama geliştirilmiştir. Japon Portal Hipertansiyon Araştırma Derneği (JSPH) tarafından geliştirilen özofagus varis sınıflamasında varisler (Tablo-5) (47):

TABLO-5: JSPH Özefagus varis sınıflaması**Japon Portal Hipertansiyon Araştırma Derneği (JSPH) tarafından geliştirilen özefagus varis sınıflamasında varisler**

F0	Varis görünümünün olmaması
F1	Düz ve küçük çaptaki varisler
F2	Orta düzeyde genişlemiş ve tortiyoze varisler
F3	Ciddi şekilde genişlemiş, nodüler veya tümoral şekilli varisler

Lokalizasyon olarak ise üst (locus superior), orta (locus medialis), alt (locus inferior) özefagusta, gastrik (locus gastrica), kardiyaya komşu (lg-c), kardiyadan uzakta (Lg-f) , kardiyadan fornikse uzanan (lg-cf) olarak sınıflandırılmıştır.

Gastrik varislerin sınıflandırılmasında ise Sarin ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflandırmada ise gastrik varisler şu şekilde sınıflandırılmıştır (Tablo-6). (48):

TABLO-6: Sarin Gastrik varis sınıflaması

Gastoözefageal varis tip 1 (GOV-1)	Mide küçük kurvaturuna kadar uzanan varis
Gastoözefageal varis tip 2 (GOV-2)	Mide büyük kurvaturuna kadar uzanan varis
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 varis

Güncel olarak varis gelişimini önlemek için farmakolojik tedavinin kesin bir rolü yoktur. Primer profilaksi ise kanama riski yüksek hastalarda (büyük varisler, kırmızı işaretli ve/veya Child sınıf B veya C olan hastalarda) ilk varis kanaması epizodunun önlenmesini ifade eder. (42) Profilakside kullanılan nonselektif betablokörlerden karvedilol, propranolol veya endoskopik bant ligasyonuna kıyasla HVPG'de daha fazla azalma ve daha düşük kanama riski ve daha düşük mortalite ile ilişkilidir. (49)

Varisi bulunan siroz hastalarına aralıklı endoskopik inceleme yapılması gerekmektedir. Trombosit sayısı 150.000 üzerinde ve elastografide ortalama karaciğer sertliği <20 kPa olan hastaların büyük özofagus varislerine sahip olma ihtimalleri düşüktür. (42) Bu nedenle bu hastalarda endoskopik takip aralığı hasta bazında genişletilebilir.

2.8.1.2. VARİS KANAMASI

Varis kanamasının gerçekleşmesi için portal basınç farkının en az 12 mm Hg olması gerektiği düşünülmektedir (50), ancak varis duvar gerilimini artıran diğer lokal faktörlere de ihtiyaç vardır. Portal basınç farkı 12 mm Hg'den fazla olan tüm hastalarda kanamanın gerçekleşmemesi, lokal faktörlere olan ihtiyacın bir kanıtıdır. (42) Varisler için yıllık varis kanaması riski %5 ila %15 arasında değişmektedir; büyük varislerde kanama riski yaklaşık %15'tir. (51) Bir kez varis kanaması gerçekleşmesi, tekrar kanama riskini artırır. (52)

Akut varis kanaması, vakaların yaklaşık %50'sinde kendiliğinden durmaktadır. Kanama kendiliğinden durduktan sonra veya terapötik yollarla kanama durdurulduktan sonra yeniden kanama riski olaydan sonraki ilk 72 saatte maksimum olmak üzere, kanamadan sonraki ilk 10-14 günde artmıştır. (45)

2.8.1.3. ASİT

Asit, temelde peritoneal kavitede sıvı birikimine verilen addır. Asitin en sık nedeni karaciğer sirozudur. Karaciğer sirozunda asit, splanknik ve periferik vazodilatasyon sonucunda meydana gelen sinüzoidal hipertansiyon ve sodyum tutulumu neticesinde ortaya çıkar. (53) Sirotik hastalarda asit, hastaların kompanse evreden dekompanse evreye geçişini işaret eden komplikasyonlardan biridir. Asit ve belirgin sodyum retansiyonu olan çoğu sirozlu hastada bu süreci başlatan faktörün renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ile plazma aldosteron seviyesinin yükselmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Aldosteronun sodyum retansiyonu ve asit patogenezindeki önemli rolü, idrarda sodyum atılımı ile asit arasında ters bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalarla desteklenmiştir (54), bu nedenle asitin tedavisinde aldosteron inhibitörü olan

spirinolakton, böbrek yetmezliği bulunan hastalar dışında olumlu etki göstermektedir. (12)

International Club of Ascites sınıflamasına göre evre 1 yalnızca ultrasonografi ile görülebilen asit, evre 2 fizik muayene ile tespit edilebilen orta düzeyde asit, evre 3 ise belirgin abdominal distansiyona neden olan büyük asit olarak tanımlanmaktadır. (55) İlk asit epizodu gerçekleşen hastada öncelikli olarak kronik karaciğer hastalığının varlığı doğrulanmalı, kalp yetmezliği, malignite, tüberküloz gibi siroz dışı nedenler dışlanmalı, klinik öykü ve fizik muayenenin yanı sıra transaminazlar, hepatik sentez fonksiyonunu gösteren belirteçler, kanama zamanı, böbrek fonksiyonları, serum ve idrar elektrolitleri, abdominal ultrasonografi ve asit sıvısının biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemesi ile hücre sayımı değerlendirilmelidir.

Uygun tedaviye rağmen bir yılda 3 kez veya daha fazla tekrarlayan asite rekürren asit denir. Başlangıçta asit, diüretiklere iyi yanıt verir. Siroz ilerledikçe ve asit oluşumuna neden olan mekanizmalar ilerledikçe asit kötüleşir ve diüretiklere yanıt giderek azalır (refrakter asit). (56) Refrakter (dirençli) asit, maksimum diüretik tedavisine yanıtızsızlık ya da komplikasyon gelişmesi sebebiyle etkin dozda diüretik kullanılmayan veya nüksü önlenemeyen asit olarak tanımlanır. (57) Tüm asitli hastalara 90 mEq/gün tuz kısıtlaması önerilmektedir. (53)

Evre 1 asit için kılavuzlarda tedavi önerilmemektedir. (58) Evre 2 asitte ise diyetle sodyum alımını azaltarak ve diüretiklerle renal sodyum atılımını artırarak negatif bir sodyum dengesini sağlamak mümkün olabilir. Hiponatremi eşlik etmiyorsa sıvı kısıtlaması önerilmez. (12) Diüretik tercihi spirinolakton, loop diüretikler ve bunların kombinasyonları yer alır. Evre 3 asitte albümin eşliğinde yüksek volümlü boşaltıcı parasentez uygulaması tedavi seçenekleri arasındadır. Ancak bu uygulama sonrasında PPCD (postparasentesis circulatory dysfunction) adı verilen, RAAS aktivasyonu ve efektif arteriyel basınçta düşüşle seyreden, asitin hızlıca yeniden oluştuğu ve hiponatremi ile hepatorenal sendroma uzanan klinik kötüleşme tablosu meydana gelebilir. (59)

Refrakter asit, kötü prognozla ilişkilidir, refrakter asit gelişmiş ise medyan sürvi 6 ay civarına inmiş olur. Bu nedenle refrakter asit geliştiğinde transplantasyon gündeme gelmelidir. (12) Asitli hastalarda uygulanan diüretiklere bağlı elektrolit bozuklukları, akut böbrek hasarı, jinekomasti gibi yan etkiler veya hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlar görülebilir. Ciddi hiponatremi (Serum Na <125 mEq/L), ciddi hipokalemi (Serum K <3 mEq/L), antimineralokortikoid kullanımında ciddi hiperkalemi (>5.5 mEq/L) gibi yan etkiler görüldüğünde diüretik tedavi kesilmelidir. (58) Diüretik tedavisine ve tuz kısıtlamasına dirençli refrakter asitli hastalara tolvaptan verilebilir. (60)

Asit palyasyonu gerektiren hastalarda transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS), karaciğer parankimi içinde portosistemik bir şantın oluşturulduğu, peruktan bir girişimsel yöntemdir. Ana portal dalı hepatik venin büyük bir dalına bağlamak için metal bir stent kullanılır. TIPS, yan yana bir portokaval şant görevi görerek asit oluşumunda yer alan esas faktör olan sinüzoidal basıncı azaltır. TIPS yerleştirildiğinde, erken dönemde hemodinamik kötüleşme (kalp debisinde artış, sistemik vasküler dirençte daha fazla azalma) ve karaciğerin sentez fonksiyonunda kötüleşme ile ilişkili olsa da, bu değişiklikler tipik olarak TIPS yerleştirilmesinden sonraki 3 ay içinde düzelir. (53)

2.8.2. SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), sirotik ve asitli hastalarda görülen, tedavi edilebilir herhangi bir intrabdominal enfeksiyon kaynağı saptanmaksızın asitin bakteriyel enfeksiyonudur. (61) Geniş kapsamlı bir retrospektif çalışmada spontan bakteriyel peritonit hastaların mortalite oranı %30 civarında (62), ülkemizden bir çalışmada ise SBP gelişen hastaların 3 aylık mortalite oranları %50 civarında gösterilmektedir. (63) Bu nedenle SBP'nin erken tanısı ve hızlı tedavisi ciddi klinik önem arz etmektedir. Hastalar asemptomatik prezentasyondan sistemik inflamasyon bulgularına ve hatta sepsise kadar farklı klinik spektrumda hastaneye başvurabilir. Tanıda asit sıvısının hücre sayımında >250/mm³ nötrofil görülmesi yeterlidir. Asit sıvısından eş zamanlı kültür gönderilmelidir. Tedavide etken olarak hastaneden kazanılan dirençli etkenler düşünülüyor ise üçüncü basamak bir sefalosporin ilk tercih olarak verilmektedir. Yüksek riskli hastalarda profilaksi düşünülebilir. (53)

2.8.3. HEPATORENAL SENDROM

Sirozun son dönemlerinde azalmış intravasküler hacim, artmış splanknik kan akışı, hiperdinamik dolaşım, vazokonstriktör mekanizmaların aktivasyonu ile böbrek hipoperfüzyonunun meydana gelmesiyle glomerüler filtrasyon hızının azaldığı tabloya hepatorenal sendrom adı verilir. (64) HRS, sodyum ve su tutulmasına yol açan anormallikler spektrumunun uç noktasını temsil ettiğinden, diüretiklere yanıt vermeyen asit ve dilüsyonel hiponatremi neredeyse her zaman mevcuttur.

Hepatorenal sendrom, hastanın AKI (Acute Kidney Injury) kriterlerini karşılayıp karşılamadığına bağlı olarak iki sınıfta incelenir: HRS-AKI (önceden HRS-1 olarak anılmaktaydı, hızlı kötüleşen akut form) ve HRS-NAKI (önceden HRS-2 olarak anılmaktaydı, daha kronik böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili form). (65)

HRS-AKI, spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi sıklıkla presipite edici bir faktörden sonra ortaya çıkan (özellikle SBP'den), 2 haftadan kısa bir süre içinde serum kreatinin düzeyinin 2,5 mg/dL'den daha yüksek bir düzeye ikiye katlanması olarak tanımlanmış olan hepatorenal sendrom alt grubudur. Hastaların akut böbrek hasarına neden olabilecek diğer etkenlerinin dışlanmış olması ve sıvı yüklemesine yanıtızlık tanıda gereklidir. Tedavi edilmezse medyan sağkalımı 2-4 hafta olup prognozu çok kötüdür. (66) Son zamanlarda HRS-NAKI tanısının HRS-CKD (hepatorenal sendrom-kronik böbrek hasarı), yani sirozlu ve GFR'si >3 ay <60 mL/dk/1,73 m² (glomeruler filtrasyon hızı) olan hastalar ve AKI kriterlerini sağlamayan ve 90 günden az süredir GFR'si düşük olan HRS-AKD (hepatorenal sendrom-akut böbrek hasarı) grubu olmak üzere alt sınıflara ayrılması önerilmiştir. HRS-NAKI'nin önemi ve tedavisi daha fazla değerlendirme gerektirir. HRS meydana geldiğinde akla gelen ilk tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonu olmalıdır. Transplantasyon sürecinde veya transplantasyon kontrendike ise terlipressin, albümin, noradrenalin, oktreotid ve midodrin gibi medikal tedavilerden yararlanılabilir. (53)

2.8.4. HEPATİK ENSEFALOPATİ

Sirozun bilişsel bozukluk ve nöropsikiyatrik semptomlara yol açabildiği uzun yıllardır bilinmektedir. 1978 yılında klinik olarak normal görülen siroz hastalarının EEG (elektroensefalografi) bulgularındaki değişiklikler keşfedilmiş ve bu durum “subklinik hepatik ensefalopati” olarak tanımlanmıştır. (67) Bu terim zamanla minimal hepatik ensefalopati olarak değişmiş ve evrelemenin yapılmasının ardından evre 1 ve minimal hepatik ensefalopati gruplarının birbirinden ayrımının zorluğu nedeniyle “gizli hepatik ensefalopati” olarak gruplanmıştır. (68) Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışmaları Derneği (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği'nin (EASL) 2014 kılavuzuna göre hepatik ensefalopati, karaciğer yetmezliği ve/veya portosistemik şantların neden olduğu beyin işlev bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Bu işlev bozukluğu subklinik değişikliklerden komaya kadar uzanan geniş bir nörolojik veya psikiyatrik anormallik yelpazesi olarak kendini gösterir. (69)

Aşık hepatik ensefalopati, sirozun dekompanseasyon sürecinde sık görülen komplikasyonlardan biri olup özellikle hastane yatışı ve klinik kötüleşme ile ilişkilidir. Patogenezinde hiperamonyeminin etkisiyle astrositlerde meydana gelen ödem, sistemik inflamatuvar mediyatörler, bağırsakta disbiyozis ve plazma aminoasit dengesinin bozulmasının etkili olduğu düşünülmektedir. (68) Hepatik ensefalopati tanısında birbirinden farklı birçok tanı kriteri bulunmakla birlikte bunların en bilineni West-Haven kriterleridir (70). Bu kriterler Tablo-7’de belirtilmiştir.

TABLO-7: West-Haven ensefalopati kriterleri

	Bilişsel Durum	Nöromüsküler Durum
Minimal	Normal muayene bulguları; Çalışırken veya araba sürerken meydana gelen küçük değişiklikler	Görsel algılamada, psikometrik veya sayı testlerindeki minimal değişiklikler
Evre 1	Kişilik değişiklikleri, dikkat eksikliği, huzursuzluk, depresif duygu durumu	Tremor ve koordinasyon bozukluğu
Evre 2	Uyku bozuklukları, letarji, davranış değişiklikleri, bilişsel disfonksiyon	Asteriksis, ataksi, konuşma bozuklukları
Evre 3	Somnolans, dezoryantasyon veya amnezi	Rijidite, nistagmus, klonus, Babinski refleksi, hiporefleksi
Evre 4	Stupor veya koma	Okulosefalik refleks, ağırlı uyarana yanıtızlık

(Referans 66'dan uyarlanmıştır)

Gizli hepatik ensefalopatinin tanısında hastaya ve hasta yakınına hastanın unutkanlık, kişilik değişikliği gibi semptomlarının olup olmadığının sorgulanmasının tanıya katkısı olabilir. Aşık hepatic ensefalopati düşünöldüğünde fizik muayenede mutlaka asteriksis olup olmadığı kontrol edilmelidir. Hepatic ensefalopati tedavisinde presipitan faktörün ortadan kaldırılması, 35-40 kcal/kg/gün nütrisyonun sağlanması, hepatotoksik ajanların mümkünse kesilmesi tüm hastalarda hedeflenmelidir. Yakın zamanda yapılan bir analizde dallı zincirli aminoasitlerin faydası gösterilememiştir. (71) Medikal tedavinin temelinde laktuloz ve rifaksimın yer almaktadır. L-ornitin-L-aspartat, karaciğerde amonyak metabolizmasına katkıda bulunan ikili aminoasit zinciri olup hepatic ensefalopati tedavisinde laktuloza benzer faydalar göstermektedir ancak üretimi kısıtlıdır. (68) Profilaksidede esas olarak laktuloz ve tekrarlayan ensefalopati öykülerinde laktuloza ek rifaksiminden yararlanır.

2.8.5. PULMONER KOMPLİKASYONLAR

2.8.5.1. SİROZDA GÖRÜLEBİLECEK SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOM VE BULGULAR

Sirotik hastalarda en sık görülen solunum semptomlarından biri dispnedir. Sirotik hastalarda dispne, asit varlığı, portal hipertansiyon gibi karaciğer kaynaklı sebeplerin yanı sıra hepatik hidrotoraks, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon gibi pulmoner komplikasyonlara bağlı, kardiyak komplikasyonlara bağlı veya sirozdan bağımsız primer akciğer hastalıklarına bağlı ya da anemi ilişkili olarak da görülebilir. Sirozda nefes darlığına neden olabilecek durumlar Tablo 8’de özetlenmiştir. (72) Literatürde sirotik hastalarda %88’e yakın dispne semptomu varlığı gösterilmiştir. (1) Sirotik hastalarda dispnenin yanında efor dispnesi sorgulandığında hastaların tamamına yakınının efor dispnesinden yakındığı söylenebilir. Dispne ve efor dispnesinin yanında ortopne de dekompanse ve asitli hastalarda oldukça sık görülür.

TABLO-8: Sirozda dispne nedenleri

SİROZDA DİSPNE NEDENLERİ

1) Kronik karaciğer hastalığı ilişkili durumlar

- a. Spesifik karaciğer hastalıklarına bağlı akciğer sorunları
 - i. α 1-antitrypsin eksikliğinde amfizem
 - ii. Primer biliyer kolanjitte fibrozan alveolit, pulmoner granülomlar
 - iii. Sarkoidozda restriktif akciğer hastalığı, granülomlar, kardiyomiyopati
 - iv. Hemokromatoziste restriktif kardiyomiyopati, aritmiler
 - v. Kistik fibrozda bronşektazi ve pnömoni
- b. Kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonun komplikasyonları
 - i. Masif asite bağlı akciğer basısı
 - ii. Hepatik hidrotoraks
- c. Pulmoner vasküler anomaliler
 - i. Hepatopulmoner sendrom
 - ii. Portopulmoner sendrom

2) Pulmoner hastalıklar

- a. Obstruktif akciğer hastalıkları
 - i. Kronik obstruktif akciğer hastalığı
 - ii. Astım
- b. Parankim hastalıkları
 - i. Pnömoni
 - ii. Atelektazi
 - iii. Malignite
- c. Pulmoner vasküler hastalıklar
 - i. Pulmoner emboli veya kronik tromboembolik hastalık
 - ii. Diğer pulmoner hipertansiyon nedenleri
- d. Plevral efüzyon
- e. Pnömotoraks

3) Kardiyak hastalıklar

- a. Konjestif kalp yetmezliği
- b. Valvüler kapak hastalıkları
- c. Kardiyomiyopati
- d. Anjina, koroner arter hastalığı
- e. Aritmi

Referans 66 ve 70'den uyarlanmıştır.

2.8.5.2. HEPATİK HİDROTORAKS

Hepatik hidrotoraks, sirotik hastaların yaklaşık %5-11'inde görülen, belirgin bir kardiyopulmoner hastalık olmaksızın peritoneal sıvının transdiyafragmatik defektlerden geçerek plevral sıvı haline dönüşmesi şeklinde tanımlanır. (73) Negatif intratorasik basınç, peritoneal sıvının plevraya geçişini kolaylaştıracağından belirgin asiti olmayan hastalarda da hepatik hidrotoraks meydana gelebilir. Vakaların %80'inde plevral efüzyon sağ taraflı, %18'inde sol taraflı ve %3'ünde bilateraldir. Plevrada az miktarda sıvı birikmesi dahi hastalarda ciddi dispne ve hipoksemiye neden olabilir. (53) Özellikle asitin belirgin olmadığı veya görüntülenemediği durumlarda hepatik hidrotoraks varlığından şüpheleniliyorsa akciğer sintigrafisinden yararlanılabilir. Bu yöntemde intraperitoneal olarak infüze edilen ^{99m}Tc işaretli insan serum albümininin veya bir kükürt kolloidinin

plevral boşluğa geçişi ile tanı doğrulanır. (53, 74) Hepatik hidrotoraksın tedavi yaklaşımı asit yönetimine benzer şekilde yapılır. Tedaviye ilk olarak tuz kısıtlaması ve diüretik uygulaması ile başlanır. Oral diüretik yeterli gelmediğinde ilk önce intravenöz diüretik uygulaması yapılırken, optimal medikal tedaviye rağmen dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne gibi solunumsal semptomlar veya oksijen ihtiyacı ve takipne gibi bulgular olması halinde tekrarlayıcı torasentez girişimleri, TIPS ve plörodez uygulamaları tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Torasentez uygulamasında tek seferde 2 litreden fazla efüzyonun boşaltılması reekspansiyon pulmoner ödem riskini arttıracığından bundan kaçınılması gerekmektedir. Torasentez ihtiyacı sıklığı haftada bir veya iki haftada bir ulaştığında TIPS uygulaması düşünülebilir. Fakat TIPS'e yanıtızlık durumunda mortalite yüksektir. (75) Yaşı 60'tan genç, hepatik ensefalopati bulgusu olmayan ve Child-Pugh skoru 10'dan az olan refrakter hepatik hidrotorakslı hastalarda TIPS girişimi bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır (76). Talk, tetrasiklin gibi ajanlarla plörodez, vakaların %80'ine varan oranda etkinlik göstermiş ancak sık ve ciddi advers olaylarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle plörodez yalnızca TIPS veya karaciğer transplantasyonuna uygun olmayan adaylarda önerilmektedir. (12)

Hepatik hidrotorakslı hastalarda akut böbrek hasarı, pnömotoraks veya ampiyeme yol açabileceğinden ve belirgin faydası gösterilemediğinden kalıcı plevral kateter uygulanması önerilmemektedir. (77) Göğüs tüpü takılması da enfeksiyon riski, protein kaybı ve volüm kaybına bağlı böbrek hasarı riski nedeniyle eşlik eden ampiyemi olan hastalar dışında hepatik hidrotoraks yönetiminde kontrendikedir (76).

2.8.5.3. HEPATOPULMONER SENDROM

Hepatopulmoner sendrom (HPS), intrapulmoner vasküler şantlara sekonder, istirahat halinde ve oda havasında dik oturma pozisyonunda anormal yüksek alveolar-arteriyel oksijen gradiyenti ($PAO_2 - PaO_2$; sırasıyla >15 mmHg [65 yaş ve üstü hastalar için] veya >20 mmHg [diğer hastalar için]) olarak tanımlanmaktadır (78). HPS, hipokseminin derecesine göre hafif ($PaO_2 \geq 80$ mm Hg), orta ($PaO_2 \geq 60$ ila <80 mmHg), şiddetli ($PaO_2 \geq 50$ ila <60 mmHg) ve çok şiddetli ($PaO_2 < 50$ mmHg veya %100 O₂'de <300 mmHg) olarak sınıflandırılmıştır. (68)

Bu nedenle tanı için arteriyel kan gazı gerekmektedir. Ancak arter kan gazı tetkikinin invaziv olması, kanama riski, alım tekniği, enjektörünün özellikleri ve kalibre bir cihazla hızlı ölçüm gerektirmesi nedeniyle rutin pratikte etkin kullanımı zordur. Bu bağlamda literatürde öncelikli olarak hastaların pulse oksimetre ile değerlendirilmesi, oksijen saturasyonunun %96'nın altında bulunduğu hastalarda arter kan gazı alınması ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi şeklinde yürütülen detaylı bir çalışma mevcuttur. (79) Oda havasında oksijen saturasyonunun eşik değeri %96 olarak ele alındığı zaman $PaO_2 < 70$ mmHg olan hastaları yakalamada sensitivitesinin %100 ve spesifitesinin %88 olduğu tespit edilmiştir (80).

Hepatopulmoner sendromun sıklığı literatürde %5-35 arasında değişken sıklıkta gösterilmiştir. Bu farklılığa hipoksinin tanımında kesinlik olmayışı ve bu alandaki çok merkezli kapsamlı çalışmaların yetersizliği neden olmuş olabilir. Hepatopulmoner sendromun Child C grubu hastalarda Child A ve B gruplarına göre daha yüksek sıklıkta görüldüğü gösterilmiştir. (81)

Hepatopulmoner sendromun patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Deneysel hayvan modelleri üzerinde araştırmalar sürmektedir. Patogeneizde portal hipertansiyon veya karaciğer disfonksiyonu zemininde bakteriyel translokasyon, endotoksinler ve artmış inflamasyonun etkisiyle artan nitrik oksit öncülüğünde akciğerlerde meydana gelen vazodilatasyon, monosit ve makrofajların adezyonu ve aktivasyonu, endotel hücrelerinin proliferasyonu, ve VEGF (vascular endothelial growth factor) artışı ile pulmoner anjiyogenezin yer aldığı düşünülmektedir. (68, 82)

Hepatopulmoner sendromun gelişiminde üç mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. Bunların ilki vazodilatasyon nedeniyle artan kan akımına bağlı meydana gelen ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğudur. Tipik olarak sağlıklı akciğerlerde, görece hipoksik alanlarda pulmoner arteriyoller daralarak kanı daha iyi havalandırılan alanlara yönlendirir; ancak sirozlu hastalarda intrapulmoner vasküler dilatasyonların (IPVD) oluşumu nedeniyle bu mekanizma kusurludur, bu da ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna yol açar. İkinci mekanizma anjiyogenez nedeniyle alveolde oksijen değişiminin bozulmasıyla meydana gelen difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğudur.

