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

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN KRONİK KARACİĞER HASTALARININ PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ASLAN

KAYSERİ – 2020

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

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN KRONİK KARACİĞER HASTALARININ PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ASLAN

Danışman
Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

KAYSERİ – 2020

TEŞEKKÜR

Bilgi ve klinik tecrübeleriyle bizlere ışık tutan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez konusunun belirlenmesinde ve tez sürecinin her aşamasında sabırla ilgilenen saygıdeğer tez hocam Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN'a öncelikle teşekkür ederim.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen İç Hastalıkları öğretim üyelerine,

Hayatımın her aşamasında bana hep destek olan, en zor anımda bile bana daima inanan canım annem Fatma Nurseli ESET, babam İbrahim ESET ve tüm aileme,

Asistanlık sürecimde varlığı ile beni güçlendiren sevgili eşim Serdar Salih ASLAN'a ve hep destekçim olan sevgili ailesine,

Doğumuyla hayatımı anlamlandıran sevgili oğluma,

4 yıllık eğitimim süresince hep yanımda olan, tezimin her aşamasında yardımlarını hiç esirgemeyen değerli arkadaşım Dr.Mihriban YILDIRIM'a,

Arkadaşlığından ve dostluğundan hep mutluluk duyduğum Dr.Amir Hossein ABEDİ'ye ve Dr.Mürüvvet MERT YÜCE 'ye

İç hastalıkları eğitim sürecinde birlikte çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iii**
TABLO LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **11**
2. GENEL BİLGİLER **12**
2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı 12
2.1. Tanım 12
2.2. Etyoloji 12
2.3.Patogenez 13
2.4. Klinik belirti ve bulgular 14
2.5. Semptomlar 14
2.6.Fizik muayene 15
2.7.Laboratuvar 17
2.8.Görüntüleme 18
2.9.Evre ve prognozunun belirlenmesi 19
2.10. Komplikasyonlar 20
2.11.Tedavi 27
3.GEREÇ VE YÖNTEM **28**
3.1. Etik Kurul İzni 28
3.2. Çalısma Grubu 28
3.3. Çalışma Planı ve Veri Toplama 29
3.4. İstatistik 29
4. BULGULAR **30**
5.TARTIŞMA **38**
6. SONUÇLAR **44**
7. KAYNAKLAR **46**
ONAY. **54**

KISALTMALAR

ABY : Akut böbrek yetmezliği
AFP : Alfafetoprotein
AKI : Akut Kıdney İnjury
ALT : Alanin transaminaz
APACHE II : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II
APTT : Aktive parsiyel trombıplastin zamanı
AST : Aspartat transaminaz
ATN : Akut Tübüler Nekroz
BT : Bilgisayarlı tomografi
BUN : Kan üre azotu
CTP : Child –Turcot-Pugh
GGT : Gama Glutamil Transferaz
GIS : Gastrointestinal sistem
GKS : Glasgow koma sklası
HBV : Hepatit B virüs
HCC : Hepatocelüler kanser
HCV : Hepatit C virüs
HDV : Hepatit delta virüs
HES : Hepatik ensefalopati
HRS : Hepatarenal sendrom
INR : International Ratio
İYE : İdrar yolu enfeksiyonu
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
MELD : Model for End-stage Liver Disease
MR : Magnetik rezonans
MV : Mekanik Ventilatör
OR : Odss Ratio
PT : Protrombin Zamanı
PTBR : Periferal tip bezodiazepin reseptörü
RAAS : Renin anjiotensin aldesteron sistemi
RCC : Renal cell canser

RRT : Renal Replasman Tedavisi

SAAG : Serum asit albumin gradyenti

SBP : Spontan bakteriyel peritonit

SOFA : Sepsis İlişkili/Sekansiyel Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

YBU : Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Kronik karaciğer hastalığı etyolojisi 13
Tablo 2.2. Kronik karaciğer hastalığında semptomlar. 15
Tablo 2.3. Kronik karaciğer hastalığında fizik muayene bulguları 17
Tablo 2.4. Siroz kuşkusunda araştırılması gereken laboratuvar testleri 18
Tablo 2.5. Modifiye Child-Pugh sınıflaması 20
Tablo 2.6. Kronik karaciğer hastalığında sık görülen komplikasyonlar. 21
Tablo 2.7. Serum-asit albumin gradiyentine göre asit sınıflaması 23
Tablo 2.8. Hepatorenal sendromda tanı kriterleri 25
Tablo 2.9. Sofa skoru 27

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri 31
Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri 33
Tablo 4.3. Hastaların yatış ve çıkış laboratuar değerleri 34
Tablo 4.4. Enfeksiyon gelişen hastaların enfeksiyon bölgesi ve kültürlerde üreme sonuçları 36
Tablo 4.5. Hastalarda mortaliteyi belirleyen univaryant ve multivaryant risk analizi 37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Hastaların Kronik Karaciğer Hastalıkları Nedenlerinin Dağılımı..... 32
Şekil 4.2. Akut böbrek hasarı gelişen hastaların KDİGO rehberine göre sınıflaması.. 34

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN KRONİK KARACİĞER HASTALARININ PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Kronik karaciğer hastalığı (KKH) tanısı olan hastalar bilhassa ileri evrelerde oluşturdukları karaciğer dekompansasyonu ve gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları nedeniyle yoğun bakım ünitelerine yatırılmaları gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı KKH sı olan hastaların yoğun bakım ünitesindeki(YBÜ) klinik ve laboratuar özelliklerinin prospektif olarak takibi ve değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya Temmuz 2018-Mart 2020 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi 'ne (YBÜ) yatırılan, 18 yaşından büyük ve KKH tanısı konulmuş hastalar alındı. Hastaların demografik ve klinik bilgileri, KKH etiyolojileri, yatış endikasyonları ve mortalite durumu araştırılarak değerlendirmelerde bulunulmuştur. İstatistiksel analiz için SPSS-22.0 yazılım programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 75 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 66±13 yıl olarak bulundu. Yoğun bakıma en sık yatış sebebi gastrointestinal GIS) kanama (%26) ve hepatik ensefalopati idi (%24). En sık KKH nedenleri ise hepatit C (%24) ve hepatit B (%20) idi. Mean Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) skoru 15±7 idi. Median Sepsis İlişkili/Sekansiyel Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru 5 (min:0 max:16) idi. Bu hastaların yoğun bakımda kalma süreleri 5 (min:1-max:19) gün idi. Mortaliteye etki eden faktörleri belirleyebilmek için cox regresyon analizi yapıldı. Ek komorbidite kanser olması ve artan yaş mortaliteyi belirleyen bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi.Yoğun bakım mortalitesi %27 idi.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda KKH nın en sık nedeni Hepatit C idi.KKH tanısı ile YBÜ'de takip edilen hastalarda mortaliteyi öngörme üzerine literatürde yapılmış çalışmalar mevcuttur.Prognozu tahmin etmek için Child-Turcotte-Pugh (CTP), Model for End-stage Liver Disease (MELD), APACHE II ve SOFA skoru kulanılabilir. Çalışmamızda yapılan analizler sonucu APACHE II skoru, SOFA skoru ve MELD skoru mortaliteyi öngörmede belirleyici bulunmuştur. Bu sonuç literatürdeki birçok

çalışma ile uyumludur.Ayrıca YBÜ ne kabul edilen kronik karaciğer hastalarının prognozu zaman içerisinde iyileşmekte ve mortalite azalmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik Karaciğer Hastalığı, Yoğun Bakım ünitesi, Mortalite

PROSPECTIVE INVESTIGATIONS OF PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE IN THE INTENSIVE CARE UNIT

ABSTRACT

Aim : Patients diagnosed with chronic liver disease (CLD) should be hospitalized in intensive care units, especially due to the liver decompensation and gastrointestinal system (GIS) bleeding they cause in advanced stages. The aim of this study is to prospectively monitor and evaluate the clinical and laboratory features of the patients with CLD in the intensive care unit (ICU).

Materials and Method : Patients with CLD who were admitted to the Intensive Care Unit of Erciyes University Medical Faculty between July 2018 and March 2020 were included in this study. Patients older than 18 years old were included in the study. The demographic and clinical information of the patients, the etiology of CLD, the indications for hospitalization, and the mortality status were investigated and evaluated. SPSS-22.0 software program was used for statistical analysis.

Result : A total of 75 patients were included in the study. The mean age of the patients was 66 ± 13 years. The most common reason for hospitalization was gastrointestinal (GIS) bleeding (26%) and hepatic encephalopathy (24%). The most common causes of CLD were hepatitis C (24%) and hepatitis B (20%). Mean Acute Physiology and Chronic Health Assessment (APACHE II) score was 15 ± 7. The Median Sepsis Associated / Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score was 5 (min: 0 max: 16). The duration of these patients in intensive care unit was 5 (min: 1-max: 19) days. Cox regression analysis was performed to determine the factors affecting mortality. Additional comorbidity was determined as an independent risk factor that determined cancer and increased age mortality. Intensive care mortality was 27%.

Conclusion : As a result of this study, the most common cause of CLD was Hepatitis C. There are studies in the literature on predicting mortality in patients who are followed up in ICU with the diagnosis of CLD. Child-Turcotte-Pugh (CTP), Model for End-stage Liver Disease (MELD), APACHE II and SOFA score can be used. As a result of the analyzes made in our study, APACHE II score, SOFA score and MELD score were found to be determinant in predicting mortality. This result is compatible with many

studies in the literature. In addition, the prognosis of chronic liver patients admitted to ICU improves over time and mortality decreases.

Key words: Cronic Liver Disease,Intensive Care Unit, Mortality

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik karaciğer hastalığı karaciğerin 6 aydan uzun süreli progresif destrüksiyonu ve yetersiz rejenerasyonuyla karakterize olan, ileri evrelerinde fibrozis ve sirozla sonuçlanabilen hastalıkları tanımlamaktadır . KKH gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir(1).

Kronik karaciğer hastalıklı olguların bilhassa ileri evrelerde oluşturdukları karaciğer dekompansasyonu ve gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları dolayısıyla yoğun bakım ünitelerine yatırılmaları gerekmektedir. Yoğun bakıma yatan hastaların prognozu; karaciğer yetersizliğinin ileri evrelerde olması ve bu hastalarda komplikasyonlar gelişmiş olmasından dolayı kötüdür. Bu hastalarda çoklu organ yetmezlikleri de mevcuttur. Ölüm oranı karaciğer hastalığının şiddetine ve karaciğer dışındaki organların fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Etkilenen organ yetmezliği ve oluşan komplikasyonların sayısı arttıkça mortalitenin artması beklenir(1).

Çalışmamızda amaç; yoğun bakıma yatan kronik karaciğer hastalıklı olguların prospektif olarak incelenmesidir.Bu bağlamda yoğun bakıma yatan kronik karaciğer hastalarının APACHE II, SOFA, CTP, MELD skorlarıyla, mekanik ventilatör (MV) ihtiyacına, labaratuar değerlerine bakıldı ve bunların mortalite üzerindeki rolü araştırıldı.Hastaların cinsiyet ve yaşı, karaciğer hastalığının etiyolojisi ve komplikasyonları saptandı, bunların prognozla ilişkisi değerlendirildi. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde (YBU) kalış süresi ile prognoz arasındaki ilişki değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı

2.1. Tanım

Kronik karaciğer hastalığı , etyolojisinde enfeksiyöz, otoimmun, toksik ya da konjenital süreçlerin rol oynadığı, normal karaciğer parankiminin kaybı, parankimde bağ dokusunda artış, rejenerasyon nodülleri oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz, ilerleyici karaciğer parankim hasarı ile seyreden bir kronik karaciğer parankim hastalığıdır (2).

