TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HASTANEYE YATAN SİROZ HASTALARINDA ERKEN VE GEÇ DÖNEM MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Büşra HAKTANIYAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

Ankara
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HASTANEYE YATAN SİROZ HASTALARINDA ERKEN VE GEÇ DÖNEM MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Büşra HAKTANIYAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

Ankara
2022

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "**HASTANEYE YATAN SİROZ HASTALARINDA ERKEN VE GEÇ DÖNEM MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 27.04.2022 tarihinde, İ05-254-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Dr. Büşra HAKTANIYAN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Büşra Haktanıyan
Ödev başlığı:	HASTANEYE YATAN SİROZ HASTALARINDA ERKEN VE GEÇ DÖ...
Gönderi Başlığı:	Büşra tez
Dosya adı:	b_ra_haktan_yan_tez.docx
Dosya boyutu:	3.65M
Sayfa sayısı:	29
Kelime sayısı:	6,033
Karakter sayısı:	41,040
Gönderim Tarihi:	08-Ağu-2022 11:07ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1880390373

ORİJİNALLİK RAPORU

%6	%5	%2	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Büşra Haktanıyan	**Sınav tarihi:** 12 /08 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Hastaneye yatan siroz hastalarında erken ve geç dönem mortaliteye etki eden faktörler
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Gastroentroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Hale GÖKCAN
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Bilimsel ve manevi desteğini hiçbir şekilde esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimleri ile hem tez sürecimde hem uzmanlık eğitimim boyunca daima bana yol gösterdiği ve değerli katkılarını sunduğu için, çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Ramazan İdilman'a,

Tıp fakültesinde öğrenciliğim, uzmanlık eğitimim ve sonrasında tez yazım sürecimde emeği olan, istatistik bilimine yaklaşımı sevdiren değerli hocam Prof. Dr. Atilla Halil Elhan'a

Benim için daima bir yuva sıcaklığında olan, tüm öğrenciliğimi, uzmanlık eğitim sürecimi geçirdiğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, birlikte çalışma fırsatı bulabildiğim, derslerine katıldığım, eğitimimizde katkılarını esirgemeyen tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Asistan temsilciliği yaptığımız dönemde daima yanımızda olan, bize yol gösteren, fikirlerine çok önem verdiğim, bilimsel duruşuna saygı duyduğum değerli abim Doç. Dr. Volkan Atmış'a ve eş dönem temsilcilik yaptığım değerli arkadaşlarım Dr. Başak Tan Öksüz, Dr. Burcu Bayram ve Dr. Nejat Emre Öksüz'e,

İç hastalıkları asistanlığım boyunca yanımda olan, beraber güldüğümüz, beraber üzüldüğümüz zaman zaman birlikte kızdığımız, çokça vaka tartıştığımız arkadaşlarım başta Dr. Büşra Arslan Kaya, Dr. Gizem Kara, Dr. Satı Coşkun Yazgan olmak üzere, birlikte çalışma fırsatı bulabildiğim bütün asistan arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecimde gözümden kaçan imla hatalarımı titizlikle inceleyen değerli arkadaşım Dr. Ali Can Kurtipek'e, ve benim için aileden farksız olan, tüm eğitim hayatımda ve sosyal hayatımda yanımda olan, beni herkesten iyi tanıyan canım dostlarıma,

Tüm başarılarımda sonsuz emeği olan, tüm kararlarımda daima arkamda duran, destekleri ve sevgilerini her zaman hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Üniversite yıllarımda tanıdığım, tüm mutlu, üzgün anlarımda, stresli zamanlarımda yanımda olduğunu bana hissettiren, birlikte olamadığımız zamanlarda bile yakınlığını bildiğim, beni daima başaracağıma inandıran, zor günlerimizi beraber aşacağımıza yürekten inandığım en kıymetlim, canım eşim Dr. İskender Haktanıyan ve tez yazım sürecindeki tüm duygularımı benimle yaşayan, varlıklarıyla bana güç veren minik ikizlerimize sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Büşra HAKTANIYAN

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan i
Özgünlük Raporu ii
Kabul Onay Sayfası iii
Önsöz iv
İçindekiler v
Simgeler ve Kısaltmalar vi
Tablolar Dizini vii
Şekiller Dizini viii

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 6
4.1. Tanım ve Epidemiyoloji 6
4.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji 6
4.3. Klinik Seyir 7
4.4. Laboratuvar Bulguları 7
4.4.1. Görüntüleme Bulguları 8
4.5. Karaciğer Hastalığının Nedenine Yönelik Tedavi 8
4.6. Doğal Seyir 9
5. GEREÇ ve YÖNTEM 11
5.1. Çalışma Protokolü 11
5.2. İstatistiksel Analiz 12
6. BULGULAR 14
6.1. Klinik Seyir ve Mortalite 16
7. TARTIŞMA 20
8. SONUÇ ve ÖNERİLER 23
9. KAYNAKLAR 24

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
AKI : Akut Böbrek Hasarı
ALT : Alanin Aminotransferaz
AST : Aspartat Aminotransferaz
AUTF : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CI : Güven Aralığı
DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
GGT : Gamma Glutamiltransferaz
HBV : Hepatit B virüsü
HCV : Hepatit C virüsü
HE : Hepatik Ensefalopati
HL : Hiperlipidemi
HPVG : Hepatik venöz basınç gradiyenti
HSK : Hepatoselüler Karsinom
HT : Hipertansiyon
INR : Uluslararası normalleştirilmiş oran
IQR : Çeyrekler Arası Aralık
MELD : Son dönem karaciğer hastalığı modeli
MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAFLD : Alkolle ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığı
ORT : Ortalama
PPI : Proton Pompa İnhibitörü
PTZ : Protrombin Zamanı
RAAS : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
SS : Standart sapma
SBP : Spontan Bakteriyel Peritonit
USG : Ultrasonografi
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 6.1. Demografik Bulgular 15
Tablo 6.2. Hospitalizasyon nedenleri 16
Tablo 6.3. 30 ve 90 günlük takipte tüm hastaların mortalite karşılaştırılması 17
Tablo 6.4. Hospitalize olan, 90 günlük takipte ölen hastaların özellikleri karşılaştırılması 18
Tablo 6.5. Yatan hastaların ölüm durumuna etki eden faktörlerin çok değişkenli lojistik analizi 19

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1. Sirotik hastaların 90 günlük mortalitelerini gösteren sağkalım eğrisi 17
Şekil 6.2. Dekompanzasyon durumlarına göre 90 günlük mortalitelerini gösteren sağkalım eğrisi 17

1. ÖZET

Haktanıyan B. Hastaneye yatan siroz hastalarında erken ve geç dönem mortaliteye etki eden faktörler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2022.

Giriş: Siroz; kronik karaciğer hastalığının son evresi olarak bilinen, farklı etiyolojik nedenlerle ortaya çıkan karaciğer parankimal dokusunun kaybı, fibrozis ve nodülarite artışıyla seyreden kronik progresif bir durumdur. Dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Beklenen yaşam süresi kompanse sirozda, dekompanse siroza göre daha uzundur. Mortaliteyi tahmin etmek için Child Pugh, MELD skorlaması gibi prognostik modeller geliştirilmiştir. Siroza bağlı gelişen komplikasyonlar, bu hastaların hastaneye yatış nedenlerinin çoğunluğunu oluşturur.

Amaç: Siroz tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda erken ve geç dönem mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir araştırmadır. AUTF Gastroenteroloji Bilim Dalı Klinik ve Polikliniklerine 01/03/2021 ile 28/02/2022 tarihleri arasında; hasta takip bilgi sistemi AVICENNA üzerinden siroz tanısı ile takipli, elektif olmayan nedenler ile başvuran ve 18 yaşın üzerinde, siroz tanısı invaziv veya noninvaziv yöntemler ile kanıtlanmış olan toplamda 211 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, hastalık derecesi, böbrek fonksiyonları, elektrolit durumları, başvuruda kompanse/dekompanse siroz durumu, başvuruda kullanmakta olduğu medikal tedavileri, hastaneye başvuruda laboratuvar verileri ile Child Pugh, MELD-Na skorlamaları, hastaneye yatış nedeni, yoğun bakım transferi durumu, tüm hastaların taburculuk sonrası 90 günlük takipte sağkalım-ölüm durumu, hastaneye tekrar yatış durumu kaydedilerek, hastalar yatarak ve ayaktan takip edilen hastalar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Kaydedilen veriler grup içerisinde ve gruplar arasında karşılaştırılarak hastaların taburculuk sonrası 90 günlük takibinde mortaliteyi etkileyebilecek faktörler araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların 75'i (%35,5) yatan, 136'sı (%64,5) poliklinikte izlenen hastalardı. Yaş ortalaması 61,08±11,39, 114'ü (%54) erkekti. Etiyolojiye göre en sık NAFLD (%38,9), HBV (%22,7), alkole bağlı siroz (%10,9) gözlendi. Hastaların üçte ikisi dekompanseydi. Dekompanse hastaların; %58,3'ünde assit, %23,2'sinde HE, %20,9'unda varis kanaması, %7,6'sında AKI, %7,6'sında SBP, %6,2 sinde HSK olduğu gözlenmiştir. Son 6 ay içinde

hastaneye yatışı ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan sirotik hastalar ($p<0,0001$) ile dekompanse hastalar ($p<0,01$) daha sık hastaneye yatmıştır. Child-Pugh ($p<0,0001$) ve MELD-Na skorlamaları ($p<0,0001$) yatan hastalarda daha yüksektir. Hastaneye yatışların çoğunluğu (%89,3) karaciğer hastalığı ve komplikasyonları ile ilişkilidir. 30 günlük takipte yatan hastaların %14,7'si ve poliklinik takibinde olanların %0,7'si kaybedilmiştir ($p<0,001$). 90 günlük takipte, yatan hastaların %30,7'si, poliklinikte takipli hastaların %3,7'si kaybedilmiştir ($p<0,001$). 90 günlük takipte mortal olan hastaların, sağkalanlara göre daha ileri evre hastalığa ve renal hasara sahip olduğu saptanmıştır. 30 günlük mortaliteye etkisi olan bağımsız risk faktörleri erkek cinsiyet ($p<0,05$) ile MELD-Na skorlamasının >25 olması ($p<0,01$) iken, 90 günlük mortaliteye etkisi olan bağımsız risk faktörü MELD-Na skorlamasının >25 olmasıdır ($p<0,01$).