Üçüncü ve nadir görülen mekanizma ise arteriyovenöz şantların oluşmasıdır. (82, 83) Hastalara %100 oksijen uygulandığında $PaO_2 > 300$ mmHg görülen hastalar olması, HPS’de şantların anatomik değil “fizyolojik” olabileceğini düşündürmektedir. (84) Nadiren HPS’de bronşiyal ya da pulmoner arterler ve venler arasında anatomik arteriyovenöz şantlar da oluşabilir. Fakat bu şantların hipoksemiye kayda değer bir katkısı yoktur.

Hastaların klinik tablosu diğer siroz hastaları ile benzer olmakla birlikte spider nevüs oranı HPS olanlarda oldukça yüksek (%80-100) saptanmıştır. (85) Clubbing ve siyanoz da spesifik hipoksi bulgularıdır ancak sensitiviteyi düşüktür. (68) Hastaların en sık başvuru nedeni giderek kötüleşen nefes darlığıdır. Hepatopulmoner sendromda dispne görülme sıklığı, çok merkezli bir çalışmada %48 olarak görülmüş, HPS olmayan sirotik hastalarda da bu oran %29 olarak gösterilmiştir. (86) HPS için daha özgü semptomlar platipne ve ortodeoksi. Ortopne sırt üstü yatarken meydana gelen nefes darlığı, platipne ise otururken veya ayakta dururken kötüleşen nefes darlığı olarak tanımlanmaktadır. Ortodeoksi ise uzanır pozisyondan oturur pozisyona geçildiğinde PaO_2 ’de %5 veya 4 mmHg düşüş olması şeklinde tanımlanır. Ortodeoksinin HPS’de meydana gelen pulmoner vazodilatasyonun akciğerin bazal kısımlarında daha fazla olması nedeniyle oluşan ventilasyon-perfüzyon bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Platipne ve ortodeoksi HPS’li hastaların %14- %25’inde saptanabilmiştir, başka bir çalışmada ise HPS olan ve olmayan hastaların ortodeoksi oranı birbirine oldukça yakın (sırasıyla %30 ve %32) olarak gösterilmiştir, bu nedenle platipne ve ortodeoksi HPS’ye spesifik olarak değerlendirilemez. (68, 87)

Tanınım ilk aşamasında HPS’den şüphelenilen hastadan oturur pozisyonda arter kan gazı alınması gereklidir. Ardından %100 oksijen verilerek $PaO_2 > 300$ mmHg beklenir, yükselmez ise gerçek bir anatomik sağdan sola şant olasıdır. Tanının ikinci aşamasında ise IPVD’yi görüntülemek gerekmektedir. Güncel olarak iki yöntem kullanılmaktadır: kontrastlı transtorasik ekokardiyografi (baloncuk [bubble] kontrast ekokardiyografi) ve radyonükleotid akciğer perfüzyon taraması. Kontrastlı ekokardiyografi, sensitivitesi yüksek ve tanıda altın standart kabul edilen kalitatif ve noninvaziv bir yöntemdir. (78) Bu tetkik, periferik bir damara baloncuklar içeren bir sıvı (salin solüsyonu, mannitol, polijel,

indosiyanin yeşili gibi) enjekte edilmesinin ardından baloncukların sağ atriyumdan sol boşluklara geçişinin olup olmadığının izlenmesi esasına dayanır. Normalde baloncuklar sağ atriyumda görüntülendiklerinde pulmoner damar yatağına hapsoldüklerinden sol kalpte görüntülenmezler. HPS'de ise pulmoner dolaşımı atlayarak sol kalpte görüntülenebilirler. Bir başka görüntülenme nedeni sağdan sola şantlar olabilir; bunun ayrımı ise HPS'de üç kardiyak siklus sonrasında baloncuklar görüntülenirken sağdan sola şantta ilk üç kardiyak siklus içinde görüntülenmesidir. (88)

Radyonüklid akciğer perfüzyon taraması kontrastlı baloncuk ekokardiyografi ile benzer prensiplere sahip olup baloncuklar yerine teknesyumla işaretlenmiş makroagregatlanmış albümin (MAA) kullanılmasına dayanır. Bu moleküllerin büyük boyutu göz önünde bulundurulduğunda akciğer kapiller yatağını geçememeleri beklenir ancak IPVD varlığında böbreklerde, dalak ve karaciğerde birikirler. Sintigrafi taraması ile tüm vücutta izotopik aktivite miktarı ölçülür. Normalde beyin MAA konsantrasyonu %6'dan az olurken, PaO₂ <60 mmHg olan HPS'li hastalarda %84'lük bir duyarlılık ve %100'lük bir özgüllük sağlayan >%6 konsantrasyon saptanmıştır. PaO₂ >60 mmHg hastalardaki sınırlılığı, maliyeti ve uygulanabilirliği bu tetkikin dezavantajlarıdır. (68, 89)

Hepatopulmoner sendromun bilinen bir tedavisi bulunmamaktadır. Karaciğer transplantasyonunun faydası gösterilmiştir. (90) Transplantasyona giden süreçte veya transplantasyon gerçekleştirilemeyecek hastalarda tedavi seçeneklerinde PaO₂<60 mmHg olan hastalar için oksijen tedavisi yer almaktadır. Geçmişte nitrik oksiti hedefleyen intravenöz metilen mavisi, inhale L-NAME (l-arjiinin metil ester), TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa) hedefleyen pentoksifilin, norfloksasin denenmiş ancak faydası gösterilememiştir. (68) Hastalara oral sarımsak desteği verilmesiyle yürütülen küçük bir randomize kontrollü çalışmada olumlu sonuçlar elde edilmiştir. (91)

2.8.5.4. PORTOPULMONER HİPERTANSİYON

Portopulmoner hipertansiyon (POPH), sirozun diğer komplikasyonlarına göre daha yakın zamanda tanımlanmıştır. Kronik karaciğer hastalığı eşlik etme şartı olmaksızın portal hipertansiyona bağlı pulmoner hipertansiyon ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

(PAH) olarak tanımlanabilir, Dünya Sağlık Örgütü'nün PAH sınıflandırmasına göre grup I kategorisine dahil edilmektedir. (92)

Portal hipertansiyonu olan hastalarda POPH varlığı %2-6 arasında, karaciğer transplant alıcılarında POPH oranı %4-8 arasında değişen oranlarda saptanmıştır.(93) Nonsirotik portal hipertansiyonu olan hastalarda da POPH gelişebileceği unutulmamalıdır.

Portopulmoner hipertansiyonun patogenezinde vazoproliferasyon, genetik yatkınlık ve inflamasyonun yer aldığı düşünülmektedir. Vazokonstriktör (endotelin-1, serotonin, anjiyotensin-1, tromboksan A2 gibi) ve vazodilatör mediyatörler (NO [nitrik oksit], prostasiklin gibi) arasındaki dengenin vazokonstriktörler lehine bozulması ve artan inflamatuvar mediyatörlerin (TNF- α , IL-6 [interlökin-6] gibi) pulmoner damarlara taşınması ile POPH gerçekleştiği düşünülmektedir. Buna yatkınlık yaratan genetik mutasyonların var olduğu düşünülmele birlikte henüz bu konu aydınlığa kavuşmamıştır. (68)

Hastalar uzun süre klinik olarak asemptomatik olabilir. En sık görülen semptom ise efor dispnesidir, %81'e varan oranlarda görülebilir. (68, 94). Bunun dışında yorgunluk, halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar eşlik edebilir. Nadiren, HPS'yi taklit eden ortopne ve clubbing gibi semptomlar görülebilir. Klinik olarak bu hastalarda hafif hipoksi görülebilir, şiddetli hipoksi görülmesi nadirdir. (68)

Tanımda ilk basamakta transtorasik doppler ekokardiyografi (TTE) kullanılabilir ancak bulgular spesifik değildir. TTE, sağ atriyal dilatasyon, sağ ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonu, paradoksal septal hareket ve pulmoner yetmezlik gibi sağ kalp volüm yükünün belirtilerini saptamak için kullanılmaktadır. TTE'de sistolik pulmoner arteriyel basıncın (sPAP) tahminine dayanan bir inceleme yapılmaktadır. Literatürde bu triküspit yetmezlik velositesi vasıtasıyla hesaplanan tahmini PAB değeri, diğer adıyla sPAP için POPH olasılığını belirlemek amacıyla üzerinde durulan eşik değeri 30 mmHg'dir. Ancak eşik değerin 30 mmHg olarak ele alınması birçok yanlış pozitifliği de beraberinde getirmektedir. Retrospektif bir çalışmada bu eşik 38 mmHg olarak değiştirildiğinde sensitivitesi %100, spesifitesi %82 olarak görülmüştür. (93)

Transözefageal ekokardiyografinin (TEE) tanıda güncel bir yeri yoktur zira TEE sırasında ölçülen sağ ventrikül sistolik basıncı (RSVP), kendi başına çok güvenilir bir PAB tahmini sağlamamaktadır. (95) Bu nedenle tanı için sağ kalp kateterizasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır.

POPH tanısında altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Tanıda sağ kalp kateterizasyonunda PCWP (pulmoner kapiller kama basıncı) <15 mmHg, PVR (pulmoner vasküler direnç) > 240 dyn/sn/cm iken ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) > 25 mmHg, transhepatik gradientin (THG: mPAP-PCWP) >12 mmHg olması ile konur. (96) POPH evrelendirmesinde, mPAP 25-35 mmHg arası hafif, mPAP 35-45 mmHg arası orta, mPAP 45 mmHg ve üzeri ciddi POPH olarak sınıflandırılmaktadır. (68) Orta ve ciddi POPH için mortalite oranları sırasıyla %50 ve %100 olarak gösterilmiştir, bu nedenle ciddi POPH varlığı karaciğer transplantasyonuna kontrendikasyon oluşturmaktadır. (97)

Sağ kalp kateterizasyonu, bazı merkezlerde karaciğer transplantasyonu için incelemenin bir parçasıyken, diğer merkezlerde seçilmiş hastalarda (RVSP >50 mmHg olan veya TTE’de önemli RV (sağ ventrikül) disfonksiyonu/hipertrofisi olan) uygulanmaktadır. Sağ kalp kateterizasyonu esnasında hastanın optimal bir volüm durumunda olması gerekmektedir. Siroz hemodinamisine bağlı hiperdinamik dolaşım durumundan dolayı POPH hastalarında kardiyak debi tipik olarak artar, bu da POPH’nin idiopatik PAH’tan ayrımını sağlar. (68) POPH’ta diğer spesifik olmayan kardiyak bulgular arasında EKG’de sağ aks ve sağ dal bloğu sayılabilir.

Tedavisiz POPH’de medyan sağkalım 15 aydır. (93) Tedavinin temel prensipleri yoğun egzersizden kaçınma, tuz ve sıvı kısıtlamasını içermektedir. PaO₂ <60 mmHg olan hastalara oksijen desteği önerilmektedir. Diüretik tedavi, sıvı yükünün azaltılmasıyla semptomları azaltmakta ancak aşırı diürez sonucu kardiyak debi azalabileceğinden böbrek yetmezliği ve sistemik hipoperfüzyona yol açabilmektedir, bu nedenle avantaj ve dezavantajları gözönünde bulundurularak kullanılmalıdır. (68) B-blokörlerin bırakılması POPH açısından egzersiz kapasitesinin artması ve pulmoner hemodinaminin iyileşmesi

gibi avantajlar sağlamakla birlikte varis kanama profilaksisinde yeri olması nedeniyle hasta bazında karar verilmelidir. (98) Pulmoner hipertansiyona spesifik tedaviler için mPAP eşiği 35 mmHg'dir.

Pulmoner hipertansiyona yönelik tedaviler arasında PDE-5 (fosfodiesteraz-5) inhibitörlerinden sildenafil ve tadalafil, prostasiklin analoglarından epoprostenol ve treprostanil, endotelin reseptör antagonistlerinden bosentan, masitentan ve ambrisentan ve guanilil siklaz inhibitörü riosigat denenmektedir ancak bunlarla ilgili çalışmalar yeterli kanıt düzeyine ulaşmamıştır. (99, 100) Yakın zamanda yürütülen çok merkezli masitentan çalışması (PORTICO), 10 mg/gün 12 hafta tekli veya kombinasyon masitentan ile pulmoner vasküler dirençte ortalama %35 düşüş sağlandığı gösterilmiş ancak hastaların performansı ya da pulmoner arter kama basıncı üzerinde belirgin bir farklılık gösterilememiştir. (101) Bu nedenle tedavinin en önemli aşamasını halen karaciğer transplantasyonu oluşturmaktadır.

2.8.6. KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR

2.8.6.1. SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ

2.8.6.1.1. TANIMI

Sirotik hastalarda kardiyak fonksiyon anormalliği ilk olarak 1953'te Kowalski ve Abelmann tarafından alkolik sirozda tanımlanmıştır. (102) Bu çalışmada esas olarak sirozda hiperdinamik bir kardiyak debi ve periferik vasküler dirençte eşzamanlı azalma olduğu gösterilmiştir. Bu kardiyak debi artışı ise özellikle egzersiz ve stres durumları ile ilişkilendirilmiştir. (103) Bu alanda yapılan ilk çalışmaların çoğu alkolik sirozda tanımlandığından başlangıçta bu kardiyak disfonksiyonun alkolik siroza özgü olduğu düşünülmüş (104); ancak benzer bulguların alkol dışı sirozda da görülmesi bireylerde ve deneysel hayvan modellerinde, sirozun kendi başına daha sonra 'siroz kardiyomiyopatisi' (Sirotik KMP) olarak adlandırılacak olan spesifik bir yüksek debili kalp yetmezliği modelini indükleyebileceği teorisini desteklemiştir (105, 106, 107).

Bir konsensüs ile geliştirilen uluslararası tanım yapılmadan önce literatürde sirotik KMP şu kriterler ile tanımlanmaktaydı (108):

- 1 - Başlangıçta artmış kalp debisi ancak uyaranlara azalmış ventriküler yanıt,
- 2- Sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyon,
- 3- Dinlenme halinde aşikar sol ventrikül yetmezliğinin olmaması,
- 4- Elektrokardiyografide uzamış QT aralığı ve kronotropik yetersizlik gibi elektrofizyolojik anormalliklerin görülmesi.

Tanı için bu kriterlerin tamamının sağlanması gerekmemektedir; ancak ortak tanı kriterlerinin yokluğu ve diyastolik disfonksiyon ve QT uzaması gibi belirtilerin sirozun ilerleyen evrelerindeki bütün hastalarda görülmesi gibi karıştırıcılar evrensel tanı kriterlerinin oluşturulmasına ve devamında bu kriterlerin güncellenmesine yol açmıştır.

2.8.6.1.2. EPİDEMİYOLOJİSİ

Sirotik kardiyomyopatinin epidemiyolojisi konusunda güncel veriler oldukça kısıtlıdır. Özellikle istirahatte kardiyak fonksiyonların normale yakın izlenmesi nedeniyle tanı gücüğü mevcuttur. Bu bağlamda hastalar genellikle yüksek debili kalp yetmezliği veya diyastolik yetmezliğin klinik bulgularını gösterdikleri “dekompanseasyon” fazına kadar asemptomatik izlenir. (109) Bu latent seyir nedeniyle gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Sirotik KMP, hangi hasta grubunu hangi koşullarda ve ne kadar etkilediği henüz açıklığa kavuşmamış bir dizi yapısal, fonksiyonel ve elektrofizyolojik anormallikler bütünüdür.

2.8.6.1.3. PATOGENEZ

Sirotik KMP oluşumuna çok sayıda mekanizma katkıda bulunur. Sirozdaki splanknik vazodilatasyon, plazma katekolaminlerinin artışı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile uyumsuz bir nörohormonal tepki ile sonuçlanan göreceli bir santral hipovolemiye yol açar. (110) Bu uyumsuz nörohormonal yanıt, kalıcı adrenerjik stimülasyona, renal vazokonstriksiyona, azalmış sağ ventrikül ön yüküne ve ayrıca belirgin sıvı tutulmasına katkıda bulunur. (111) Sirozun fare modellemelerinde, hem ventriküler β -adrenerjik reseptörlerin sayısında azalma hem de G-protein-AMP (adenozin

monofosfat) sistemi yoluyla β -adrenerjik sinyal yollarında bozulmalar kaydedilmiştir.(112) Yine aynı çalışma grubu tarafından yapılan fare modellemelerinde, spesifik olarak β -adrenerjik yolun işlev bozukluğunun plazma zarı işlev bozukluğunun bir sonucu olduğu düşünülmüş; bu nedenle, hücre zar akışkanlığında bir azalmanın, G-proteinleri ve β -adrenerjik ligand kompleksi arasındaki eşleşmeyi engellediği ve anormal kardiyak kontraktile ile sonuçlandığı gösterilmiştir.(113)

Kardiyak miyosit düzeyinde ise β -adrenerjik reseptör sinyali azalır, plazma zarının akışkanlığı artar. İyon kanallarında , özellikle K^+ ve L tipi Ca^{+2} kanallarında iletim bozuklukları meydana gelir. Safra asitleri ve oksidanlar gibi (özellikle endokannabinoidler ve inflamatuvar sitokinler) dolaşımdaki mediyatörler tarafından aktive edilen hücrel sinyaller negatif inotropik etkiler meydana getirir. Tüm bunlar sirotik kardiyomiyopatide görülen elektrofizyolojik bozuklukları ve ayrıca kardiyomiyosit hipertrofisi ile interstisyel fibrozis gibi yapısal anormalliklere öncülük eder. (114)

2.8.6.1.4. PATOLOJİ

Sirotik kardiyomiyopatide artmış kalp ağırlığı, atriyal ve ventriküler dilatasyon, septal ve ventriküler hipertrofi, subepikardiyal makrofajlar ve granulositler ve kardiyak miyosit ödemi, fibrozis, nükleolar vakuolizasyon ve pigmentasyon gibi yapısal değişiklikler görülmektedir. (115) Otopsi çalışmalarından birinde diffüz miyokardiyal fibroz görüldüğü tespit edilmiştir. (116)

2.8.6.1.5. TANI KRİTERLERİ

Sirotik kardiyomiyopatinin ilk uluslararası konsensus tanımı, 2005 yılında Dünya Gastroenteroloji Kongresi tarafından önerilmiştir. (117)

2005 kriterleri, istirahat halinde sistolik disfonksiyon (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu [LVEF] $<55\%$), stres testinde küntleşmiş kontraktıl yanıt, diyastolik disfonksiyon ve uzamış bir QT aralığı başta olmak üzere destekleyici kriterleri içermektedir. (Tablo-9)

Bu kriterler sistolik disfonksiyonu LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) $< \%55$ veya farmakolojik veya fizyolojik stresörlere karşı azalmış kasılma yanıtı olarak tanımlamaktadır. Diyastolik disfonksiyonu ise $E/A < 1$ (erken/geç diyastolik transmitral akım), izovolumetrik kasılma zamanı >80 msn, deselerasyon zamanı >200 msn bulgularından herhangi biri olarak tanımlamıştır. Ancak bu kriterlerin yürürlüğe girmesinin ardından klinik pratiğinde bazı zorluklar keşfedilmiştir. Sirotik hastaların sistemik vazodilatasyon nedeniyle kalbin art yükünün azalması, yanlış yüksek EF ölçümlerine neden olmaktadır. Ayrıca stresörlere azalmış yanıtın objektif kriterleri bulunmadığından klinik pratikte uygulanabilirliği sınırlı bulunmuştur. Bu kriterlerde yer alan diyastolik disfonksiyon ölçütlerinin de erken evre ve ileri evre diyastolik disfonksiyonda benzer özellikler göstermesi nedeniyle klinik eksiklikleri saptanmıştır. (118) E/A oranı kardiyak ön yüke bağlı olduğundan, sıvı yüklenmesi ve yüklenmeye bağlı etkiler bu oranın kullanılmasını zorlaştırmıştır. (119) Destekleyici bulgulardan QT uzaması, QT'yi uzatan birçok diğer neden bulunması nedeniyle tartışmalı bulunmuştur. (120)

2015 yılında, Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE) ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (EACVI), sol ventrikül kasılma fonksiyonunun değerlendirilmesinde ejeksiyon fraksiyonuna ek olarak miyokard geriliminin, özellikle de küresel uzunlamasına gerilimin (GLS) dikkate alınmasını önermiş (121) ve yine ASE ve EACVI tarafından doku doppler inceleme ile oluşturulan diyastolik disfonksiyon kriterleri güncellenmiştir. Kardiyoloji pratiğinin güncel görüntüleme tekniklerindeki bu ilerlemenin 2005 kriterlerini geçersiz kıldığı düşünülmüş ve “Sirotik Kardiyomiyopati Konsorsiyumu” tarafından 2020'de hepatoloji, anestezi ve kardiyoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner bir panel ile önerilen yeni kriterler, konsensus tanımı bunları içerecek şekilde güncellemiştir. (119) Bu güncel kriterler tabloda gösterilmiştir. (Tablo-9) Diyastolik disfonksiyonun şiddeti E/A oranı kullanılarak belirlenebilir ($0,8-2 =$ evre 2 ve $>2 =$ evre 3). Dört diyastolik disfonksiyon kriterinden yalnızca iki tanesine sahip olan hastaların diyastolik disfonksiyonunu ve evresini tanımlamak için daha fazla ekokardiyografik değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Bu ek değerlendirmede, Valsalva, pulmoner velosite, GLS, sol atriyal gerilim ve izovolümetrik gevşeme süresi (IVRT) sırasında E/A oranı değişikliğinin değerlendirilmesini gerektirmektedir. 2020 kriterleri,

2005'teki gibi destekleyici kriterleri içermezken, sirotik KMP tanısında potansiyele sahip olabilecek bir grup değişkenin incelenmesini önermektedir. (120) Kardiyak MRG konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

TABLO-9: 2005 ve 2020 Sirotik kardiyomiyopati kriterleri

2005 Dünya Gastroenteroloji Kongresi Sirotik Kardiyomiyopati Kriterleri		
Sistolik Disfonksiyon (her ikisi)	Diastolik Disfonksiyon (herhangi biri)	Destekleyici Kriterler
<ul style="list-style-type: none"> - Egzersiz, sıvı yüklemesi veya farmakolojik müdahaleyle kardiyak debide yetersiz artış - İstirahatte EF<%55 	<ul style="list-style-type: none"> -E/A<1 (yaşa göre düzeltilmiş) - Uzamış deselerasyon zamanı (>200 msn) - Uzamış izovolumetrik relaksasyon zamanı (>80 msn) 	<ul style="list-style-type: none"> - Elektrofizyolojik anormallikler - Anormal kronotropik yanıt - Elektromekanik dissenkronizasyon - Uzamış QTc mesafesi - Genişlemiş sol atriyum - Artmış miyokardiyal kütle - Artmış BNP, pro-BNP ve troponin-I
2020 Sirotik Kardiyomiyopati Konsorsiyumu Sirotik Kardiyomiyopati Kriterleri		
Sistolik Disfonksiyon (herhangi biri)	Diastolik Disfonksiyon	Henüz validasyonu gerçekleştirilmemiş destekleyici bulgular
<ul style="list-style-type: none"> - LVEF ≤ %50 - GLS < %18 veya > %22 	<ul style="list-style-type: none"> - Septal e' velosite<7 cm/s - E/e' ≥15 - LAVI >34 ml/m² - TY velosite >2.8 m/s 	<ul style="list-style-type: none"> - Anormal kronotropik veya inotropik yanıt - EKG değişiklikleri - Elektromekanik dissenkronizasyon - Miyokardiyal kütle değişimi - Serum belirteçleri - Atriyal veya ventriküler hipertrofi - Kardiyak MRG

EF: ejeksiyon fraksiyonu, E: erken diastolik transmitral akım, A: geç diastolik transmitral akım, msn: milisaniye, BNP: brain natriuretik peptit, LVEF: sol ventrikül

ejeksiyon fraksiyonu, GLS: global longitudinal strain, LAVI: sol atriyum hacim indeksi, TY: triküspit yetmezlik

2.8.6.1.6. ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

Karaciğer sirozunda birçok elektrofizyolojik anormallik literatürde rapor edilmiştir. (122) Elektriksel ve mekanik sistolün başlangıcı arasındaki sürenin eşleşmemesi yani “elektromekanik dissenkronizasyonu” sirotik hastalarda gözlemlenmiş; ancak bunun klinik önemi netlik kazanmamıştır. (123) QT uzaması, sirozun elektrofizyolojik temel bulgularından biridir, sirotik hastalarda %50’ye varan oranlarda (genel popülasyondan %5 daha yüksek) görülmektedir. (117) Düzeltilmiş QT (QTc)’nin uzamasının karaciğer transplantasyonu ile düzeltildiği gösterilmiş, ancak bu iddiayı destekleyecek yeterli kanıt düzeyine ulaşamamıştır. (124) Başlangıçta 2005-kriterlerinde QTc uzunluğu sirotik kardiyomiyopatiyi destekleyici bir kriter olarak görülse de, 2020 konsensüs tanımında QTc’nin tanı koymadaki önemi geri planda kalmıştır.