2.2. Etyoloji

Kronik karaciğer hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık, sosyal sorunlar, ekonomi ve ölümlere yol açan kronik hastalıkların başında gelmektedir. Hastalığın nedeni sosyo-ekonomik ve kültürel farklılıklara göre değişkenlik gösterir. Kronik karaciğer hastalığı etyolojisinde viral hepatit virüsleri ve alkol en sık nedenler olarak gözlenmektedir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde aşırı alkol kullanımına bağlı olarak karşımıza çıkarken, Türkiye'nin de içerisinde olduğu az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık kronik viral hepatit zemininde gelişmektedir (3). Ülkemizde yapılan çalışmada karaciğer sirozunun nedenleri viral hepatitler %60, alkol %1l, alkol ve viral hepatitler %4, diğer nedenler (otoimmun hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %9 oranında tespit edilmiş ve %16'sında herhangi bir neden bulunamamıştır (kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden hepatit B virüsünün (HBV) katkısı %42,6, hepatit C virüsünün (HCV) katkısı %34,5, hepatit delta virüsünün (HDV) katkısı ise %15,7 bulunmuştur (4). Tablo 2.1'de kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek nedenler sıralanmıştır.

Tablo 2.1. Kronik karaciğer hastalığı etyolojisi (13)

Viral hepatitler (B,C,D)
Alkol
Non-alkolik steatohepatit
Metabolik
Aşırı demir yükü (hemakromatozis)
Bakır aşırı yükü (Wilson hastalığı)
Alfa 1 antitripsin eksikliği
Tip 4 glikojenezis
Galaktozemi
Tirozinemi
Primer biliyer siroz
Primer sklerozan kolanjit
Hepatik ven çıkış darlıkları
Budd-Chiari sendromu
Kalp yetmezliği
Otoimmün hepatit
İlaçlar ve toksinler

2.3.Patogenez

Kronik karaciğer hastalığında hepatosit hasarı, inflamasyon, rejenerasyon, fibroz septumların oluşması, safra kanalı proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağı ile birlikte kan akımının bozulması şeklinde histopatolojik değişiklikler görülür .

Fibroz doku birikimi geri dönüşümü olmayan karaciğer hasarının başlıca özelliğidir. Fibrozis ilk olarak hasarın en ciddi olduğu yerde olmaktadır. Alkolik hepatitin tipik sonucu olan perisantral fibrozis buna örnek olarak gösterilebilir. Kronik viral hepatitte ise fibrozis portal alandan santral septaya doğru olmaktadır ve portal sistem ile sistemik dolaşım arasında şant olmaktadır. Köprüleşme nekrozu adı verilen bu durum ilerleyen karaciğer hastalığının habercisidir (5).

Organın yüzeyi parlak ve düzgün değil, nodüler-granüler görünümlüdür. Kesit yüzeyinde de nodülarite görülür ve histolojik olarak, asiner yapı bozulmuştur.

Parankim, fibröz bantlarla çevrili nodüllere ayrılmıştır. Portal alanlar ile terminal venüller fibroz bantlar ile birleşmiş, birbirleri arasında ilişki bozulmuştur. Fibröz bantlarla parankimin birbirine yaslandığı alanlarda nekrozun ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunuşu sirozun "aktif" olduğunu, hepatosit nekrozunun sürdüğünü gösterir. Ancak, inflamasyon ve nekroza hiç rastlanmaması da yerleşmiş bir siroz

tablosunda mümkün olabilmektedir (inaktif siroz) (6). Sirozun morfolojik bulguları genellikle tümüyle nonspesifiktir; morfolojik inceleme ile etyolojik tanı konulması çoğunlukla olanaksızdır.

Morfolojik olarak 3 grupta incelenmektedir;

Makronodüler siroz: Değişik çapta nodül ve septalarla karakterizedir ve bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Kronik viral hepatitlere bağlı siroz bu gruba girmektedir.

Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında düzgün görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girmektedir.

Mikst tip siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipik özellikleri birlikte gözlenir.

2.4. Klinik belirti ve bulgular

Kronik karaciğer hastalığında semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların önemli bir kısmının tanısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan yani dekompansasyon oluştuktan sonra konulabilmektedir. Daha küçük bir bölümünde ise tanı, tesadüfen başka nedenlerle yapılan muayene ve testler sırasında saptanan bulguların değerlendirilmesi ile konulmaktadır .

2.5. Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, hafif ve sebebi bilinmeyen ateş, bulantı, kusma, spontan burun veya diş eti kanaması, kas krampları, ciltte ekimozlar, kaşıntı, dispne, libido azalması, ödem, kıllarda azalma, erkeklerde impotans ve jinekomasti, kadınlarda menstruasyon değişiklikleri özgül olmayan semptomlar görülebilir (7, 8).

Tablo 2.2'de kronik karaciğer hastalığında semptomlar sıralanmıştır.

Tablo 2.2. Kronik karaciğer hastalığında semptomlar.

Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük
Hafif ateş
İştahsızlık, kilo kaybı, malnütrisyon
Bulantı, kusma
Kas krampları ve ağrıları
Kaşıntı
Kilo artışı
Ödem, asit
Spontan kanamalar (dişeti, burun kanamaları, ekimozlar)
Erkekte jinekomasti, testiküler atrofi, impotans, kıllanmada azalma
Cinsel davranış değişiklikleri, libido azalması

2.6.Fizik muayene

Spider anjiyom: Merkezi bir arteriolün etrafında çok sayıda küçük damarların yayılmasıyla oluşan vasküler lezyonlardır. En sık gövde, yüz ve üst ekstremitelerde bulunur. Büyüklükleri birkaç milimetreden 0,5 cm'e kadar değişen bu lezyonların büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, fakat seks hormon metabolizmasındaki değişiklikler sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bir çalışmada erkeklerde spider anjiyom varlığı östradiolun serbest testesterona oranı ile ilişkili bulunmuştur (9). Özellikle alkolik sirozlu hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Spider anjiyom sadece siroz hastalarına özgü bulgu değildir. Sağlıklı insanlarda da bir ya da iki tane olabilmektedir. Aynı zamanda gebelerde ve şiddetli malnütrisyonda da gözlenebilmektedir (10-12).

Palmar eritem: Avuç içinde özellikle tenar ve hipotenar kabartılarının olduğu alanlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar kızarıklık olmasıdır. Temelde kapiller ve arteriyolar dilatasyona bağlı olarak gelişmektedir. Östrojen metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan vasküler değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sirozlu hastalarda spider anjiyom kadar sık görülmez. Gebelik, hipertiroidi, romatoid artrit ve hematolojik kanserlerde de görülmektedir.(13)

Lökonişi: Tırnakların opasitesinin artmasına bağlı normal pembe renk kaybolması ve yerini beyaz renk almasıdır. Kronik karaciğer hastalığı dışında nefrotik sendrom ve protein kaybettirici enteropatiler gibi hipoalbuminemi durumlarında da görülebilir(14, 15).

Çomak parmak: Tırnak yatağı ile proksimal tırnak kıvrımının arasındaki 160 derece olan açı 180 dereceden daha büyük olmasıdır. Kronik karaciğer hastalığında sık ve hafif derece gözlenmektedir. Safra nedenli sirozlu hastalarda daha sık gözlenmektedir. Akciğerlerde meydana gelen arteriyovenöz malformasyonla ilişkili arteryal oksijen desatürasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasyanın fibrozisi ve bunun sonucunda parmaklarda kalıcı fleksiyon deformitesi olmasıdır. Erken dönemde gözle görülmeyebilir ancak muayene ile palpasyonla avuç içinde sertlik görülür. Patogenezi net bilinmemektedir, fakat hipoksantin oksidatif metabolizması tarafından üretilen serbest radikal oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Alkolik sirozlu hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir(15).

Parotis bezi büyümesi: Parotis bezinde yağlı infiltrasyona neden olduğu için özellikle alkolik sirozlu hastalarda gözlenmektedir. Parotis bezlerinde büyüme olmasına rağmen ağrı ve hassasiyet yoktur (7, 15).

Flapping tremor: Hasta dirseklerini bükmeden kollarını öne uzatıp el bileklerini dorsifleksiyona getirip parmaklarını açması istenir. El bileklerinden ve parmaklardan olan kaba irregüler hareketler hepatik ensefalopatiye bağlı tremoru düşündürür. Asteriksis sıklıkla bilateral olmakla beraber her iki tarafta senkron olmayabilir. Sirozlu hastalar dışında üremi ve şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda da gözlenebilir (7, 15).

Jinekomasti: Areolada genişleme ile birlikte areola altındaki glandüler dokuda büyüme olmasıdır. Ayrıca pigmentasyon ve hassasiyet de olabilir. Sirozlu hastaların üçte ikisinde gözlenir. Adrenallerde androstenedion üretiminin, androstenedionun östrona aromatizasyonunun ve östronun östradiola dönüşümünün artması muhtemel nedendir (16). Ancak sirozlu hastalarda sık gözlenen diğer neden spironolakton tedavisidir. Spironolakton testesteronun östradiola aromatizasyonunu artırır ve testislerde testesteron üretimini azaltır. Ayrıca spironolakton antiandrojen gibi davranır (17).

Keyser-Fleischer halkası: Korneanin Descement membranında aşırı bakır birikimine bağlı olarak kornea periferinde görülen kahverengimsi yeşil halkalardır. En sık bakır birikimi ile giden ve siroz ve nörolojik semptomlara neden olan Wilson hastalığında görülen bir bulgudur.

Kanama ve ekimoz: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine ve pıhtılaşma bozukluğuna bağlı olarak vücut ve ekstremitelerde ekimozlar olabilir. Trombositopeniye bağlı peteşi ve kanamalar görülebilmektedir (7)

Tablo 2.3. Kronik karaciğer hastalığında fizik muayene bulguları (7).

Hepatoselüler Yetmezliğe Bağlı Bulgular
Sol lob hipertrofisi ve nodularitesi
Kas atrofisi (temporal bölgeler, tenar ve hipotenar kaslar, ekstremiteler)
İkter
Spider anjiyom
Peteşi ve ekimozlar
Erkeklerde jinekomasti, kıllanmada azalma ve testiküler atrofi
Dupuytren kontraktürü
Beyaz tırnak
Palmar eritem
Flapping tremor (Asteriks)
Fetor hepatikus
Portal Hipertansiyona Bağlı Bulgular
Asit
Splenomegali
Karın duvarı kolleteralleri ve kaput medusa

2.7.Laboratuvar

Kompanse evredeki sirozlu hastalarda genellikle başka nedenden dolayı yapılan laboratuvar incelemelerde görülen anormal bulgular ile şüphelenilir. En sık ALT ve alkalen fosfataz olmak üzere AST, GGT, bilirubin yükseklikleri görülebilir (7).

Hastalarda gizli veya aşikar kanamalara bağlı olarak anemi, aynı zamanda portal hipertansiyon sonucunda hipersplenizm nedeni ile lökopeni ve trombositopeni gözlenebilmektedir. Karaciğerde FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri sentez

edildiğinden, hepatosellüler yetmezlik durumunda protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde azalma gözlenir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarının bozulması sonucu albümin azalması ve karaciğer dışı retiküloendotelyal sistemde gama globülinlerin yapım artışı görülür. Buna bağlı olarak normalde yaklaşık 1 olan albümin/globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde de geniş tabanlı bir poliklonal gamopati gözlenir.

Hastada gelişen komplikasyonlar nedeniyle diğer bazı biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler olabilir. Etyolojiye yönelik viral hepatitlerin serum göstergeleri, seruloplasmin, serum bakır, ferritin, otoantikorlar gibi çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir. Siroz tanısı konulduğunda alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi kontrol edilmeli ve bu test 6 ayda bir tekrar edilmelidir. Yüksek AFP değerleri hepatosellüler karsinom tanısı için göstergedir (7, 18).

Tablo 2.4. Siroz kuşkusunda araştırılması gereken laboratuvar testleri (7).