Sonuç: Bu tez çalışmamızda, siroz etiyolojisinin en sık sebeplerinin sırasıyla NAFLD, HBV ve alkol kullanımı olduğu saptanmıştır. Dekompanse olan, ileri evre siroz hastalarının daha sık hastane yatışı olduğu, hastaneye yatışların büyük kısmının karaciğer hastalığı ve komplikasyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hospitalize olan sirotik hastalarda erken ve geç dönem mortalite daha yüksektir. MELD-Na skorlamasının >25 olması 90 günlük mortaliteyi bağımsız olarak arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu, yağlı karaciğer, mortalite, MELD-Na skorlaması

2. ABSTRACT

Haktanıyan B. The Factors that affect early and late mortality in hospitalized cirrhosis patients. Ankara University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis, Ankara 2022.

Introduction: Cirrhosis, the last stage of chronic liver disease, is a chronic, progressive condition characterized by loss of the liver parenchymal tissue, hepatic fibrosis and increase in nodularity. It is an important cause of morbidity and mortality in the world. Life expectancy is longer in compensated cirrhosis than in decompensated cirrhosis. Prognostic models such as Child Pugh and MELD scoring have been developed to predict mortality. Complications of cirrhosis are the major cause for hospitalization of these patients.

Objective: It was aimed to determine the factors affecting early and late mortality in patients hospitalized with the diagnosis of cirrhosis.

Materials and Methods: The study is a single-center retrospective cross-sectional study. Between 01/03/2021 and 28/02/2022 in Ankara University Faculty of Medicine, Gastroenterology Department; a total of 211 patients, over 18 years of age, whose cirrhosis diagnosis was proven by invasive or non-invasive methods and who were admitted for non-elective reasons were included. Demographic characteristics of the patients, disease stage, compensated/decompensated cirrhosis status, medical treatments used, laboratory data, Child Pugh, MELD-Na scores at admission, reason for hospitalization, intensive care transfer status, survival-death status, and re-hospitalization were recorded in the 90-day follow-up after discharge. The patients were divided into 2 groups as inpatients and outpatients. The recorded data were compared within the group and between the groups. The factors that could affect the mortality during the 90-day follow-up of the patients after discharge were investigated.

Results: Of all patients, 75 (35,5%) were hospitalized and 136 (64,5%) were followed up in the outpatient clinic. The mean age was 61,08±11,39 years, 114 (54%) were male. The most common cirrhosis etiology was NAFLD (38,9%), HBV (22,7%), and alcohol-related cirrhosis (10,9%). Two-thirds of the patients were decompensated. Of decompensated patients; 58,3% had ascites, 23,2% HE, 20,9% varicose bleeding, 7,6% AKI, 7,6% SBP and 6,2% HCC. Cirrhotic patients with a history of hospitalization and previous infection in the last 6 months ($p<0,0001$) and decompensated patients ($p<0,01$) were hospitalized more frequently. Child-Pugh ($p<0,0001$) and MELD-Na scores ($p<0,0001$) were higher in the

hospitalized patients. The majority of hospitalizations (89,3%) were associated with liver disease and its complications. 14,7% of the hospitalized patients and 0,7% of the patients followed up in the outpatient clinic died during the 30-day follow-up ($p<0,001$). In the 90-day follow-up, 30,7% of the hospitalized patients and 3,7% of the outpatients died ($p<0,001$). Patients who died at 90-day follow-up were found to have more advanced disease and renal damage than survivors. While the independent risk factors affecting 30-day mortality are male gender ($p<0,05$) and MELD-Na score >25 ($p<0,01$), the independent risk factor affecting 90-day mortality is MELD-Na score >25 ($p <0,01$).

Conclusion: In our thesis study, it was determined that the most common causes of cirrhosis etiology were NAFLD, HBV and alcohol use, respectively. It was found that patients with decompensated advanced stage cirrhosis had more frequent hospitalizations, and most of the hospitalizations were associated with liver disease and its complications. Early and late mortality is higher in hospitalized cirrhotic patients. MELD-Na score >25 is an independent predictor of 90-day mortality.

Key Words: Liver cirrhosis, fatty liver, mortality, MELD-Na scoring

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz; kronik karaciğer hastalığının son evresi olarak bilinen, farklı etiyolojik nedenlerle ortaya çıkan karaciğer parankimal dokusunun kaybı, fibrozis ve parankimde nodülarite artışı ile seyreden kronik progresif bir hastalıktır (1). Siroz klinik seyrine göre kompanse ve dekompanse evre olarak tanımlanır. Kompanse evre, hastalığın sıklıkla asemptomatik olduğu dönem iken, dekompanse evre, assit oluşumu, varis kanaması, hepatik ensefalopati (HE) gelişimi ve renal hasar gibi siroz ve portal hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonların geliştiği dönemdir (2). Bu komplikasyonlar siroz hastaların hastaneye yatış nedenlerini oluşturmaktadır (3).

Siroz, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre yıllık yaklaşık 1 milyondan fazla insan siroz nedeniyle hayatını kaybetmektedir (4,5). Siroz hastalarının, 1 yıllık mortalitesi klinik olarak hastalık evresine göre %1-%57 arasında değişkenlik gösterir. Kompanse sirozda 1 yıllık mortalite %1-3,4 arasında iken, dekompanzasyon ile beraber bu oran belirgin olarak artarak %20-57 aralığında olmaktadır. Beklenen yaşam süresi kompanse siroz hastalarında, dekompanse siroz hastalarına göre belirgin uzun olup, sırasıyla yaklaşık >12 yıl ile yaklaşık 2 yıl kadardır (6,7).

Siroz hastalarının mortalitelerini tahmin etmek için Child Pugh ve Son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD) skorlaması gibi prognostik modeller geliştirilmiştir. Geliştirilen bu modellerde kullanılan parametreler, mortaliteyi tahmin etmede bağımsız birer öncül faktörlerdir. Bununla birlikte, yaş, cinsiyet, hastalık etiyolojisi, varis, üst gastrointestinal kanama, portal ven trombozu, ödem, diüretik kullanımı, karaciğer transaminazları düzeyi, kolestatik enzimleri, hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, trombosit sayısı, hepatoselüler karsinom (HSK) gelişimi, spontan bakteriyel peritonit (SBP) ve yoğun bakım ihtiyacı gelişimi gibi pek çok faktör mortaliteyi tahmin etmede öncül faktör olarak tanımlanmıştır (6,8–10)

Bu tez çalışmasında, siroz tanısı ile takip edilen ve hastaneye yatırılan hastalarda erken (30 gün) ve geç dönem (90 gün) mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi ve elde edilen sonuçların ayaktan takip edilen sirotik hastaların verileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Siroz; kronik karaciğer hastalığının son evresi olarak bilinen, farklı etiyolojik nedenlerle ortaya çıkan karaciğer parankimal dokusunun kaybı, fibrozis ve parankimde nodülarite artışı ile seyreden kronik progresif bir durumdur (1). Siroz, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. DSÖ'nün verilerine göre yıllık yaklaşık 1 milyondan fazla insan siroz nedeniyle hayatını kaybetmektedir (4). Siroz hastalarının, 1 yıllık mortalitesi klinik olarak dekompanzasyon durumlarına göre %1-%57 arasında değişkenlik gösterir. Beklenen yaşam süresi kompanse siroz hastalarında, dekompanse siroz hastalarına göre belirgin uzun olup, sırasıyla yaklaşık >12 yıl ile yaklaşık 2 yıl kadardır (6,7). Engellilikle ilişkili yaşam yıllarının sebebi olarak siroz, 50-74 yaş arası kişilerde en yüksek yedinci, 25-49 yaş aralığında 12. ve her yaşta en sık 15. nedendir (11).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sirozun en yaygın nedenleri hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, alkol ve alkolle ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığıdır (NAFLD) (12). 2004-2013 yılları arasında ABD'de karaciğer transplantasyonu bekleme listesindeki hastaların %80'inin etiyolojisinde bu hastalıklar rol oynamaktadır (13). Asya ülkelerinde ve Afrika'da hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu sirozun en sık nedeni olarak bilinmektedir (14). Sıklıkla birden fazla etiyolojik faktörün siroz etiyolojisinde rol oynadığı epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir (15,16). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, HBV, HCV enfeksiyonları ve NAFLD'ın siroz etiyolojisinde en sık görülen nedenler olduğu saptanmıştır (17–20).