2.8.6.1.7. KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER

Kalp yetmezliği olan hastalarda doğrulanan kardiyak biyobelirteçler, sirotik kardiyomiyopatili hastalarda da incelenmiştir. BNP ve NT-proBNP düzeyleri, sirozun ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. (125) Bu ilişki, yüksek olasılıkla sirotik kardiyomiyopatide yüksek kardiyak dolum basınçlarını yenerek natriüresi gerçekleştirebilmek amacıyla oluşan bir kompensasyon mekanizmasına bağlı olabilir. Güncel literatürde troponin yüksekliği ile sirotik KMP tanısı arasında bir ilişki gösterilememiştir. (119)

Hastalarda kullanılması önerilen ek biyobelirteçler adrenomedullin, vazopressin, nitrik oksit ve endokannabinoidleri içerir. (126) Galektin-3 gibi diğer yeni biyobelirteçler kardiyak inflamasyon ve fibrozis ile ilişkilendirilmiş olsa da, karaciğer fibrozunda da yükseleceğinden sirotik KMP tanısına yardımcı olma potansiyeli sınırlı olabilir. (127)

2.8.6.1.8. PROGNOZU VE TEDAVİSİ

Sirotik kardiyomiyopatinin prognozunda, kalp ve karaciğerin birlikte fibrozunun klinik kötüleşmeye katkısını öngörmek zordur. Prognozun belirlenmesi, karaciğer transplantasyonu için öncelik belirlenmesi açısından katkı sağlayabilir. Sirotik

kardiyomiyopatili hastalar için prognostik faktörler ve sonlanım hakkındaki mevcut bilgilerin çoğu, 2020 kriterlerinin önerilmesinden önceki çalışmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmalardan birinde, E/A oranının < 1 olmasının TIPS uygulanan sirotik hastalarda mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğunu gösterilmiştir. (128) Bir başka çalışmada, diyastolik disfonksiyonu bulunan ve $E/e' \geq 10$ görülen hastalarda bu değer mortalitenin bağımsız bir değişkeni olduğu, MELD skorundan etkilenmediği saptanmıştır. (129) Diyastolik disfonksiyonun şiddeti ve diğer prognostik faktörler arasındaki bağımsızlık, sirotik kardiyomiyopatinin kendi başına sirozun doğal seyri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Sirozun diğer komplikasyonları gibi sirotik kardiyomiyopatinin tedavisinde de karaciğer transplantasyonu ön plandadır. Hedefe yönelik tedaviler geliştirilme aşamasındadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

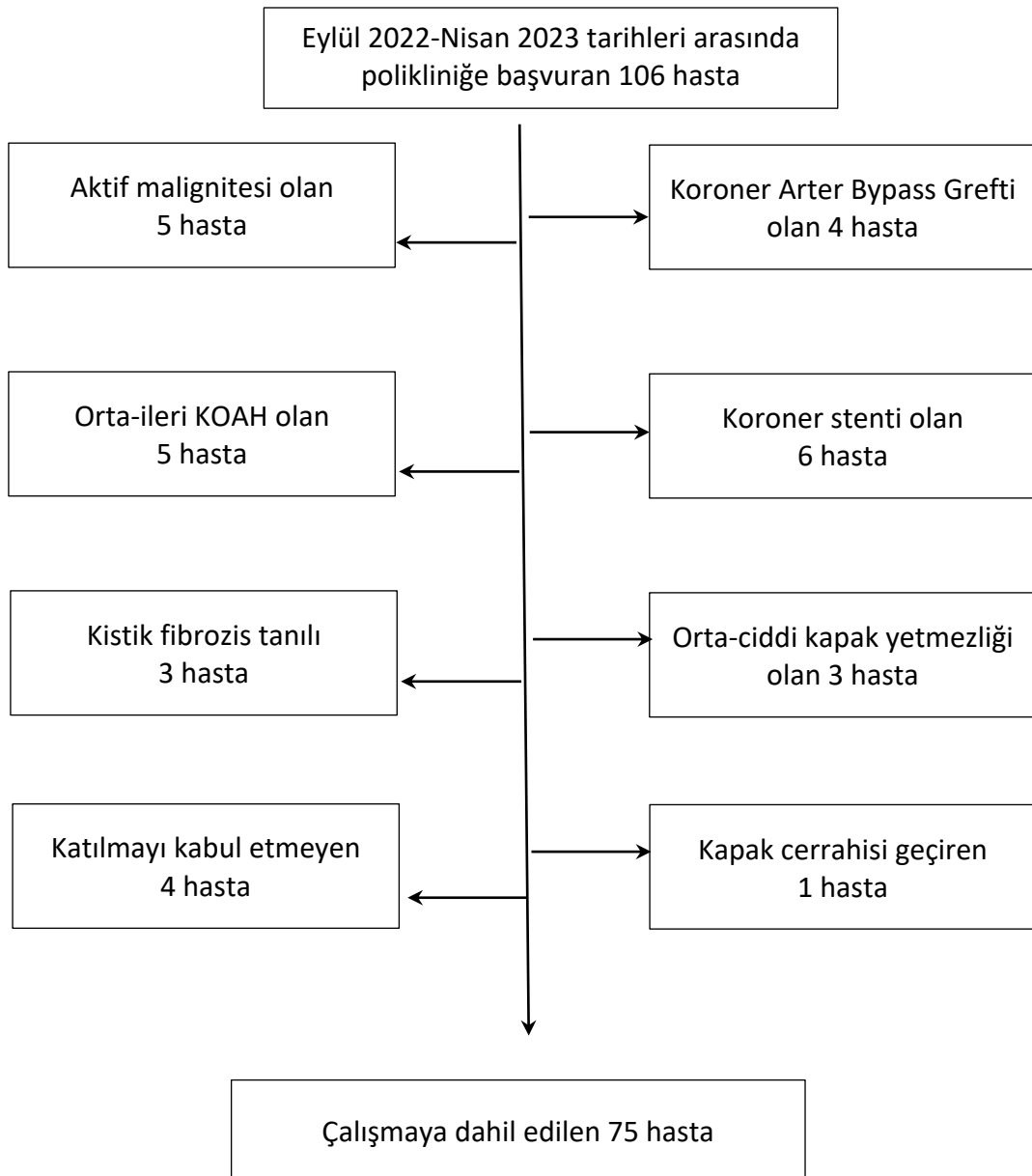
3.1.HASTA SEÇİMİ

Eylül 2022 ve Haziran 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran ve karaciğer sirozu tanısı ile izlemde olan hastalardan dahil edilme kriterlerine uygun ve katılımcı olmaya istekli hastalar çalışmaya prospektif olarak dahil edilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri ve dışlama kriterleri Tablo-10'da belirtilmiştir:

TABLO-10: Hasta seçim kriterleri

Dahil edilme kriterleri	Dışlama kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 18 yaşın üzerinde olmak ➤ Siroz tanısı ile izlemde olmak (klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri veya biyopsi ile doğrulanmış siroz tanısı) ➤ Çalışmaya katılmaya onay vermek 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 18 yaşın altında olmak ➤ Polikliniğe gastroenterolojik girişim gerektiren veya yatış gerektiren acil durumlar sebebi ile başvurmak ➤ Aktif malignitesi olmak ➤ Kardiyak açıdan revaskülarizasyon gerektiren koroner arter hastalığına sahip olmak ➤ Kardiyak cerrahi geçirmiş olmak ➤ Orta-ciddi kapak yetmezlikleri ➤ Kapak cerrahisi geçirmiş olmak ➤ Konjenital kalp hastalığına sahip olmak ➤ Orta ve ileri evre KOAH ➤ Kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezi gibi obstruktif akciğer hastalıkları ➤ Yürüme testine engel olabilecek ortopedik sorunlar ➤ Çalışmaya katılmaya onay vermemek

Belirtilen süre zarfında polikliniğe başvuran 106 siroz tanılı hastanın 75'i çalışmaya dahil edilmiş ve Şekil ...'deki akış şemasında gösterilmiştir. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır. Katılımcıların demografik ve klinik bilgileri veri toplama formuna kaydedilmiştir (EK-1)



ŞEKİL-1: Hasta seçimi akış şeması

3.2.UYGULANAN TETKİKLER VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Hastaların ilk olarak gastroenteroloji polikliniğinde muayenesi ve klinik değerlendirmesi bir öğretim üyesi ile (OK) gerçekleştirilmiştir. Ardından uygun bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, göğüs hastalıkları ve kardiyoloji polikliniklerine yönlendirilmiştir. Göğüs hastalıkları muayenesi ve klinik değerlendirilmesi hekimler tarafından (Aİ ve ED), solunum fonksiyon testi uygulaması ve 6 dakika yürüme testi aynı hekimler gözetiminde bir teknisyen tarafından yaptırılmıştır. Kardiyoloji polikliniğinde hastaların değerlendirilmesi, transtorasik ekokardiyografi ve EKG yorumlanması, ekokardiyografi konusunda alanında uzman bir kardiyolog tarafından yapılmıştır (UNK). PAB (pulmoner arter basıncı) yüksekliği nedeniyle sağ kalp kateterizasyonu gerektiren iki hastadan girişimsel işlem onamları alınarak hastalara sağ kalp kateterizasyonu uygulanmıştır (BK).

Hastaların gastroenterolojik muayenesinde hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümlerinden boy kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ), siroz nedeni, siroza eşlik eden komorbiditeleri ve bunların ayrıntılı durumları, kullandıkları ilaçlar, alkol kullanımı, siroz tanı tarihi, siroz süresi, kompensasyon durumu, asit, hepatik ensefalopati, varis gelişimi, varis kanaması gibi komplikasyonların varlığı, siroz nedeniyle hastaneye yatış sayısı, son bir yıl içerisindeki siroz nedeni hastaneye yatış sayısı, boşaltıcı parasentez ihtiyacı kayıt altına alınmıştır. Hastaların Charlson komorbidite indeksi hesaplanmıştır. Laboratuvar parametrelerinden aynı gün veya en yakın tarihli değerlerden (gerekirse retrospektif olarak incelenerek), hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit sayısı, INR, bilirubin, kreatinin, albümin, BNP (varsa) değerleri kayıt altına alınmış, bunlar ile birlikte Child-Pugh, MELD-Na ve MELD 3.0 skorları hesaplanmıştır. Görüntüleme yöntemleri incelenerek eğer sistemde mevcut ise dalak boyutu, portal ven çapı ve portal ven trombozu varlığı kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların siroz tanısı, biyopsi varlığı ve/veya klinik (asit, varis gelişimi, varis kanaması öyküsü, ensefalopati, ensefalopati öyküsü, hiperbilirubinemi gibi dekompanse bulgularının varlığı) ve laboratuvar parametreleri (karaciğer sentez fonksiyonu bozukluğu) ile görüntüleme bulguları (ultrasonografi veya kesitsel

görüntülemelerde kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu bulgular, portal hipertansiyon bulgularının varlığı kontrol edilerek doğrulanmıştır. Bu çalışmada dekompanse, yeni gelişen asit, semptomdan bağımsız asit varlığının gösterilmesi, varis kanaması, ensefalopati varlığı veya ensefalopati öyküsü, hiperbilirubinemi varlığı olarak tanımlanmıştır. (58) Bunlardan hiçbiri henüz görülmemiş olan hastalar kompanse kabul edilmiştir. Muayene esnasında West-Haven kriterlerine göre (Tablo-7) bilişsel ve nöromusküler durum açısından sorgulanmış ve semptom ve bulgularına göre ensefalopati sınıflaması yapılmıştır.

Daha sonra göğüs hastalıkları muayenesine yönlendirilen hastaların dispne, efor dispnesi, efor dispnesi için mMRC (Modified Medical Research Council Scale) skalası (130) (Tablo-11), ortopne, platipne, paroksizmal nokturnal dispne, öksürük, göğüs ağrısı gibi solunum semptomları, asbest, biomass maruziyeti, tüberküloz teması, COVID veya pnömoni geçirme öyküsü, sigara kullanım öyküsü sorgulanmış, ayrıntılı solunum sistemi muayenesi yapılmış ve kalibre edilmiş bir pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçülmüş ve bunlar not edilmiştir. Uygun hastalara solunum fonksiyon testi (SFT) ve 6 dakika yürüme testi uygulanmıştır

TABLO-11: mMRC efor dispnesi skalası

mMRC Skalası

Evre 0	Yalnızca egzersiz sırasında dispne
Evre 1	Tempolu yürüyüş ya da yokuş çıkma sırasında meydana gelen dispne
Evre 2	Yaşıtlarına kıyasla daha az mesafe yürüme
Evre 3	100 metre yürüme sonrası dinlenme ihtiyacı
Evre 4	Evden dışarı çıkamayacak kadar dispne varlığı

Solunum fonksiyon testi için göğüs hastalıkları polikliniğinde bulunan “Vyaire-Vyntus SPİRO” markalı spirometre cihazı kullanılmıştır. SFT, 2019 yılında yayınlanan Güncel Spirometri Standardizasyon Rehberi’ne uygun olarak uygulanmıştır (131). Bu kılavuza göre, en az üç kez ardışık yapılan testlerde kabul edilebilirlik kriterlerini sağlayan (test değerlendirme derecesi “E” ve üzeri olan) sonuçlar dikkate alınmıştır. Bu kriterleri karşılamayan sonuçlar değerlendirmeye alınmamıştır. Solunum fonksiyon testinde FEV1

(forced expiratory volume, zorlu ekspirasyonun ilk saniyesinde atılan volüm), FVC (forced vital capacity, zorlu vital kapasite), FEV1/FVC oranı, PEF (peak expiratory flow, zirve ekspiratuvar akım hızı) parametreleri incelenmiştir.

Çalışmanın başlangıcında total akciğer kapasitesi ve difüzyon ölçümlerinin değerlendirilmesi amacıyla tüm hastalara karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) yapılması planlanmıştır. Ancak Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Solunum Laboratuvarı'nda yer alan cihazda meydana gelen teknik arıza nedeniyle test gerçekleştirilememiştir. Bunun üzerine, solunum fonksiyon testinde restriksiyon ile uyumlu değerler saptanan bazı hastalarda, hasta isteği de göz önünde bulundurularak Ankara'da bulunan bir devlet hastanesinin solunum laboratuvarında DLCO tetkiki uygulanmıştır. DLCO'da değerlendirilen parametreler, TLC (total lung capacity, total akciğer kapasitesi) ve DLCO olarak belirlenmiştir.

Altı dakika yürüme testi Amerikan Toraks Derneği kılavuzuna uygun olarak (132) , hastane içerisinde tetkik için belirlenmiş iç mekanda, üzerinde herhangi bir engel bulunmayan, 30 metre uzunluğunda düz ve sert bir zemine sahip bir koridor boyunca gerçekleştirilmiştir. Bu tetkik her bir hasta için aynı teknisyen ve aynı hekim gözetiminde gerçekleştirilmiştir. Katılımcı, değerlendirici tarafından 6 dakika içinde mümkün olan en uzun mesafeye yürümeye teşvik edilmiştir. Ağrı, nefes darlığı gibi semptomların gelişmesi halinde tetkik sonlandırılmıştır. 6 dakika yürüme testinde tetkik öncesi ve sonrası nabız, tansiyon, saturasyon değerleri ile toplam yürüme mesafesi kayıt altına alınmıştır. 6 dakika yürüme testi sonuçlarının standardizasyonu amacıyla her iki cinsiyet için ayrı ayrı yaş, kilo, boy parametrelerini içeren formüller kullanılarak beklenen 6 dakika yürüme mesafeleri hesaplanmış ve hastaların yürüdüğü mesafeler beklenen mesafeler ile oranlanarak yüzdesel değerleri hesaplanmıştır (133).

Kardiyoloji muayenesine yönlendirilen hastaların transtorasik ekokardiyografisi GE Vivid E9 (GE Healthcare) cihazında M5Sc-D probu kullanılarak, EACVI kılavuzlarına uygun iki boyutlu (2D), renkli, pulse-doppler ekokardiyografik görüntüler olarak elde edilmiştir (134).

EKG’de nabız, ritm, PR aralığı, QRS aralığı, QT aralığı ve QTc değerlendirilmiştir. QTc hesaplaması Bazett formülüne göre hesaplanmıştır. (135)

Ekokardiyografide değerlendirilen parametreler gruplandırılmış, sistolik ve diyastolik disfonksiyon bulguları, sirotik kardiyomiyopati kriterleri, pulmoner hipertansiyon olasılığı ve olası kapak hastalığı verileri türetilmiştir.

Ekokardiyografide sistolik disfonksiyon varlığı için ölçülen ejeksiyon fraksiyonu, Modifiye Simpson Metodu ile hesaplanmıştır. (136)

Kardiyak işlevlerin ekokardiyografik değerlendirilmesinde en az sistolik işlevler kadar önemli olan bir diğer parametre diyastolik işlevlerdir. Diyastolik işlevler esas olarak ekokardiyografik parametreleri içeren bir algoritma ile değerlendirilmektedir.

Ekokardiyografide kullanılan parametreler temelde mitral inflow dalga akımları, sol atriyum ve triküspit kapak yetmezliği üzerinden değerlendirilmektedir. Diyastolik disfonksiyon “tanısında” kullanılan parametreler:

- Septal e’ velositesi < 7 cm/saniye veya lateral e’ < 10 cm/saniye
- Ortalama E/e’ > 14
- Triküspit yetersizlik velositesi > 2,8 m/saniye
- Sol atriyum hacim indeksi > 34 mL/m² ‘dir.

Bu parametrelerden biri mevcutsa diyastolik işlevlerin normal olduğu, üçü veya dördü varsa diyastolik disfonksiyon olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. İki kriterin olduğu hastalar gri zonda kabul edilir ve diyastolik disfonksiyon geliştirme riski altındaki hastaları ifade eder.

Diyastolik disfonksiyon tanısı netleştikten sonra ikinci bir ekokardiyografik algoritma kullanılmaktadır: Kardiyak dolum basınçlarının değerlendirilmesi. Bu algorithmada da mitral inflow dalgaları kullanılarak diyastolik disfonksiyon “şiddeti (grade)” belirlenir:

- Mitral E dalgası / A dalgası oranı ≤ 0.8 ve mitral E dalgası ≤ 50 cm/s ise grade 1
- Mitral E dalgası / A dalgası oranı ≥ 2 ise grade 3

- Mitral E dalgası / A dalgası oranı 0,8 – 2 arasında ise ek parametreler devreye girmektedir. Bunlar; tanıda kullanılan parametrelere benzerdir:
 - Ortalama E/e' > 14,
 - Triküspit yetersizlik velositesi > 2,8 m/saniye ve
 - Sol atriyum hacim indeksi > 34 mL/m²

Ek parametrelerde iki veya üç pozitif varsa grade 2, iki veya üç negatif varsa grade 1 diyastolik disfonksiyon sonucuna ulaşılır.

Bu çalışmada yer alan diyastolik disfonksiyon tanısı bu algoritmalara göre belirlenmiştir. (118)

Hastaların sirotik kardiyomiyopati olasılığı 2005 Dünya Gastroenteroloji Kongresi Sirotik Kardiyomiyopati Kriterleri ve 2020 Sirotik Kardiyomiyopati Konsorsiyumu Sirotik Kardiyomiyopati Kriterleri'ne göre değerlendirilmiştir.

Pulmoner hipertansiyon olasılığı için ekokardiyografide değerlendirilen pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül veya sağ atriyum dilatasyonu eşlik edip etmemesi, perikardiyal efüzyon varlığı, pulmoner arter çapı ve IVC (inferior vena kava) çapına göre hastalar pulmoner hipertansiyon olasılığı açısından düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırılmıştır.

Bunun yanısıra elde edilen veriler olası kapak hastalığını tahmin etmede kullanılmış, hastalar normal, hafif, orta ve ciddi kapak hastalığı olarak gruplandırılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde IBM® SPSS® Statistics 26.0 (Statistical Package for Social Sciences version 26.0 for MacOS) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan değişkenler için ortalama±standart deviasyon, normal dağılmayan veriler için ortanca (medyan) hesaplanmış, minimum-maksimum değerler verilmiştir. Kategorik değişkenler için ki-kare testi ve Fisher's exact

testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için iki grup birbiriyle karşılaştırılırken normal dağılan gruplarda student-t testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler kullanılarak ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde değişkenlerin seçimi, backward selection yöntemiyle yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

3.4.ARAşTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Bu alışma (Proje No: GO22/665), Hacettepe Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından gerçekleştirilen 06.09.2022 tarihli toplantıda (değerlendirme tarihi: 05.07.2022) 2022/13-76 numaralı karar ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1.DEMOGRAFİK VERİLER

Hastaların demografik verileri, komorbidite durumları ve kullandıkları ilaçlar Tablo-12’de belirtilmiştir.

TABLO-12: Demografik veriler ve komorbidite durumu

n=75	n	%
Cinsiyet		
Kadın	31	41.3
Erkek	44	58.7
Yaş (yıl, ortalama±SD)	55.58±13.79	
Medeni durum		
Evli	56	74.7
Bekar	19	25.3
Öğrenim durumu		
Okur-yazar değil	2	2.7
İlköğretim	33	44.0
Lise	20	26.7
Üniversite	20	26.7
Komorbiditeler		
Diabetes mellitus	26	34.7
Hipertansiyon	24	32.0
Dislipidemi	9	12.0
Hipotiroidi-Hipertiroidi	9	12.0
Kronik böbrek hastalığı	10	13.3
Aritmi	5	6.7
Romatolojik hastalık	3	4.0
Osteoporoz	3	4.0
Demans	1	1.3
SVO öyküsü	1	1.3
Komorbidite Sayısı		
3’ün altı	52	69.3
3 ve üzeri	23	30.7
Charlson Komorbidite İndeksi		
5’in altı	32	42.7
5 ve üzeri	43	57.3

Sigara		
Hiç kullanmamış	40	53.3
Aktif içici	20	26.7
Bırakmış	15	20.0
Alkol		
Hiç tüketmemiş	60	80.0
Aktif tüketici	9	12.0
Bırakmış	6	8.0
İntrabdominal cerrahi öyküsü		
Var	35	46.7
Yok	40	53.3
Beta blokör kullanımı		
Var	50	66.7
Yok	25	33.3
Diüretik kullanımı		
Var	31	41.3
Yok	44	58.7
Loop diüretik kullanımı		
Var	25	33.3
Yok	50	66.7
Spirinolakton kullanımı		
Var	22	29.3
Yok	53	70.7
Antiagregan kullanımı		
Var	8	10.7
Yok	67	89.3
Antikoagulan kullanımı		
Var	4	5.3
Yok	71	94.7
HES profilaksisi		
Var	12	16.0
Yok	63	84.0
Statin kullanımı		
Var	5	6.7
Yok	70	93.3

Çalışmaya alınan 75 hasta detaylı incelendiğinde, hastaların %41.3'ü kadın, %58.7'si erkek cinsiyette, hastaların ortalama yaşı 55.58 ± 13.79 olarak saptanmıştır. Hastaların %74.7'si evli, hastaların %44'ünün eğitim durumu ilköğretim düzeyindedir.

Hastaların komorbidite durumları incelendiğinde, hasta popülasyonunda en sık görülen komorbidite %34.7 oranla diabetes mellitus olmuştur. Diyabeti %32 ile hipertansiyon takip etmektedir. Hastaların %13.3'ünde kronik böbrek hastalığı bulunmaktadır. Dislipidemi sıklığı %12 olarak saptanmıştır. Hastaların %69.3'ünün komorbidite sayısı 3'ün altında, %31.7'sinin komorbidite sayısı 3 ve üzerinde görülmüştür. Bu komorbiditeler dikkate alınarak hastalara Charlson komorbidite skoru uygulandığında hastaların %57.3'ünün Charlson komorbidite skoru 5 ve üzerinde görülmüştür. Hastaların %53.3'ü hiç sigara kullanmamış, %26.7'si aktif sigara içicisi, %20'si sigarayı bırakmıştır. Aktif alkol kullanımı olan 9 hasta (%12), alkolü bırakan 6 hasta (%8) tespit edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların 35'i (%46.7) intrabdominal cerrahi geçirmiştir. Bu operasyonlar detaylı incelendiğinde 13 hastanın (%17.3) kolesistektomi operasyonu geçirdiği, 5 hastanın (%6.66) apendektomi, 5 hastanın (%6.66) inguinal herni, 3 hastanın (%4) umbilikal herni, 3 hastanın (%4) total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi, 2 hastanın kolon rezeksiyonu (%2.66), 1 hastanın (%1.33) insizyonel herni, 1 hastanın (%1.33) gastrektomi (%1.33), 1 hastanın gastrik bypass operasyonu geçirdiği, 1 hastanın (%1.33) komplike pankreatit nedenli opere olduğu tespit edilmiştir.