Tam kan sayımı
Aminotransferazlar (ALT, AST)
Alkalen fosfataz
Protrombin zamanı
Hepatit C antikoru
Hepatit B yüzey antijeni
Serum demiri, ferritin ve demir satürasyonu
Anti-nükleer antikorlar
Düz kas anitkoru
Anti-mitokondriyal antikor
Seruloplazmin
Alfa 1–antitripsin fenotipi (Aile öyküsü olan veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda)
Alfa-fetoprotein

2.8.Görüntüleme

Ultrasonografi; sirozu tanımak ve mevcut siroz zemininden hepatosellüler kanseri taramak için her yerde uygulanabilen, en çok kullanılan, en ucuz ve non-invaziv olması nedeni ile ilk seçenek görüntüleme yöntemidir. Kronik karaciğer hastalığında

sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ lob atrofisi, sol lob hipertrofisi, sol lob açısında küntleşme, kaudat lob hipertrofisi, parankim ekosunda nodülariteye bağlı düzensizlik, kabalaşma ve heterojenite gözlenir. Portal hipertansiyon bulguları olan portal venöz damar sisteminde genişleme, porto-sistemik kolleteraller, splenomegali ve asit görülür. Dalak uzunluğunun 12 cm'yi ve portal ven çapının 12 mm'yi geçmesi portal hipertansiyon bakımından anlamlıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme; karaciğer incelemesi için değerli testlerdir ancak ultrasonografiye göre çok pahalıdır. Bu görüntüleme yöntemleri, ultrasonografide keşfedilen yeni nodülün ayırıcı tanısında kullanılır (7, 18).

2.9.Evre ve prognozunun belirlenmesi

Prognoz; etyoloji, klinik (tanı konulduğu andaki karaciğer yetmezliği derecesi ve komplikasyonların varlığı), laboratuar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda, tanı konulduktan sonra 3 yıl sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 arasında değişmektedir. Kompanse siroz hastalarının dekompansasyon oranı yıllık %10 civarındadır (19). Dekompanse siroz hastalarının %20'si 6 yıl yasar. Spontan bakteriyel peritonit geçirmiş bir hastada bir yıl yasama oranı %30-45 civarındadır. Hepatik ensefalopati, asit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özafagus varis kanaması gibi komplikasyonlar prognozun kötü olduğunu gösterir (20).

Kronik karaciğer hastalığında prognozun saptanmasında en yaygın olarak kullanılan yöntem Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflamasıdır. İlk kez 1964 yılında sirotik hastaların cerrahi riskini değerlendirmek için Child ve Turcotte tarafından bu skorlama sistemi ileri sürülmüştür. Daha sonra Pugh tarafından 1973'te modifiye edilmiştir. Modifiye hali ile bu skorlama sistemi günümüzde kronik karaciğer hastalığında prognozun saptanabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Modifiye halinde hastanın beslenme durumunun yerini serum albumin düzeyi almıştır. Yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalığı ileri evresinde, CTP sınıflamasının hastalardaki yaşam beklentisini saptayabileceği gösterilmiştir. CTP skoru en çok 15, en az 5 olabilir. Dekompansasyon için en az 7 puan gerekmekte olup dekompanse hasta için artık karaciğer nakli zamanı geldiği düşünülür. CTP skoru 10 ve üzerinde olan hastaların

yakın izlemi gerekir. Bu hastaların 1 yıl içerisinde kaybedilmeleri olasılığı yaklaşık %50 kadardır. Tablo 2.5 Child-Turcotte-Pugh sınıflaması verilmiştir.(7, 21, 22)

Tablo 2.5. Modifiye Child-Pugh sınıflaması.

Parametre	1 puan	2 puan	3 puan
Asit	Yok	Hafif	Orta ve Üzeri (Refrakter)
Bilirubin (mg / dl)	<2	2-3	>3
PSK'de Bilirubin (mg / dl)	<4	4-10	>10
Albumin (g / dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PTZ Uzaması (INR) (saniye)	<4 sn veya INR<1,7	4-6 sn veya INR=1,7-2,3	>6 sn veya INR>2,3
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2 (veya tedavi ile suprese)	Evre 3-4 (veya Refrakter= Tekrarlayan 2 ve üzeri)

Siroz hastalarında karaciğer rezervini ve hasta sağ kalım sürelerini ön görebilmek için kullanılan diğer yöntem MELD skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi 2002 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde kullanılmaya başlanmış kısa süreli prognozu saptamak ve transplant için öncelikli hastaları belirlemedeki başarısından dolayı kısa sürede birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özel olarak geliştirilen bir formül ile hastaların kreatinin, INR ve bilirubin değerleri kullanılmakta ve belirlenen skora göre prognoz tahmin edilmektedir. MELD skoru hesaplanması;

MELD=3,78x[LogeBil(mg/dl)]+9,57x[LogeS.Cre(mg/dl)]+11,2x[LogeINR]+6,43

formülü ile yapılır. MELD skoru maksimum 40 olmakla beraber 40'tan büyük olursa da 40 kabul edilir. Akut veya kronik böbrek yetmezliğine sahip ya da son bir haftada 2 veya daha fazla kere hemodiyalize girmiş olan kronik karaciğer hastasında MELD skoru hesaplarken, serum kreatinin düzeyi 4,0 mg/dl olarak alınır. MELD skorunda kullanılan parametrelerden herhangi biri 1'in altında ise 1,0 olarak alınır (23).

2.10. Komplikasyonlar

Kronik karaciğer hastalığının seyri sırasında çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen, önemli bir bölümü yaşamsal tehdit oluşturan, zamanında ve uygun şekilde tedavileri

yapılmadığı takdirde yüksek mortalite ile seyreden bazı komplikasyonlar görülür (3). Tablo 2.6'da kronik karaciğer hastalığında görülen sık komplikasyonlar listelenmiştir.

Tablo 2.6. Kronik karaciğer hastalığında sık görülen komplikasyonlar.

Varis kanamaları
Asit
Spontan bakteriyel peritonit
Hepatik ensefolapati
Hepatosellüler karsinom
Hepatorenal sendrom
Hepatopulmoner sendrom
Hepatik hidrotoraks
Portopulmoner hipertansiyon
Sirotik kardiyomyopati
Portal ven trombozu

Portal hipertansiyon: Normalde portal vende basınç düşüktür; çünkü hepatik sinozoidlerde vasküler rezistans düşüktür. Sirozda hem portal kan akımına karşı direnç oluşması hem de portal venöz kan akımı arttığı için portal hipertansiyon vardır. Portal akıma karşı olan direncin nedeni intrahepatik vasküler direnç artışıdır. İntrahepatik vasküler direnci başlatan mekanizma ise sinuzoidal fibrozis ve rejeneratif nodüllerin basısı gibi sabit komponentler ve hemodinamik vazoaktif faktörlerin oluşturduğu fonksiyonel komponentlerin bileşimiyle oluşmuş sinuzoidal hipertansiyondur.

Splanknik alandaki kan hacminin artması ve gelişen vazodilatasyonun bir sonucu olarak portal venöz kan akımında artma görülür (24). Portal hipertansiyonun erken dönemlerinde splenomegali ve hipersplenizm gelişir. Özellikle trombositler olmak üzere tüm kan elemanlarında sekestrasyona bağlı azalma görülür. Daha önce var olan venöz kanalların yüksek basınçlı portal venöz sistemdeki basıncı düşürmek üzere genişlemesiyle portositemik kolleteraller gelişir. Kolleteraller oluştuktan sonra splanknik kan akımındaki artış sonucu portal hipertansiyon devam eder. Bu kollateraller içinde en önemlisi özefagus varisleri oluşmasına yol açan sol gastrik, posterior gastrik ve kısa gastrik venden azigos ve hemiazigos sistemine drene olan kanallardır (7)

Varis kanamaları: Portal hipertansiyona sekonder gelişen sirozun sık görülen ve yaşamı tehdit eden çok önemli komplikasyonudur. Portal venöz basınç gradyeni 12 mmHg ve üzerine çıktıktan sonra gözlenir. Geniş varislerin iki yıl içinde kanama riski

%30 iken, küçük varislerin %7 civarındadır. Varislerin kanama riskini belirleyen en önemli göstergeler; varisin çapı, üzerinde kırmızı noktalanmaların olması ve hastalığın Child-Turcotte-Pugh evresidir (7, 25)

Asit: Periton boşluğu içinde sıvı birikmesi anlamına gelir. Sirozun en sık komplikasyonu olup tüm siroz hastalarının en az yarısında gözlenir. Asit oluşum patogenezi ile ilgili 'underfill ve owerflow' teorileri eski önemini kaybetmiştir. Günümüzde 'arteryal vazodilatasyon' hipotezi asit patogenezinde en yaygın biçimde kabul edilen görüştür.

Sirozlu hastalarda tipik bir hemodinamik anormallik olan arteryal vazodilatasyon sodyum tutulumunu açıklayan en önemli mekanizmadır. Nitrik oksit artışı, vazodilatasyonun ana nedeni olarak kabul edilir. Deneysel siroz

modellerinde nitrik oksit sentaz inhibisyonu, sistemik kan basıncı ve renal sodyum atılımını arttırarak asit hacminde azalmaya yol açmıştır. Karbonmonoksit, adrenomedullin, endokannabinoidler, tümör nekrozis faktörü alfa, prostasiklin ve ürotensin gibi diğer vazodilatatörler de sirozdaki vazodilatasyona katkıda bulunurlar.

Arteryal vazodilatasyon, efektif arteryal kan volümü ve sistemik arter basıncında azalma sağlar. Bu durum da renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi (RAAS) ve karotis sinüs baro reseptörler aracılığıyla sempatik sinir sistemini aktive eder. Düşük kan hacmi ve beta adrenerjik stimülasyonuna yanıt olarak böbreklerden renin salgılanır. Renin etkisi altında anjiyotensinojen anjiyotensin-1'e, anjiyotensin-1 de ACE (angiyontensin converting enzyme) ile anjiyotensin-2 (AG-2)'ye dönüştürülür. AG-2, adrenal korteks glomerüler hücrelerden salgılanan aldesteronun ana uyarıcısıdır. Aldesteron toplayıcı tübüllerden sodyum emilimini artırmaktadır. AG-2, sodyum (ve su) tutulumuna ek olarak, venüller ve arteriyollerin güçlü bir vazokonstrüktörü, non-ozmotik ADH salınımının güçlü bir uyaranı ve adrenerjik sistemin güçlü bir aktivatörüdür. Sirotik asitli hayvanlarda mezenterik lenf nodlarına bakteriyel translokasyon, endoktoksin üretiminin artışı ve sitokin sentezi stimülasyonu sonucuyla vazodilatasyon artışında majör rol oynadığı gösterilmiştir(13).

Parasentez ile alınan asit sıvısıyla değerlendirilen serum-asit albümin gradiyenti (SAAG) ve asit total proteini ayırıcı tanıda çok önemlidir. SAAG parasentez sıvısında

ve eş zamanlı serumda bakılan albümin düzeyleri ile hesaplanmaktadır. Bulunan değer 1,1 g/dl ve üzerinde ise yüksek gradiyentli asit denmektedir ve bu durumun en sık nedeni karaciğer sirozudur. Bu ayrım etyolojik tanı konusunda oldukça faydalıdır (Tablo 2.7) (26).

Tablo 2.7. Serum-asit albumin gradiyentine göre asit sınıflaması (26).

Yüksek albumin gradiyenti (SAAG ≥1.1 g/dL)
Siroz
Alkolik hepatit
Kalp yetmezliği
Masif karaciğer metastazı
Budd-Chiari sendromu
Portal ven trombozu
İdiyopatik portal fibrozis
Düşük albümin gradiyenti (SAAG <1.1 g/dL)
Peritoneal karsinomatoz
Tüberkülöz peritonit
Pankreatik asit
Serözit
Nefrotik sendrom

Hepatik ensefolapati: Hepatosellüler yetmezlik ve portosistemik şantlardan kaynaklanan, subklinik değişikliklerden komaya kadar değişebilen çok geniş bir nörolojik ve psikiyatrik anormalliktir. Karaciğer sirozunun sık ve ciddi bir komplikasyonudur (27). Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bağırsakta kolonik bakteriler tarafından oluşturulan nörotoksinlerin karaciğer tarafından yıkılamaması ve portosistemik şantlarla doğrudan sistemik dolaşıma katılması beynin nörotransmitter sistemi üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır (28).