4.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji

Etiyolojiden bağımız olarak sirotik karaciğerde rejeneratif nodüllerin oluşumu, karaciğer çatı yapısının bozulmasına kadar ilerleyici fibrozis ile karakterize bir tablo ortaya çıkar. Bu durum karaciğer kütlesinde azalmaya ve dolayısıyla karaciğer işlevlerinde bozulma ile hepatik kan akımının değişimine neden olur. Hepatik fibrozisin indüksiyonu, hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ile meydana gelir, kollajen ve ekstraselüler matriksin diğer bileşenlerinin artışı ile sonuçlanır (2). Karaciğerde ilerlemiş fibrozis genellikle evre 3 ve siroz evre 4 olarak belirlenen nodülariteye sahip köprü fibrozu içerir (2).

Klinik olarak, sirozda bozulmuş hepatosit işlevi, artmış intrahepatik basınç (portal hipertansiyon) ve HSK gelişimi ile karakterizedir. Sirozda görülen splanknik vazodilatasyon, renal vazokonstriksiyon ve hipoperfüzyon, su ve tuz tutulması, artmış kalp debisi gibi vasküler değişiklikler ile portal hipertansiyon arasında yakın ilişki bulunmaktadır (1). Dekompanzasyon meydana geldiğinde, siroz çoklu organ/sistem bozukluğu ile sistemik bir hastalık haline gelir (21). Dekompanse sirozun klinik belirtileri splanknik dolaşımda meydana gelen hiperdinamik dolaşım ve arteriyel vazodilatasyon sonucu oluşur. Arteriyel vazodilatasyon sonucunda efektif volemi bozulacağı için periferik organlarda hipoperfüzyona neden olan renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), sempatik sinir sistemi aktive olarak periferik vazokonstrüksiyon oluşur. Hiperdinamik dolaşım sendromu olarak da bilinen bu tabloda en çok böbrekler etkilenir (22).

4.3. Klinik Seyir

Siroz başlangıçta sıklıkla asemptomatiktir. Komplikasyonları ortaya çıkına kadar şüphe duyulmaz. Asemptomatik hastalarda siroz tanısı genellikle, rutin tarama testlerinde karaciğer transaminazları yüksekliği ve/veya radyolojik bulgular karaciğer hastalığını şüphelendirdiği zaman, ileri tanısal incelemeler sonucu koyulur (1). Sirozun klinik belirtileri, kilo kaybı, anoreksiya, halsizlik, yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar ya da sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal kanama belirtileri, abdominal distansiyon, konfüzyon gibi hepatik dekompanzasyon semptom ve belirtilerini içerir. Sirozlu kadınlarda hormon düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle amenore ve adet düzensizlikleri yaygındır. Erkeklerde ise hipogonadizm görülebilir. Cilt bulguları arasında sarılık, spider anjioma, jinekomasti, kaput medusa, palmar eritem, tırnak değişiklikleri, dupuytren kontraktürü sayılabilir (23,24). Portal hipertansiyon ve portal hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonlar, peptik ülser, hepatopulmoner sendrom, HSK, portal ven trombozu sirozun başlıca komplikasyonlarıdır. Portal hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonlar ise assit, splenomegali, hepatik ensefalopati, özofagogastrik varisler, akut böbrek hasarı (AKI) olarak sayılabilir. Hepatosellüler fonksiyon kaybı sarılık, pıhtılaşma bozuklukları ve hipoalbüminemi ile sonuçlanır. Kompanse asemptomatik evreden, dekompanse siroz evresine geçiş yılda yaklaşık %5-%7 oranında gerçekleşir (6). Assit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, böbrek hasarı gelişen hastalar dekompanse siroz olarak sınıflandırılır.

4.4. Laboratuvar Bulguları

Sirozlu hastalarda anormal serum aminotransferazlar, artmış kolestaz enzimleri, yüksek bilirübin düzeyi, uzamış protrombin zamanı (PTZ ya da yüksek uluslararası normalleştirilmiş

oran: INR), hipoalbüminemi, trombositopeni ve elektrolit bozuklukları sık görülen laboratuvar bozukluklarıdır. Aminotransferaz enzimleri karaciğer sirozunda sıklıkla ılımlı yükselir. Aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliğinden daha belirgindir. Enzim düzeylerinin normal olması siroz tanısını dışlamak için kullanılmaz (25). Gamma glutamil transferaz (GGT) düzeyi alkole bağlı karaciğer hastalığında diğer kronik karaciğer hastalığı nedenlerine oranla daha yüksektir. Siroz hastalarında farklı düzeylerde sitopeniler görülür. En sık trombositopeni görülür. Lökopeni ve anemi hastalığın ilerleyen seyrinde gözlenebilir (26). Trombositopeni, portal hipertansiyon sonucu oluşan konjestif splenomegali sonucu oluşur. Büyümüş dalak dolaşımdaki trombositlerin %90'ını sekestre eder. Trombositopeni nadiren klinik probleme neden olur. Anemi, sıklıkla multifaktöriyel nedenlerden kaynaklanır. Akut ve kronik gastrointestinal kan kaybı, folat eksikliği, hipersplenizm, kemik iliği baskılanması, kronik hastalık anemisi ve hemoliz anemi gelişimine katkıda bulunur. Globülin düzeyleri siroz hastalarında yüksek olma eğilimindedir. Bu durum portal venöz kandaki bakteriyel antijenlerin karaciğerden, immünglobulin üretimini indükleyen lenfoid dokuya şantına sekonder olarak oluşur (27).

4.4.1. Görüntüleme Bulguları

Ultrasonografi (USG), dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemleri karaciğer siroz ve komplikasyonlarının varlığını gösterir. Abdominal USG tanı ve takipte sıklıkla kullandığımız görüntüleme yöntemidir. USG'nin yetersiz kaldığı durumlarda ya da USG'de saptanan şüpheli olguların değerlendirilmesinde dinamik görüntülemelerden faydalanılır (28). Fibroscan ve MR elastografi karaciğerin sertlik derecesini ölçerek siroz tanısını daha erken evrelerde koymamızı sağlar (29,30). Günümüzde kullanılan fibrozis skorları basit parametreler (yaş, trombosit sayısı, aminotransferaz düzeyleri) kullanılarak hesaplanır (31).

4.5. Karaciğer Hastalığının Nedenine Yönelik Tedavi

Siroz hastalarında, karaciğer hastalığına neden olan etiyolojiyi tedavi edebilmek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve komplikasyonların gelişimini önlemek, tedavideki hedeflerdir. Dekompanse sirozlu hastalarda sarkopeniyi önlemek için yeterli ve dengeli beslenme önerilerinde bulunulmalıdır. Alkol alımı mutlaka kesilmelidir. Alkol alımı, hepatik ven basınç gradientini (HPVG) arttırır ve porto-kolleteral kan akımını arttırarak varis kanaması riskini arttırır (32). Viral hepatit hastalarının, antiviral tedavi uygunluğu açısından değerlendirilmesi ve etkin tedavinin hemen başlaması gerekir. Sürekli virolojik yanıt elde edilen hastaların prospektif takiplerinde, dekompanzasyonun düzeldiği, hastaların karaciğer

nakli listelerinden çıktığı, karaciğer ile ilgili morbidite ve mortalitenin belirgin azaldığı gözlenmiştir (33–35). Antiviral tedaviye yanıt veren siroz hastalarının, HSK gelişimi açısından düzenli takiplere ihtiyacı vardır, çünkü bu hastalarda HSK gelişme riski azalmış olmasına rağmen ortadan kalkmamıştır (33).

4.6. Doğal Seyir

Sirozun doğal seyrinin anlaşılması ile, günümüzde bu hastalığa bağlı ölüm oranları özellikle son 30 yıldır azalma eğilimindedir. Siroz, dünya çapında sağlık hizmeti kullanımının önemli bir bölümünü oluşturur. Sirozun doğal seyrini anlamak, karaciğer hastalığı komplikasyonları açısından yüksek risk altındaki hastaları belirlemek ve erken müdahale için önemlidir.

Sirozda kompanse evreden dekompanse evreye geçişte medyan sağkalım belirgin olarak azalmaktadır (36). Kompanse ve dekompanse sirozda, portal hipertansiyon kanıtlarının varlığı ve yokluğuna göre 4 evre tanımlanmıştır.

- Evre 1, assit veya varis yokluğu,
- Evre 2, assit yokluğu ve hiç kanamamış varis varlığı ile karakterize edilir. Evre 1 ve 2 kompanse sirozu temsil eder.
- Evre 3 hiç kanamayan varisli veya varissiz assit varlığı ile tanımlanırken,
- Evre 4 assit varlığı olan veya olmayan hastalarda varis kanamasının varlığı ile karakterizedir. Evre 3 ve 4 dekompanse sirozu temsil eder.