Hastalar ilaç kullanımını açısından ayrıntılı olarak sorgulanmıştır. Buna göre hastaların 50'si (%66.7) beta blokör kullanmaktadır. Ayrıca 31 hasta (%41.3) diüretik kullanmaktadır. Hastaların 25'i (%33.3) loop diüretik (furosemid), 22'si spirinolakton (%29.3), 16'sı (%21.3) her ikisini birlikte kullanmaktadır. 8 hasta (%10.7) antiagregan, 4 hasta (%5.3) antikoagülan, 12 hasta (%16) hepatik ensefalopati profilaksisi, 5 hasta (%6.7) statin grubu ilaç kullanmaktadır.

4.2.SİROZA İLİŞKİN BULGULAR

Hastaların siroz etiyolojisine, komplikasyon varlığına, siroz evrelemesine ilişkin veriler Tablo-13'te, laboratuvar parametrelerine ve diğer sayısal değerlere ilişkin veriler Tablo-14 'te gösterilmiştir.

TABLO-13: Siroz etiyolojisi, komplikasyonları ve evrelemesine ilişkin bulgular*

n=75	n	%
Siroz Nedeni		
NASH	21	28.0
Alkol	9	12.0
HBV	9	12.0
HBV+HDV	8	10.7
Otoimmün hepatit	4	5.3
Portal ven trombozu	4	5.3
Wilson hastalığı	4	5.3
HCV	3	4.0
Primer biliyer kolanjit	3	4.0
Konjenital hepatik fibroz	2	2.7
Budd-Chiari	2	2.7
Kriptojenik	6	8.0
Siroz süresi (ay, ortanca [min-max])	48.68 (1.07-282.30)	
Kompansasyon		
Kompanse	39	52.0
Dekompanse	36	48.0
Asit		
Var	30	40.0
Yok	45	60.0
Boşaltıcı parasentez ihtiyacı		
Var	11	14.7
Yok	64	85.3
Ensefalopati		
Var	7	9.3
Yok	68	90.7
Ensefalopati öyküsü		
Var	14	18.7
Yok	61	81.3

Varis		
Var	56	74.7
Yok	14	18.7
Bilinmiyor	5	6.7
Varis evresi		
F1	17	22.7
F2	19	25.3
F3	13	17.3
Bilinmiyor	12	16.0
Varis yok	14	18.7
Varise girişim öyküsü		
Var	24	32.0
Yok	43	57.3
Bilinmiyor	8	10.7
Varis kanama öyküsü		
Var	21	28.0
Yok	54	72.0
Hastanede yatış sayısı (n, ortanca [min-max])	2 (0-10)	
Son bir yıldaki hastane yatış sayısı (n, ortanca [min-max])	0 (0-6)	
Child-Pugh skoru (ortanca [min-max])	6 (5-12)	
Child-Pugh sınıflaması		
Child A	38	50.7
Child B	33	44.0
Child C	4	5.3
MELD-Na skoru (ortanca [min-max])	10.00 (6-26)	
MELD 3.0 skoru (ortanca [min-max])	12.00 (6-26)	

*Bu tabloda frekans verileri için n, %; normal dağılan veriler için ortalama±standart deviasyon; normal dağılmayan veriler için ortanca (minimum-maksimum) kullanılmıştır.

Hastaların siroz nedenleri incelendiğinde en sık etiyolojik nedenin 21 hastada bulunan (%28) NASH ilişkili siroz olduğu görülmüştür. NASH sirozunu 9 hastada (%12) görülen alkolik siroz ve yine 9 hastada (%12) görülen HBV ilişkili siroz takip etmektedir. Hastaların 8'inde (%10.7) delta hepatit ilişkili siroz, 6 hastada (%8) kriptojenik siroz saptanmıştır. Diğer nedenler görülme sıklığı sırası ile otoimmün hepatite bağlı siroz, portal ven trombozu ilişkili siroz, Wilson hastalığına bağlı siroz, HCV ilişkili siroz, primer biliyer kolanjite bağlı siroz, konjenital hepatik fibroza bağlı siroz ve Budd-Chiari ilişkili siroz olarak görülmüştür.

Katılımcıların siroz tanı anından itibaren muayene anına kadar geçen süresi siroz süresi olarak tanımlanmıştır. Buna göre hastaların medyan siroz süresi 48.68 ay (1.07 ay - 282.30 ay) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların 39'unun (%52) kompanse, 36'sının (%48) dekompanse evrede olduğu saptanmıştır. Hastaların 30'unda (%40) muayenede veya görüntülemelerde asit varlığı saptanmış, 45'inde (%60) asit izlenmemiştir. Hastaların 11'inin (%14.7) boşaltıcı parasentez ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir.

Muayene esnasında hastaların nörolojik ve bilişsel semptomları açısından kendileri ve hasta yakınları sorgulandığında, 7 hastada (%9.3) minimal veya evre 1 hepatik ensefalopati olduğu öngörülmüştür. Hastaların 14'ünün (%18.7) medikal geçmişinde ensefalopati öyküsü olduğu öğrenilmiş, ensefalopati nedenli yatışının epikrizi ve yatış tarihindeki kraniyal görüntülemeleri sistem üzerinden incelenerek doğrulanmıştır.

Hastaların endoskopik bulguları göz önünde bulundurulduğunda, 56 hastada (%74.7) özefagus varisi saptanmış, 14 hastada (%18.7) özefagus varisi olmadığı, 5 hastada (%6.7) varis varlığının bilinmediği görülmüştür. Hastaların en yakın tarihli endoskopik incelemelerinde varis evreleri 17 hastada (%22.7) F1, 19 hastada (%25.3) F2, 13 hastada (%17.3) F3 varis olduğu görülmüştür. 12 hastanın (%16) varis evresi bilinmemektedir. Hastaların 24'ünde (%32) daha önce varise endoskopik girişim uygulanmıştır. Hastaların 21'inin (%28) varis kanaması öyküsü bulunmaktadır.

Çalışmaya katılanların siroz nedenli hastane yatış sayısı incelendiğinde, hastaların hastane yatış sayısının ortancası 2 (0-10) olarak görülmüştür. Son bir yıldaki yatış sayısının ortancası 0 (0-6) olarak görülmüştür.

Hastaların Child-Pugh skorları hesaplandığında, ortancası 6 (5-12) olarak görülmüştür. Buna göre hastaların 38'i Child A (%50.7), 33'ü Child B (%44) ve 4'ü Child C (%5.3) grubunda saptanmıştır. MELD-Na skor hesaplamasına göre tüm hastaların ortanca MELD-Na değeri 10 (6-26), cinsiyet ve albümin eklenerek hesaplanan MELD 3.0 skor hesaplamasına göre hastaların ortanca MELD 3.0 değeri 12 (6-26) olarak hesaplanmıştır.

TABLO-14: Laboratuvar parametreleri ve diğ er sayısal veriler**

n=75	Ortalama±SD veya Ortanca (min-max)
Boy (cm)	168.08±10.46
Kilo (kg)	75.50 (53-123)
VKİ (kg/m²)	25.76 (17.04-53.30)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	118.69±14.50
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	72.19±9.18
Hemoglobin (g/dl)	11.83±2.87
Hematokrit (%)	36.48±8.17
Lökosit sayısı (x10³/μl)	5080 (1780-16540)
NLR (nötrofil/lenfosit oranı)	3.05 (1-36)
Trombosit sayısı (x10³/μl)	111.360±53.666
Albümin (g/dl)	3.45±0.73
Bilirubin (mg/dl)	1.41 (0.39-7.53)
Kreatinin (mg/dl)	0.90 (0.41-4.15)
INR (INR)	1.19 (0.95-2.22)
BNP (pg/ml)	60.5 (10-269.9)
Dalak boyutu (cm)	15.76±3.8

**Bu tabloda normal dağılan veriler için ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (minimum-maksimum) kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle indeksinin ortanca değeri 25.76 kg/m² (17.04-53.30 kg/m²) olarak hesaplanmıştır. Hastaların muayene esnasında ölçülen sistolik kan basıncının ortalaması 118.69±14.50 mmHg, diyastolik kan basıncının ortalaması 72.19±9.18 mmHg olarak görülmüştür.

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, katılımcıların hemoglobin ortalaması 11.83±2.87 g/dl, hematokrit ortalaması %36.48±8.17, lökosit sayısının ortanca değeri 5080 x10³/μl (1780-16540 x10³/μl), trombosit sayısının ortalaması 111.360±53.666 x10³/μl olarak görülmüştür. Serum albümin ortalaması 3.45±0.73 g/dl, bilirubin ortanca

değeri 1.41 mg/dl (0.39-7.53 mg/dl), serum kreatinin 0.90 mg/dl (0.41-4.15 mg/dl), INR ortanca değeri 1.19 INR (0.95-2.22 INR), BNP ortanca değeri 60.5 pg/ml (10-269.9 pg/ml) olarak görülmüştür. Hastaların en yakın tarihli ultrasonografi ve kesitsel görüntülemeleri incelendiğinde hastaların uzun ekseninde dalak boyutunun ortalamasının 15.76±3.8 cm olduğu saptanmıştır.

4.2.1. SİROZUN KOMPANSASYON DURUMU

Hastalar kompensasyon durumuna göre kompanse ve dekompanse olarak iki gruba ayrılarak özellikleri incelenmiştir (Tablo-15).

TABLO-15: Dekompense ve kompanse hastaların karşılaştırılması

n=75	DEKOMPANSE (n=36)	KOMPANSE (n=39)	P değeri
Yaş (yıl)	55.42±13.24	57.03±12.68	0.593
Cinsiyet (n [%])			
Erkek	23 (%63.9)	21 (%53.8)	0.378
Kadın	13 (%36.1)	18 (%46.2)	
VKİ (kg/m²)	25.76 (17.04-53.33)	27.28 (21.72-41.62)	0.385
Yatış sayısı (n)	4 (0-10)	1 (0-6)	<0.001
Son bir yıldaki yatış sayısı (n)	2 (0-6)	0 (0-1)	<0.001
Child-Pugh skoru	8 (6-12)	5 (5-7)	<0.001
MELD-Na skoru	13 (7-26)	9 (6-21)	<0.001
MELD 3.0 skoru	14 (8-26)	9 (6-19)	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	10.66±2.48	13.81±1.88	<0.001
Hematokrit (%)	32.84±7.21	42.22±4.54	<0.001
Trombosit (x10³/μl)	97.194±48.448	124.435±55.560	0.027
Albümin (g/dl)	3.05±0.50	4.03±0.51	<0.001
Bilirubin (mg/dl)	1.51 (0.39-7.53)	1.07 (0.45-2.86)	0.035
INR (INR)	1.25 (0.98-2.22)	1.11 (0.92-2.37)	<0.001
Kreatinin (pg/ml)	0.83 (0.41-2.30)	0.75 (0.54-4.15)	0.820
Dalak boyutu (cm)	16.04±3.96	14.70±3.34	0.127

Bu tabloda normal dağılan veriler için ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (minimum-maksimum) kullanılmıştır.

Dekompanse hastaların yaş ortalamasının 55.42 ± 13.24 , kompanse hastaların yaş ortalamasının 57.03 ± 12.68 olduğu saptanmıştır ($p:0.593$). İki grubun cinsiyet oranları birbirine benzerdir, erkekler her iki grupta da sayıca daha fazladır. VKİ'ne bakıldığında dekompanse hastaların VKİ ortalaması 25.76 kg/m^2 , kompanse hastaların VKİ ortalaması 27.28 kg/m^2 olarak görüldü ($p:0.385$). İki grup birbiriyle yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından benzerdir, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Dekompanse hastaların siroz nedenli toplam hastane yatış sayısının ortancası 4 (0-10), kompanse hastaların yatış sayısının ortanca değeri 1 (0-6) olarak görülmüş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Benzer şekilde hastaların son bir yıldaki siroz nedenli hastane yatışları incelendiğinde, dekompanse hastaların yatış sayısının ortancası 2 (0-6), kompanse hastaların yatış sayısının ortancası 0 (0-1) olarak görülmüş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$)

Katılımcıların Child-Pugh skoru hesaplandığında, dekompanse hastaların skor ortancası 8 (6-12), kompanse hastaların skor ortancası 5 (5-7) olarak görülmüş, bu 3 puanlık fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Katılımcıların MELD-Na ve MELD 3.0 skorları hesaplanmış, MELD-Na skorunun ortanca değeri dekompanse ve kompanse hastalar için sırasıyla 13 ve 9, MELD 3.0 skorunun ortanca değeri dekompanse ve kompanse hastalar için sırasıyla 14 ve 9 olarak görülmüş, gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$).

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde, dekompanse hastaların hemoglobin ve hematokrit ortalamaları sırasıyla $10.66 \pm 2.48 \text{ g/dl}$ ve $\%32.84 \pm 7.21$, kompanse hastaların hemoglobin ve hematokrit ortalamaları sırasıyla $13.81 \pm 1.88 \text{ g/dl}$ ve $\%42.22 \pm 4.54$ bulunmuş, dekompanse ve kompanse hastalar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Dekompanse hastaların trombosit sayısının ortalaması ($97.194 \pm 48.448 \times 10^3/\mu\text{l}$), anlamlı olarak kompanse hastalardan ($124.435 \pm 55.560 \times 10^3/\mu\text{l}$) daha düşüktür ($p:0.027$) Dekompanse hastaların serum albümin düzeyi ortalama $3.05 \pm 0.50 \text{ g/dl}$, kompanse hastaların serum albümin düzeyi ortalama $4.03 \pm 0.51 \text{ g/dl}$ görülmüş, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Dekompanse katılımcıların bilirubin düzeyi ortanca değeri 1.51

mg/dl, kompanse hastaların ise 1.07 mg/dl olarak görülmüş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Dekompense ve kompanse hastaların ortalama INR değeri sırasıyla 1.25 INR ve 1.11 INR olarak görülmüştür ($p<0.001$). Her iki grubun kreatinin değeri birbirine benzerdir ($p:0.82$).

Hastaların en yakın tarihli ultrasonografi veya kesitsel incelemesindeki dalak boyutu kaydedilmiş, dalak boyutunun dekompanse hastalarda ortalama 16.04 ± 3.96 cm, kompanse hastalarda ortalama 14.70 ± 3.34 olduğu görülmüştür, bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p:0.127$).

4.3.SOLUNUMSAL BELİRTİ VE BULGULAR

Hastalar gastroenterolojik değerlendirmenin ardından göğüs hastalıkları polikliniğine değerlendirilmek üzere yönlendirilmiştir. Göğüs hastalıkları değerlendirilmesinde hastaların öncelikle ayrıntılı olarak solunumsal bulguları ve medikal öyküleri sorgulanmış, fizik muayenenin bir parçası olarak pulse oksimetre ile oda havasında oksijen saturasyonları ve nabızları ölçülüp kayıt altına alınmıştır. Buna göre, hastaların muayene esnasında oksijen saturasyonu ortancası %97 (90-100) olarak görüldü. Nabız ortanca değeri 78 atım/dk (56-110) saptandı.

Hasta grubunun solunumsal belirti ve bulgularına Tablo-16'da yer verilmiştir.

TABLO-16: Hastaların solunumsal semptomları ve öyküleri

Solunumsal semptom/öykü	n	%	Solunumsal semptom/öykü	n	%
Bilinen alerji			Öksürük		
Var	3	4.0	Var	16	21.3
Yok	72	96.0	Yok	59	78.7
Asbest maruziyeti			Balgam		
Var	12	16.0	Var	16	21.3
Yok	63	84.0	Yok	59	78.7

Biomass maruziyeti			Dispne		
Var	32	42.7	Var	27	36.0
Yok	43	57.3	Yok	48	64.0
Pnömoni öyküsü			Efor dispnesi		
Var	5	6.7	Var	51	68.0
Yok	70	93.3	Yok	24	32.0
Tüberküloz temas öyküsü			mMRC		
Var	2	2.7	0	20	26.7
Yok	73	93.7	1	30	40.0
COVID-19 öyküsü			2	13	17.3
Var	24	32.0	3	11	14.7
Yok	51	68.0	4	1	1.3
Bronş hiperreaktivitesi			PND		
Var	17	22.7	Var	5	6.7
Yok	58	77.3	Yok	70	93.3
Akciğer muayene bulgusu			Ortopne		
Var	15	20.0	Var	22	29.3
Yok	60	80.0	Yok	53	70.7
Ailede akciğer hastalığı			Göğüs ağrısı		
Var	5	6.7	Var	4	5.3
Yok	70	93.3	Yok	71	94.7

Hastaların 12'sinin (%16) medikal öyküsünde asbest maruziyeti, 32'sinin (%42.7) biomass maruziyeti olduğu öğrenildi. 5 hasta (%6.7) daha önce pnömoni geçirmiş, 24 hasta (%32) COVID-19 enfeksiyonu geçirmişti. Hastaların 15'inin (%20) akciğer muayene bulgusu (ral, ronküs, ekspiryum uzaması gibi) bulunmaktaydı. 16 hastanın (%21) uzun süredir devam eden öksürük yakınması bulunmakta, 27 hastanın (%36) dispne yakınması mevcuttu.

Hastalar efor dispnesi açısından sorgulandığında 51 hasta (%68) o esnada eforla nefes darlığı yaşadığını, 70 hasta (%93.3) hayatının bir döneminde eforla nefes darlığı yaşadığını belirtti. Hastaların efor dispnesi mMRC skalasına göre değerlendirildiğinde,

50 hastanın mMRC skoru 0-1 (%66.7), 25 hastanın (%33.3) mMRC skoru 2-4 aralığında saptandı. 22 hastanın (%29.3) ortopne yakınması bulunmaktaydı. Hastaların 17'si (%22.7) bronş hiperreaktivitesi semptomlarına sahipti. 5 hastanın (%6.7) paroksizmal nokturnal dispne, 4 hastanın (%5.3) göğüs ağrısı yakınması bulunmaktaydı. Ailede bilinen akciğer hastalığı (astım, KOAH ve akciğer malignitesi) olan hasta sayısı 5 (%6.7) olarak görüldü.

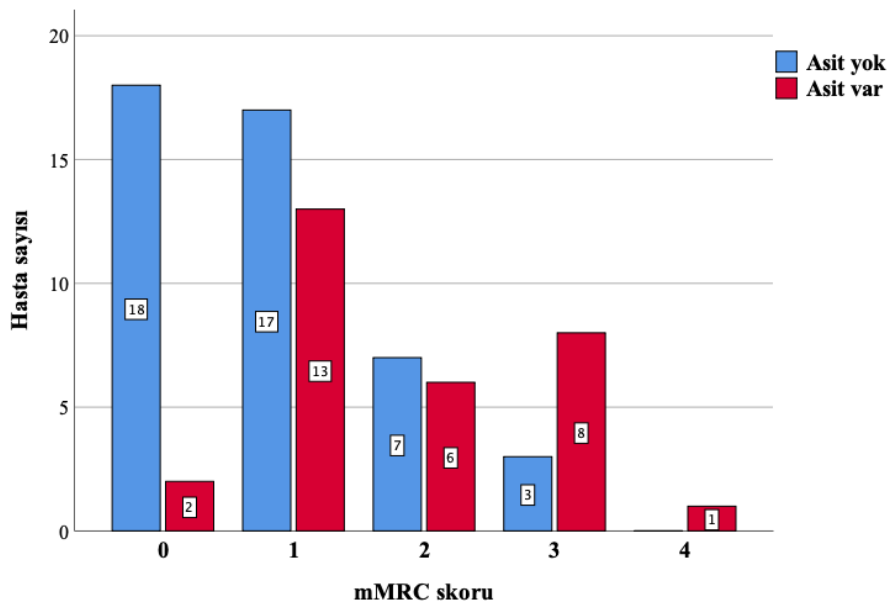
Hastaların solunumsal semptomları asit ve dekompanasyon varlığına göre gruplanarak incelendi. Elde edilen veriler Tablo-17'de gösterilmiştir.

TABLO-17: Solunumsal bulguların asit ve dekompanasyon varlığı ile ilişkisi

	ASİT VAR (n=30)		ASİT YOK (n=45)		P değeri	DEKOMPAN SE (n=36)		KOMPANSE (n=39)		P değeri
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Öksürük										
Var	9	30.0	7	15.6	0.135	9	25.0	7	17.9	0.456
Yok	21	70.0	38	84.4		27	75.0	32	82.1	
Dispne										
Var	18	60.0	9	20.0	<0.001	22	61.1	5	12.8	<0.001
Yok	12	40.0	36	80.0		14	38.9	34	87.2	
Efor dispnesi										
Var	26	86.7	25	55.6	0.005	31	86.1	20	51.3	0.001
Yok	4	13.3	20	44.4		5	13.9	19	48.7	
Ortopne										
Var	17	56.7	5	11.1	<0.001	18	50.0	4	10.3	<0.001
Yok	13	43.3	40	88.9		18	50.0	35	89.7	
Muayene bulgusu										
Var	9	30.0	6	13.3	0.077	9	25.0	6	15.4	0.298
Yok	21	70.0	39	86.7		27	75.0	33	84.6	

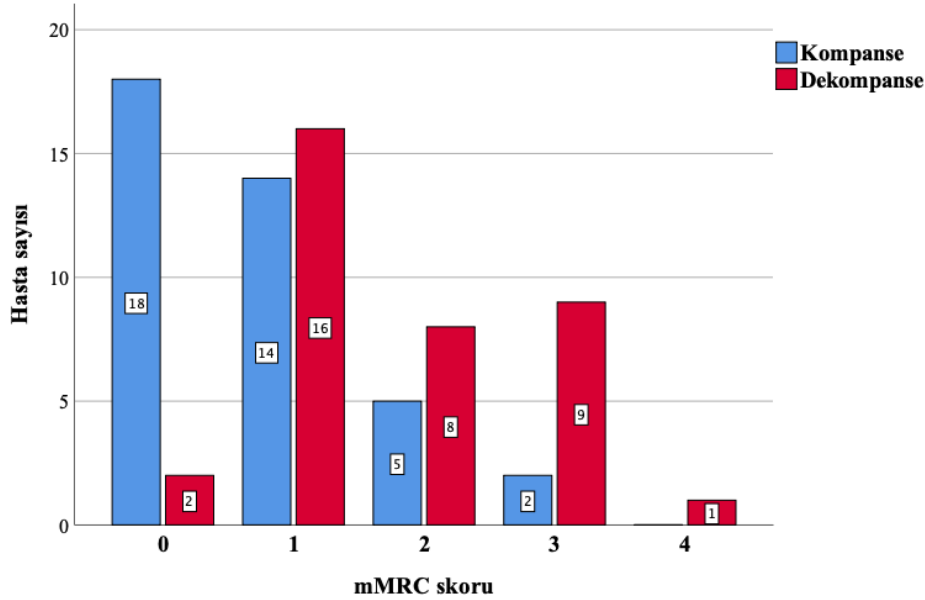
Buna göre; asiti olan hastaların %30'unda, asiti olmayan hastaların %15'inde öksürük yakınması mevcuttu, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Asiti olan hastaların asiti olmayanlara göre dispne (%60,%20; $p<0.001$), efor dispnesi (%86.77,%55.6; $p:0.005$) ve ortopne (%56.7,11.1; $p<0.001$) semptomları anlamlı oranda daha fazla görüldü. Akciğer muayene bulgularının varlığı değerlendirildiğinde asiti olan hastaların %30'unda akciğer muayene bulgusu saptanmış iken asiti olmayan hastaların %13.3'ünde akciğer muayene bulgusu mevcuttu, bu fark anlamlı bulunmadı ($p:0.077$). Dekompanse hastaların %25'inde akciğer muayene bulgusu saptanmışken kompanse hastaların %15.4'ünde akciğer muayene bulgusu saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.29$).

Asiti olmayan hastaların mMRC değerleri asiti olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p:0.006$) (Şekil-2)



ŞEKİL-2: Asit ve MRC ilişkisi

Dekompanse sirotik hastaların mMRC değerleri kompanse olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p:<0.001$) (Şekil-3)



ŞEKİL-3: Dekompansasyon ve mMRC ilişkisi

4.3.1. SOLUNUM FONKSİYON TESTİ BULGULARI

Göğüs hastalıkları muayenesinde değerlendirilen hastaların tamamına solunum fonksiyon testi uygulandı, SFT uygunluk kriterlerini karşılayan 70 hastanın verileri değerlendirmeye uygun kabul edildi. Sözkonusu 70 hastanın solunum fonksiyon testlerine ait değerler incelendiğinde, hasta popülasyonunun ortanca FEV1 değeri 2.56 lt (1.26-4.49) ; %89.5 (%56-137), ortanca FVC değeri 3.26 lt (1.34-5.97) ; %94.5 – (%45-152), FEV1/FVC ortanca değeri %78.13 (59.82-94.85), ortanca PEF değeri 6.36 lt (2.68-12.65) - %87 (%43-133) olarak görüldü.