Hepatik ensefalopati (HES) ile kanıtlanmış en belirgin ilişkili molekül olan amonyak, başlıca enterositler aracılığı ile glutaminden ve kolonik bakteriler aracılığı ile nitrojen kaynaklarından üretilir. Normal bir karaciğer kendisine gelen tüm amonyağı glutamine çevirir ve sistemik dolaşıma girmesini önler. Ancak hem karaciğer yetmezliği, hem de portosistemik şantlar periferik kandaki amonyak konsantrasyonunda artışa sebep olur (29, 30).

GABA beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA'nın artan etkisi ile bilinç

düzeyinde değişiklikler ve motor fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkar. Hepatik ensefalopatide, beyinde GABA reseptör agonistlerinin ve GABA minerjik aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda benzodiyazepin ve barbitüratlar da GABA reseptörlerine bağlanabilirler (51). Güncel çalışmalarda, astrositlerde yerleşik periferal tip benzodiyazepin reseptöründe (PTBR) artış olduğu görülmektedir. PTBR aktivasyonu ile GABA-A reseptörlerine allosterik modülatör etkisi olan nörosteroid yapımında artışa yol açmaktadır (31). Benzodiyazepin reseptör antagonisti flumazenilin bazı hastalarda geçici de olsa iyileştirici etkisi bu hipotezi desteklemektedir. Sirozlu hastalarda amonyağın detoksifikasyonu amacıyla yapılan glutamin sentezi nedeniyle beyindeki glutamat seviyesinde azalma olurken hücre dışı glutamat seviyelerinde artış olmaktadır. Dolayısıyla hepatik ensefalopatili hastada ekstitatör bir nörotransmitter olan glutamatın beyindeki etkinliğinin azaldığı görülmektedir (32, 33).

Sedatif ve narkotik kullanımı, dehidratasyon, hipokalemi, gastrointestinal kanamalar, infeksiyonlar, aşırı diüretik kullanımı, kabızlık ve aşırı protein tüketimi hepatik ensefalopati gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir. Patognomik bulgusu flepping tremordur. Tanıda kullanılan serum amonyak düzeyi çok güvenilir değildir ve ensefalopati derecesi ile arasında ilişki yoktur. HES derecesi klinik olarak belirlenir.HES oluşumunu kolaylaştıran faktörleri tespit ederek amonyak azaltıcı tedbirler alınması önlemede temel hedeftir (7, 33)

Hepatorenal sendrom: Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda ortaya çıkan fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. Hepatorenal sendromda (HRS) temel patoloji renal vazokonstriksiyonu izleyen renal iskemidir. Renal vazokonstrüksiyonun nedeni artmış splanknik vazodilatasyona yanıt olarak aktive olmuş renin-aldesteron-anjiyotensin ve diğer vazoaktif sistemlerdir. Spontan bakteriyel peritonit, yaş, uzun süreli veya yoğun antibiyotik kullanımı, uygunsuz parasentezler, diyareler, aşırı sıvı kısıtlanması, gastrointestinal kanamalar ve bizzat prerenal faktörlerin eklenmesi başlıca zemin hazırlayan faktörlerdir. Ciddi ve prognozu kötü olan bu komplikasyonun Uluslararası Asit Klübü (The International Ascites Club) tarafından tanımlanan tanı kriterleri Tablo 2.8'de özetlenmiştir (7, 34)

Tablo 2.8. Hepatorenal sendromda tanı kriterleri (7).

Major kriterler
Düşük glomerüler filtrasyon hızı (kreatinin >1,5mg/dl)
Şok, hipovolemi ve nefrotoksik ilaç kullanımı olmaması
Diüretik kesilmesine ve 40 gr albuminli sıvı replasmanına rağmen serum kreatinininde düzelme olmaması
Obstrüktif üropati veya renal parenkimal hastalık olmaması
Minor kriterler
İdrar miktarı <500 ml/gün
İdrar sodyumu <10 mEq/L
İdrar osmolalitesi > serum osmolalitesi
İdrar mikroskopisinde eritrosit sayısı <50 / her büyük saha
Serum sodyum konsantrasyonu <130 mEq/L

Böbrek fonksiyonundaki düşüş hızına dayanarak hepatorenal sendromun iki formu tanımlanmıştır. Tip 1 HRS formu agresiftir ve kötü prognozludur. İki haftalık süreçte başlayan kreatinin düzeyinin 2,5 mg/dl üzerinde olacak şekilde ikiye katlanması olarak tanımlanır. Bazı tip 1 HRS hastaları tanı anında günlük idrar çıkışları 400-500 ml'ye kadar azalmıştır. Tip 2 HRS formunda GFR de haftalarca aylarca devam eden sabit bir düşüş vardır. En önemli klinik özelliği diüretiklere dirençli asit varlığıdır (34, 35).

Spontan bakteriyel peritonit: Dekompanse sirozlu hastalarda görülen ciddi ve sık rastlanan bir komplikasyon olan spontan bakteriyel peritonit, intraabdominal primer bir odak olmaksızın asit sıvısının akut bakteriyel enfeksiyonudur. Yakın zamana kadar E.coli ve Klebsiella gibi gram negatif basiller en sık etken olarak bilinirken, yapılan güncel çalışmalarda gram pozitif koklar dominant etken olarak saptanmıştır (36, 37). Yüz doksan sirozlu hastanın katıldığı bir çalışmada, asit sıvısı kültürlerinde en sık etken olarak gram pozitif koklar (%64,9) bulunmuş ve gram pozitif koklardan da en çok enterokok (%24,3) izole edilmiştir. Kinolon profilaksisi alan hastaların asit örneklerinde de %48,1 oranla Enterokok en sık saptanan mikroorganizma olmuştur (36). Şüphelenilen hastalarda diagnostik parasentez ile alınan asit sıvısında her sahada 250 ve üzeri polimorf nüveli lökosit olması tanı koydurucudur. Kültürde bakteri üretilmesi de gerekir fakat tedavi için kültür sonuçları beklenmeden ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Ampirik antibiyoterapi olarak sefotaksim her sekiz saatte 2 gr dozunda başlanır. Ataktan sonra asitle mücadele edilerek profilaktik oral antibiyotik başlamak gerekir (sekonder profilaksi). Kinolonlara direnç gelişimini önlemek için primer

profilaksi sadece seçilmiş hastalara verilmelidir (38).

Asit sıvısı protein miktari <1,5 g/dL olan ve aşağıdakilerden birini içeren hastalara önerilmektedir;

1) Serum kreatinin ≥ 1,2 mg/dL,

2) BUN ≥ 25 mg/ dL,

3) Serum sodyum ≤ 130 mEq/L,

4) Child-Pugh skoru ≥ 9.

Primer ve sekonder profilaksi için en sık norfloksasin 400 mg/gün kullanılmaktadır. Spontan bakteriyel peritonit geçiren hastalarda yasam süresi çok kısa olarak bildirilmekte olup, hastaların %40'ı bir yıl içinde kaybedilir (7, 31).

Hepatopulmoner sendrom: Sirozlu hastalarda portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği zemininde ortaya çıkmaktadır. Portal hipertansiyon, oda havası solurken artmış alveolerarteriyel oksijen farkı ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadından olusan klinik tablodur. Özellikle egzersizle belirginleşen nefes darlığı görülürken, muayenedeki çomak parmak, siyanoz ve spider anjiyomların önemli nedenidir. Arteriyel kan gazları, solunum fonksiyon testleri, kontrast ekokardiografi, Tc 99m MAA (makro aggregated albumin, çapları 20 mikrondan büyük) ve akciğer perfüzyon sintigrafisi yöntemleriyle tanısı kesinleştirilir (7, 39).

Hepatosellüler karsinom: Karaciğer sirozunun her döneminde görülebilen ölümcül bir komplikasyondur (7). Dünyada en sık görülen kanserlerden biri olup kanser ile ilişkili ölümlerde 3. sırada gelmektedir (40). Hepatosellüler karsinomun en sık nedeni olarak HBV ve HCV saptanmasına rağmen herhangi bir nedene bağlı sirozda da (örn; alkolizm, hemokromatoz, alfa1 antitripsin eksikliği, primer bilier siroz veya non-alkolik steatohepatit) hepatosellüler karsinom riski yüksektir (41). HBsAg taşıyıcılarında HCC gelişmesi riski taşıyıcı olmayanlara göre 200 kat fazla olduğu bulunmuştur. ABD'de HCC'ye zemin hazırlayan faktörlerin en önemlisi alkolik siroz olarak bulunmuş olup, alkolik sirozdan ölen olguların %8-10'unda HCC saptandığı bildirilmektedir (41, 42). Cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu, HCC'nin potansiyel küratif tedavi yöntemleridir. Tümör evresi, lokal yayılım, genel durum, karaciğer fonksiyonlarının

durumu rezektabiliteye etki eden faktörlerdir. Rezeksiyon yapılamayan hastalarda kemoembolizasyon ve radyofrekans ablasyon da başarılı sonuçlar vermektedir (25, 42).

Hastaların bu gibi komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatışı gerekmektedir. Hastalık şiddetini belirlemek için Sofa ve APACHE II skorlarına bakılır. Sofa skoru Tablo 2.9. gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Sofa skoru

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO_2/FiO_2	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagulasyon Trombosit $10^3/mm^3$	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Billurubin mg/dl Billurubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<70	Dopa≤5 Dobu	Dopa>5 Epi≤0.1 Nor≤0.1	Dopa>15 Epi>0.1 Nor>0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dl) Kreatinin (µmol/l) İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

2.11.Tedavi

Günümüzde karaciğer sirozunun irreversibl bir hastalık olduğuna inanılır(21). Siroz hastalığının kendisine yönelik tedavi ne yazık ki kısıtlıdır ve sirozun spesifik bir ilaç tedavisi yoktur, ancak Wilson hastalığı ve Hemokromatozisin spesifik tedavisi ile bu olgularda mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir ve hatta geriletilebilir. Uzun vadede en etkili tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur(21). Kompanse karaciğer sirozunun tedavisinde hepatoselüler yetmezliğin erken saptanması ve doğru zamanda karaciğer nakli kararı verilmesi önemlidir, ancak ülkemizde Sirozlu hastaların büyük bir kısmına karaciğer nakli uygulanamamaktadır(21). Tedavi genellikle semptomatik ve komplikasyonlara yönelik olarak yapılmaktadır(43) İstirahat, diyet, sıvı ve tuz kısıtlaması bazı olgulara önerilebilir. Tüm hastalarda alkol kesin olarak yasaklanmalıdır(43).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi TIP Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.(tarih:03.10.2018,karar no:2018/493).Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi' ne uygun olarak oluşturulmuştur.

Katılımcılardan ve hasta yakınlarından kendi rızalarıyla çalışmaya katıldıklarını teyit eden imzalanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındı.Bu çalışma Temmuz 2018-Mart 2020 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalısma Grubu

Bu çalısmaya Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılan; yaşı 18 den büyük olan ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalar alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üzeri olmak
2. Kronik karaciğer hastalığı olması
3. Çalışmaya katılıma gönüllü olmak

Çalısmaya dahil edilmeme kriterleri:

1.Akut karaciğer yetmezliği

Çalısmaya dahil edilemesi planlanan tüm hastalar bilgilendirildi.

3.3. Çalışma Planı ve Veri Toplama

Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakütesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde prospektif gözlemsel olarak yapıldı. İlk yatışta hastaların yaşı ,protokol numarası,cinsiyeti,yoğun bakıma geliş yeri,yoğun bakıma yatış endikasyonu, kronik karaciğer hastalığı nedeni,APACHE II skoru ,SOFA Skoru, CHİLD skoru, MELD skoru kayıt edildi.Günlük takiplerinde Glaskow Koma Skoru,tam kan sayımı ,BUN ,kreatinin AST, ALT ,total bilirübin, direkt bilirubin, koagulasyon testleri, laktat değerleri kayıt edildi.Hastaların günlük takiplerinde mekanik ventilatör ihtiyacı,sepsis durumu,vasopresör ihtiyacı,hepatik ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği gelişmesi yönünden gözlemlendi.Akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda KDIGO kriterlerine göre AKI evresi belirlendi(44).Hastaların yoğun bakım ünitesinde kaldığı süre içerisinde gelişen yeni enfeksiyon bölgesi, alınan kültürler ve üreyen mikrorganizmalar kayıt edildi. Hastaların laboratuar verileri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bünyesindeki merkez laboratuarında rutin yapılan testlerden alınmıstır.