Bu sınıflandırma kullanılarak yapılan sistematik bir derlemede 1 yıllık medyan sağkalım sırasıyla %99, %97, %80 ve %43'tür (6). Varis kanaması için geliştirilmiş terapiler sayesinde, son dönemde yapılan çalışmalarda evre 3 ve 4 hastalar arasında sağkalımda fark gözlenmemiş olsa da bu sınıflandırma kompanse ve dekompanse hastalığın farklı sonuçlara sahip olduğunu anlamak açısından yararlıdır. Ayrıca dekompanse sirozun diğer klinik özelliklerinin gelişimi de sağkalımda etkili olabilir. Alkolik siroz hastalarıyla yapılan bir çalışmada (5), 1 yıllık sağkalım hepatik ensefalopatisi olan kişilerde %36, assit ve varis kanaması olan kişilerde %51, assit durumu ne olursa olsun varis kanaması olan kişilerde ise %80 idi.

Özofagus varisleri gelişimi portal hipertansiyonun bir sonucudur. Varisi olmayan sirotik hastalarda yıllık varis gelişimi yaklaşık %7-8 iken, varis kanıtı mevcut olan hastalarda küçük varislerin orta veya büyük varislere ilerleme sıklığı yılda %7-10 kadardır. Yıllık varis kanaması riski, küçük varislerden büyük varislere doğru gidildikçe artarken, kanamanın belirleyicileri arasında dekompanse siroz varlığı, varislerin boyutu ve endoskopide red spot

gibi yüksek riskli kanama stigmalarının varlığı sayılır. Yeniden kanamada erken ölüm ve komplikasyon riski ilk 6 hafta içinde en yüksektir (37–40).

Sirotik hastalarda enfeksiyon ve etiyolojisine bakılmaksızın böbrek yetmezliği gelişimi mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. Sirotik hastalar, enfekte olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında herhangi bir enfeksiyon varlığı mortalitede 4 kat artışa yol açarken, böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mortalitede yaklaşık 8 kat artış olduğu gözlenmiştir (41,42).

Ölümler sıklıkla sirozun komplikasyonları nedeniyle dekompanse evrede meydana gelir. Tek merkezli yapılan bir çalışmada, 10 yıllık takipte kompanse durumdan dekompanse duruma geçiş riski %58 olarak belirtilmiştir (43). 1987-2002 yılları arasında İngiltere'de takip edilen hastaların kompanse durumdan dekompanse duruma geçişin yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış oranı yılda %12 olarak saptanmıştır (44). Dekompanse duruma yıllık ilerleme oranları viral hepatit C enfeksiyonu için %4, alkolik siroz için %6-10 ve viral hepatit B için ise %10 kadardır (1). Dekompanzasyona geçiş için, MELD skorunun artması ve serum albümininin azalması öngördürücü olmasına rağmen, dekompanse duruma geçiş riskini tam olarak belirleyemediği için HPVG ölçümü ve karaciğer sertliğinin ölçümü gibi parametrelerin kullanılması önerilmiştir (45–48).

Son dönem karaciğer hastalığının prognozunu tahmin etmek için birçok prognostik model önerilmiştir. Child-Pugh skoru yaklaşık 30 yıldır sirozun prognozunu değerlendirmek için referans olmuştur. Child-Pugh skoruna modern bir alternatif olarak MELD skoru ortaya çıkmış ve karaciğer hastalığının ciddiyetini doğru bir şekilde tahmin etmede ve mortalite riskini etkin bir şekilde değerlendirmede önemli bir rol oynamıştır. MELD skorunun birkaç kısıtlılığı nedeniyle yeni modifiye MELD skorları (MELD-Na, Delta MELD) geliştirilmiş ve doğrulanmıştır (8,49). MELD modeli, assit ve ensefalopati gibi subjektif değişkenleri içermediği için Child-Pugh skorundan daha tekrarlanabilirdir. Bu nedenle karaciğer alıcı tespitinde öncelik vermek için Child-Pugh skorunun yerini almıştır (49). Geliştirilen bu modellerde kullanılan parametreler, dekompanse sirozda mortaliteyi tahmin etmede bağımsız birer öncül faktörlerdir (6). Bununla birlikte, yaş, cinsiyet, hastalık etiyolojisi, varis, üst gastrointestinal kanama, portal ven trombozu, ödem, diüretik kullanımı, karaciğer transaminazları düzeyi, kolestatik enzimleri, hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, trombosit sayısı, HSK gelişimi, SBP ve yoğun bakım ihtiyacı gelişimi gibi pek çok faktör mortaliteyi tahmin etmede öncül faktör olarak tanımlanmıştır (6,8–10).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Çalışma Protokolü

Çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir araştırmadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği ve Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'ne 01/03/2021 ile 28/02/2022 tarihleri arasında karaciğer sirozu, komplikasyonları ve dekompanzasyonu, enfeksiyon durumu, ortopedik hastalıklar, kardiyopulmoner hastalıklar, cerrahi operasyon planı veya psikiyatrik durumlar gibi tıbbi müdahale yapılmasını gerektiren nedenlerle kliniğe yatırılmış ve karaciğer sirozu tanısı ile poliklinik takibi yapılan hastalarının verileri değerlendirilmiştir. Siroz ve komplikasyonları ICD-10 kodlamasından faydalanarak elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri olmak,
- Siroz tanısı almış olmak,

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 18 yaşından küçük olan,
- Takipsiz olanlar,
- Ağır psikiyatrik sorunları olanlar
- Olur formu vermeyenler dahil edilmemiştir.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, siroz ve kronik karaciğer hastalığı etiyolojisi), başvuruda kronik karaciğer hastalığının derecesi, böbrek fonksiyonları, kompanse/dekompanse siroz durumu, kullanmakta olduğu medikal tedavileri, laboratuvar verileri, Child-pugh ve MELD-Na skorlamaları, hastaneye yatış nedenleri ile hastanede yatış süresi, yoğun bakım transferi, hastaların taburculuk sonrası ve ilk poliklinik başvurusundan sonrası 90 günlük izleminde sağkalım-ölüm durumları, hastaneye tekrar başvuruları, hasta takip bilgi sistemi olan AVİCENNA üzerinden geriye dönük olarak taranarak not edilmiştir.

Siroz tanısı ile takipli hastaların kompanzasyon/dekompampanzasyon durumları hastane başvurusunda ve önceki 6 ay içindeki anamnez sorgulama bilgilerinden elde edilmiştir. Dekompanzasyon tanımı, hastanın son 6 ay içinde assit sıvısı, özofagus varis kanaması, HE, koagulasyon bozukluğu durumlarından bir veya birkaçına sahip olması veya SBP, AKI ve HSK komplikasyonlarının gelişimi incelenerek değerlendirilmiştir. Ayaktan tekrarlayan

başvuruları olan hastaların belirtilen tarih aralığındaki ilk başvuruları kabul edilmiş olup, ilk başvurudan 90 gün sonraki süreç boyunca takipleri yine AVICENNA bilgi sistemi üzerinden incelenerek takipte yatış durumları, karaciğer transplantasyonu durumu, sağkalım-ölüm durumları ile ölümün karaciğer kaynaklı olup olmadığı kaydedilmiştir. Hastanede yatırılarak takip edilmiş hastaların 90 günlük takipleri ise hastaların hastaneden taburcu oldukları gün baz alınarak belirlenmiştir. Hastaların takipte tekrarlayan yatış durumları, karaciğer transplantasyonu durumları ile sağkalım-ölüm durumları ile ölümün karaciğer kaynaklı olup olmadığı kaydedilmiştir.

Tüm hastaların belirlenen tarih aralığındaki ilk başvurularında olan laboratuvar verileri olarak tam kan sayımı, INR, biyokimyasal değerleri not edilerek MELD-Na skorlaması ile assit, ensefalopati ve böbrek yetmezliği durumu göz önünde bulundurularak hastaların Child-Pugh skorlamaları hesaplanmıştır. Yatarak takip edilen hastaların taburcu oldukları gün olan laboratuvar verileri, Child-Pugh ve MELD-Na skorlamaları tekrar hesaplanmıştır. Hastane takibinde AKI gelişen hastaların, başvuru öncesi bazal kreatinin değerleri ile AKI periyodunda olan pik kreatinin değerleri not edilerek, diyaliz ihtiyacı gelişimi açısından değerlendirilmiştir. Takipte yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı yapılmış olan hastalar not edilerek, YBÜ'ye alınma nedeni, orada yapılan işlemler ve yatış süreleri not edilerek kaydedilmiştir. Taburcu edilen tüm hastaların taburculukta Karnofsky performans skorlamasına göre performans durumları 100 üzerinden skorlanmıştır. Hastaların 90 günlük takipteki ölüm durumları AVİCENNA sistemi ile taranmış ve kaydedilmiştir.

Çalışmamızın sonlanım noktaları belirlendi. Birincil sonlanım olarak;

1) Siroz tanısı ile izlenen ve hastaneye yatırılan hastalarda erken (30 gün) ve geç dönem (90 gün) mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi
2) Elde edilen sonuçların ayaktan takip edilen siroz hastaların verileri ile karşılaştırılması olarak belirlenmiştir.