Hastaların solunum fonksiyon testi parametreleri asit ve dekompansasyon varlığına göre sınıflandırıldığında elde edilen veriler Tablo-18’de verilmiştir.

TABLO-18: Asit, dekompanse ve SFT ilişkisi

N=70	ASİT VAR (n=27)	ASİT YOK (n=43)	P	DEKOMPANSE (n=31)	KOMPANSE (n=39)	P
	Ortalama±SD	Ortalama±SD		Ortalama±SD	Ortalama±SD	
FEV1 (%)	81.55±15.44	93.76±17.60	0.004	82.16±14.72	94.53±18.16	0.003
FVC (%)	83.66±16.17	100.44±16.58	<0.001	85.41±15.93	100.76±17.26	<0.001
FEV1/FVC	80.02±7.42	76.53±6.89	0.049	79.21±8.11	76.82±6.39	0.172
PEF (%)	80.19±18.33	92.90±20.26	0.011	82.93±18.37	92.10±21.18	0.064

Buna göre; asiti olan hastaların ortalama FEV1 değeri %81.55±15.44, asiti olmayan hastaların ortalama FEV1 değeri %93.76±17.60 olarak görüldü, bu %12'lik farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p:0.004). FVC değeri asiti olan hastaların %83.66±16.17, asiti olmayan hastaların ortalaması %100.44±16.58 olarak görüldü (p<0.001). Asiti olan hastaların FEV1/FVC oranı, asiti olmayan hastalardan anlamlı olarak daha düşük saptandı (p:0.049). Asiti olan katılımcıların PEF değeri asiti olmayanlardan %12 daha düşük saptandı; bu fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p:0.011).

Hastalar kompanseasyona göre değerlendirildiğinde, dekompanse hastaların ortalama FEV1 değeri %82.16±14.72, kompanse hastaların ortalama FEV1 değeri %94.53±18.16 olarak görüldü. Dekompanse hastalardaki asit varlığına benzer %12'lik fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p:0.003). Dekompanse hastaların FVC değeri ortalama %85.41±15.93, kompanse hastaların FVC değeri ortalama %100.76±17.26 saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p<0.001). Dekompanse hastaların FEV1/FVC oranı, kompanse hastalardan daha düşük görüldü (p:0.17). Dekompanse hastaların PEF değeri, kompanse hastalardan %10 daha düşük izlendi, bu fark istatistiksel olarak anlamlıya yakın izlendi (p: 0.064).

Solunum fonksiyon testine göre restriksiyonu saptanan (FVC<%70) 5 hasta tespit edildi, teknik nedenlerden dolayı bu hastalardan yalnızca birine DLCO yapılabildi.

Göğüs hastalıkları muayenesinin sonucunda dispne semptomu bulunan 3 hastada hepatik hidrotoraks ile uyumlu bulgular saptandı. Bu hastaların 2'sinde solunum testlerinde restriktif bozukluklar ile uyumlu bulgular görüldü. Hepatik hidrotoraks gelişen hastalardan 2'si 9 aylık izlem sürecinde eksitus oldu. 1 hastanın hepatik hidrotoraks tablosu diüretik ile geriledi.

4.4. 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ VERİLERİ

Göğüs hastalıkları muayenesinde değerlendirilen hastaların tamamına 6 dakika yürüme testi uygulandı. Çalışmaya katılan hiçbir hastanın yürümeye engel bir ortopedik engeli bulunmamaktaydı. 63 hasta testi tamamladı, 12 hasta semptomatik olması veya dispne sebebiyle testi tamamlamak istememesi nedeniyle 6 dakika süreyi tamamlayamadığından verileri değerlendirmeye alınmadı. 6 dakika yürüme testini tamamlayabilen 63 hastanın verileri Tablo 19'da verilmiştir.

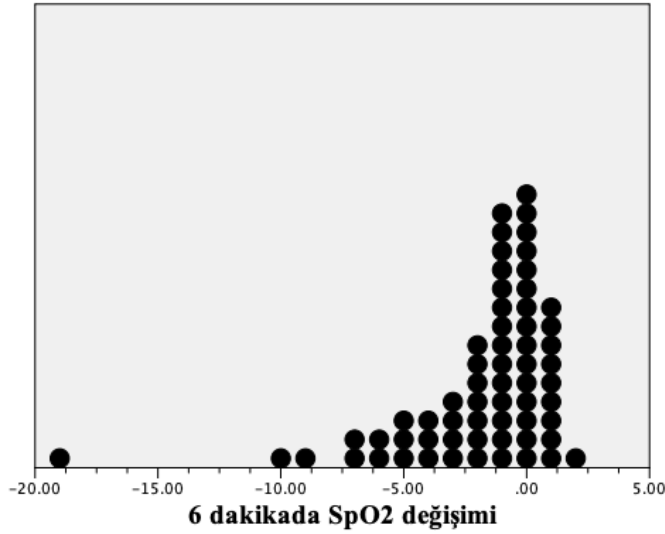
TABLO-19: 6 dakika yürüme testi bulguları

Ölçüm (n=63)	Ortanca (min- max) veya Ortalama±SD	Ölçüm (n=63)	Ortanca (min- max) veya Ortalama±SD
Başlangıç SpO2 (%)	97 (92-99)	Bitiş SpO2 (%)	95 (79-99)
Başlangıç nabız (atım/dk)	78 (55-120)	Bitiş nabız (atım/dk)	95 (54-165)
Başlangıç sistolik KB (mmHg)	113 (87-160)	Bitiş sistolik KB (mmHg)	120 (84-184)
Başlangıç diyastolik KB (mmHg)	67 (39-97)	Bitiş diyastolik KB (mmHg)	70 (41-99)
Toplam yürüme mesafesi (metre)	432.46±98.79	Toplam yürüme yüzdesi* (%)	77.89±16.73

KB: kan basıncı

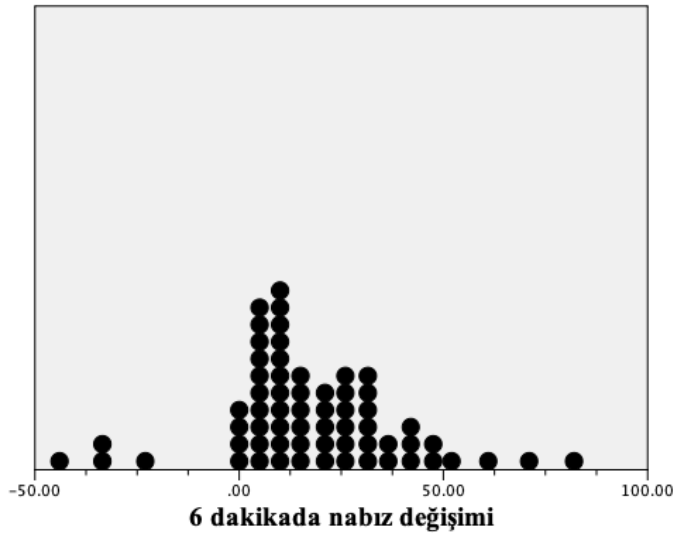
*Yürüme yüzdesi, toplam yürüme mesafesinin yaş, cinsiyet, boy ve kiloya göre standardize edilmiş beklenen yürüme mesafesine olan oranı ile belirlenmiştir.

Buna göre hastaların başlangıçtaki oksijen saturasyonunun ortancası %97, 6 dakikanın sonundaki saturasyon değerinin ortancası %95 olarak görüldü. Hastaların test sürecinde meydana gelen saturasyon değişimleri hesaplandı, değişimin medyanı -1 (-19 ile +2) olarak saptandı. Test sürecinde meydana gelen saturasyon değişimleri Şekil-4'de gösterilmiştir.



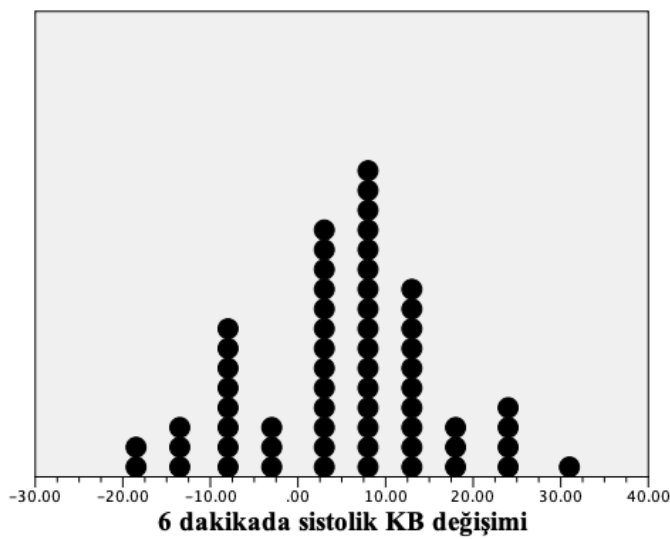
ŞEKİL-4: 6 dakika yürüme testinde SpO2 değişimi

Başlangıç nabız değerinin ortancası 78 atım/dk, 6 dakikanın sonunda ölçülen nabız değerinin ortancası 95 atım/dk olarak görüldü. Test sürecinde hastaların nabız değişiminin ortancası +14 atım/dk (-44 ile +82) olarak hesaplandı. Bu değişimler Şekil-5'de gösterilmiştir.



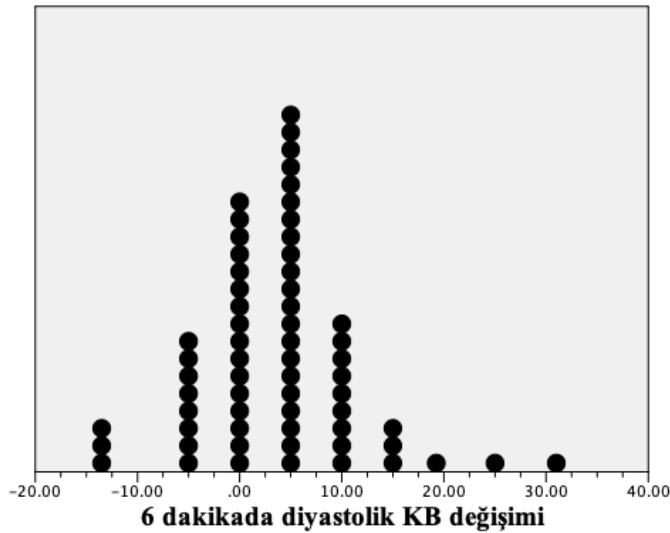
ŞEKİL-5: 6 dakika yürüme testinde nabız değışimi

Hastaların teste başlamadan önceki sistolik kan basınç ölçümlerinin ortancası 113 mmHg olarak ölçüldü. 6 dakikanın sonunda hastaların sistolik kan basıncı ortanca değeri 120 mmHg olarak ölçüldü. Testte hastaların sistolik kan basıncı değışiminin medyanı +6 mmHg (-20 ile +31) olarak hesaplandı. Sistolik kan basıncı değışimleri Şekil-6'da gösterilmiştir.



ŞEKİL-6: 6 dakika yürüme testinde sistolik kan basıncı değışimi

Katılımcıların başlangıçtaki diyastolik kan basıncı değerinin ortancası 67 mmHg, 6 dakikanın sonunda diyastolik kan basıncı değişiminin ortancası ise 70 olarak görüldü. Testte diyastolik kan basıncı değişiminin ortancası ise +4 (-15 ile +31) olarak görüldü. Diyastolik kan basıncına ait değişimler Şekil-7’de gösterilmiştir.



ŞEKİL-7: 6 dakika yürüme testinde diyastolik kan basıncı değişimi

Hastaların 6 dakika yürüme mesafesinin ortalaması 432.46 ± 98.79 metre olarak görüldü. Bu mesafeler hastaların her iki cinsiyet için ayrı ayrı boy, kilo ve yaşına göre formülize edilerek elde edilen beklenen mesafeye oranlandığında oluşan yüzdelerin ortalaması 77.89 ± 16.73 metre olarak hesaplandı.

Hastaların 6 dakika yürüme testi yürüme mesafeleri ve beklenene göre yürüme yüzdeleri asit ve dekompensasyon varlığına göre sınıflandırıldığında elde edilen veriler Tablo-20’de verilmiştir.

TABLO-20: 6 dakika yürüme testinin asit ve dekompanse ile ilişkisi

n=63	ASİT VAR	ASİT YOK	P değeri	DEKOMPANSE	KOMPANSE	P değeri
	(n=22)	(n=41)		(n=21)	(n=42)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD		Ortalama±SD	Ortalama±SD	
6 dk mesafe (metre)	401.36±102.83	449.15±93.58	0.067	411.15±102.69	447.43±94.47	0.153
6 dk yüzde	69.15±14.85	82.59±15.93	0.002	69.93±15.57	83.49±15.36	0.001

Buna göre asiti olan hastalar asiti olmayan hastalara göre 6 dakikada ortalama 48 metre daha az yürümüştür, bu fark istatistiksel olarak anlamlıya yakın saptanmıştır (p:0.067). Beklenene göre yürüme yüzdeleri ise asiti olan hastalarda anlamlı ölçüde daha düşüktür (%69.15;82.59, p:0.002).

Dekompanse hastaların kompanse hastalara göre ortalama yürüme mesafesi 36 metre daha kısa ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.15) Ancak bu mesafelerin beklenene göre yüzdesi hesaplandığında dekompanse hastalar kompanse hastalara göre %14 daha az yürüyebilmiştir, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001).

Hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinden oluşan değişkenler ile 6 dakika yürüme mesafe yüzdeleri karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo-21’de gösterilmiştir.

TABLO-21: 6 dakika yürüme mesafesi verilerinin klinik ve laboratuvar parametreler ile ilişkisi

n=63	6 dk yürüme mesafe (m) Ortalama±SD	P değeri	6 dk yürüme yüzde Ortalama±SD	P değeri
Cinsiyet				
Kadın	395.91±79.33	0.030	79.72±6.69	0.485
Erkek	452.07±103.41		76.80±16.86	
Komorbidite sayısı				
3'ün altı	377.65±106.08	0.006	77.97±17.31	0.955
3 ve üstü	452.72±88.83		77.70±15.56	
Charlson komorbidite indeksi				
5'in altı	454.35±105.75	0.83	82.28±13.49	0.034
5 ve üstü	411.25±88.04		73.37±18.68	
Beta blokör kullanımı				
Var	409.27±96.65	0.010	76.11±17.66	0.252
Yok	475.68±89.51		81.21±14.66	
Varis kanama öyküsü				
Var	383.57±109.16	0.035	67.74±18.02	0.004
Yok	446.43±92.09		81.08±15.07	
Albümin değeri				
3.5 ve altı	405.20±98.49	0.075	68.11±16.67	<0.001
3.5 üstü	450.39±96.06		84.33±13.49	
Child-Pugh skoru				
Child A	445.42±95.21	0.232	84.81±13.87	<0.001
Child B+C	415.19±102.59		68.66±15.94	
MELD-Na skorlaması				
12'nin altı	440.91±99.74	0.305	81.85±16.30	0.003
12 ve üstü	412.89±96.28		68.73±14.24	

Kadınların 6 dakika yürüme mesafesi ortalama 395.91 ± 79.33 metre, erkeklerin 6 dakika yürüme mesafesi ortalama 452.07 ± 103.41 metre olarak görülmüştür. (p: 0.030) Komorbidite sayısı 3'ün altında olan hastalar, 3 ve üstünde olan hastalardan 75 metre daha az yürüyebilmiştir (p:0.006). Charlson komorbidite indeksinde 5 ve üzeri puan alan hastaların 6 dakika yürüme mesafesi, skoru 5'in altındaki hastalardan 43 metre daha az (p:0.83), yüzde olarak değerlendirildiğinde puanı 5'in altı olan hastalar 5 ve üstü puan olan hastalardan %9 daha az yürüyebilmiştir (p:0.034).

Beta blokör kullanımının test performansına etkisi değerlendirildiğinde, beta blokör kullanan hastaların 6 dk yürüme mesafesi 409.27 ± 96.65 metre, beta blokör kullanmayan hastaların 6 dk yürüme mesafesi 475.68 ± 89.51 metre görülmüş ve bu 66 metrelik fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.010).

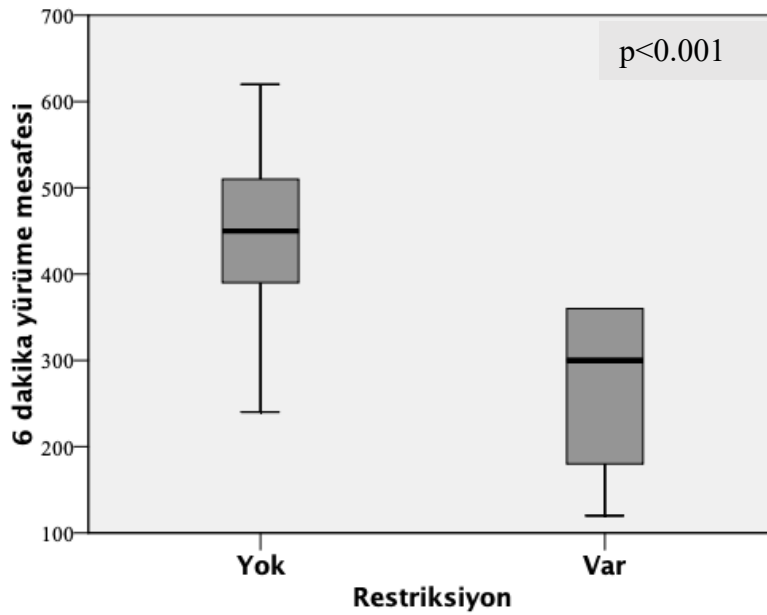
Dekompanasyon bulguları göz önünde bulundurulduğunda; varis kanama öyküsü olan hastaların 6 dk yürüme mesafesi, varis kanama öyküsü olmayan hastalardan 63 metre daha az yürüdüğü (p:0.035), yüzdelik olarak %14 daha az yürüdükleri görülmüştür (p:0.004).

Albümin değeri 3.5 altı olan hastaların ortalama mesafesi 45 metre daha az (p:0.075), beklenene göre yüzdesi ise %16 daha düşük görülmüştür (p<0.001)

Child B ve C sınıfındaki hastalar Child A sınıfına göre %16 daha az (p<0.001), MELD-Na skoru 12 ve üzerindeki hastalar 12'nin altındaki hastalara göre %13 daha az yürüyebilmiştir (p: 0.003)

Ayrıca restriktif SFT'ye sahip ($FEV1 < \%70$) 5 hastanın 4'ü 6 dakika yürüyebilmiş, 1 hasta 6 dakika yürüme testini tamamlayamamıştır. 6 dakika yürüyebilen ve restriktif SFT'si olan 4 hastanın 6 dakika yürüme mesafesi, restriksiyonu olmayan ve 6 dakika yürüme testini tamamlayan 59 hasta ile karşılaştırıldığında restriksiyon varlığında yürüme mesafesi ortalama 270.00 ± 114.89 , restriksiyon yok iken mesafenin ortalaması

443.47±88.35 metre olarak görülmüş, restriksiyon varlığında yürüme mesafesi anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil-8)



ŞEKİL-8: Solunum fonksiyon testinde restriksiyon varlığı ve 6 dakika yürüme mesafesi ile ilişkisi

4.4.1. YÜRÜME TESTİNİ TAMAMLAYAMAYAN HASTALAR VE ÖZELLİKLERİ

Göğüs hastalıkları muayenesinde değerlendirildikten sonra yürüme testine alınan hastalar içerisinde 12 hasta 6 dakika yürüme süresini tamamlayamamıştır. Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılarak Tablo-22’de verilmiştir.

TABLO-22: 6 dakika yürüme testini tamamlayamayan hastaların tamamlayabilenler ile karşılaştırılması *

n=75	Testi tamamlayamayan (n=12)	Testi tamamlayabilen (n=63)	P değeri
Yaş (yıl)	63.83±8.54	54.81±13.12	0.025
Cinsiyet			0.022
Erkek	3 (%25.0)	41 (%65.1)	
Kadın	9 (%75.0)	22 (%34.9)	
VKİ (kg/m²)	30.28 (20.55-53.33)	26.51 (17.04-41.62)	0.102
Charlson komorbidite skoru	6 (3-8)	5 (3-15)	0.022
Siroz süresi (ay)	43.93 (3.4-162.53)	52.37 (1.07-282.30)	0.563
Kompansasyon			0.008
Dekompanse	10 (%83.3)	26 (%41.3)	
Kompanse	2 (%16.7)	37 (%58.7)	
Asit			0.055
Var	8 (%66.7)	22 (%34.9)	
Yok	4 (%33.3)	41 (%65.1)	
Boşaltıcı parasentez öyküsü			0.068
Var	4 (%33.3)	7 (%11.1)	
Yok	8 (%66.7)	56 (%88.9)	
Varis kanaması öyküsü			0.03
Var	7 (%58.3)	14 (%22.2)	
Yok	5 (%41.7)	49 (%77.8)	
Ensefalopati			0.011
Var	4 (%33.3)	3 (%4.8)	
Yok	8 (%66.7)	60 (%95.2)	
Ensefalopati öyküsü			0.007
Var	6 (%50.0)	8 (%12.7)	

Yok	6 (%50.0)	55(%87.3)	
Yatış sayısı (n)	4 (0-10)	2 (0-10)	0.012
Son bir yıldaki yatış sayısı (n)	2 (0-6)	0 (0-4)	<0.001
Child-Pugh skoru	9 (5-11)	6 (5-12)	0.002
Child-Pugh sınıfı			
CHILD A	2 (%16.7)	36 (%57.1)	0.001
CHILD B	7 (%58.3)	26 (%41.3)	
CHILD C	3 (%25.0)	1 (%1.6)	
MELD-Na skoru	15 (7-23)	10 (6-26)	0.093
MELD 3.0 skoru	18 (8-24)	11 (6-26)	0.021
Hemoglobin (g/dl)	10.30±2.61	12.68±2.54	0.04
Hematokrit (%)	31.40±7.64	38.92±7.00	0.001
Albümin (g/dl)	3.01±0.65	3.67±0.66	0.003
Öksürük			
Var	4 (%33.3)	12 (%19.0)	0.271
Yok	8 (%66.7)	51 (%81.0)	
Dispne			
Var	9 (%75)	18 (%28.6)	0.006
Yok	3 (%25)	45 (%71.4)	
Efor dispnesi			
Var	10 (%83.3)	41 (%65.1)	0.317
Yok	2 (%16.7)	22 (%34.9)	
Ortopne			
Var	8 (%66.7)	14 (%22.2)	0.004
Yok	4 (%33.3)	49 (%77.8)	
Solunum fonksiyon testi			
Yapabilenler	7 (%58.3)	63 (%100.0)	<0.001
Yapamayanlar	5 (%41.7)	0 (%0)	
Mortalite oranı	%33.3 (4/12)	%1.6 (1-63)	0.002

*Bu tabloda kategorik değişkenler için n(%) verilmiş, sütun yüzdeleri kullanılmıştır. Normal dağılan veriler için ortalama±SD, normal dağılmayan veriler için ortanca (min-max) kullanılmıştır.

Bu 12 hastanın özellikleri incelendiğinde, yaş ortalaması 68, hastaların 9'u kadın (%75), 3'ü erkek (%25) olarak görülmüştür. Testi tamamlayamayan hastalar tamamlayabilen hastalardan ortalama 9 yaş daha ileridir (p:0.025). Testi tamamlayamayan hastaların çoğu kadın (%75), testi tamamlayabilen hastaların çoğu (%65.1) erkektir (p:0.022) Her iki grubun vücut kitle indeksi karşılaştırıldığında testi tamamlayabilenlerin ortalama VKİ değeri 30.28, tamamlayamayanların VKİ ortancası 26.51 görülmüş, bu fark anlamlı bulunmamıştır (p:0.102) Testi tamamlayamayan hastaların Charlson komorbidite skoru ortancası tamamlayabilenlerden 1 puan daha fazla saptanmıştır (p:0.022).

6 dakika yürüme testini tamamlayamayan hastaların tanı anından itibaren siroz süresinin medyanı 43.93 (3.4-162.53) ay, testi tamamlayabilen hastaların siroz süresinin medyanı 52.37 (1.07-282.30) aydır (p:0.563).

Testi tamamlayamayan hastaların %83.3'ü dekompanse, testi tamamlayabilen hastaların %41.3'ü dekompanse sirozdur (p:0.008). Testi tamamlayamayan hastaların %66.7'sinde, testi tamamlayabilen hastaların %34.9'unda asit varlığı saptanmıştır (p: 0.055). Testi tamamlayamayan hastaların %58.3'ünde, testi tamamlayabilen hastaların %22.2'sinde varis kanaması öyküsü bulunmaktadır (p:0.03). Testi tamamlayamayan hastaların yarısında ensefalopati öyküsü, testi tamamlayabilen hastaların %12.7'sinde ensefalopati öyküsü bulunmaktadır (p:0.007).

6 dakika yürüme testini tamamlayamayan hastaların siroz nedenli toplam hastane yatış sayısı (p: 0.012) ve son 1 yıldaki yatış sayısı (p<0.001) anlamlı ölçüde testi tamamlayamayan hastalardan daha fazladır. Testi tamamlayamayan hastaların Child-Pugh skoru (0.002), MELD-Na skoru (p:0.09) ve MELD 3.0 skoru (p:0.021) testi tamamlayabilen hastalardan daha yüksek bulunmuştur.