3.4. İstatistik

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 yazılım progromı (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak hesaplandı.Kategorik değişkenler arasındaki oranlarda anlamlı farklılıklar belirlemek için χ^2testi kullanıldı. Veriler normal dağılım gösteren parametreler için ortalama (standart sapma, SD) veya normal dağılım göstermeyenler için medyan (min-maks) olarak rapor edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu hastalarda mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini belirlemek için cox regresyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalısmaya 75 hasta alındı. Tüm Hastaların yaş ortalaması 66±13 yıl idi. Yoğun bakım takipleri sırasında ölen hastaların yaş ortalaması 73±10 yıl, yaşayan hastaların yaş ortalaması 64±14 idi (p=0.011).Hastaların %51 i erkek, %49 u kadındı.Erkek hastaların 14 ü(%19), kadın hastaların altısı (%8) hayatını kaybetti(p=0.043).Çalışmaya alınan hastaların %51 i acil dahili müdahele bölümünden,%39 u klinik servislerden,%11 i iç hastalıkları yoğun bakım ünitesi dışındaki yoğun bakım ünitelerinden yatırılmıştı.

Hastaların tanı konulmuş alt hastalıkları incelendiğinde 12 (%16) hastanın kanser tanısı vardı.Bu hastaların altısında HCC ,ikisinde kolanjiocelüler kanser,birinde meme,birinde tiroid,birinde RCC,bir hastada da akciğer kanseri teşhisi olduğu tespit edildi.

Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri incelendiğinde;en sık nedenler %34 ü gastrointestinal kanama,%32 si hepatik ensefalopati ,%11 i sepsise bağlı idi.

Tüm hastaların yoğun bakıma giriş glaskow koma skoru 14 (min-maks 3-15) iken, yaşayan hastaların giriş glaskow koma skoru; 15(min-maks 3-15), ölen hastaların yoğun bakıma giriş glaskow koma skoru 13 (min-maks:3-15) olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.032). Tüm hastaların yoğun bakımdaki son gün glaskow koma skoru 15 (min-maks:3-15) iken, yaşayan hastaların çıkış glaskow koma skoru: 15(min-maks 13-15), ölen hastaların yoğun bakımdaki son gün glaskow koma skoru 8 (min-maks:3-15) idi. Bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000).

Tüm hastaların APACHE II skoru ortalama; 15±7, yaşayan hastaların APACHE II skoru: 14±6 ,ölen hastaların APACHE II skoru 20±6 olarak bulundu. Bu fark istatiksel

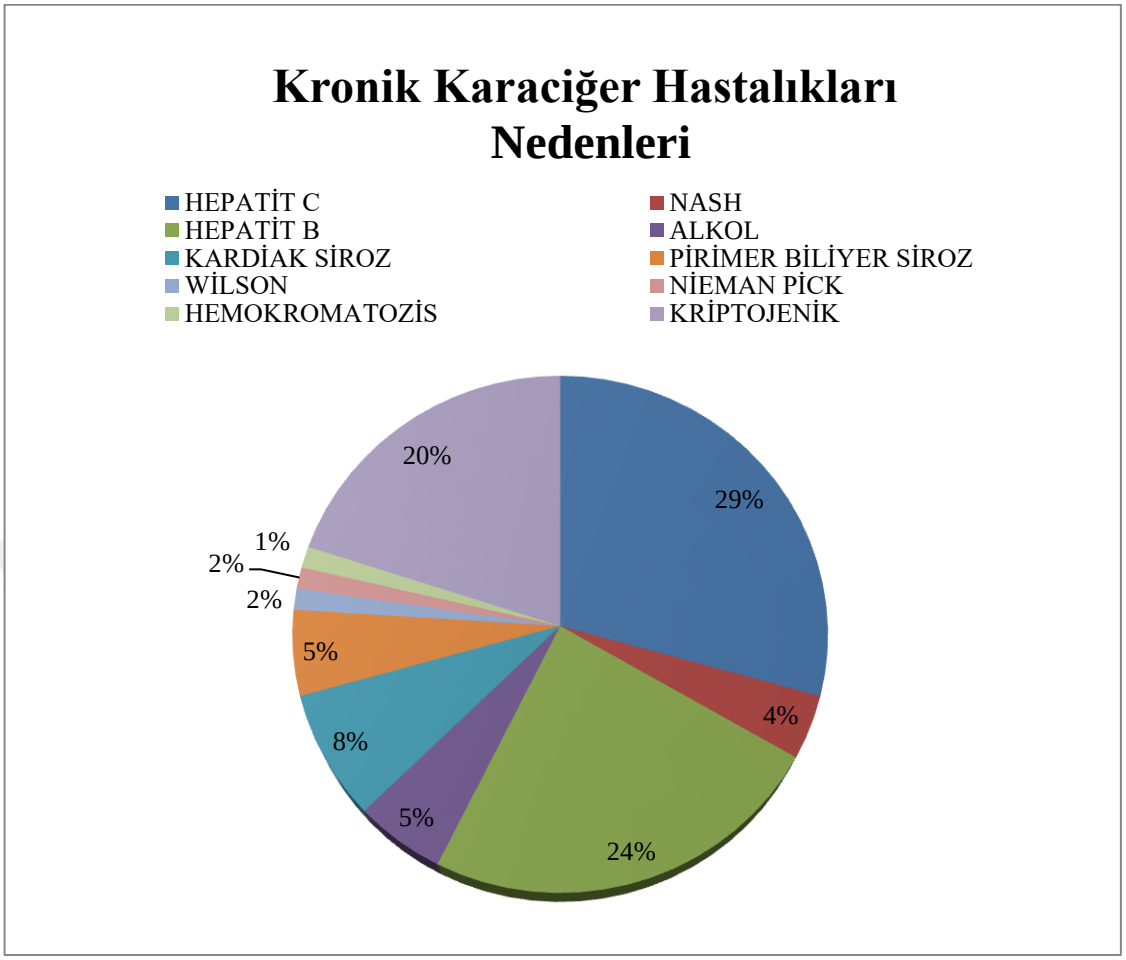
olarak anlamlı idi (p=0.000).Tüm hastaların median SOFA skoru 5(min-maks:0-16) ,yaşayan hastaların median SOFA skoru 5(min-maks: 0-11),ölen hastaların median SOFA skoru 9 (min-maks: 2-16) olarak bulundu(p=0.000).

Tüm hastaların ortalama MELD Skoru 18±8 iken, yaşayan hastaların ortalama MELD skoru:16±7, ölen hastaların ortalama MELD Skoru 22±8 bulundu(p=0.003).Hastaların yatış esnasında klinik özellikleri incelendiğinde %64 ünde portal hipertansiyon vardı.Hastaların yoğun bakımda kaldığı gün sayısı ortalama 5(min-maks: 1-19) gün olup, ölen hastaların yoğun bakım kalış gün sayısı 7 (min-maks: 2-19),yaşayan hastaların yoğun bakım kalış gün sayısı 5(min-maks:1-12) olarak bulundu(p=0.019).Toplam ölen hasta sayısı 20 olup yoğun bakım mortalitesi %27 olarak bulundu. Detaylı sonuçlar tablo 4.1.de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Tüm hastalar(n)	**Yaşayan(n)**	**Ölen(n)**	**p**
Yaş(yıl)±SD	**66±13**	**64±14**	**73±10.0**	**0.011**
Cinsiyet, sayı(%)				0.043
Erkek	38(51)	24(32)	14(19)	
Kadın	37(49)	31(41)	6(8)	
APACHE II Skoru±SD	15±7	14±6	20±6	0.000
MELD±SD	18±8	16±7	22±8	0.003
CHİLD Skoru±SD	9±2	7±2	9±1	0.219
GKS Giriş(min-maks)	14(3-15)	15(3-15)	13(3-15)	0.032
GKS Çıkış(min –maks)	15(3-15)	15(13-15)	8(3-15)	0.000
Sofa skoru(min-maks)	5(0-16)	4(0-11)	9(2-16)	0.000
Yoğun Bakıma Geliş Yeri ,sayı(%)				
Acil	38(51)	33(44)	5(7)	-
Servis	29(39)	16(21)	*13*(17)	
Diğer	8(11)	6(8)	2(3)	
Yatış Nedenleri,sayı(%)				
Kanama (varis,peptik,vs)	26(34)	21(27)	5(7)	
Hepatik ensefalopati	24(32)	19(25)	5(7)	
Sepsis	8(11)	3(4)	5(7)	
Postoperatif	4(5)	4(5)	0(0)	
Pnömoni	4(5)	2(2)	2(3)	
Peritonit	2(3)	1(1)	1(1)	
Üremik Ensefalopati	2(3)	1(1)	1(1)	-
Karaciğer Yetmezliği	2(3)	2(3)	0(0)	
Akut Böbrek Yetmezliği	2(3)	2(3)	0(0)	
Diğer	1(1)	0(0)	1(1)	
Portal hipertansiyon,sayı(%)	48(64)	32(43)	16(21)	0.082
YBÜ Kalış Süresi(gün)(min-maks)	5(1-19)	5(1-12)	7(2-19)	0.019

GKS:Glaskow koma skalası YBÜ: Yoğun bakım ünitesi



Şekil 4.1. Hastaların Kronik Karaciğer Hastalıkları Nedenlerinin Dağılımı

Tüm hastaların kronik karaciğer hastalığı nedenlerini incelediğimizde; 22 (%29) hastada Hepatit C, 18 (%24) hastada Hepatit B, 15(%20) hasta kriptojenik, altı (%8) hastada kardiak siroz ,dört (%5) hastada alkol,dört(%5) hastada primer biliyer siroz, üç (%4) hastada non alkolik steatohepatit ,bir (%2) hastada Wilson hastalığı, bir(%2) hastada Nieman Pick Hastalığı, bir(%1) hastada hemakromatozis vardı.(Şekil 4.1.)

Hastaların %33 ünde akut böbrek yetmezliği gelişti.Akut böbrek yetmezliği gelişen %20 hasta hayatını kaybederken,%13 hasta yoğun bakımdan taburcu oldu.(p=0.000).Akut böbrek yatmezliği gelişen 18 hastanın renal replasman ihtiyacı oldu.RRT uygulan hastaların %8 i sağ iken,%16 sı hayatını kaybetti.(p=0.000).