5.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 11.5 programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (%), sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Sayısal bir değişken ile grup değişkeninin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığının analizinde normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda Student's t Testi, normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumda ise Mann-Whitney U Testi kullanılarak bakılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi veya Fisher's Exact Test kullanılarak

bakılmıştır. Mortaliteye etkisi olduğu düşünülen risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmaya siroz tanısı ile takip edilmekte olan toplamda 211 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 75'i (%35,5) kliniğe yatan, 136'sı (%64,5) ise poliklinikte takip edilen siroz hastalarıydı. Hastaların yaş ortalamaları (ORT) 61,1 ± 11,4 yıl (ortanca:63 yıl) idi. Hastaların 114'ü (%54) erkek, 97'si (%46) ise kadındı. Hastaların 75'inde (%35,5) tip 2 diyabetes mellitus (DM), 61'inde (%28,9) hipertansiyon (HT), 16'sında (%7,6) hiperlipidemi (HL) mevcuttu. Sirozu etiyolojisine göre değerlendirildiğinde hastaların 82'si (%38,9) NAFLD, 48'i (%22,7) HBV enfeksiyonuna bağlı, 23'ü (%10,9) alkole bağlı karaciğer sirozu olarak gözlenmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edildiği anında 104'ü (%49,3) furosemid, 96'sı (%45,5) spironolakton, 96'sı (%45,5) beta-blokör, 90'ı (%42,7) proton pompa inhibitörü (PPI), 43'ü (%20,4) laktüloz, 38'i (%18) rifaksimin, 7'si (%3,3) statin tedavisi kullanmaktaydı. Hastaların 70'i (%33,2) kompanse, 141'i (%66,8) dekompanse idi. Dekompanse hastaların; 123'ünde (%58,3) assit geliştiği, 49'unda (%23,2) HE, 44'ünde (%20,9) varis kanaması, 16'sında (%7,6) akut böbrek hasarı ve 16'sında (%7,6) SBP olduğu gözlenmiştir. Tüm hastaların başvuruda MELD-Na skoru ortanca 13 (çeyrekler arası aralık (IQR):10) iken, Child-Pugh skorları ortanca 7 (IQR:4) olarak saptandı. 13 hastada (%6,2) HSK öyküsü bulunmaktaydı (tablo 6.1). Hastaların çalışmaya dahil edilmeden önceki son 6 ay içerisinde hastaneye yatış ve geçirilmiş enfeksiyon durumları incelendiğinde 54 hastanın (%25,6) en az bir defa karaciğer hastalığı ilişkili veya diğer nedenlere bağlı hastane yatışı bulunmaktaydı. 24 hastanın (%11,4) ise en az bir defa geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardı (Tablo 6.1).

Yatan siroz hastaları ile poliklinikte takip olan siroz hastaları karşılaştırıldığında; dekompanse olan ileri evre siroz hastalarının daha sık hastane yatışı olmuştur ($p<0.01$). Hastaneye yatan hastalarda Child-Pugh ($p<0,0001$) ve MELD-Na skorlamalarının ($p<0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (Tablo 6.1). Laktüloz ($p<0,0001$), rifaksimin ($p<0,0001$), PPI ($p<0,0001$), diüretik ($p<0,0001$) kullanımının hastaneye yatan hastalarda daha fazla olduğu gözlendi (Tablo 6.1). Son 6 ay içinde hastaneye yatışı ($p<0,0001$) ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olanlar ($p<0,0001$), daha sık hastaneye yatırılmıştır (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Demografik Bulgular

	Tüm hastalar (n=211)	**Yatan hasta (n:75)**	**Poliklinik başvuru (n:136)**	**p değeri**
Yaş **(ort-standart sapma (ss))** **(ortanca-IQR)**	61,08 (±11,386) 63 (14)	60,91 (±11,224) 64 (13)	61,17 (±11,515) 62,5 (13)	0,767
Erkek/Kadın	114 (%54) / 97 (%46)	39 (%52) / 36 (%48)	75 (%55,1) / 61 (%44,9)	0,661
DM	75 (%35,5)	24 (%32)	51 (%37,5)	0,424
HT	61 (%28,9)	23 (%30,7)	38 (%27,9)	0,676
HL	16 (%7,6)	7 (%9,3)	9 (%6,6)	0,476
Dekompanse siroz	141 (%66,8)	71 (%94,7)	70 (%51,5)	**<0,0001**
Etiyoloji				
HBV	48 (%22,7)	19 (%25,3)	29 (%21,3)	**0,004**
HCV	4 (%1,9)	2 (%2,7)	2 (%1,5)	
Alkol	23 (%10,9)	10 (%13,3)	13 (%9,6)	
NAFLD	82 (%38,9)	15 (%20)	67 (%49,3)	
Otoimmün karaciğer hastalıkları	17 (%8)	10 (%13,3)	7 (%5,2)	
Diğer	16 (%7,6)	7 (%9,3)	9 (%7,6)	
İlaç kullanımı anamnezi				
Beta blokör kullanımı	96 (%45,5)	40 (%53,3)	56 (%41,2)	0,09
Laktüloz kullanımı	43 (%20,4)	27 (%36)	16 (%11,8)	**<0,0001**
Rifaksimin kullanımı	38 (%18)	25 (%33,3)	13 (%9,6)	**<0,0001**
Diüretik kullanımı	110 (%52,1)	55 (%73,3)	55 (%40,4)	**<0,0001**
PPI	90 (%42,7)	51 (%68)	39 (%28,7)	**<0,0001**
Statin kullanımı	7 (%3,3)	3 (%4)	4 (%2,9)	0,681
SBP proflaksisi kullanımı	1 (%0,5)	1 (%1,3)	0	0,177
Antiviral kullanımı	41 (%19,4)	16 (%21,3)	25 (%18,4)	0,604
Siroz komplikasyonları öyküsü				
Assit	123 (%58,3)	62 (%82,7)	61 (%44,9)	**<0,0001**
SBP	16 (%7,6)	7 (%9,3)	9 (%6,6)	0,476
Varis kanaması	44 (%20,9)	21 (%28)	23 (%16,9)	0,058
Hepatik ensefalopati	49 (%23,2)	27 (%36)	22 (%16,2)	**0,001**
Portal ven trombozu	34 (%16.1)	19 (%25.3)	15 (%11.0)	**0,007**
Akut böbrek hasarı	20 (%9,5)	14 (%18,7)	6 (%4,4)	**0,004**
Hiponatremi	34 (%16,1)	27 (%36)	7 (%5,1)	**<0,0001**
HSK	13 (%6,2)	7 (%9,3)	6 (%4,4)	0,155
6 ay içinde hastaneye yatış	54 (%25,6)	39 (%52)	15 (%11)	**<0,0001**
6 ay içinde enfeksiyon	24 (%11,4)	21 (%28)	3 (%2,2)	**<0,0001**

Hastaneye yatış nedenleri değerlendirildiğinde; büyük kısmının (%89,3) karaciğer hastalığı ve komplikasyonları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu hastalardan 22'sinin (%29,3) masif assit, 12'sinin (%16) HE, 12'sinin (%16) enfeksiyon, 11'inin (%14,7) gastrointestinal kanama, 4'ünün (%5,3) AKI, 4'ünün (%5,3) elektrolit bozukluğu ve iki hastanın (%2,7) viral hepatit alevlenmesi nedeniyle hospitalize olduğu görülmüştür. Hastaların %10,7'si ise anemi, halsizlik, akut karın ağrısı, akut pankreatit, koledokolitiazis gibi nedenler ile hastaneye yattığı saptanmıştır (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Hospitalizasyon nedenleri

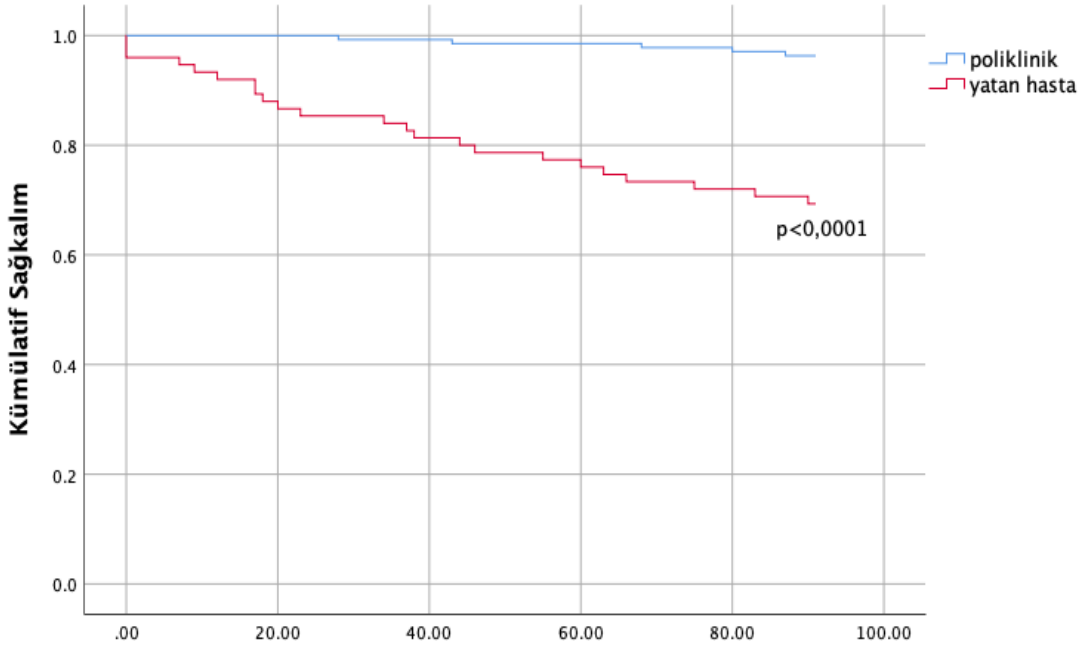
	Yatan hastalar (n:75)		
Gastrointestinal kanama	11 (%14,7)		
Hepatik ensefalopati	12 (%16)		
Akut böbrek hasarı	4 (%5,3)		
Elektrolit bozukluğu	4 (%5,3)		
Ödem, assit	22 (%29,3)		
Viral hepatit alevlenmesi	2 (%2,7)		
Enfeksiyon	12 (%16)	SBP	6 (%50)
		Cilt enfeksiyonu	1 (%8,33)
		İntraabdominal enfeksiyon	3 (%25)
		İşlem ilişkili enfeksiyon	1 (%8,33)
		Respiratuvar sistem ilişkili enfeksiyon	1 (%8,33)
Diğer nedenler	8 (%10,7)		