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde 6 dakika yürüyemeyen hastaların hemoglobinin (p:0.04), hematokrit (p:0.001) ve albümin (p:0.003) değerleri daha düşük saptanmıştır.

Testi tamamlayamayan hastaların öksürük (p:0.27), dispne (p:0.006), efor dispnesi (p:0.317) ve ortopne (p:0.004) semptomlarının testi tamamlayabilen hastalardan daha yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir. Efor dispnesinin testi tamamlayamayanlarda daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamakla birlikte mMRC skalası incelendiğinde; 6 dakika yürüyemeyenlerin istatistiksel olarak anlamlı çoğunluğunda mMRC puanı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır (p<0.001).

Testi tamamlayamayan hastaların tamamı anlamlı bir solunum fonksiyon testi de yapamamıştır (p<0.001) Bu hasta grubunun solunum fonksiyon testleri incelendiğinde FEV1 (%) 90.57±29.18, FVC (%) 92.85±31.63, FEV1/FVC oranı 79.94±9.48, PEF (%) 84.14±23.70 olarak görülmüştür.

Bunun dışında testi tamamlayamayan hastaların siroz etiyolojileri incelendiğinde 7 hastada NASH ilişkili siroz, 2 hastada viral hepatite bağlı, 1 hastada alkolik siroz, 1 hastada kriptojenik siroz, 1 hastada primer biliyer kolanjite bağlı siroz görülmüştür. Her iki grup arasında siroz nedeni açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0.587)

6 dakika yürüme testini tamamlayamayan hastaların 4'ü 9 aylık izlem sürecinde eksitus olmuştur, 6 dakika yürüyemeyen hastaların mortalite oranı %33.3, testi tamamlayabilen grubun mortalite oranı %1.6'dır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.002). Bu eksitus olan hastalardan 1 tanesi restriktif paternde spirometre sonucuna sahiptir.

4.5.KARDİYAK BULGULAR

4.5.1. EKG VERİLERİ

Hastaların EKG verileri Tablo-23'te belirtilmiştir.

TABLO-23: EKG verileri

n=68	Ortalama±SD
Kalp hızı (atım/dk)	76.79±14.28
PR aralığı (msn)	150.52±22.69
QRS kompleksi (msn)	84.88±12.82
QT aralığı (msn)	395.79±36.23
QTc (düzeltilmiş QT, msn)	442.78±29.79

EKG'si bulunan 68 hastanın 65'i sinüs ritminde, 2 hasta atriyal fibrilasyon, 1 hasta atriyal flutter ritminde izlendi. Detaylı incelendiğinde sinüs ritmindeki hastaların 4'ünde sinüs bradikardisi, 2 hastada 1 inkomplet, 2 komplet sağ dal bloğu, 1 hastada 1. Derece AV blok izlendi.

Hastalar asit varlığına göre sınıflandırıldığında, asiti olan hastalardan 26'sının, asiti olmayanların 42'sinin EKG'sine ulaşıldı. Asiti olan hastaların kalp hızı ortalama 81.88±16.80, asiti olmayanların 73.64±11.60 olarak görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p:0.034) Asiti olan hastaların QTc ortalaması 456.77±27.05, asiti olmayanların QTc ortalaması 434.12±28.34 olarak görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.002)

TABLO-24: QTc yüksek ve normal olan hastaların özellikleri*

n=68	QTc uzun (n=23)	QTc normal (n=45)	P değeri
Yaş	55.26±9.54	56.22±14.15	0.741
Cinsiyet			
Erkek	5 (%21.7)	24 (%53.3)	0.013
Kadın	18 (%78.3)	21 (%46.7)	
Kompansasyon			
Dekompanse	17 (%73.9)	15 (%33.3)	0.002
Kompanse	6 (%26.1)	30 (%66.7)	
Asit			
Var	16 (%69.6)	10 (%22.2)	<0.001
Yok	7 (%30.4)	35 (%77.8)	
CHILD skoru	8 (5-11)	5 (5-10)	<0.001
CHILD sınıfı			
CHILD A	6 (%26.1)	29 (%64.4)	0.011
CHILD B	16 (%69.6)	15 (%33.3)	
CHILD C	1 (%4.3)	1 (%2.2)	
MELD-Na skoru	12 (7-23)	9 (6-23)	0.005
MELD 3.0 skoru	14 (8-24)	10 (6-24)	0.011
Hemoglobin	11.43±2.60	12.91±2.56	0.028
Hematokrit	35.23±6.86	39.56±7.16	0.020
Trombosit	92.217±51.744	118.444±53.059	0.056
Albümin	3.33±0.68	3.70±0.69	0.040
INR	1.30 (1.03-2.22)	1.13 (0.95-2.37)	0.004
	n=42	n=21	
FEV1 (%)	80.66±15.18	94.90±16.53	0.002
FVC (%)	85.19±14.04	100.61±16.13	<0.001
FEV1/FVC	76.54±7.35	77.97±6.89	0.453
PEF (%)	80.05±18.42	93.26±19.90	0.015

	n=38	n=20	
6 dk mesafe (m)	433.50±106.63	432.76±92.95	0.978
6 dk yüzde (%)	74.89±18.56	79.16±16.37	0.371
Mortalite oranı	%4.3 (1/22)	%2.2 (1/45)	1.000

*Bu tabloda kategorik değişkenler için n (%) verilmiş, sütun yüzdeleri kullanılmıştır. Normal dağılan veriler için ortalama±SD, normal dağılmayan veriler için ortanca (min-max) kullanılmıştır.

QTc uzunluğu erkeklerde 440 msn üzeri, kadınlarda 460 msn üzeri olarak değerlendirilmiştir. Buna göre QTc uzun görülen hastaların %78'i (18) kadın, QTc normal olan hastaların %46.7'si (21) kadın cinsiyettedir (p:0.013).

QTc'si uzun olan hastaların %73.9'u (17) dekompanse, QTc normal olan hastaların %33.3'ü (15) dekompanse evrededir (p:0.002). QTc uzun olan hastaların %69.6'sında asit varlığı, QTc normal olan hastaların ise %22.2'sinde asit varlığı tespit edilmiştir (p<0.001)

QTc uzun olan hastaların ortanca Child skoru, QTc normal olan hastalardan 3 puan (p<0.001), MELD-Na skoru 3 puan (p:0.005), MELD 3.0 skoru 4 puan (p:0.011) daha yüksek saptanmıştır. QTc uzun olan hastaların hemoglobin ortalaması daha düşük (p:0.028), hematokrit ortalaması (p:0.02), trombosit ortalaması (p:0.056), albümin ortalaması daha düşük (p:0.04), INR ortanca değeri anlamlı oranda daha yüksektir (p:0.004).

QTc uzun olan hastaların ortalama FEV1 (p:0.002), FVC (p<0.001) ve PEF(p:0.015) değeri anlamlı oranda daha düşüktür.

QTc uzun olan hastalarda ortalama 6 dakika yürüme mesafesi 433.50±106.63 metre, QTc normal olan hastaların ortalama 6 dakika yürüme mesafesi 432.76±92.95 metre görüldü (p:0.978) Hastaların 6 dk yürüme yüzdesi ise QTc uzun olanlarda %74.89±18.56, QTc normal olan hastalarda %79.16±16.37 olarak hesaplanmıştır (p:0.371)

QTc uzunluğu ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:1.0)

4.5.2. EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARI

Çalışmaya alınan 75 hastaya transtorasik ekokardiyografi uygulanmıştır. Bunun sonucunda elde edilen veriler sirotik kardiyomiyopati varlığı, diastolik disfonksiyon, olası kapak hastalığı, pulmoner hipertansiyon olasılığı değerlendirilmesi olarak gruplanmıştır.

Hastaların ejeksiyon fraksiyonu medyan değeri %60.0 (49-69) olarak görülmüştür.

4.5.2.1. SİROTİK KARDİYOMİYOPATI

Buna göre, sirotik kardiyomiyopati açısından 2005 Dünya Gastroenteroloji Kongresi Sirotik Kardiyomiyopati Kriterleri'nin sistolik ve diastolik disfonksiyon kriterleri baz alındığında 29 hastada (%38.7) transtorasik ekokardiyografi ile sirotik kardiyomiyopati olasılığı öngörülmüştür. Bu hastaların 3'ü sistolik disfonksiyon kriterlerinden, 26'sı diastolik disfonksiyon kriterlerinden tanı almıştır. Destekleyici bulgu olarak QTc uzunluğu kullanılmıştır. Anlamli kapak hastalığı görüldüğünde tanıdan uzaklaşmıştır.

2005 kriterlerine göre sirotik kardiyomiyopati tanısı alan 29 hasta detaylı incelendiğinde; hastaların 10'u NASH ilişkili siroz (%34.5), 6 'sı viral hepatit (20.7), kalan 13 hasta (%44.8) diğer nedenlere bağlı sirozdur. Hastaların 12'si erkek (41.4) ,17'si kadın (58.6) cinsiyettedir. Yaş ortalaması 59.45±11.63 olarak görülmüştür. Charlson komorbidite skoru 5 ve üstü olan 18 hasta (%62.1) görülmüş, 21 hasta (%72.4) beta blokör kullanmaktadır. Bu hastalarının Child skorunun ortanca değeri 6 (5-12), MELD-Na skorunun ortanca değeri 10 (7-26), MELD 3.0 skorunun ortanca değeri 12 (7-26) olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların 14'ü (%48.3) dekompanse, 15'i (%51.7) kompanse gruptadır. Bu hastalardan 2 hasta (%6.9) 9 aylık izlemde eksitus olmuştur.

Aynı hasta grubunda 2020 Sirotik Kardiyomiyopati Konsorsiyumu Sirotik Kardiyomiyopati Kriterleri uygulandığında 3 hastada (%4) sirotik kardiyomiyopati saptanmıştır. Bu hastaların 1'i (%1.6) sistolik kriterlerden, diğer 2'si (%3.2) diastolik kriterlerden tanı almıştır. Bu hastaların 2'si kadın (%66.7), 1'i erkek (%33.3) cinsiyettedir. Hastaların yaş ortalaması 48.67±23.79'dur. Hastaların biri viral hepatit nedeni, biri konjenital hepatik fibroz, biri kriptojenik sirozdur. Hastaların 2'si

dekompanse (%66.7), 1'i (%33.3) kompanse evrededir. Sözkonusu 3 hastanın hiçbiri çalışmanın 9 aylık izlem sürecinde eksitus olmamıştır.

4.5.2.2. PULMONER HİPERTANSİYON DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların transtorasik ekokardiyografi sonucuna göre 58 hastada (%77.3) pulmoner hipertansiyon (PHT) olasılığı düşük, 17 hastada (%22.7) PHT olasılığı orta veya yüksek olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmamıştır. (p:0.269) PHT olasılığı düşük olan hastaların 28'i (%48.3) dekompanse, PHT olasılığı orta veya yüksek olan grubun 8'i (%47.1) dekompanse evrededir, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0.930) PHT olasılığı orta-yüksek olan grupta BNP ortanca değeri 125.40 (34.30-269.90), PHT olasılığı düşük olan grupta BNP ortanca değeri 41.10 pg/ml (10.00-235.40) olarak saptanmış, bu fark anlamlı görülmüştür. (p:0.004)

PHT olasılığı orta veya yüksek olan hastalarda 6 dakika yürüme mesafesi ortalama 372.33±94.82 metre, PHT olasılığı normal veya düşük olan hastalarda 451.25±94.82 metre olarak görülmüştür. (p:0.006)

PHT olasılığı yüksek olarak değerlendirilen hastalardan anlamlı kapak hastalığı bulunmayan 2 hasta sağ kalp kateterizasyonuna yönlendirilmiştir. Sağ kalp kateterizasyonu sonrasında pulmoner arter basıncı normal aralıkta saptanmıştır.

4.5.2.3. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

Transtorasik ekokardiyografi sonucunda 27 hastada diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. 25 hastada evre 1 diyastolik disfonksiyon, 1 hastada evre 2, 1 hastada evre 3 diyastolik disfonksiyon görülmüştür.

Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastalar birbiriyle karşılaştırıldığında, diyastolik disfonksiyonu olanların 16'sı (%59)'u kadın, olmayanların 33'ü (%68.8)'ü erkek cinsiyette, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.018) Diyastolik disfonksiyonu olanların yaş ortalaması 60.37±9.52, olmayanlarda 53.94±14.01 olarak görülmüştür. (p:0.021) Diyastolik disfonksiyonu olanların VKİ 31.14 kg/m² (17.04-

53.33), olmayanların VKİ ortancası 25.77 kg/m² (17.73-42.24) olarak hesaplanmıştır, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.04).

Diyastolik disfonksiyonu olanların 12'si (%44.4) dekompanse, diyastolik disfonksiyonu olanların 24'ü (%50) dekompanse evrededir. (p:0.644)

Diyastolik disfonksiyonu olanların 6 dk yürüme mesafesi, diyastolik disfonksiyonu olmayanlara göre 44 metre daha kısa (p:0.096), istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Diyastolik disfonksiyonu olan hastaların olmayanlara göre mortalite artışı bulunmamaktadır (p:1.0)

4.6.NASH İLİŞKİLİ SİROZ VE ÖZELLİKLERİ

Hastalar NASH ilişkili ve NASH dışı sirozlar olarak iki gruba ayrıldığında, 21 hastanın (%28) NASH ilişkili sirozu bulunduğu, kalan 54 hastanın (%72) NASH dışı nedenlere bağlı sirozu olduğu tespit edilmiştir.

NASH sirozu olan grupta yaş ortalaması 62.48±7.61, NASH dışı grubun yaş ortalaması 53.83±13.74 (p:0.001) olarak görülmüştür. NASH ilişkili sirozu olan hastaların VKİ ortancası 31.25 (22.23-53.33), NASH dışı sirozların VKİ ortancası 25.77 (17.04-37.89) olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. (p:0.006) NASH sirozu olan hastaların Charlson komorbidite skorunun medyanı 6 (3-8), NASH sirozu olmayan grubun medyanı 4 (3-15), bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (p:0.045) NASH sirozu olan grubun siroz nedeni toplam hastane yatışının medyanı 1 (0-10), NASH dışı sirozların medyanı 2 (0-10) olarak görülmüştür, bu fark anlamlı bulunmamıştır (p:0.546). Kompansasyon oranına bakıldığında, NASH sirozu olan hastaların %47.6'sı dekompanse, NASH dışı sirozların %48.1'i dekompanse görülmüştür, gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0.967)

NASH sirozu olan grubun NASH dışı sirozla solunum fonksiyon testi parametreleri karşılaştırıldığında, NASH sirozu olan gruptan 18 hastanın, NASH dışı sirozdan 52 hastanın solunum fonksiyon testi parametreleri mevcuttur. NASH sirozu olan grubun

FEV1 (%) değeri 92.83 ± 18.49 , NASH dışı sirozda 87.75 ± 17.45 olarak görülmüş, bu %5'lik fark anlamlı saptanmamıştır (p:0.298). FVC (%) değeri ise NASH sirozu olan grupta 96.33 ± 18.79 , NASH dışı sirozda 93.15 ± 181.8 görülmüştür, bu fark anlamlı bulunmamıştır (p:0.528)

NASH ilişkili siroz hastalarının %52.4'ünde dispne semptomu görülürken NASH dışı sirozların %29.6'sında dispne semptomu görülmektedir. (p:0.06). Ayrıca NASH sirozu olan hastaların mMRC skoru, NASH dışı sirozlara göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (p:0.001).

NASH ilişkili siroz ve NASH dışı sirozlar karşılaştırıldığında NASH sirozu olan hastaların ortalama 6 dk yürüme yüzdesi 89.72 ± 12.64 , NASH dışı sirozların ortalama 6 dk yürüme yüzdesi ise 74.51 ± 16.31 saptanmış ve bu %15'lik fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.002)

NASH sirozu olan grupta EKG'si olan 19 hasta, NASH dışı sirozda EKG'si olan 49 hasta incelendiğinde; NASH sirozu olan grupta QTc ortalaması $445.26 - 26.27$, NASH dışı sirozda 441.82 ± 31.25 olarak görülmüştür (p:0.672)

4.7.MORTALİTE VERİLERİ

Çalışmanın yürütüldüğü 9 ay içerisinde hastaların 5'i eksitus olmuştur. İki hasta karaciğer transplantasyonu sonrası komplikasyonlar nedeniyle, üç hasta sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

Bu hastaların 3'ü (%60) kadın, 2'si (%40) erkek cinsiyettedir. Yaş ortalamaları 67 ± 12.02 olarak hesaplanmıştır. Üç hasta (%60) NASH sirozu, 1 hasta (%20) HBV ilişkili siroz, 1 hasta kriptojenik siroz (%1) tanılıdır. Hastaların tamamı dekompanse evrededir, tamamında asit mevcuttur. Hastaların birinde (%20) ensefalopati saptanmıştır. Üç hastada (%60) özefagus varisi saptanmış, hepsinin varis kanama öyküsü mevcuttur. 3 hasta Child B, 2 hasta Child C sınıfındadır. Bu hastaların ortanca MELD-Na değeri 17 (9-19), MELD 3.0 skoru 17 (14-21) olarak görülmüştür. Hastaların albümin ortalaması 2.95 ± 0.44 bulunmuştur.

Bu hastaların ortalama FEV1 değeri %70.40±16.41, ortalama FVC değeri %69±20.70, FEV1/FVC oranı 84.23±9.24, PEF değeri 70.20±16.72 bulunmuştur.

Sistemde EKG'si bulunan 2 hastanın QTc değerleri 454 ve 475 msn ölçölmüştür. 2 hastada (%40) diyastolik disfonksiyon bulunmaktadır. 2005 kriterlerine göre 2 hastada (%40) sirotik kardiyomiyopati bulunmakta iken 2020 kriterlerine göre kaybedilen hiçbir hastada sirotik kardiyomiyopati saptanmamıştır.

Bu hastaların yalnızca biri 6 dakika yürüme testini tamamlayabilmiştir, o hastanın yürüme mesafesi 240 metre ölçölmüştür.

Bu veriler ışığında; hastaların mortalite riskini belirleyen faktörlerin lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu amaçla tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı faktörler ile regresyon modeli oluşturuldu. Buna göre, 6 dakika yürüme testini tamamlayamamanın mortalite riskini 31 kat arttırdığı göröldü (OR: 31.00 [%95 GA;3.07-312.83], p:0.004)

5. TARTIŞMA:

Siroz, primer olarak karaciğer tutulumu ile karakterize olsa da siroza multisistemik etkileri olan bir hastalık olarak yaklaşılmalıdır. Bu çalışmada sirozun az bilinen ve literatürde nispeten daha az yer verilen solunumsal ve kardiyak komplikasyonlarının değerlendirilmesi ve bu alanda güncel yaşam verisi oluşturulması amaçlanmıştır. Bu bağlamda kardiyak ve pulmoner değerlendirmenin yanı sıra bir kardiyopulmoner egzersiz testine benzer özellikler taşıyan 6 dakika yürüme testi kullanılarak bu testin sirozun prognozunda anlamlı bir yol gösterici olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmaya alınan 75 hastanın %41.3'ü kadın, %58.7'si erkek cinsiyette, hastaların ortalama yaşı 55.58 ± 13.79 olarak saptanmıştır. Hastalara Charlson komorbidite skoru uygulandığında hastaların %57.3'ünün Charlson komorbidite skoru 5 ve üzerinde görülmüştür. Ancak sirotik hastalarda portal hipertansiyon varlığında alınabilecek en düşük puanın 3 olduğu dikkate alınmalıdır. Bu skorda 5 puan alan hastaların 5 puan 10 yıllık sürvisi %21 civarındadır (137).

Hastaların %66.7'si beta blokör kullanmakta, %41.3'ü diüretik almaktadır. Çalışmaya katılan hastaların %46.7'sinin intrabdominal cerrahi geçirmiş olması dikkat çekmektedir. Hastaların %17.3'ü kolesistektomizedir.

Hastaların komorbidite durumları incelendiğinde, hasta popülasyonunda en sık görülen komorbidite %34.7 oranla diabetes mellitus ve %32 oranla hipertansiyondur. Dislipidemi sıklığı %12 olarak saptanmıştır. Diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı normal popülasyon ile benzeşmekte, dislipidemi ise sirotik hastalarda daha az görülmektedir. Bu durum kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda literatürde de benzer oranda düşüktür.(138)

Etiyoloji incelendiğinde NASH sirozu (%28) en önde gelen neden olarak görülmüş, viral hepatitler (%26.7) ile birlikte hastaların önemli bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında NASH, bir süredir toplumları etkisi altına alan

obezitenin ve aşırı beslenmenin doğal bir sonucu olarak kronik karaciğer hastalıklarında da en önde gelen neden olmaya başlamıştır. (7, 139)

Çalışmamızda hastaların medyan siroz süresi 48.68 ay (1.07 ay - 282.30 ay) olarak hesaplanmıştır. Süre aralığı dikkate alınırca geniş spektrumda bir hasta grubunun ele alındığı düşünülebilir. Siroz evresine bakıldığında ise hastaların %52'sinin kompanse, %48'inin dekompanse evrede olduğu saptanmıştır. Dekompansasyonun hastalarda yarı yarıya görülmesi yalnızca ayaktan hasta grubu seçilmiş olması ile açıklanabilir. Ayrıca kompanse ve dekompanse hastalar arasında, yaş, cinsiyet ve VKİ arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da iki grubun homojen olarak ele alındığını ve dengeli bir popülasyon seçildiğini göstermektedir.

Beklendiği üzere dekompanse hastaların Child-Pugh skoru, MELD-Na, MELD 3.0 skorları, siroz nedeni toplam hastane yatış sayısı ve son 1 yıldaki hastane yatış sayısı, serum bilirubin değeri ve INR değeri anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.001$), hemoglobin ve hematokrit değerleri. ($p<0.001$), serum albümin düzeyi ($p<0.001$), trombosit sayısı ($p:0.027$) anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır.

Sirozun multisistemik etkileri göz önünde bulundurulduğunda dikkatle incelenmesi gereken sistemlerden biri solunum sistemidir. Karaciğer hastalıklarının akciğer etkilenmesi ilk olarak 1884'te sirozlu bir hastada çomak parmak ve siyanoz gelişimi ile ortaya konmuştur. Daha sonra hepatopulmoner sendrom, yakın zamanda da portopulmoner hipertansiyon gibi klinik durumlar tanımlanarak literatürde yerini almıştır (140).

Siroz hastalarında gelişen solunumsal semptomlar incelendiğinde dispne en sık karşılaşılan semptom olarak görülmektedir (1, 72). Bu hastalarda, hastalık ilerledikçe, anabolik süreçlerin yavaşlaması kas kütlelerinde azalmaya sebep olabilmekte ve özellikle solunum kas liflerinin aktivitesinde düşüş, solunum iş yükünü arttırabilmektedir. Böylece hastalarda dispne meydana gelmektedir.

Çalışmamızda dekompanse sirotik hastaların, dispne ($p<0.001$), efor dispnesi ($p:0.001$) ve ortopne ($p<0.001$) semptomlarının, kompanse hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca asiti olmayan hastaların, dispne skalası olan mMRC skorlarının, asit gelişmiş hastalara göre daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. ($p:0.006$) Bu bağlamda dispne, sirozda çoğunlukla karaciğer hastalığının asit ve dekompanse olmasına atfedilse de sirozun daha az incelenen akciğer komplikasyonları ve siroz dışı nedenlerle meydana gelebilecek dispne semptomunun mutlaka değerlendirilmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda da işaret edildiği üzere sirozda hastalığın progresyonu ile solunumsal semptomların şiddetinin ilişkili olabileceği ve hastaların takip süreçlerinde detaylı bir solunum sistemi değerlendirmesi yapılması gerektiği atlanmamalıdır.

Siroz hastalarında değişik faktörlere bağlı solunum fonksiyon bozuklukları izlenebilmektedir. Arteriyovenöz şant gelişimi, hipoksiye ikincil olarak gelişebilen pulmoner hipertansiyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği siroz hastalarının akciğer fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Ayrıca asit gelişen hastalarda meydana gelen intraabdominal basınç artışı diyafram yüksekliğine ve toraks elastikiyetinde azalmaya sebep olabilmektedir (141). Bu hastalarda meydana gelebilecek protein ve albüminde azalmaya bağlı damar içi onkotik basıncında azalmaya ikincil pulmoner interstisyuma sıvı geçişi pulmoner konjesyon ve interstisyel ödem meydana getirmektedir. Bu ödem parankimde ve bronşiyollerde basıya sebep olarak obstrüktif/restriktif tip solunum bozukluklarına yol açabilmektedir (142). Spirometrik incelemelerin yapılması siroz hastalarında altta yatan akciğer etkilenmesi açısından değerlendirme olanağı sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda siroz hastalarının solunum fonksiyon testlerinde görülebilen bozukluklar, hava yolu obstrüksiyonu, restriktif bozukluklar, difüzyon testlerinde total akciğer kapasitesinin ve difüzyonun azalması şeklinde görülebilmektedir.