Hastaların %27 sinin yoğun bakım ünitesinde kaldığı süre içerisinde MV ihtiyacı oldu.Bu hastaların %10 u yaşarken,%17 si hayatını kaybetti(p=0.000).Takipleri

sırasında vasoppresör ihtiyacı olan hastaların oranı ise %24 olup,bu hastaların %5 i yaşadı,%19 u hayatını kaybetti(p=0.000)

Hastaların %31 inde yeni enfeksiyon gelişti, bu hastaların %13 ü hayatını kaybetti,yaşayanların oranı %17 idi(p=0.029). Hastaların %23 ünde sepsis gelişirken,sepsis gelişen %7 hasta yaşadı,hastaların %16 sı öldü(p=0.000). Septik şok gelişen hastaların ise %1 i yaşarken ,%13 öldü(p=0.000).Tablo 4.2. de hastaların ayrıntılı klinik bulguları verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri

PARAMETRE	SAYI n=75	Ölen n=20	Yaşayan n=55	p
Akut Böbrek Yetmezliği,n(%)	25(33)	15(20)	10(13)	0.000
Renal Replasman İhtiyacı,n(%)	18(24)	12(16)	6(8)	0.000
Yeni enfeksiyon, n(%)	23(31)	10(13)	13(17)	0.029
MV İhtiyacı, n(%)	20(27)	13(17)	7(10)	0.000
MV Gün Sayısı(min-maks)	2(1-11)	3(1-11)	2(1-4)	0.156
Vasopresör İhtiyacı, n(%)	18(24)	14(19)	4(5)	0.000
Vasopresör Gün Sayısı(min-maks)	2(1-5)	3(1-4)	2(2-5)	0.627
Sepsis, n(%)	17(23)	12(16)	5(7)	0.000
Septik Şok, n(%)	11(15)	10(13)	1(1)	0.000

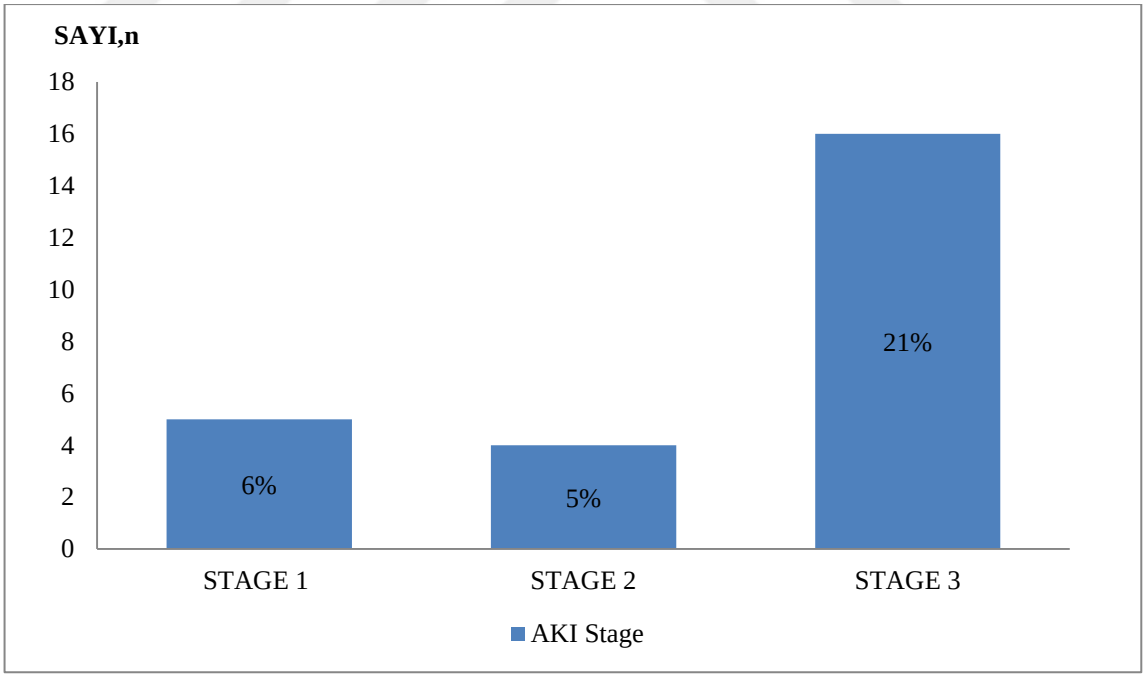
MV: Mekanik ventilasyon

Yoğun bakımda hastaların ilk yattığı gün laboratuvar tetiklerine bakıldı. Platelet:102 000 µL (min-maks:5000-858000), AST: 42 µ/L (min-maks:9-841), ALT:22 µ/L (min-maks:5-3132), Total Bilirubin:2 mg/dl (min-maks:0,31-27), Direk Bilirubin:0,95 mg/dl (min-maks:0,04-24), INR:1,45 INR (min-maks:1,01-3,18) olup, hastaların yoğun bakımdaki son gün tetkikleri; Platelet:95,000 µL (min-maks:18000-366.000) AST: 42 µ/L (min-maks:11-3072), ALT: 27µ/L (min-maks: 5-2278), Total Bilirubin:2mg/dl (min-maks:0,4-42), Direk Bilirubin:1 mg/dl (min-maks:0,19-41), INR:1,41 INR (min-maks::0,94-5,11) olarak tespit edildi.Ayrıntılı bilgiler Tablo 4.3.dedir.

Tablo 4.3. Hastaların yatış ve çıkış laboratuar değerleri

Parametre	**Giris (min-maks)**	**Çıkış (min-maks)**
Beyaz küre, $10^3/\mu L$	6,9 (3,2-32,2)	7,5 (3,2-41,9)
Hemoglobin (g/l)	9,2 (6-15,8)	9 (5,9-14.2)
Platelet , $10^3/\mu L$	102 (77- 326)	95 (18-366)
BUN mg/dL	31(6-129)	27(5-92)
Kreatinin, mg/dL	1(0,36-5,1)	1(0,3-6,16)
AST ,u/L	42(9-841)	40 (11-3072)
ALT, u/L	22(5-3132)	27(5-2778)
Total Bilirubin mg/dL	2(0,31-27)	2(0,4-42)
Direk bilirubin, mg/dL	0,95(0,04-24)	1(0,19-41)
PT ,sn	16(12-34)	17(4-100)
aPTT ,sn	32(13-120)	36(13-120)
INR	1,45(1,01-3,18)	1,41(0,94-5,11)
Lactat	2,3(0,09-10)	1,8(0,8-11)

ALT : Alanin transaminaz AST : Aspartat transaminaz BUN : Kan Üre Azotu
INR : Uluslararası normalizasyon oranı PT : Protrombin Zamanı
aPTT:aktive parsiyel tromboplastin zamanı



Şekil 4.2. Akut böbrek hasarı gelişen hastaların KDİGO rehberine göre sınıflaması

Hastaların yoğun bakım takipleri sırasında akut böbrek hasarı gelişen hastalar gözlemlendi. Akut böbrek yetmezliği gelişen 25 hastada (%33) KDIGO kriterlerine göre AKI evresi belirlendi, %6 (5) hasta stage 1, %5 (4) hasta stage 2, %21 (16) hasta stage 3 akut böbrek hasarı gelişti.

Hastaların yoğun bakım ünitesinde kaldığı süre içerisinde 23 hastada (%31) yeni enfeksiyon gelişti. Hastaların %12 sinde pnömoni, %11 inde üriner sistem enfeksiyonu,%4 ünde yumuşak doku enfeksiyonu,%3 ünde peritonit,%3 ünde kateter enfeksiyonu ,%1 inde kolesistit gelişti Bu hastalardan kan,idrar,balgam,endotrakeal aspirasyon örnekleri alındı.Üreme olan örnekler incelendiğinde hastaların %10 unda *Escherichia coli*, %9 hastada *Acinetobacter Baumannii* üremiştir.Ayrıntılı bilgiler tablo 4.4. dedir.

Tablo 4.4. Enfeksiyon gelişen hastaların enfeksiyon bölgesi ve kültürlerde üreme sonuçları

Hasta no	Enfeksiyon bölgesi	Alınan kültür	Üreyen mikrorganizma
1	Peritonit Pnömoni	Periton ,balgam, periferik ve kateter, idrar	Balgam ; *Acinetobacter Baumannii* İdrar: *Acinetobacter Baumannii*
2	Yumuşak doku enf	Yara yeri ve kan	periferik; *Staphylococcus aureus* kateter; *Acinetobacter Baumannii* yara yeri; *Acinetobacter Baumannii*
3	Kateter enf	Kan ve idrar	Kateter : *Acinetobacter Baumannii* *Enterococcus*
4	Üriner sistem enfeksiyonu	İdrar ve kan	Üreme yok
5	Üriner sistem enfeksiyonu	İdrar ve kan	*Klebsiella pneumoniae* *Escherichia coli*
6	Pnömoni	balgam	*Pseudomonas aeruginosa*
7	Üriner sistem enfeksiyonu	idrar	*ESBL+ Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa*
8	Yara yeri enf	Yara yeri	*Proteus* *Acinetobacter Baumannii*
9	Yumusak doku enfenksiyonu	kan	*Acinetobacter Baumannii*
10	Peritonit Pnömoni	Periton Endotrekeal aspirasyon	*Enterococcus* *Moraxella catarrhalis*
11	Pnömoni	hepsi	Üreme yok
12	Üriner sistem enfeksiyonu	İdrar	*Escherichia coli*
13	Üriner sistem enfeksiyonu	İdrar	*Acinetobacter Baumannii*
14	Pnömoni	balgam	*Klebsiella pneumoniae*
15	Pnömoni	balgam	*Klebsiella pneumoniae*
16	Kateter enfeksiyonu	Kateter	*Escherichia coli*
17	Üriner sistem enfeksiyonu	İdrar	*Escherichia coli*
18	Pnömoni	balgam	*Acinetobacter Baumannii*
19	Üriner sistem enfeksiyonu	idrar	*ESBL+ Escherichia coli*
20	Üriner sistem enfeksiyonu	idrar	*ESBL+ Escherichia coli*
21	Kolesistit	Kan	*Karbapenem ve kolitsin dirençli Klebsiella pneumoniae*
22	Pnömoni	Endotrekeal aspirasyon	*Stenotrophomonas maltophilia*
23	Pnömoni	hepsi	Üreme yok

Hastaların mortalitesini belirleyebilmek için univaryant ve multivaryant cox regresyon analizi yapıldı. Univaryant analizde yaş, APACHE II skoru, kanser ve MELD skoru risk faktörü olarak belirlendi. Bu risk faktörleri multivaryant cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ise; hastaların yaşlarında her bir birim artışta mortalite de 1,096 kat artış tespit edildi.Ayrıca hastalarda altta yatan kanser hastalığı varlığında mortalite 9,874 kat artmaktadır.Detaylar tablo 4.5. de verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastalarda mortaliteyi belirleyen univaryant ve multivaryant risk analizi

Risk faktörü	B (SE)	Signif(p)	OR(low,up)
TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ			
Cins(erkek)	0.691(0.497)	0.164	1.996(0.753-5.286)
Yaş	0.410(0.220)	**0.063**	1.042(0.998-1.088)
Kanser	1.372(0.488)	**0.005**	3.943(1.516-10.253)
Kah	0.694(0.487)	0.154	0.500(0.193-1.297)
APACHE II	0.0430(0.034)	**0.208**	1.044(0.976-1.117)
MELD	0.045(0.023)	**0.055**	1.046(0.999-1.095)
Mv ihtiyacı	0.720(0.513)	0.160	2.055(0.752-5.613)
Sepsis	0,756(0.486)	0.120	2.129(0.821-5.519)
Septik şok	0.790(0.491)	0.108	2.203(0.841-5.770)
Portal hipertansiyon	0.682(0.568)	0.230	1.977(0.649-6.025)
Hepatik ensefalopati	0.125(0.637)	0.845	1.133(0.325-3.953)
Akut böbrek yetmezliği	1.024(0.546)	**0.061**	2.784(0.954-8.119)
ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ			
Yaş	0.032	**0.004**	1.096(1.029-1.167)
APACHE II	0.047	0.408	0.876(0.876-1.055)
MELD	0.031	0.756	1.010(0.951-1.072)
Akut böbrek yetmezliği	0.632	0.643	1.340(0.388-4.627)
Kanser	0.711	**0.001**	9.874(2.451-39.783)

5.TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.Medikal tedaviler hastalığın kesin tedavisini sağlayamamakta, sadece semptomların azalmasına, progresyonunun yavaşlatılmasına ve komplikasyonların önlenmesine yardımcı olmaktadırlar. Kronik karaciğer hastalarında, özellikle de hastalığın ilerleyen dönemlerinde morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni, siroz zemininde gelişen çeşitli lokal ve sistemik komplikasyonlardır. İlerlemiş sirozlu hastalar sıklıkla varis kanamaları, SBP (spontan bakteriyal peritonit), HES, HRS (hepatorenal sendrom) gibi şiddetli komplikasyonların yanısıra kardiak, solunum ve enfeksiyonlara bağlı nedenlerden dolayı YBU'ye yatırılmaktadır.(45, 46)

Bu çalışmada YBU'de tedavi edilen kronik karaciğer hastalarının prospektif olarak; demografik bilgilerine, laboratuar ve klinik parametrelerine bakıldı ve bu parametrelerin mortalite ile ilişkisi araştırıldı. En sık yoğun bakım yatış nedeni GIS kanaması iken, en sık kronik karaciğer hastalığı nedeni Hepatit C idi. Yoğun bakım mortalitesi %27 olarak bulundu.Literatür tarandığında daha önce yapılmış bir çok çalışmaya göre mortalite oranı daha düşüktü. Das ve ark 2010 yılında yaptığı sirotik hastaların YBÜ de erken dönem prognoz ve uzun dönem survivorını yeniden tespit etmeyi amaçladığı çalışmada, hastaların mortalite oranı %54 bulundu ve yoğun bakım mortalitesi yıllar içinde azalmaktaydı. (47).Bu sonuç göstermektedir ki;YBÜ ne kabul edilen kronik karaciğer hastalarının prognozu zaman içerisinde iyileşmekte ve mortalite azalmaktadır.Bunun nedeni hastaların tıbbi bakımında ve genel yoğun bakımda şartlarında önemli gelişmelerin olması ,yoğun bakım uzmanlarının artışı ,hekimlerin

farkındalıklarının artması, incelenen popülasyonların özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması 66 yıl, ölen hastaların yaş ortalamsı 73 yıl idi.Daha önce yapılmış pek çok çalışma incelendiğinde YBÜ ne yatan kronik karaciğer hastalarının yaş ortalaması 50-55 yıl olduğu görüldü.Mortalite ile yaş arasında ilişki tespit edilmemişti.Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması daha yüksek olduğu için yaş arttıkça mortalitenin artması beklenen bir durumdur.