6.1. Klinik Seyir ve Mortalite

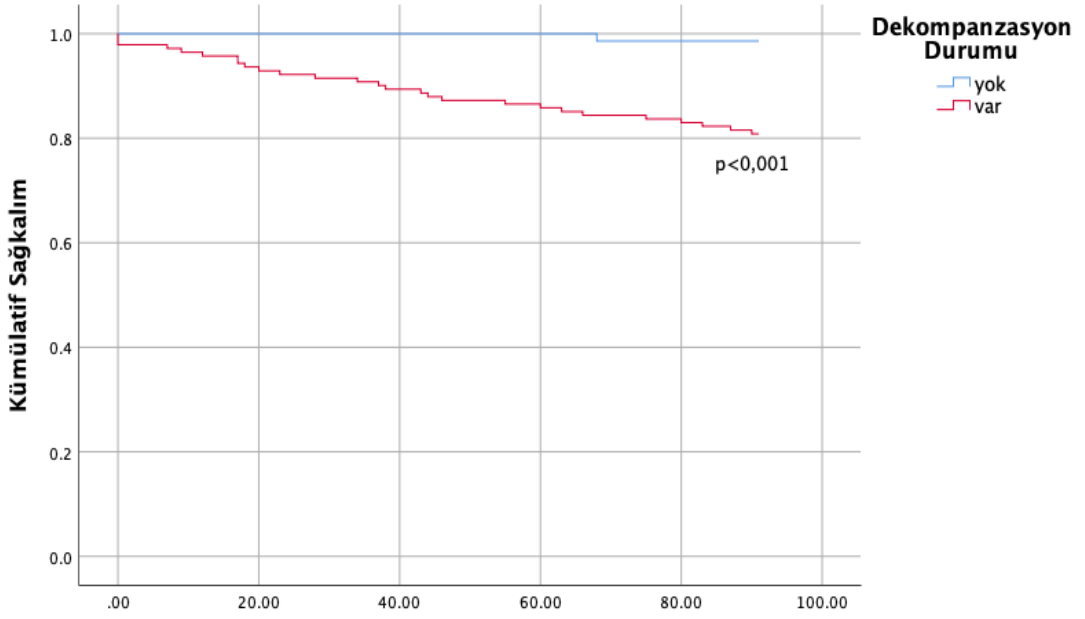
Erken ve geç dönem mortalite hastaneye yatan sirotik hastalarda poliklinikte izlenen hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). Siroz hastalarının 30 günlük takibinde hospitalize olan 11 hasta ve poliklinik takibinde olan bir hasta kaybedilmiştir (%14,7 ile %0,7, $p<0,001$). Hastaların 90 günlük takibinde ise, hastaneye yatan hastalardan 23'ü, poliklinikte takipli olan siroz hastalarından 5'i kaybedilmiştir (%30,7 vs 3,7, $p<0,001$) (Tablo 6.3). Çalışmaya alınan tüm siroz hastalarının 90 günlük ölüm oranı ve dekompanzasyon durumlarına göre 90 günlük ölüm oranlarını gösteren Kaplan Meier sağkalım eğrisi Şekil 6.1'de verilmiştir.

Tablo 6.3. 30 ve 90 günlük takipte tüm hastaların mortalite karşılaştırılması

	Poliklinik	Yatan hasta	P değeri
30 günlük ölüm durumu	1 (%0,7)	11 (%14,7)	0,0001
90 günlük ölüm durumu	5 (%3,7)	23 (%30,7)	0,0001



Şekil 6.1. Sirotik hastaların 90 günlük mortalitelerini gösteren sağkalım eğrisi



Şekil 6.2. Dekompanzasyon durumlarına göre 90 günlük mortalitelerini gösteren sağkalım eğrisi

Yatan hastaların 90 günlük takibinde mortal olan hastaların, survive olanlara göre daha ileri evre hastalığa ve renal hasara sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 6.4). Yatan hastaların 90 günlük ve 30 günlük ölüm durumuna etki eden faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, erkek cinsiyet (p<0,05, HR:7,839, %95CI:1,050-58,539) ile MELD-Na skorlamasının >25 olması (p<0,01, HR:21,199, %95CI:3,327-135,064**)** 30 günlük mortaliteyi; MELD-Na skorlamasının >25 olması (p<0,01, HR:5,986, %95 CI:1,916-18,696) 90 günlük mortaliteyi bağımsız olarak arttırdığı saptandı (Tablo 6.5).

Tablo 6.4. Hospitalize olan, 90 günlük takipte ölen hastaların özellikleri karşılaştırılması

	90 günde ölen hastalar (n:23)	**Yaşayan hastalar (n:52)**	**p değeri**
Yaş	60,48(±9,601) 62 (13)	61,1(±11,95) 64 (15)	0,683
Erkek/Kadın	13 (%33,3) / 10 (%27,8)	26 (%66,7) / 26 (%72,2)	0,602
DM	9 (%37,5)	15 (%62,5)	0,379
HT	7 (%30,4)	16 (%69,6)	0,977
HL	5 (%71,4)	2 (%28,6)	**0,014**
Dekompanse siroz	23 (%32,4)	48 (%67,6)	0,172
Etiyoloji			
Viral hepatit	6 (%28)	15 (%72)	0,481
Yağlı karaciğer	9 (%36)	16 (%64)	
Otoimmün karaciğer hastalıkları	4 (%40)	6 (%60)	
Diğer etiyolojiler	4 (%21)	15 (%79)	
İlaç kullanımı anamnezi			
Beta blokör	11 (%27,5)	29 (%72,5)	0,525
Laktüloz	8 (%29,6)	19 (%70,4)	0,884
Rifaksimin	6 (%24)	19 (%76)	0,376
Diüretik	19 (%34,5)	36 (%65,5)	0,227
PPI	15 (%29,4)	36 (%70,6)	0,731
Antiviral kullanımı	6 (%37,5)	10 (%62,5)	0,504
Siroz komplikasyonları			
Assit	23 (%37,1)	39 (%62,9)	**0,008**
SBP	1 (%14,3)	6 (%85,7)	0,324
HE	8 (%29,6)	19 (%70,4)	0,884
Varis kanaması	7 (%33,3)	14 (%66,7)	0,755
Portal ven trombozu	7 (%36,8)	12 (%63,2)	0,499
AKI	6 (%54,5)	5 (%45,5)	0,063
Hiponatremi	10 (%37)	17 (%63)	0,37
Son 6 ayda hastaneye yatış	13 (%33,3)	26 (%66,7)	0,602
Son 6 ayda enfeksiyon öyküsü	5 (%23,8)	16 (%76,2)	0,422

Tablo 6.4. (Devamı) Hospitalize olan, 90 günlük takipte ölen hastaların özellikleri karşılaştırılması

	90 günde ölen hastalar (n:23)	**Yaşayan hastalar (n:52)**	**p değeri**
Laboratuvar			
Bilirübin (mg/dL)	5,28 (±5,81) 3,93 (5,89)	2,59 (±2,37) 2,18 (2,6)	**0,03**
Albümin (g/L)	2,59 (±0,52) 2,5 (0,9)	3,01 (±0,67) 3 (0,98)	**0,011**
ALT (U/L)	41,04 (±37,04) 30 (18)	43,67 (±69,94) 25,5 (36)	0,32
GGT (U/L)	96,26 (±226,44) 39 (70)	116,26 (±277,17) 36 (96,5)	0,613
Kreatinin (mg/dL)	1,75 (±1,18) 1,32 (1,63)	0,87 (±0,33) 0,82 (0,34)	**<0,0001**
GFR (mL/dk/1,73m^2)	53,13 (±31,85) 53 (67)	83,8 (±26,01) 87 (38)	**<0,0001**
MELD-Na	25,91 (±5,96) 27 (10)	18,09 (±6,69) 17 (12)	**<0,0001**
Child-Pugh	10,82 (±2,12) 11 (4)	8,65 (±2,16) 8 (3)	**<0,0001**
Hastane yatış süresi	12,61 (±9,45) 11 (9)	10,56 (±9,06) 8 (9)	0,226