Türkiye’de yapılan 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada sirozun ağırlık derecesi ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada FVC, FEV1, FEV1/FVC parametreleri, asiti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak görülmesine de düşük bulunmuş, FEF25/75 parametresi istatistiksel olarak düşük görülmüştür. Çalışmamızda asiti olan/olmayan, kompanse/dekompanse siroz hastaları değerlendirilerek FVC, FEV1, FEV1/FVC ve PEF hacimleri karşılaştırmalı olarak

değerlendirilmiştir. Çalışmamızda asiti olan hastalarda, olmayanlara göre FEV1 (p:0.004), FVC (p<0.001), FEV1/FVC (p:0.049), PEF (p:0.011) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük görülmüştür. Hastalar sirozun kompensasyon durumuna göre değerlendirildiğinde ise, dekompanse sirotik hastalarda FEV1 (p:0.003) ve FVC (p:0.001) yüzdelerinin, kompanse hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Asitli hastalarda FEV1 ve FVC düşüklüğünün yanı sıra FEV1/FVC oranı ve PEF düşüklüğü olmasının, bu hastalarda yalnızca abdomen içinde değil, akciğer interstisyumunda da görülebilecek olan konjesyonun hava yollarına bası yaparak obstrüktif bozukluklara yol açmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda hepatik hidrotoraks saptanan 3 hastanın 2'sinin solunum testlerinde restriktif bozuklukla (FVC<%70) uyumlu bulgular görülmüş olup, bu hastalarda ventilasyon bozukluğu gelişmesi sebebiyle restriktif tip solunum fonksiyon bozuklukları görülebileceğini düşündürmektedir. Bütün bu bulgular, literatür ile uyumlu olarak, hastalarda daha önce bahsedilen mekanizmalara göre solunum fonksiyonlarında bozulma olduğunu ve bu bozulmanın hem obstrüktif hem de restriktif nitelikte olabileceğini göstermektedir.

Portopulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda basit spirometrik ölçümler normal olarak sonuçlanabilir. Bu nedenle pulmoner vasküler hastalıkların tanı sürecinde karbonmonoksit difüzyon testlerinin tanısal süreçlerde yer alması gerekmektedir. Ancak çalışma sürecinde, hastanemizin solunum laboratuvarında yaşanan teknik sorunlar nedeni ile DLCO testleri yapılamadığından hastalara etkin bir şekilde uygulanamamıştır. Restriktif bir SFT'ye sahip olan 1 hastada DLCO yapılmış, hemoglobine göre düzeltilmiş DLCO %55, total akciğer kapasitesi %54 olarak görülmüştür. Basit spirometrik ölçümlere göre solunum bozukluklarını göstermekte daha objektif bir yöntem olması ve spirometrik bulguları normal olmasına rağmen difüzyon kısıtlılığının sirotik hastalarda gösterilmiş olması sebebi ile bu hastalarda yapılması gereken bir test olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda karaciğer transplant adaylarında da DLCO düşüklüğü olabileceği gösterilmiştir. (143, 144).

6 dakika yürüme testi, egzersiz sırasında dahil olan tüm sistemlerin genel bir değerlendirmesini sağlayan, pratik, basit ve ucuz bir testtir. (145) Kullanım kolaylığı nedeni ile yaşlılar dahil birçok hasta popülasyonunda akciğer hastalığı, artrit, diyabet, kognitif disfonksiyon gibi eşlik eden komorbiditelerde hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır. (146) Genellikle kardiyovasküler hastalıkların tedavi ve takip sürecinde kullanılmakta, hastalığın seyri hakkında hekimlere fikir vermektedir. Bu hastalarda egzersiz kapasitesinde düşüş meydana gelmekte ve eforla nefes darlığı artması sebebiyle kohortta yer alan hastaların yürüme testlerinde yürünen mesafenin düşüş gösterdiği görülmüştür (147). Benzer şekilde KOAH hastalarında yapılan çalışmalarda yürüme mesafelerinin sağlıklı popülasyona göre azaldığı görülmüş, ayrıca son çalışmalarda pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonunun KOAH hastalarının mortalitesi hakkında bilgi verebileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (148, 149, 150). Bu çalışmaların ortak noktası incelendiğinde, 6 dakika yürüme testinde beklenenden kısa mesafe yürümenin, eşlik eden hastalıkların prognozunun kötü yönde seyredeceği hususunda klinisyenleri uyarıcı olduğu anlaşılmaktadır.

Siroz hastalarının tanı ve takip süreçlerinde, 6 dakika yürüme testi rutin izlem tetkikleri arasında yer almamaktadır. Günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini ölçmek için objektif bir yöntem olarak öne çıkan bu testin, kolay uygulanabilir bir test oluşu da göz önünde bulundurulduğunda, hastalığın mortalite ve prognozunu tahmin etmede faydalı olabileceği düşünülmüş ve son yıllarda bu konu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (2). MELD skoruna göre karaciğer transplantasyon planı yapılan 121 siroz hastasının incelendiği bir çalışmada, 6 dakika yürüme testinde 250 metreden daha az yürüyen hastaların pretransplant dönemde mortalite oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüş; ayrıca 6 dakika yürüme testinde yürünen mesafedeki her 100 metre artışın hastaların sağ kalımını arttırdığı gösterilmiştir (151). Çalışmamızda yer alan hastaların yürüdüğü mesafeler dikkate alındığında, sağlıklı kişilerden elde edilen test sonuçlarına göre daha kısa mesafe yürüdükleri görülmüş, özellikle yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boya göre beklenen yürüme mesafelerine göre bu mesafeler oranlandığında oluşan yüzdelik değerler dekompanse sirotik hastalarda, kompanselere oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olarak hesaplanmıştır (69.93 ± 15.57 , 83.49 ± 15.36 ; p: 0.001) (133). Benzer şekilde asiti olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında 6 dakika

yürüme yüzdelerinin asiti olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğu görülmüştür (69.15 ± 14.85 , 82.59 ± 15.93 ; $p:0.002$).

Bu neticeler ışığında, siroz hastalarında dekompanseasyon bulgularının gelişmesi veya asit oluşması, bu hastalarda egzersiz kapasitesinin azaldığını düşündürmekte ve siroz nedeni ile takip edilen hastalara 6 dakika yürüme testi uygulaması, hastalığın progresyonu açısından fikir verebilecek, uygulanabilirliği kolay bir tetkik olarak öne çıkmaktadır.

6 dk yürüme testini tamamlayabilme özelliklerine göre hastalar kohort edildiğinde, testi tamamlayamayan hastaların dispne şikayetlerinin, testi tamamlayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğu görülmüştür ($p:0.006$). Bu durum hastaların testi tamamlayamama sebeplerinden birinin hastalığın yol açtığı dispne olarak gösterilebileceğini düşündürmektedir. Hastaların bazal durumlarında olan dispneleri yürüme sırasında giderek artabileceğinden hastaların testi tamamlayamayacağını veya tamamlasalar dahi mesafenin benzer cinsiyet, yaş ve beden kitle indeksinde olan sağlıklı kişilere göre daha az olacağını öngörmektedir. Ayrıca testi tamamlayamayan hastalarda varis kanamasının ($p:0.03$) ve hepatik ensefalopatinin ($p:0.007$) daha fazla görülmesi, hastalığın prognozu kötü olan hastalarda hastane yatışını ($p:0.012$, son 1 yıl yatış için $p<0.001$) ve mortalitenin yükseldiğini ($p:0.002$) predikte ettiği görülmektedir. Bu hastaların Child skorlarının ($p:0.002$) ve Charlson komorbidite skorlarının ($p:0.022$) daha yüksek olması da bu verileri desteklemektedir. 106 siroz hastasının incelendiği 6 dakika yürüme testinin mortalite üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 6 dakika yürüme mesafenin düşük olması mortalite için bağımsız bir gösterge olarak görülmüş ve Child skoru ile ters orantılı olarak değerlendirilmiştir (2). Çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile uyumlu olarak 6 dakika yürüme testinde mesafe azaldıkça veya testi tamamlayamayanlarda hastalığın progresyonunu gösterir niteliktedir.

Solunum fonksiyon testi ve 6 dakika yürüme testleri arasında korelasyon KOAH, interstisyel akciğer hastalıkları bronşektazi ve post-tüberküloz sekeli gibi birçok kronik akciğer hastalığında araştırılmıştır. Özellikle kullanılabilir bir optimal solunum fonksiyon testi yapamayan hastalarda, yürüme testinin altta yatan hastalığın ağırlığı için yol gösterici olabileceği düşünülmüştür (152). Kronik karaciğer hastalığında iki test arasında

korelasyon olup olmadığı konusunda veri oldukça azdır. Ülkemiz dahil olmak üzere, kronik karaciğer hastalığının ağırlık derecesinin, solunum fonksiyon testleri veya 6 dakika yürüme testi ile arasındaki ilişki ayrı ayrı olarak ele alındığı çalışmalar yapılmıştır (144, 152, 153). Çalışmamızda, her iki test hastalara uygulanmış olup, 6 dakika yürüme testini tamamlayamayan hastaların, solunum fonksiyon testlerinde, ATS/ERS 2019 spirometri kılavuzlarına göre, kabul edilebilir veya kullanılabilir düzeyde uygun bir test yapabilme oranlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Bu durum, her iki testin başarı ile tamamlandığında görülen sonuçlar kadar testleri tamamlayamamanın da hastanın egzersiz kapasitesi ve hastalığının ciddiyeti açısından klinisyenlere fikir verebileceğini düşündürmektedir. Testlerin uygun koşullarda ve uluslararası kılavuzlarda önerildiği şekilde yapılması ve kabul edilebilirlik kriterlerine göre değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Literatürde sirotik hastaların solunum parametrelerinin değerlendirilmesi genellikle karaciğer transplant alıcıları ve tamamı dekompanse olan gruplar üzerinden ilerlemiştir. Karaciğer transplant alıcılarında yapılan çok merkezli bir çalışmada karaciğer transplant alıcılarında spirometride %18 civarında restriktif sonuçlar alındığı gösterilmiş, restriksiyonu olan hastalarda 6 dakika yürüme testi mesafesinin daha kısa olduğu ($p<0.001$) ancak çok değişkenli analizinde posttransplant mortalite ile restriksiyonun ilişkisi gösterilememiştir. (154) Çalışmamızda hastaların %7.14'ünde (5 hasta) restriktif bulgular saptanmıştır; bu farklılıkta çalışmamızın ayaktan hastalarda gerçekleştirilmesi kompanse ve dekompanse grubu birlikte içermesi rol almış olabilir. Çalışmamızda restriksiyon varlığı açısından yapılan analizlerde, restriktif bulguları olan hastaların %40'ı (2 hasta) çalışmanın yürütüldüğü 9 ay içerisinde kaybedilmiştir. Kaybedilen iki hastanın ikisinde de hepatik hidrotoraks varlığı saptanmıştır. Ayrıca restriktif SFT'ye sahip ($FVC<\%70$) 5 hastanın 4'ü 6 dakika yürüyebilmiş, 1 hasta 6 dakika yürüme testini tamamlayamamıştır. 6 dakika yürüyebilen ve restriktif SFT'si olan 4 hastanın 6 dakika yürüme mesafesi, restriksiyonu olmayan ve 6 dakika yürüme testini tamamlayan 59 hasta ile karşılaştırıldığında restriksiyon varlığında yürüme mesafesi ortalama 270.00 ± 114.89 , restriksiyon yok iken mesafenin ortalaması 443.47 ± 88.35 metre olarak görülmüş, restriksiyon varlığında yürüme mesafesi anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır ($p<0.001$)

Sirozun kardiyak bulguları, kardiyojji pratiğinde görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile literatürde son zamanlarda kendisine daha fazla yer bulan bir alandır. Sirotik hastaların EKG incelemesinde QT uzunluğu ilk olarak 1998 yılında yayınlanan bir çalışmada ortaya konmuştur. (155) Bu çalışmada QTc ve Child-Pugh skoru ile arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiş ($p<0.001$), QTc uzun olan hastaların sürvisinin daha kısa olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda QTc uzunluğu için erkeklerde 440 msn, kadınlarda 460 msn eşik değeri olarak alınmıştır. Buna göre EKG'sine ulaşılan 68 hasta içerisinde 23 hastanın QTc'si uzun saptanmış, bu hastaların QT uzatan herhangi bir ilaç kullanmadığı doğrulanmıştır. Literatüre uygun olarak çalışmamızda da QTc uzun olan hastaların ortanca Child skoru, QTc normal olan hastalardan 3 puan ($p<0.001$), MELD-Na skoru 3 puan ($p:0.005$), MELD 3.0 skoru 4 puan ($p:0.011$) daha yüksek saptanmış, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda QTc'si uzun olan hastaların %73.9'u (17) dekompanse, QTc normal olan hastaların %33.3'ü (15) dekompanse evrede görülmüştür ($p:0.002$). Ayrıca asiti olan hastaların QTc ortalaması, asiti olmayan hastalardan ortalama 22 msn daha uzun saptanmıştır ($p:0.002$). Ayrıca QTc uzun olan hastaların hemoglobin ortalaması daha düşük ($p:0.028$), hematokrit ortalaması ($p:0.02$), trombosit ortalaması ($p:0.056$), albümin ortalaması daha düşük ($p:0.04$), INR ortanca değeri anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p:0.004$).

QTc uzun olan hastaların ortalama FEV1 ($p:0.002$), FVC ($p<0.001$) ve PEF($p:0.015$) değeri anlamlı oranda daha düşüktür. Literatürde QTc uzunluğu ve KOAH prognozu ile yapılmış bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş (156) ancak sirotik hastalarda yapılan benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda QTc uzun olan hastalarda ortalama 6 dakika yürüme mesafesi ($p:0.97$) ve beklenene göre yüzdesinde ($p:0.371$) QTc normal olan hastalara göre anlamlı bir fark saptanmamış, ayrıca QTc uzunluğu ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır (p:1.0) Bunda hasta sayısının azlığının ve takip süresinin literatürdeki çalışmalara göre daha kısa olmasının etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sirotik kardiyomiyopati, yakın zamanda literatüre girmiş, sirotik hastaların sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyon bozukluğunu açıklamaya yardımcı bir siroz komplikasyonudur. Ancak bu tanımda belli başlı eksikler ve farklılıklar bulunmaktadır. 2005 Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde ve 2020 Dünya Sirotik Kardiyomiyopati Konsorsiyumu tarafından yapılan tanımlamalar karşılaştırıldığında; 2005 kriterlerinde sistolik disfonksiyon için ejeksiyon fraksiyonu eşliğinin %55 olarak alınması, stres veya egzersiz durumunda ejeksiyon fraksiyonu düşüşünün kriterler arasında yer alması dikkat çekmektedir. Ancak bu stres altında ef düşüşü için kabul görmüş bir değer bulunmamaktadır. Üstelik siroz gibi yüksek ölçüde kırılabilirliğe neden olan bir hastalıkta kardiyopulmoner egzersiz testi veya farmakolojik stres testi uygulamak rutin pratikte kolay uygulanabilir değildir. 2020 kriterlerinde sistolik disfonksiyon için ejeksiyon fraksiyonu eşik değeri %50 olarak alınmış, bunun yanında kriterlere oldukça güncel bir görüntüleme yöntemi olan ve ef düşüşü olmadan önce subklinik sistolik disfonksiyonu göstermeye yarayan strain ekokardiyografi ile global longitudinal strain (GLS) ölçümünün $< \%18$ ve $> \%22$ değerleri esas alınmıştır. Ancak bu yöntemi sirotik hasta grubunda sirotik kardiyomiyopatiyi tanımlarken kullanmanın bazı sakıncaları bulunmaktadır. Öncelikle strain ekokardiyografi, kardiyoloji pratiği açısından kalp yetmezliği için eşik değerleri yeni yeni belirlenen ve kılavuzlarda henüz güçlü kanıt düzeyleri bulunmayan bir tetkik olup yapan kişiye bağımlı olması nedeniyle rutin kardiyoloji pratiğinde henüz her hastada tavsiye edilen ve uygulanan bir tetkik değildir. Ayrıca siroz hastalarının strain ekokardiyografideki normal değerleri ve kalp yetmezliği meydana geldiğindeki eşik değerlerin siroza özel geçerliliği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle hem 2005 hem de 2020 kriterleri kullanıldığında sirotik kardiyomiyopatinin sistolik disfonksiyon grubunu tanımlamak oldukça zor ve karmaşık hale gelmektedir.

Sirotik kardiyomiyopatinin diyastolik disfonksiyon komponentinin 2005 ve 2020 kriterlerindeki belirgin farkı ise bu komplikasyonun prevalansını belirlemeyi zorlaştırmaktadır. 2005 kriterlerinde diyastolik disfonksiyon konusunda evre ayrımı bulunmamaktadır. 2020 kriterlerinde evre 1 diyastolik disfonksiyonun normal yaşlanma

sürecinde gelişebileceği dikkate alınarak bu hata düzeltilmiş, evre 1 diyastolik disfonksiyon tanıdan çıkarılmıştır. Bu nedenle 2020 kriterleri kullanıldığında elde edilen sayıya oranla 2005 kriterleri kullanıldığında elde edilen sayı dramatik olarak artmaktadır.

2005 kriterlerinde destekleyici bulgular olarak elektrofizyolojik anormallikler, anormal kronotropik yanıt, elektromekanik dissenkronizasyon, uzamış QTc mesafesi, genişlemiş sol atriyum, artmış miyokardiyal kütle, artmış BNP, pro-BNP ve troponin-I olarak belirlenmiş ancak tanı için gereken destekleyici bulgu sayısı veya eşik değerler belirtilmemiştir. Sirozun QTc uzunluğu ile yakın ilişkisi literatürde sirotik kardiyomiyopati tanımlanırken 2005 kriterlerinde destekleyici kriterler arasında QTc'nin var olmasına yol açmıştır, ancak son dönemde hakim olan QTc ve sirotik kardiyomiyopatinin birbirinden bağımsız antiteler olduğu yönündedir (157)

Bu bağlamda 2020 yılına gelindiğinde QTc ve diğer destekleyici kriterlerin tanıdaki yeri ortadan kalkmıştır. Bu durum yine iki kriter arasında prevalans farklılığı oluşturmaktadır.

Çalışmamızda 2005 tanı kriterleri kullanıldığında 29 hasta (%38.7) sirotik kardiyomiyopati tanısı almıştır. Bu hastaların 3'ü sistolik disfonksiyon kriterlerinden, 26'sı diyastolik disfonksiyon kriterlerinden tanı almıştır. Destekleyici bulgu olarak QTc uzunluğu kullanılmıştır.

Literatürde 2005 kriterleri kullanılarak yapılan bir meta-analizde sirotik kardiyomiyopati sıklığı %61, doku doppler incelemesi ile detaylı incelendiğinde %45 civarında görülmüştür. Bu meta-analizde hastaların ejeksiyon fraksiyonu ortalama %63.52 görülmüştür. Ayrıca bu meta-analizin içerdiği çalışmalarda da sistolik disfonksiyon oranları oldukça düşüktür (%5). (158)

Çalışmamızda 2020 tanı kriterleri kullanıldığı zaman ise 3 hasta sirotik kardiyomiyopati tanısı almış, bunlardan biri sistolik disfonksiyon, 2'si ise diyastolik disfonksiyon kriterleri ile tanı almıştır.

2005 kriterleri ve 2020 kriterleri arasında görülen bu farklılık literatürde de incelenmiş, bu konuda birkaç çalışma yayınlanmıştır. 2020 kriterleri ile yapılan 141 hastadan oluşan retrospektif tek merkezli bir çalışmada 2020 kriterlerine göre sirotik kardiyomyopatinin genel prevalansı %34,8 olarak tahmin edilmiştir. Tanıda 47 hasta diyastolik disfonksiyon kriterlerinden (%96), yalnızca 2 hasta strain ekokardiyografide saptanan sistolik disfonksiyon bozukluğundan tanı almıştır. Hastaların hiçbirinde istirahat anında %50'nin altında ejeksiyon fraksiyonu saptanmamıştır. (159) Çalışmamızda hastaların istirahat ejeksiyon fraksiyonunun ortanca değerinin %60 görülmesi ve yine yalnızca 1 hastada istirahatte sistolik disfonksiyon tespit edilmesi sistolik disfonksiyon kriterleri açısından mevcut literatürün yeterliliğini sorgulamak gerektiğini düşündürmektedir.

Başka bir çalışmada 2005 kriterleri, 2020 kriterlerine göre karaciğer transplantasyonu sonrası ilk 1 yıldaki majör kardiyak olayları predikte etmede daha etkili saptanmıştır (160) Tüm bunlar bir araya geldiğinde sirotik kardiyomyopatiyi tanımlamada halen pratikte uygulanabilir ve evrensel geçerli parametreleri içeren, tüm hasta popülasyonunda uygulanabilir eşik değerleri olan bir kriterin henüz var olmadığı düşünülmektedir. (161)

Çalışmamızda hastaların transtorasik ekokardiyografide öngörülen pulmoner arter basıncı ölçümü, sağ ventrikül veya sağ atriyum dilatasyonu eşlik edip etmemesi, perikardiyal efüzyon varlığı, pulmoner arter çapı ve IVC (inferior vena kava) çapına göre hastalar pulmoner hipertansiyon olasılığı açısından düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırılmıştır. Buna göre 58 hastada (%77.3) pulmoner hipertansiyon (PHT) olasılığı düşük, 17 hastada (%22.7) PHT olasılığı orta veya yüksek olarak saptanmıştır. PHT olasılığı düşük olan hastaların 28'i (%48.3) dekompanse, PHT olasılığı orta veya yüksek olan grubun 8'i (%47.1) dekompanse evrededir, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0.930) PHT olasılığı orta-yüksek olan grupta BNP ortanca değeri 125.40 (34.30-269.90), PHT olasılığı düşük olan grupta BNP ortanca değeri 41.10 pg/ml (10.00-235.40) olarak saptanmış, bu fark anlamlı görülmüştür. (p:0.004)

PHT olasılığı yüksek olarak değerlendirilen hastalardan anlamlı kapak hastalığı bulunmayan 2 hasta sağ kalp kateterizasyonuna yönlendirilmiştir. Sağ kalp

kateterizasyonu sonrasında pulmoner arter basıncı normal aralıkta saptanmıştır. Literatürde transtorasik ekokardiyografide PAB 30 mmHg eşik değeri alındığında portopulmoner hipertansiyonu saptama konusunda sensitivitesi %100 olmasına rağmen spesifitesinin %59 kadar düşük olduğu gösterilmiştir (93). Bu durum, küçük bir hasta popülasyonunu içeren çalışmamızda portopulmoner hipertansiyonu olan hiçbir hastanın bulunmamasını açıklayabilir.

PHT olasılığı orta veya yüksek olan hastalarda 6 dakika yürüme mesafesi ortalama 372.33 ± 94.82 metre, PHT olasılığı normal veya düşük olan hastalarda 451.25 ± 94.82 metre olarak görülmüştür. (p:0.006) Literatürde de bu durum benzerdir. (162)

Kardiyoloji pratiğinde diyastolik işlevlerin değerlendirilmesi ayrıntılı ve titiz bir çalışma gerektirir. Klinik öykü ile başlanarak ekokardiyografik değerlendirmede diyastolik parametrelere bakılmaktadır. Diyastolik disfonksiyon tanısında çeşitli algoritmalar kullanılmaktadır. Çalışmamızda 27 hastada diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. 25 hastada evre 1 diyastolik disfonksiyon, 1 hastada evre 2, 1 hastada evre 3 diyastolik disfonksiyon görülmüştür. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastalar birbiriyle karşılaştırıldığında, diyastolik disfonksiyonu olan hastaların yaş ortalaması (60.37 ± 9.52 , 53.94 ± 14.01 , p:0.021) ve VKİ (31.14 kg/m^2 , 25.77 kg/m^2 , p:0.04) olmayanlara göre beklendiği üzere anlamlı olarak daha yüksektir, literatürde de bu durum benzerdir (163, 164).

Diyastolik disfonksiyonu olanların 6 dk yürüme mesafesi, diyastolik disfonksiyonu olmayanlara göre 44 metre daha kısa bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.096).