Yoğun bakım hastalarının prognozunu belirlemede kullanılan APACHE II ve SOFA skorları önemli belirteçlerdendir. Karaciğer hastalığına spesifik olan CHİLD ve MELD skoru ise yoğun bakıma yatan hastaların prognozunu saptamak için tanımlanmamıştır ve yoğun bakıma yatan kronik karaciğer hastaları sıklıkla karaciğer dışı organ yetmezlikleri nedeniyle yoğun bakıma yatırılmaktadır(48).

Bu hastalaraın yoğun bakım prognoz ve mortalitesini tahmin etmede yukarıda bahsedilen CHİLD ve MELD gibi hepotobiliyer skorlama sistemleri yetersiz kalabilir .Bu çalışmanın verileri detaylı incelendiğinde hastaların büyük bir kısmı karaciğer dışı nedenlerle (sepsis, septik şok, böbrek yetmezliği vb) yatışı görülmüştür.Çalışmamızda APACHE II skoru yüksek olan hastalarda mortalite daha yüksek saptandı.Yaşayan hastalarda APACHE II skoru 14±6,ölen hastalarda 20±6 olarak bulundu.Yine bizim çalışmamızda SOFA skorunun artması mortalite üzerinde belirleyici faktör olarak tespit edildi.Yaşayan hastaların SOFA skoru ölen hastalara göre daha düşüktü.Buradan anlaşılacağı gibi yoğun bakım skorlarma sistemleri karaciğer spesifik skorlama sistemlerinden daha üstündür.

Cholongitas ve ark. YBU'ye yatırılan 312 sirozlu hastada 6 haftalık mortaliteyi değerlendirmek için SOFA, APACHE II, MELD ve CHİLD skoru kullanmış ve bu skorları karşılaştırmıştır. En iyi prognostik model SOFA skoru ve en düşük prognostik model CHİLD skoru saptanmış.Uzun dönem mortaliteyi belirlemede MELD skoru APACHE II skorundan daha iyi predikte etmiştir(49).

2017 Yılında Weil ve arkadaşlarının 2523 sirotik hastanın dahil edildiği, toplam 13 çalışmanın meta-analizinde; YBÜ ne başvuran sirozlu hastaların mortalite oranlarının %34.3 ile %71.9 arasında geniş bir yelpazede olduğu gösterilmiştir. bu metanalizde

yoğun bakım sonrası 3 ve 6 aylık mortaliteyi belirlemede Child Pugh ve MELD skorları daha kıymetli bulunmuştur(50).

Ho ve ark. yoğun bakım ihtiyacı olan 135 komplike sirozlu hastada Child ve APACHE II puanı artıkça mortalitenin artığını ve APACHE II skorunun Child skorundan daha iyi bir tanımlama gücünün olduğunu saptamıştır(45).

Wehler ve ark 143 hasta ile yaptığı en sık kronik karaciğer hastalığı nedeni alkol un kötü kullanımı ve en sık YBU ne yatış nedeninin GIS kanaması olduğu çalışmada SOFA skorunun ,APACHE II ve Child e göre daha üstün olduğu belirlenmiştir(51).

Çalışmamıza alınan hastaların Child- Pugh skoru yaşayan hastalarda 7±2,ölen hastalarda 9±1 olup, mortalite üzerinde etkisiz olduğu görülmüştür. Fichet ve ark. 2009 yılında 71 hasta ile yaptığı ortanca yaşın 58 olduğu retropektif çalışmada; yatış sırasında YBÜ mortalite oranı %35 olarak saptanmış, Child skoru 11 olduğu tespit edilmiştir.Child-Pugh skoru ile mortalite ilişkilendirilememiştir(52).Bu sonuç bizim çalışmamızla benzerdir. CHİLD skorunun uygulamasında bazı yetersizlikler vardır(53). Skorun hesaplanmasındaki kullanılan parametreler olan asit ve ensefalopatinin değerlendirilmesinin subjektif olması, ve yoğun bakıma yatan hastalarda kardiyovaskülar, renal ve pulmoner fonksiyonların yetersizlik gibi extrahepatik değerlendirilmeleri içermemesinden dolayıdır(53).

Hastalarımızın MELD skorunu incelediğimizde literatüre benzer olarak yüksek skoru olan hastalarda mortalite daha yüksekti. Bizim hastalarımızda MELD skoru yaşayanlarda 16±7,ölenlerde 22±8 olarak bulundu.

Botta ve ark. sirozlu hastalarda bir yıllık surviyi saptamada MELD skorunu CHİLD skorundan daha üstün bir model olarak saptamışlar ve karaciğer fonksiyonlarındaki azalma ile MELD skoru arasındaki bağlantı olduğu gösterilmiştir(54).

Šumskienė ve ark. kısa dönem prognozu tahmin etmede MELD skorunun CHİLD skorundan daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Hem MELD skoru hemde CHİLD skoru uzun dönem surveyi değerlendirmede benzer prognostik modeller olarak bulunmuştur(55)

MELD skoru; bilirubin, kreatinin ve INR değerlerinin kullanımı ile hesaplanır. Bu

değerler kolayca bakılabilen değerlerdir ve bu nedenle MELD skoru CHİLD skorundan daha objektiftir(54, 56) ve kolayca tekrarlanabilir.(56) MELD skoru karaciğer hastalığının şiddeti dışında sepsis, hemoliz, böbrek ve kalp yetmezliklerinde Bil, Cr veya INR değerlerindeki artış nedeniyle yükselebilir(49).Ancak MELD skorunun hesaplanması için çesitli faktörlerin çarpımı ve logaritmik hesaplanmaların kullanılmasından dolayı CTP skorundan daha komplekstir ve hasta başında hesaplanamayabilir (56). Bu MELD skorunun bir dezavantajı olabilir.

Fichet ve ark. 2009 yılında hepatik ensefalopatili hastalarda prognoz ve mortalitenin araştırıldığı retrospektif çalışmada ABY veya HRS, hipotansiyon, vasoppresör kullanımı, MV ihtiyacı, sepsisin tek değişkenli analizde, vasopresör kullanımı ve ABY olması ise çok değişkenli analizde mortaliteyi artıran etmenler olduğu saptanmıştır(52). Bizim çalışmamızda ise tek değişkenli analizde yaş, APACHE II, MELD, benzer biçimde ABY ve eşlik eden kanser hastalığı varlğında; çok değişkenli analizde ise yaş ve eşlik eden kanser mortalitenin arttığı gösterilmiştir.Bu farklılığın nedeni bizim hastalarımızın daha geniş yatış endikasyonunun olması ve klinik olarak daha stabil hasta grubu olmasından kaynaklanıyor olabilir.Ayrıca kanser tespit edilen hastaların yarısında;son dönem karaciğer hastalarında görülmekte olan HCC olduğu gözlenmiştir.Bu hastaların prognozunun mortal seyretmesi beklenen bir durumdur.

Sirotik hastalarda akut böbrek hasarı (AKI) etyolojileri arasında hepatorenal sendrom (HRS), akut tübüler nekroz (ATN), nefrotoksik ilaçlar, hipovolemi ve interstisyel nefrit nedeniyle yaralanma yer alır(57). YBU'de yatan sirozlu olgularda hem HRS, hemde renal yetmezlik sık görülür.. Cr yüksekliği de tek basına mortalite ile ilişkili olduğu daha önce yapılmış birçok çalışmada saptanmıştır(56, 58-60).Bizim çalışmamızda da ABY gelişen ve RRT uygulanan hastalarda mortalite oranı daha yüksekti.

Ölmez ve ark yaptığı çalışmada ;YBU'de yatan sirozlu hastalarda böbrek yetmezliği geliştiğinde prognozu kötüdür(61).

Cheyron ve ark yaptığı başka bir çalışmada ise sirotik karaciğer hastalarında ABY eklenmesi mortalite oranını 1.8 (% 95 CI 1.3-2.4) kat artırdğı tespit edilmiştir(59).

Literatüre baktığımızda dünyada en sık karaciğer hastalığı nedeni alkol ve viral

hepatitlerken, ülkemizde ise en sık kronik karaciğer hastalığının nedeni viral hepatitlerdir. Çalışmamızda da kronik karaciğer hastalığının en sık nedenleri kronik hepatit C ve kronik hepatit B idi.Kronik karaciğer hastalığı etyolojisi ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. Literatüre bakıldığında ise bazı çalışmalarda alkol en sık neden olup, alkole bağlı kronik karaciğer hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır(45).

Çalışmamızda YBÜ ne en sık yatış nedenleri GIS kanama(%34) ve hepatik ensefalopati (%32) idi.GIS kanamalı %7 hasta ile HES li %7 hasta hayatını kaybetti.Daha önce yapılmış calışmalar incelendiğinde de YBÜ ne yatışta en sık birinci neden GIS kanama, ikinci neden ise hepatik ensefalopati olduğu görülmüştür(62).Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda GİS kanamaları olan hastalarda mortalitenin arttığı görülmüştür. Hepatik ensefalopatili hastalarda ise bazı kaynaklar mortalite ile ilişkilendirirken bazı kaynaklar da ilişki saptanmamıştır.(45, 49, 51, 53).Ölmez ve arkadaşalrının 201 hasta ile yaptığı çalışmada ise YBÜ ne yatışta en sık neden hepatik ensefalopati olup mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(63). Bunun nedeni çalışmanın yapıldığı bölgenin sosyokültürel düzeyi ile beslenme alışkanlıklarından dolayı hepatik ensefalopatiye yatkınlığın artmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hastaların %27 sinin MV ihtiyacı olup, bunların %17 si öldü. MV ihtiyacı olan hastalarda mortalite artmaktaydı. Ortalama MV bağlı gün sayısı 2(min:1-maks:11) olarak bulundu. Levesque ve arkadaşlarının yaptığı MV gerektiren 246 sirozlu hastanın alındığı prospektif çalışmada hastaların mortalite oranı %65 olarak bulunmuştur. Hastaların MV gerektiren gün sayısı 11±13 gün olduğu görülmüştür(64). Fark çalışmaya alınan hasta grubunun daha spesifik ve MV bağlı sürenin daha uzun olmasından, hastalarda bu süre içerisinde gelişen komplikasyonlardan (enfeksiyon,akut böbrek yetmezliği,multiple organ yetmezliği vb.) kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hastaların %31 inde yeni enfeksiyon gelişti.Hastalarda yeni enfeksiyon olması mortaliteyi artırdığı gözlemlendi.Bizim çalışmamızda hastaların %12 sinde pnömoni, %11 inde üriner sistem enfeksiyonu gelişti. Ölmez ve ark çalışmasında en sık görülen enfeksiyonlar sırasıyla İYE (% 26,1) SBP (% 14,1), akciğer enfeksiyonu (% 12,6) ve sepsis (% 6) idi(63). Bizim çalışmamızda hastaların %23 ünde sepsis gelişirken, sepsis gelişen %7 hasta yaşadı, hastaların %16 sı öldü. Septik şok gelişen

hastaların ise %1 i yaşarken, %13 ü öldü. Sepsis ve septik şok ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatür incelendiğinde kronik karaciğer hastalarında en sık görülen enfeksiyonlar İYE, SBP, akciğer enfeksiyonu ve bakteriyemidir(65). Yoğun bakıma yatan hastalarda kullanılan üriner kateterler, ensefalopatiden dolayı artmış aspirasyon riski, entübasyon, GİS kanamaları, uygulanan invaziv işlemler enfeksiyon sıklığını artırır(65). Bakteriyel enfeksiyonlar sirozlu hastalarda mortalitenin % 25'den fazlasından sorumludur(65).Sepsis ile artmış mortalite oranı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(53, 66, 67).