Tablo 6.5. Yatan hastaların ölüm durumuna etki eden faktörlerin çok değişkenli lojistik analizi

Risk faktörü	**30 günlük mortaliteye etkisi olan faktörler**			**90 günlük mortaliteye etkisi olan faktörler**		
	p değeri	**Exp (B)**	**%95 CI**	**p değeri**	**Exp (B)**	**%95 CI**
Yaş	0,343	1,051	0,949-1,164	0,506	1,021	0,96-1,085
Cinsiyet	0,045	7,839	1,050-58,539	0,666	1,303	0,392-4,334
MELD-Na (>25)	0,001	21,199	3,327-135,064	0,002	5,986	1,916-18,696

7. TARTIŞMA

Tek merkezli yapılan bu tez çalışmasında, siroz tanısı takip edilen ve hastaneye yatırılan hastalarda erken (30 gün) ve geç dönem (90 gün) mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. Hastaneye yatırılan sirotik hastalarda erken ve geç dönem mortalite sırasıyla %15 ve %31 saptandı. Bu oran poliklinikte takip edilen siroz hastalarına göre anlamlı derecede yüksekti (%15 ile %1, p = <0,001 ve %31 ile %4, p = <0,001). İleri evre karaciğer hastalığı ve renal fonksiyon bozukluğu geç dönem mortaliteye etki eden önemli faktörlerdir (p<0,001). Siroz tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (4,7,11,50). Siroz etyolojisi ülkelere ve aynı ülkede bölgelere göre farklılık gösterir. İdilman ve arkadaşlarının tek merkezde siroz etiyolojisinin dağılımını inceleyen çalışmasında (17), HBV, HCV enfeksiyonlarının ve NAFLD'ın siroz etiyolojisinin en sık nedeni olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar NAFLD etiyolojisinin batı ülkelerinde olduğu gibi siroz etyolojisinde artış eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir (17). Bajaj ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli CLEARED (Kronik Karaciğer Hastalığı Evrimi, Olaylar ve Dekompansasyon Kayıtları) çalışmasında (51) en sık görülen siroz etiyolojilerinin alkol (%46), NAFLD (%23), HBV (%13) ve HCV (%11) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmamızda, ilginç olarak siroz etiyolojisinde en sık olarak NAFLD'ın olduğu (%39), bunu HBV'nin (%23) takip ettiği saptanmıştır. Ülkemizde son 3 dekattan fazla süredir başarılı bir şekilde yürütülen HBV aşılama programı sayesinde HBV enfeksiyonu insidansı özellikle çocuklarda belirgin şekilde azalmıştır. Obezite, diyabet ve metabolik sendromların prevalansının dünyada giderek artması sonucu NAFLD hastalığı ile ilişkili siroz riski de artmaktadır (52). Setiawan ve arkadaşlarının ABD'de yapmış olduğu farklı etnik kökenden insanların dahil edildiği bir kohort çalışmasında (53), NAFLD'ın siroz ve kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni olduğu ve etnik kökenin ABD'de siroz prevalansını ve etiyolojisini etkilediği bildirilmiştir (53).

Baveno IV konsensüs raporunda (54), farklı klinik özelliklere göre farklı prognoza sahip klinik olarak 4 siroz evresi tanımlanmıştır (6). Çalışmamızda kompanse siroz evresi hastalar, tüm hastaların %33'ü iken, hospitalize edilen hastalarda bu oran %5'e düşmektedir. Baveno IV raporuna göre çalışmamızda evre 3 hastalar tüm hastaların %39'unu oluştururken, hospitalize edilen hastalarda bu oran %57, evre 4 hastaların tüm hastalar içinde oranı %19 iken hospitalize edilen hastalarda bu oran %25 olarak bulunmuştur. Hospitalize edilen hastalarının geç dönem mortaliteleri klinik evrelere göre incelendiğinde, mortalitenin evre 3 ve 4 hastalarda (sırasıyla %37, %37) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara

bağlı olarak, sirotik hastalarda, hastalık klinik evresinin artması ile mortalite arasında önemli bir ilişki olduğu görülmektedir.

Siroz etiyolojisine yönelik ölüm oranlarının her ülkede farklılık göstermesi ve dekompanze siroz hastalığının tedavisinin yüksek maliyetlere ulaşmasının farkındalığının artması sonucunda siroza neden olan faktörlerin tedavisinin önemi anlaşılmış ve hastalığın dekompanzasyonunu önlemeye yönelik tedbirler alınmaya başlanmıştır. Hastaneye yatış sonrası dönemde mutlak ölüm riski hakkında bilgi, birkaç nedenden dolayı önemlidir. Hastaları ve sağlık bakım profesyonellerini, hasta hastaneden ayrıldıktan sonra, gerçek ölüm riski hakkında bilgilendirmeye yardımcı olabilir. Bu veriler aynı zamanda hastanelere, sirozlu hastalarda oluşabilecek olumsuz sonuçları azaltmak için tasarlanan müdahaleleri daha verimli bir şekilde kullanma konusunda rehberlik edebilir. Bununla birlikte, sirozlu hastalar için özel olarak taburculuk sonrası bakımı hedefleyen kanıta dayalı bakım modelleri yoktur ve sirozlu hastaların çoğu mevcut taburculuk sonrası müdahalelerden fayda görmemektedir. Siroz hastalarının hastaneye yeniden başvurularını değerlendirmek için siroz tanısı ile hospitalize edilmiş 58.954 hasta ile yapılan çalışmada (55), hastaların %25'inin 90 gün içinde siroz ilişkili komplikasyonlar nedeniyle yeniden hospitalize oldukları bildirilmiştir (55). Bu komplikasyonların %56'sının assit, %47'sinin HE ve %9'unun özofagus varis kanaması olduğu saptanmıştır. Erkek cinsiyet, yaş (<60), 3 ve daha fazla komorbidite ve medikal tedaviyi kabul etmemenin yeniden hospitalizasyon için bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır (55). Tapper ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sirotik hastalarda 30 gün içinde hastaneye yeniden yatış %13, 90 gün içerisinde ise %21 olarak bildirilmiştir (56). Başka bir kohort çalışmasında (57), yüksek MELD skoru, assit, depresyon semptomlarının varlığı, uyku ilaçları kullanımının hospitalizasyon, hastanede yatış süreleri ve tekrar başvurular ile ilişkili faktörler olduğu bildirilmiştir (57). Çok merkezli CLEARED çalışmasında (51), hastaların sıklıkla karaciğer ilişkili komplikasyonlar ile (gastrointestinal kanama [%30], HE [%34], AKI [%33] ve assit [%24]) nedeniyle hospitalize oldukları bildirilmiştir (51). Taburcu olan hastalarda 30 günlük takipte, düşük/düşük-orta gelirli ülkede olmak ($p<0,0001$), yüksek MELD-Na ($p=0,0005$) ve son 6 ay içinde hastaneye yatış ($p=0,006$) yeniden hospitalizasyonu öngören bağımsız parametreler olarak bildirilmiştir (51). Çalışmamızda hospitalize edilen hastaların hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde literatürdeki çalışmalar (51,55,57) ile benzer olarak sıklıkla karaciğer ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hastane yatışlarının olduğu saptanmıştır. Tüm hastaların sadece %11''inin karaciğer dışı nedenlerle hastaneye yatışı yapıldığı görülmüştür. Ayrıca, son 6 ay içinde hastaneye yatışı ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan sirotik

hastaların daha sık hastaneye yatırıldığı gözlenmiştir (p<0,0001). İleri evre karaciğer hastalığının, hastaneye yeniden başvuruların ve geçirilmiş enfeksiyonların hospitalizasyon için önemli faktörler olduğu saptanmıştır. CLEARED çalışmasında (51), yaş (p<0.0001), taburculuk sırasındaki MELD-Na (p<0.0001) ve hasta yatışı sırasındaki çoklu organ yetmezlikleri (p<0.01) sirotik hastalarda, hastaneden taburculuk sonrası 30 günlük mortalitenin en önemli bağımsız öngörücüleri olduğu bildirilmiştir (51). Bu tez çalışmasında, yatan hastaların %95'i dekompanse siroz idi. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde MELD-Na skorunun >25 olması sirotik hastalarda hastaneden taburculuk sonrası 90 günlük mortalitenin bağımsız belirteci olduğu saptanmıştır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tek merkezde yapılan bu tez çalışmamızda, siroz etiyolojisinin en sık sebebi NAFLD, HBV ve alkol kullanımı olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yürütülen başarılı HBV aşılama programı ve HBV enfeksiyonu hakkında farkındalığın artmasına yönelik Viral Hepatit Önleme ve Kontrol programının sahada uygulanmaya başlaması sonucunda siroz etyolojisinde HBV enfeksiyonu sıklığı giderek azalmaktadır. Buna karşılık çağımızın sorunu olan beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, sedanter yaşam ile yakın ilişkili olan obezite, diyabet ve metabolik sendromun prevalansının giderek artması sonucu NAFLD hastalığı sıklığı artmaktadır.