Sirozun etiyojisi dikkate alındığında, son yıllarda NASH sirozunun önemli oranda artması, NASH sirozuna ilişkin spesifik özelliklerin tanımlanması ihtiyacını doğurmaktadır. Çalışmamızda hastaların %28'inde NASH ilişkili siroz bulunmaktadır. NASH sirozu olan grupta yaş ortalaması (62.48 ± 7.61 , 53.83 ± 13.74 , p:0.001), VKİ ortancası (31.25 , 25.77 , p:0.006), Charlson komorbidite skoru ortancası (6, 4, p:0.045)

istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Dekompansasyon oranı NASH dışı sirozlara benzerdir (p:0.967)

NASH ilişkili siroz hastalarının %52.4'ünde dispne semptomu görülürken NASH dışı sirozların %29.6'sında dispne semptomu görülmektedir. (p:0.06). Ayrıca NASH sirozu olan hastaların mMRC skoru, NASH dışı sirozlara göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (p:0.001). Bunda VKİ yüksekliğinin etkisi düşünülebilir. NASH sirozu olan hastaların ortalama 6 dk yürüme yüzdesi 89.72 ± 12.64 , NASH dışı sirozların ortalama 6 dk yürüme yüzdesi ise 74.51 ± 16.31 saptanmış ve bu %15'lik fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.002) Burada dispne semptomu daha fazla, ortalama yaş daha ileri ve VKİ daha yüksek olmasına rağmen NASH sirozu olan hastaların daha iyi bir mesafeyi yürümeleri dikkat çekmektedir. Bu çalışmada hastaların yürüme performansı için sarkopeni değerlendirilmesi yapılmamış olması bu ters ilişkiye etkili olmuş olabilir.

Çalışmanın yürütüldüğü 9 ay içerisinde hastaların 5'i eksitus olmuştur. İki hasta karaciğer transplantasyonu sonrası komplikasyonlar nedeniyle, üç hasta sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Eksitus olan hastaların yaş ortalamaları 67 ± 12.02 olarak hesaplanmıştır. Hastaların tamamı dekompanse evrededir, tamamında asit mevcuttur. Hastaların birinde (%20) ensefalopati saptanmıştır. Üç hastada (%60) özefagus varisi saptanmış, hepsinin varis kanama öyküsü mevcuttur. 3 hasta Child B, 2 hasta Child C sınıfındadır. Bu hastaların ortanca MELD-Na değeri 17 (9-19), MELD 3.0 skoru 17 (14-21) olarak görülmüştür.

Eksitus olan hastaların ortalama FEV1 değeri 70.40 ± 16.41 , ortalama FVC değeri 69 ± 20.70 , FEV1/FVC oranı 84.23 ± 9.24 , PEF değeri 70.20 ± 16.72 bulunmuştur.

Eksitus olan 2 hastada (%40) diyastolik disfonksiyon bulunmaktadır. 2005 kriterlerine göre 2 hastada (%40) sirotik kardiyomiyopati bulunmakta iken 2020 kriterlerine göre kaybedilen hiçbir hastada sirotik kardiyomiyopati saptanmamıştır. Bu hastaların yalnızca biri 6 dakika yürüme testini tamamlayabilmiştir, o hastanın yürüme mesafesi 240 metre ölçülmüştür. Bu verilere göre hastaların mortalite riskini belirleyen faktörlerin lojistik regresyon analizi yapılmış, tek değişkenli analizde 6 dakika yürüme testini

tamamlayamamanın mortalite riskini 31 kat arttırdığı görülmüştür (OR: 31.00 [%95 GA;3.07-312.83], p:0.004). Literatürde 6 dakika yürüme testi sonuçlarının siroz prognozunu tahmin etmekteki yeri konusunda çalışmalar var olsa da testi tamamlayamamanın çarpıcı etkisi konusunda çalışmamız oldukça özgündür.

Çalışmamızın tek merkezli yürütülmesi, sirotik hastaların diğer hasta gruplarına göre daha kırılgan olması, kardiyopulmoner stres testi gibi ileri incelemelere ayaktan hasta kabulü ile yürütülen çalışmamızda yer verilememesi çalışmamızın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Bu çalışmadan elde edilen verilere göre sirotik hastaların dispne, efor dispnesi ve ortopne gibi solunumsal semptomları hastaya özgü detaylı bir inceleme gerektirmektedir.
- 2- Sirotik hastalarda dekompensasyon gerçekleştiğinde spirometrede FEV1 ve FVC değerleri anlamlı oranda düşmektedir. Spirometrede restriktif sonuçlar görülen ($FVC < \%70$) hastaların efor kapasitesi daha düşüktür.
- 3- Sirotik hastalarda efor kapasitesini değerlendirmek için 6 dakika yürüme testi kullanılabilir, bu çalışmada 6 dakika yürüme testini tamamlayamamanın hastaların mortalite riskini 31 kat arttırdığı (OR: 31.00 [%95 GA;3.07-312.83], p:0.004) görülmüştür.
- 4- Sirotik kardiyomiyopati, güncel olarak kullanılan tanı kriterleri ile tanısı ve yönetimi zor ve karmaşık bir antitedir. Literatürde yer alan 2005 ve 2020 tanı kriterleri ile bu komplikasyonun prognozu birbirinden oldukça farklı görülmekte, kriterlerin validasyonu ve güncel yaşam verisi netliğe kavuşmamış görünmektedir.
- 5- Siroz hastalarının pulmoner ve kardiyak değerlendirilmesi, solunum semptomları, elektrokardiyografik incelemesi rutin takibin bir parçası olmalıdır.
- 6- Bu çalışma, sirozun kardiyak ve solunumsal komplikasyonlarını gözden geçirmesi, hastalığın prognozunda efor kapasitesinin önemine değinmesi ve bu alanda güncel yaşam verisi sunması ile solunumsal ve kardiyak faktörleri içeren bir prognostik indeks oluşturabilecek çalışmalara öncülük edebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kaltsakas G, Antoniou E, Palamidas AF, Gennimata SA, Paraskeva P, Smyrnis A, et al. Dyspnea and respiratory muscle strength in end-stage liver disease. *World J Hepatol.* 2013;5(2):56-63.
2. Pimentel C, Amaral ACC, Gonzalez AM, Lai M, Mota DO, Ferraz MLG, et al. Six-minute walking test performance is associated with survival in cirrhotic patients. *World J Hepatol.* 2021;13(11):1791-801.
3. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749-61.
4. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(12):2650-66.
5. Kochanek KD, Xu J, Arias E. Mortality in the United States, 2019. *NCHS Data Brief.* 2020(395):1-8.
6. Ahmad FB, Cisewski JA, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(17):597-600.
7. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol.* 2022;28(41):5910-30.
8. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245-66.
9. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJ, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(8):724-35.
10. Ye F, Zhai M, Long J, Gong Y, Ren C, Zhang D, et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Frontiers in Public Health.* 2022;10.
11. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51.

12. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Elsevier Health Sciences; 2020.
13. Hui AY, Friedman SL. Molecular basis of hepatic fibrosis. *Expert Rev Mol Med.* 2003;5(5):1-23.
14. Westerhoff M, Lamps L. Liver: anatomy, microscopic structure, and cell types. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*2022. p. 157-67.
15. Rockey DC. Hepatic fibrosis and cirrhosis. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*2022. p. 2000-23.
16. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2006;74(5):756-62.
17. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(6):85-91.
18. Calvaruso V, Craxi A. Implication of normal liver enzymes in liver disease. *J Viral Hepat.* 2009;16(8):529-36.
19. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(7):593-619.
20. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of diffuse liver disease. *J Ultrasound Med.* 2002;21(9):1023-32; quiz 33-4.
21. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem.* 2004;50(8):1344-55.
22. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2614-8.
23. Goldstein NS, Hastah F, Galan MV, Gordon SC. Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(3):382-7.
24. 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.

25. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16820-30.
26. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
27. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
28. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
29. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
30. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
31. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1174-80.
32. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887-95 e4.
33. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481-8.
34. Ripoll C, Lastra P, Rincon D, Catalina V, Banares R. Comparison of MELD, HVPG, and their changes to predict clinically relevant endpoints in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(2):204-11.
35. 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.
36. Jepsen P, Vilstrup H, Lash TL. Development and validation of a comorbidity scoring system for patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):147-56; quiz e15-6.

37. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2001;5(3):645-63.
38. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol.* 2020;26(40):6111-40.
39. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2014;18(2):281-91.
40. Mauro E, Gadano A. What's new in portal hypertension? *Liver Int.* 2020;40 Suppl 1:122-7.
41. MacMathuna PM. Mechanisms and consequences of portal hypertension. *Drugs.* 1992;44 Suppl 2:1-13; discussion 70-2.
42. Kamath PS, Song LMWK. Management of upper gastrointestinal hemorrhage related to portal hypertension. *Yamada's Textbook of Gastroenterology 2022.* p. 2475-502.
43. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100316.
44. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017;5(2):113-26.
45. Barbu LA, Margaritescu ND, Surlin MV. Diagnosis and Treatment Algorithms of Acute Variceal Bleeding. *Curr Health Sci J.* 2017;43(3):191-200.
46. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology.* 1995;22(1):332-54.
47. 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.
48. 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.
49. Li T, Ke W, Sun P, Chen X, Belgaumkar A, Huang Y, et al. Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(5):e010902.

50. Kim JN, Sohn KM, Kim MY, Suk KT, Jeong SW, Jung HE, et al. Relationship between the hepatic venous pressure gradient and first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis: a multicenter retrospective study in Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2012;18(4):391-6.
51. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2019;10(1):1-21.
52. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rossle M, Panther E, et al. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology*. 2015;149(3):660-8 e1.
53. García-Tsao G. Ascites and its complications. *Yamada's Textbook of Gastroenterology* 2022. p. 2024-43.
54. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, Kravetz D, Estrada L, Rivera F, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med*. 1981;94(2):198-201.
55. 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.
56. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(1):11-20.
57. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996;23(1):164-76.
58. 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.
59. Kulkarni AV, Kumar P, Sharma M, Sowmya TR, Talukdar R, Rao PN, et al. Pathophysiology and Prevention of Paracentesis-induced Circulatory Dysfunction: A Concise Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):42-8.

60. Yoshiji H. Management of cirrhotic ascites: Seven-step treatment protocol based on the Japanese evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatol Res.* 2023.
61. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014;60(6):1310-24.
62. Niu B, Kim B, Limketkai BN, Sun J, Li Z, Woreta T, et al. Mortality from Spontaneous Bacterial Peritonitis Among Hospitalized Patients in the USA. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1327-33.
63. Iliaz R, Ozpolat T, Baran B, Demir K, Kaymakoglu S, Besisik F, et al. Predicting mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis using routine inflammatory and biochemical markers. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(7):786-91.
64. Hasan I, Rashid T, Chirila RM, Ghali P, Wadei HM. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and evidence-based management update. *Rom J Intern Med.* 2021;59(3):227-61.
65. Chaney A. A Review for the Practicing Clinician: Hepatorenal Syndrome, a Form of Acute Kidney Injury, in Patients with Cirrhosis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021;14:385-96.
66. Flamm SL, Brown K, Wadei HM, Brown RS, Jr., Kugelmas M, Samaniego-Picota M, et al. The Current Management of Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury in the United States and the Potential of Terlipressin. *Liver Transpl.* 2021;27(8):1191-202.
67. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology.* 1978;75(3):462-9.
68. Acharya C, Bajaj JS. Central nervous system and pulmonary complications of end-stage liver disease. *Yamada's Textbook of Gastroenterology* 2022. p. 2044-62.
69. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014;60(2):715-35.

70. 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.
71. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):Cd001939.
72. Kwo PY. Shortness of breath in the patient with chronic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012;16(2):321-9.
73. Chaaban T, Kanj N, Bou Akl I. Hepatic Hydrothorax: An Updated Review on a Challenging Disease. *Lung*. 2019;197(4):399-405.
74. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol*. 2017;9(31):1197-204.
75. Lv Y, Han G, Fan D. Hepatic Hydrothorax. *Ann Hepatol*. 2018;17(1):33-46.
76. Ramalingam VS, Ansari S, Fisher M. Respiratory Complication in Liver Disease. *Crit Care Clin*. 2016;32(3):357-69.
77. Orman ES, Lok AS. Outcomes of patients with chest tube insertion for hepatic hydrothorax. *Hepatol Int*. 2009;3(4):582-6.
78. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
79. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1042-52.
80. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):749-54.
81. Gandhi KD, Taweeseedt PT, Sharma M, Surani S. Hepatopulmonary syndrome: An update. *World J Hepatol*. 2021;13(11):1699-706.
82. Zhang J, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(9):539-49.
83. Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med*. 1996;17(1):49-66.

84. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest*. 2000;118(3):615-24.
85. Li H, Wang R, Méndez-Sánchez N, Peng Y, Guo X, Qi X. Impact of spider nevus and subcutaneous collateral vessel of chest/abdominal wall on outcomes of liver cirrhosis. *Arch Med Sci*. 2019;15(2):434-48.
86. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1168-75.
87. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1391-9.
88. 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.
89. Grilo I, Pascasio JM, Tirado JL, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Sousa JM, et al. The utility of the macro-aggregated albumin lung perfusion scan in the diagnosis and prognosis of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients candidates for liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(5):335-43.
90. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology*. 1997;25(5):1228-32.
91. De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Das Baksi S, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(3):183-8.
92. Lai YK, Kwo PY. Portopulmonary Hypertension. *Clin Liver Dis*. 2023;27(1):71-84.
93. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl*. 2013;19(6):602-10.

94. Thomas C, Glinskii V, de Jesus Perez V, Sahay S. Portopulmonary Hypertension: From Bench to Bedside. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:569413.
95. Mora B, Roth D, Bernardi MH, Base E, Weber U. Estimation of pulmonary artery pressure with transesophageal echocardiography: An observer-blinded test accuracy study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(33):e26988.
96. Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):421-38.
97. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6(4):443-50.
98. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*. 2006;130(1):120-6.
99. DuBrock HM. Portopulmonary Hypertension: Management and Liver Transplantation Evaluation. *Chest*. 2023;164(1):206-14.
100. AbuHalimeh B, Krowka MJ, Tonelli AR. Treatment Barriers in Portopulmonary Hypertension. *Hepatology*. 2019;69(1):431-43.
101. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Csonka D, de Groote P, Hoeper MM, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):594-604.
102. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest*. 1953;32(10):1025-33.
103. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut*. 2001;49(2):268-75.
104. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation*. 1974;49(4):754-60.
105. Caramelo C, Fernandez-Muñoz D, Santos JC, Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, López-Novoa JM, et al. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary

- permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology*. 1986;6(1):129-34.
106. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*. 1990;12(3 Pt 1):481-5.
107. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996;24(2):451-9.
108. Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(1):31-40.
109. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):539-49.
110. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42(2):439-47.
111. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(3):177-86.
112. Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol*. 1994;267(1 Pt 1):G87-93.
113. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 1997;26(4):904-12.
114. Matyas C, Haskó G, Liaudet L, Trojnar E, Pacher P. Interplay of cardiovascular mediators, oxidative stress and inflammation in liver disease and its complications. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(2):117-35.
115. Kaur H, Premkumar M. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):186-99.
116. Lunseth JH, Olmstead EG, Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *AMA Arch Intern Med*. 1958;102(3):405-13.
117. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008;57(2):268-78.

118. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
119. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, et al. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology*. 2020;71(1):334-45.
120. Izzy MJ, VanWagner LB. Current Concepts of Cirrhotic Cardiomyopathy. *Clin Liver Dis*. 2021;25(2):471-81.
121. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
122. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;44(5):994-1002.
123. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2002;36(4):513-20.
124. Izzy M, Oh J, Watt KD. Cirrhotic Cardiomyopathy After Transplantation: Neither the Transient Nor Innocent Bystander. *Hepatology*. 2018;68(5):2008-15.
125. Saner FH, Neumann T, Canbay A, Treckmann JW, Hartmann M, Goerlinger K, et al. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients. *Transpl Int*. 2011;24(5):425-32.
126. Matyas C, Erdelyi K, Trojnar E, Zhao S, Varga ZV, Paloczi J, et al. Interplay of Liver-Heart Inflammatory Axis and Cannabinoid 2 Receptor Signaling in an Experimental Model of Hepatic Cardiomyopathy. *Hepatology*. 2020;71(4):1391-407.
127. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):826-32.
128. Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2458-66.

129. Behera MK, Swain SN, Sahu MK, Behera GK, Mishra D, Narayan J, et al. Diastolic Dysfunction Is a Predictor of Poor Survival in Patients with Decompensated Cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2021;2021:5592376.
130. Launois C, Barbe C, Bertin E, Nardi J, Perotin JM, Dury S, et al. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:61.
131. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88.
132. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
133. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
134. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(11):1191-204.
135. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol*. 2004;37 Suppl:81-90.
136. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation*. 1979;60(4):760-6.
137. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7223-30.
138. Farooque U, Lohano AK, Dahri Q, Arain N, Farukhuddin F, Khadke C, et al. The Pattern of Dyslipidemia in Chronic Liver Disease Patients. *Cureus*. 2021;13(2):e13259.

139. Ye F, Zhai M, Long J, Gong Y, Ren C, Zhang D, et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Front Public Health*. 2022;10:909455.
140. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-Aggravated Hypoxemia and Orthodeoxia in Cirrhosis. *CHEST*. 1977;72(3):305-9.
141. Demirel S. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda solunum işlevlerinin spirometrik yöntemle incelenmesi- Tıpta Uzmanlık Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2016.
142. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(6):407-18.
143. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med*. 1991;90(6):693-700.
144. Yigit IP, Hacievliyagil SS, Seckin Y, Öner RI, Karıncaoglu M. The Relationship Between Severity of Liver Cirrhosis and Pulmonary Function Tests. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008;53(7):1951-6.
145. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
146. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. The 6-min Walk Test^{*}: A Quick Measure of Functional Status in Elderly Adults. *CHEST*. 2003;123(2):387-98.
147. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719870084.
148. Batista KS, Cézar ID, Benedetto IG, RM CdS, Wagner LE, Pereira da Silva D, et al. Continuous Monitoring of Pulse Oximetry During the 6-Minute Walk Test Improves Clinical Outcomes Prediction in COPD. *Respir Care*. 2023;68(1):92-100.
149. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
150. Perez T, Deslée G, Burgel PR, Caillaud D, Le Rouzic O, Zysman M, et al. Predictors in routine practice of 6-min walking distance and oxygen desaturation in

patients with COPD: impact of comorbidities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1399-410.

151. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2010;16(12):1373-8.

152. Agrawal MB, Awad NT. Correlation between Six Minute Walk Test and Spirometry in Chronic Pulmonary Disease. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(8):Oc01-4.

153. Kundu A, Maji A, Sarkar S, Saha K, Jash D, Maikap M. Correlation of six minute walk test with spirometric indices in chronic obstructive pulmonary disease patients: A tertiary care hospital experience. *J Assoc Chest Physicians.* 2015;3(1):9-13.

154. DuBrock HM, Krowka MJ, Krok K, Forde K, Mottram C, Scanlon P, et al. Prevalence and Impact of Restrictive Lung Disease in Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl.* 2020;26(8):989-99.

155. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27(1):28-34.

156. Nilsson U, Kanerud I, Diamant UB, Blomberg A, Eriksson B, Lindberg A. The prevalence of prolonged QTc increases by GOLD stage, and is associated with worse survival among subjects with COPD. *Heart Lung.* 2019;48(2):148-54.

157. Koshy AN, Gow PJ, Testro A, Teh AW, Ko J, Lim HS, et al. Relationship between QT interval prolongation and structural abnormalities in cirrhotic cardiomyopathy: A change in the current paradigm. *Am J Transplant.* 2021;21(6):2240-5.

158. Shahvaran SA, Menyhárt O, Csedrik L, Patai Á V. Diagnosis and Prevalence of Cirrhotic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(10):100821.

159. Izzy M, Soldatova A, Sun X, Angirekula M, Mara K, Lin G, et al. Cirrhotic Cardiomyopathy Predicts Posttransplant Cardiovascular Disease: Revelations of the New Diagnostic Criteria. *Liver Transpl.* 2021;27(6):876-86.

160. Ali SA, Arman HE, Shamseddeen H, Elsner N, Elsemesmani H, Johnson S, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: Predictors of major adverse cardiac events and assessment of reversibility after liver transplant. *J Cardiol.* 2023;82(2):113-21.
161. Koshy AN, Farouque O, Calafiore P, Gow PJ. Letter to the Editor: Diagnosis of Cirrhotic Cardiomyopathy: The Role of an Impaired Cardiac Reserve. *Hepatology.* 2020;71(5):1883.
162. Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(3):249-54.
163. Shemirani H, Tajmirriahi M, Nikneshan A, Kleidari B. The relation between obesity and left ventricular diastolic function in young people: A cross-sectional study. *ARYA Atheroscler.* 2021;17(4):1-6.
164. Campbell DJ, Somaratne JB, Jenkins AJ, Prior DL, Yii M, Kenny JF, et al. Diastolic dysfunction of aging is independent of myocardial structure but associated with plasma advanced glycation end-product levels. *PLoS One.* 2012;7(11):e49813.

8. EKLER

EK-1: VERİ TOPLAMA FORMU

Basvuru Tarihi: .../.../.....

Dosya No:

Doğum Tarihi:

Yaş:

Cinsiyet:

Medeni durum:

Eğitim durumu:

Birlikte yaşadığı kişi:

Boy:

Kilo:

BMI:

Sigara:

-Evet → aktif smoker ... paket/yıl

- → ex-smoker ... paket/yıl

-Hayır

Alkol:

Cerrahi:

Kullandığı ilaçlar:

- Beta bloker:
- Antiviral:
- Loop diüretik:
- Spirinolakton:
- Steroid:
- Antiagregan:
- Antikoagulan:
- Oral antidiyabetik:
- Antihipertansif:
- İnsülin:
- HES profilaksi:
- Statin:
- Diğer:

Komorbid hastalıklar

- Diabetes mellitus
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Kalp yetmezliği → dışlama
 - Sistolik
 - Diastolik
- Koroner arter hastalığı → dışlama
 - Stent/CABG/Yok
- Periferik arter hastalığı
- Romatizmal hastalık: ...
- Demans
- Depresyon
- Serebrovasküler hastalık
- Aritmi:
- Hipotiroidi/hipertiroidi
- KBH
- Astım/KOAH → dışlama
- Kistik fibrosis → dışlama
- Osteoporoz
- Malignite

SİROZ DEĞERLENDİRME**Tanı tarihi:****Siroz tipi:**

1-HBV ilişkili siroz	2-NASH zemininde siroz	3-Alkolik siroz	4-Portal ven trombozu nedenli siroz	5-HCV ilişkili siroz
6-Delta hepatiti ilişkili siroz	7-Otoimmün hepatit ilişkili siroz	8-Budd chiari ilişkili siroz	9-Kriptojenik siroz	10-Primer biliyer siroz
11-Wilson hastalığı ilişkili siroz	12Hemokromatozis ilişkili siroz	13-Konjenital hepatik fibrozis zemininde siroz	14-Kistik fibrozis ilişkili siroz	15-Diğer

KC nakil: (...) Var (...) Yok
Varsa tarih (.../.../...)Lökosit sayısı: $10^3 / \mu\text{L}$
Nötrofil sayısı: $10^3 / \mu\text{L}$
Trombosit sayısı: ... $10^3 / \mu\text{L}$ **Varis:** (...) Var (...) Yok

Varsa evresi (1 / 2 / 3)

Varsa işlem (1- Bant ligasyon
2- Skleroterapi)Na: mEq/L
Albümin : g/dl

MELD skoru:

Kanama: (...) Var (...) Yok

Child skoru:

Tam kan sayımı (en yakın tarihte bakılan):

Child tipi: A B C

Hemoglobin: g/dl

Hematokrit: %

Kan basıncı:

GÖĞÜS HASTALIKLARI DEĞERLENDİRME

DY/YY:

Sigara:

Alerji:

Biomass:

Asbest:

Pnömoni geçirme öyküsü:

Tbc teması:

COVID-19 geçirme öyküsü:

Sistem sorgusu

Öksürük :

Balgam:

Dispne:

Efor dispnesi : MMRC :

PND:

Ortopne:

Hemoptizi:

Göğüs ağrısı:

BHR :

ÜSYE semptomları:

B semptomları:

Soğgeçmiş:

FM: SpO2: nabız

ral - ronküs

SFT: FEV1: FVC: FEV1/FVC: PEF:

Bronkodilatörlü:

Bronkodilatörsüz:

DLCO:

6 dk yürüme testi: metre

Yürüme öncesi ölçümler:

SPO2:

Nabız:

Kan basıncı:

Yürüme sonrası ölçümler:

SPO2:

Nabız:

Kan basıncı:

SONUÇ:

.....

KARDİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Muayenede üfürüm:

EKG:

Ritm:

PR:

Nabız:

QRS:

QT/QTc:

Ekokardiyografi:

Diastol çapı:

Modifiye Simpson yöntemiyle EF:

EDV:

ESV:

%

Diastolik arka duvar kalınlığı:

Diastolik septum kalınlığı:

Diastolik genişlik:

- MİD:

- Bazal:

PA Çapı: mm

PA Zamanı: m/sn

TAPSE: mm

IVC Çapı: mm

	LVOT	Aorta	Mitral	Pulmoner	Triküspit
Peak velosite (m/sn)					
Peak gradient (mm/Hg)					
Ortalama velosite (m/sn)					
Ortalama gradient (mm/Hg)					
Kapak alanı (cm2)					

Yetersizlik velositesi (m/sn)

PHT:

Yetersizlik gradienti (mm/Hg)

AY:

PAB:

MY:

Sol atrium (hacim-alan):

TY:

Sağ atrium (hacim-alan):

PY:

SONUÇ:

.....
.....