Çalışmamızda YBU'de yatış süresi ile prognoz arasında ilişki değerlendirildi. YBU'de kalış süresi yaşayan hastalarda 5 (min:1-max:12) gün, ölen hastalarda 7(min:2-maks:19)gündü.Yaşayan ve ölen hastalarda YBU'de kalış süresi ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. Ölmez ve arkdaslarının 201 hasta ile yaptığı çalışmada YBU yatış süresi yaşayan hastalarda 5,6±4,6 gün, ölen hastalarda 6,7±7,8 gündü ve mortalite ile ilişkili değildi(63).

Çalışmanın Limitasyonları

Çalışmamızın tek merkezli olması ve power analizinin yapılmaması kısıtlılıkların başında gelmektedir.

6. SONUÇLAR

1) Çalışmamız 75 hasta alınarak yapılmıştır.

2) Hastaların %51 i erkek, %49 u kadındı. Hastaları yaş ortalaması 66±13 idi.

3) Çalışmaya alınan hastaların %51 i acil dahili müdahele bölümünden,%39 u klinik servislerden,%11 i iç hastalıkları yoğun bakım ünitesi dışındaki yoğun bakım ünitelerinden yatırılmıştı.

4) Kronik karaciğer hastalığı olan kritik hastaların yoğun bakım ünitesinde değerlendirldiği bu çalışmada en sık yoğun bakım yatış nedenleri GIS kanaması ve hepatik ensefalopati idi.

5) En sık kronik karaciğer hastalığı nedeni viral hepatitler olarak tespit edildi.

6) Hastaların ortalama APACHE II skoru 15, MELD skoru 18 olarak bulundu.

7) Hastaların takipleri esnasında %33 ünde AKI gelişti. Akut böbrek yatmezliği gelişen hastaların %24 ünde renal replasman ihtiyacı oldu.RRT uygulan hastaların %8 i sağ iken,%16 sı hayatını kaybetti.

8) Hastaların %31 inde yeni enfeksiyon görüldü.

9) Hastaların %23 ünde sepsis, %15 inde septik şok gelişti.

10) Hastaların %27 sinde MV, %24 ünde ise vasopressör ihtiyacı oldu.

11) Vasopresör ihtiyacı olan hastaların %19 u ,MV ihtiyacı olan hastaların %17 öldü.

12) Bu çalışmada mortalite %27 olarak belirlendi.Bu hastalarda mortaliteyi belirleyen risk analizi yapıldığında ise yaş ve kanser varlığı bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi.

13) YBÜ ne kabul edilen kronik karaciğer hastalarının prognozu zaman içerisinde iyileşmekte ve mortalite azalmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Rice HE, O'Keefe GE, Helton WS, Johansen K. Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing nonhepatic surgery. Archives of Surgery. 1997;132(8):880-5.

2. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system: John Wiley & Sons; 2008.

3. Şahin T. Kronik karaciğer hastalarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sistatin-C ve diğer glomerüler filtrasyon hızı belirteçlerinin karşılaştırılması. 2010.

4. İNCİ M, Aksebzeci AT, Yağmur G, Kartal B, Emiroğlu M, Erdem Y. Hastane Çalişanlarinda HBV, HCV VE HIV Seropozitifliğinin Araştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2009:59.

5. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG, editors. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. Seminars in liver disease; 2001: Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….

6. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis: pathogenesis and principles of therapy. Clinics in liver disease. 2001;5(2):315-34.

7. Karadayı D. Karaciğer sirozlu hastalarda asit enfeksiyonu nedenleri ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi. 2012.

8. Chung RT. Cirrhosis and its complication. Harrison's principles of internal medicine. 2001:1756-7.

9. Pirovino M, Linder R, Boss C, Köchli H, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. Klinische Wochenschrift. 1988;66(7):298-302.

10. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poege U, Schiedermaier P, Klehr H-U, et al. Correlation of serum concentrations of cystatin C and

creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. Clinical chemistry. 2000;46(5):712-5.

11. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. The American journal of gastroenterology. 1999;94(11):3292-6.

12. Foutch P, Sullivan J, Gaines J, Sanowski R. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. American Journal of Gastroenterology. 1988;83(7).

13. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Twelfth, editor: Blackwell Publishing Ltd 2011. 103-18 p.

14. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, Waltham, MA(Accessed on March 19, 2017). 2015.

15. Dooley JS, Lok AS, Garcia-Tsao G, Pinzani M. Sherlock's diseases of the liver and biliary system: John Wiley & Sons; 2018.

16. Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR, editors. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. Seminars in liver disease; 1985: © 1985 by Thieme Medical Publishers, Inc.

17. Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, Kisch ES, Williams GH. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. Annals of Internal Medicine. 1977;87(4):398-403.

18. Ergün C. Kronik karaciğer hastalıklarında tümör belirleyicileri: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.

19. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997;112(2):463-72.

20. Christensen E, Schlichting P, Andersen PK, Fauerholdt L, Schou G, Pedersen BV, et al. Updating prognosis and therapeutic effect evaluation in cirrhosis with

Cox's multiple regression model for time-dependent variables. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1986;21(2):163-74.

21. Memik F. Dolar E. Karaciğer sirozu Tabak F, editör Klinik Gastroenteroloji I Baskı, İstanbul. 2005:626-33.

22. Cholongitas E, Papatheodoridis G, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs A. Systematic review: the model for end-stage liver disease–should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? Alimentary pharmacology & therapeutics. 2005;22(11-12):1079-89.

23. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. Liver transplantation. 2006;12(7):1049-61.

24. Demirel S. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda solunum işlevlerinin spirometrik yöntemle incelenmesi: Uludağ Üniversitesi; 2016.

25. Çolakoğlu SÖ. Siroz Komplikasyonları. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2007;3(16):34-43.

26. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. Hepatology. 2013;57(4):1651-3.

27. Kornerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, Dam G. Update on the therapeutic management of hepatic encephalopathy. Current gastroenterology reports. 2018;20(5):21.

28. Sherlock S. Chronic portal systemic encephalopathy: update 1987. Gut. 1987;28(8):1043.

29. Blei A. Helicobacter pylori, harmful to the brain? Gut. 2001;48(5):590-1.

30. Cooper A, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. Physiological reviews. 1987;67(2):440-519.

31. Butterworth RF. The astrocytic ("peripheral-type") benzodiazepine receptor: role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. Neurochemistry international. 2000;36(4-5):411-6.

32. Oppong KN, Bartlett K, Record CO, Mardini HA. Synaptosomal glutamate transport in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in the rat. Hepatology. 1995;22(2):553-8.

33. Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. Journal of hepatology. 2000;32:171-80.

34. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. Journal of hepatology. 2003;38:69-89.

35. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology. 1996;23(1):164-76.

36. Piroth L, Pechinot A, Minello A, Jaulhac B, Patry I, Hadou T, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. Scandinavian journal of infectious diseases. 2009;41(11-12):847-51.

37. Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, Borgia G, Leone S, Sansone P, et al. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis antibiotic treatment in the era of multi-drug resistance pathogens: A systematic review. World journal of gastroenterology. 2017;23(25):4654.

38. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology. 2007;133(3):818-24.

39. Lima B, Martinelli A, Franca A. Hepatopulmonary syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. Arquivos de gastroenterologia. 2004;41(4):250-8.

40. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1980;64(5):1263-72.

41. RODES J. Liver Diseases: 2000 and beyond. Journal of hepatology Supplement. 2000;32(1).

42. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. New England journal of medicine. 1993;328(25):1797-801.

43. COŞAR AM. Karaciğer Sirozlu Hastada Asit Gelişimi ve Tedavisi.

44. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clinical Practice. 2012;120(4):c179-c84.

45. Ho Y-P, Chen Y-C, Yang C, Lien J-M, Chu Y-Y, Fang J-T, et al. Outcome prediction for critically ill cirrhotic patients: a comparison of APACHE II and Child-Pugh scoring systems. Journal of intensive care medicine. 2004;19(2):105-10.

46. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: prospective assessment of predictors of mortality. Journal of gastroenterology. 1998;33(1):73-9.

47. Das V, Boelle P-Y, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. Critical care medicine. 2010;38(11):2108-16.

48. Zauner C, Apsner R, Kranz A, Kramer L, Madl C, Schneider B, et al. Outcome prediction for patients with cirrhosis of the liver in a medical ICU: a comparison of the APACHE scores and liver-specific scoringsystems. Intensive care medicine. 1996;22(6):559-63.

49. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Kwong K, Nikolopoulou V, Leandro G, et al. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients

admitted to intensive care unit. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2006;23(7):883-93.

50. Weil D, Levesque E, McPhail M, Cavallazzi R, Theocharidou E, Cholongitas E, et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. Annals of intensive care. 2017;7(1):33.

51. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. Hepatology. 2001;34(2):255-61.

52. Fichet J, Mercier E, Genée O, Garot D, Legras A, Dequin P-F, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. Journal of critical care. 2009;24(3):364-70.

53. Chen YC, Tian YC, Liu NJ, Ho YP, Yang C, Chu YY, et al. Prospective cohort study comparing sequential organ failure assessment and acute physiology, age, chronic health evaluation III scoring systems for hospital mortality prediction in critically ill cirrhotic patients. International journal of clinical practice. 2006;60(2):160-6.

54. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. Gut. 2003;52(1):134-9.

55. Sumskiene J, Kupcinskas L, Pundzius J, Sumskas L. Prognostic factors for short and long-term survival in patients selected for liver transplantation. Medicina (Kaunas). 2005;41(1):39-46.

56. Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology (Baltim Md) 33: 464–470. 2001.

57. Olson JC, Karvellas CJ. Critical care management of the patient with cirrhosis awaiting liver transplant in the intensive care unit. Liver Transplantation. 2017;23(11):1465-76.

58. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. World journal of gastroenterology: WJG. 2005;11(20):3099.

59. du Cheyron D, Bouchet B, Parienti J-J, Ramakers M, Charbonneau P. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. Intensive care medicine. 2005;31(12):1693-9.

60. Angermayr B, Koenig F, Cejna M, Karnel F, Gschwander M, Ferenci P, et al., editors. Creatinine-modified Child-Pugh Score (CPSC) compared with meld-score to predict survival in patients undergoing tips. Hepatology; 2002: WB Saunders CO Independence Square West Curtis Center, STE 300, Philadelphia ….

61. Cardenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. Hepatology. 2001;34(4):671-6.

62. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichaï P, Habouchi H, Castaing D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. Journal of hepatology. 2012;56(1):95-102.

63. Ölmez S, Gümürdülü Y, Tas A, Karakoc E, Kara B, Kidik A. Prognostic markers in cirrhotic patients requiring intensive care: a comparative prospective study. Annals of hepatology. 2012;11(4):513-8.

64. Levesque E, Saliba F, Ichaï P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. Journal of hepatology. 2014;60(3):570-8.

65. Brann OS. Infectious complications of cirrhosis. Current gastroenterology reports. 2001;3(4):285-92.

66. Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, Nelson DR, Hoffman-Hogg L, Arroliga AC. Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. Chest. 2001;119(5):1489-97.

67. Gildea TR, Cook WC, Nelson DR, Aggarwal A, Carey W, Younossi ZM, et al. Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. Chest. 2004;126(5):1598-603.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Merve ASLAN'a ait **"İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Kronik Karaciğer Hastalarının Prospektif Olarak Değerlendirilmesi"** adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:..../...../2020

Başkan : Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN .....

Üye : Doç. Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR .....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Gülten CAN SEZGİN .....