Bu çalışmada, dekompanse olan ileri evre siroz hastaların daha sık hastane yatışı olduğu bulunmuştur. Hastaneye yatan hastalarda Child Pugh ($p<0,0001$) ve MELD-Na skorlamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$). Laktüloz ($p<0,0001$), rifaksimin ($p<0,0001$), PPI ($p<0,0001$), diüretik ($p<0,0001$) kullanımının hastaneye yatan hastalarda daha fazla olduğu gözlendi. Son 6 ay içinde hastaneye yatışı ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan sirotik hastalar daha sık hastaneye yatmıştır ($p<0,0001$). Hastaneye yatışların büyük kısmının (%89,3) karaciğer hastalığı ve komplikasyonları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada, erken ve geç dönem mortalite hastaneye yatan sirotik hastalarda poliklinikte izlenen hastalara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Yatan hastalarda 30 günlük ve 90 günlük mortaliteye etki eden faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, erkek cinsiyet ($p<0,005$, HR:7,839, %95CI:1,050-58,539) ile MELD-Na skorlamasının >25 olması ($p<0,01$, HR:21,199, %95CI:3,327-135,064**)** 30 günlük mortaliteyi, MELD-Na skorlamasının >25 olması ($p<0,01$, HR:5,986, %95 CI:1,916-18,696) 90 günlük mortaliteyi bağımsız olarak arttırdığı saptandı.

9. KAYNAKLAR

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. Lancet [Internet]. 2008 [cited 2022 May 16];371(9615):838. Available from: /pmc/articles/PMC2271178/
2. Cirrhosis and Its Complications | Harrison's Principles of Internal Medicine 21e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095&sectionid=264532912
3. Schmidt ML, Barritt AS, Orman ES, Hayashi PH. Decreasing Mortality Among Patients Hospitalized With Cirrhosis in the United States From 2002 Through 2010. Gastroenterology. 2015 May 1;148(5):967-977.e2.
4. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. 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. The Lancet Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 May 16];5(3):245–66. Available from: http://www.thelancet.com/article/S2468125319303498/fulltext
5. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. Hepatology [Internet]. 2010 May [cited 2022 Aug 8];51(5):1675–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186844/
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. Journal of Hepatology [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2022 Mar 30];44(1):217–31. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827805006847/fulltext
7. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. The Lancet. 2014 May 17;383(9930):1749–61.
8. Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (ΔMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child–Turcotte–Pugh score. Journal of Hepatology. 2005 Jun 1;42(6):826–32.

9. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. Liver Transplantation [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2022 Jul 29];11(3):336–43. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.20329

10. EBSCOhost | 16018075 | Survival and Prognostic Factors of Cirrhotic Patients with Ascites: A Study of 134 Outpatients. [Internet]. [cited 2022 Jul 29]. Available from: https://eds.s.ebscohost.com/abstract?site=eds&scope=site&jrnl=00029270&AN=16018075&h=SEkDSl7KRS4JZ9%2ba5kOWpHPjNRjhLvlQquAgrr0NnOHz2RSrqAXxJlczm8oDPd2gAO4%2fWuoysIO%2brAGwPrK39A%3d%3d&crl=c&resultLocal=ErrCrlNoResults&resultNs=Ehost&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d00029270%26AN%3d16018075

11. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22.

12. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P, Mishra A, Rafiq N, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. Gut [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 May 17];69(3):564–8. Available from: https://gut.bmj.com/content/69/3/564

13. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 May 17];148(3):547–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25461851/

14. Li H, Chen LY, Zhang NN, Li ST, Zeng B, Pavesi M, et al. Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B. Nature Publishing Group [Internet]. 2016 [cited 2022 May 17]; Available from: www.nature.com/scientificreports

15. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. Gut [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2022 May 17];41(6):845–50. Available from: https://gut.bmj.com/content/41/6/845

16. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Lancet. 1997 Mar 22;349(9055):825–32.

17. Idilman R, Aydogan M, Oruncu MB, Kartal A, Elhan AH, Ellik Z, et al. Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. Dig Dis [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 16];39(4):358–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33142287/

18. Serin A, Sahin T, Arikan BT, Emek E, Bozkurt B, Tokat Y. A Changing Etiologic Scenario in Liver Transplantation: A Single-Center Cohort Study From Turkey. Transplantation Proceedings. 2019 Sep 1;51(7):2416–9.

19. Kaya E, Yılmaz Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. The Turkish Journal of Gastroenterology [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 29];30(10):865. Available from: /pmc/articles/PMC6812945/

20. Yilmaz Y, Yilmaz N, Ates F, Karakaya F, Gokcan H, Kaya E, et al. The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. Hepatology Forum [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 29];2(2):37. Available from: /pmc/articles/PMC9138918/

21. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. Journal of Hepatology. 2015 Nov 1;63(5):1272–84.

22. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology [Internet]. 1988 Sep 1 [cited 2022 May 17];8(5):1151–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.1840080532

23. Cundy TF, Butler J, Pope RM, Saggar-Malik AK, Wheeler MJ, Williams R. Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. Gut [Internet]. 1991 [cited 2022 May 18];32(2):202–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1864542/

24. van Thiel DH, Gavaler JS, Spero JA, Egler KM, Wight C, Sanghvi AT, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. Hepatology [Internet]. 1981 [cited 2022 May 18];1(1):39–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6793494/

25. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology [Internet]. 1988 [cited 2022 May 18];95(3):734–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3135226/

26. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 May 18];7(6):689–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281860/

27. Triger DR, Wright R. HYPERGLOBULINÆMIA IN LIVER DISEASE. The Lancet. 1973 Jun 30;301(7818):1494–6.

28. Chan Kyo Kim, Jae Hoon Lim, Won Jae Lee. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. Journal of Ultrasound in Medicine [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2022 May 18];20(2):99–104. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7863/jum.2001.20.2.99

29. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2008 Sep 1;32(6):58–67.

30. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of Hepatic Fibrosis With Magnetic Resonance Elastography. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007 Oct 1;5(10):1207-1213.e2.

31. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2022 May 18];45(4):846–54. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21496

32. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Feu F, Caballeria J, Groszmann RJ, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. Gastroenterology. 1997 Apr 1;112(4):1284–9.

33. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, de Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 May 20];52(3):833–44. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.23744

34. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection.

http://dx.doi.org/101056/NEJMoa0806104 [Internet]. 2009 Dec 10 [cited 2022 May 20];360(18):1827–38. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0806104

35. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. New England Journal of Medicine [Internet]. 2011 Mar 31 [cited 2022 May 20];364(13):1195–206. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1010494

36. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. The Lancet. 2014 May 17;383(9930):1749–61.

37. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. Gastroenterology. 1981 Apr 1;80(4):800–9.

38. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. Journal of Hepatology [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2022 Jul 30];53(4):762–8. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827810005647/fulltext

39. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, de Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. Journal of Hepatology. 2003 Mar 1;38(3):266–72.

40. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. https://doi.org/101056/NEJMoa044456 [Internet]. 2005 Nov 24 [cited 2022 Jul 30];353(21):2254–61. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa044456

41. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. J Hepatol [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 30];56(4):810–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173162/

42. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. Gastroenterology. 2010 Oct 1;139(4):1246-1256.e5.

43. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. Hepatology [Internet]. 1987 Jan 1

[cited 2022 Jul 30];7(1):122–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.1840070124

44. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2022 Jul 30];32(11–12):1343–50. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2010.04473.x

45. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, García-Pagán JC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. Journal of Hepatology. 2008 Feb 1;48(2):229–36.

46. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina MV, lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. Hepatology [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2022 Aug 2];42(4):793–801. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.20871

47. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. Journal of Hepatology. 2009 May 1;50(5):923–8.

48. 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 Aug 1;133(2):481–8.

49. 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 Feb 1;33(2):464–70.

50. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.

51. Bajaj S. Jasmohan, Kamath S. Patrick, Wong Florence, Hayes Peter, İdilman Ramazan, Torre Aldo, et al. Risk factors for short-term post discharge clinical outcomes in patients hospitalized with decompensated chronic liver disease: interim results from Global

CLEARED study [Internet]. [cited 2022 Jul 4]. Available from: https://easl.eu/wp-content/uploads/2022/06/EASL_2022_Version-4_Latest-version_compressed-1.pdf

52. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. Journal of Hepatology. 2019 Mar 1;70(3):531–44.

53. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, le Marchand L, Noureddin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. Hepatology [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Jun 15];64(6):1969–77. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28677

54. de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. Journal of Hepatology [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2022 Jun 15];43(1):167–76. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827805003041/fulltext

55. Shaheen AA, Nguyen HH, Congly SE, Kaplan GG, Swain MG. Nationwide estimates and risk factors of hospital readmission in patients with cirrhosis in the United States. Liver International [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Jun 21];39(5):878–84. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.14054

56. Tapper EB, Halbert B, Mellinger J. Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients With Cirrhosis: A Multistate Population-based Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Jun 21];14(8):1181-1188.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085758/

57. Rogal SS, Udawatta V, Akpan I, Moghe A, Chidi A, Shetty A, et al. Risk factors for hospitalizations among patients with cirrhosis: A prospective cohort study. PLOS ONE [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Jun 21];12(11):e0187176. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187176