



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖZOFAGEAL VARİS KANAMA PREDİKTÖRLERİ VE
VARİS KANAMALI OLGULARIN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
KANAMA SÜRECİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

DR. MUSTAFA ENES YILMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN – 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖZOFAGEAL VARİS KANAMA PREDİKTÖRLERİ VE
VARİS KANAMALI OLGULARIN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
KANAMA SÜRECİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Mustafa Enes YILMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Talat AYYILDIZ

SAMSUN - 2023

TEŞEKKÜR

Çalışmamızın her aşamasında yakın ilgi gösteren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Talat Ayyıldız'a,

Bütün eksiklerimi karşılık beklemeden hoşgörüyüyle tamamlayan, ayırdıkları zaman ve kıymetli emekleri için Dr. Burçin Şeyda Çorba'ya,

Anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis Çolak'a,

Meslek hayatımda idol olarak benimsediğim değerli hocam Prof. Dr. Melda Dilek ve eğitimime katkı sağlayan tüm öğretim üyelerimize,

Şefkatle, sabırla, karşılıksız sevgi ve anlayışla hiç yorulmadan bana destek veren annem Bedriye Yılmaz'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan en yakın arkadaşım babam Mehmet Sina Yılmaz'a,

Yaşam kaynağım, gözbebeğim, biricik oğlum Ömer Yılmaz'a,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Enes Yılmaz

BEYAN

“Özofageal varis kanama prediktörleri ve varis kanamalı olguların klinikopatolojik özelliklerinin kanama süreci ile olan ilişkisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mustafa Enes YILMAZ

ÖZET

Amaç: Özofagus varislerini kanamadan önce değerlendirmek için dünyada en sık kullanılan yöntem özofagogastroduodenoskopidir. Ancak bu pahalı, ulaşımı zor ve hastaları rahatsız edici bir işlemdir. Kanama riskinin tahmin edilmesinde maliyeti azaltmak için klinik ve laboratuvar parametrelerine dayalı noninvaziv belirteçler kullanılabilir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya siroz tanısı almış, özofageal varisi olan 200 hasta dahil edildi. Varis kanamasına ve propranolol kullanımına göre gruplar oluşturuldu. Hastaların endoskopilerinin yapıldığı tarihlerdeki laboratuvar değerleri not edildi. Varis kanamasına etki edebilecek skorlamaları bulmak amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanıldı.

Bulgular: Tek değişkenli lojistik modelde Fib-4 ve APRI skorlarının varis kanaması olan ile olmayan gruplar arasında anlamlı farklılıkları yoktu ($p>0,05$). Child-P, Meld, Meld-Na ve Lok skorları kanaması olan grupta daha yüksekti ($p<0,01$). Lok skorunun %77 duyarlılık ve %51 özgüllük değeri ile kesim noktası 0,825 bulundu. ROC analizinde eğri altında kalan alan %99 güven aralığında 0,663 (0,587-0,738) saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Siroz mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Özofageal varis kanaması ise en korkulan komplikasyonudur. Profilaktik tedavide ilk tercih edilen medikal ajan beta blokerdir. Sirozun prognozunu değerlendirmek için geliştirilen skorlama sistemleri mevcuttur. Çalışmamızda varis kanamasının en önemli öngörücüsü Lok skoru idi. Lok skoru 1 birim arttığında kanama ihtimali 863,204 kat artmaktaydı. Fib-4 ve APRI skorlarının ise özofageal varis kanamasının yararlı prediktörleri olmadığı ortaya çıktı. Buna karşılık propranolol kullanan grupta Fib-4 ve APRI anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$).

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu, özofageal varis kanaması, noninvaziv belirteçler, propranolol, Lok skoru

ABSTRACT

Objective: Esophagogastroduodenoscopy is the most commonly used method in the world to evaluate esophageal varices before bleeding. However, this is an expensive, difficult-to-access and inconvenient procedure for patients. Noninvasive markers based on clinical and laboratory parameters can be used to reduce cost in estimating bleeding risk.

Patients and Methods: 200 patients diagnosed with cirrhosis and esophageal varices were included in the study. Groups were formed according to varicose bleeding and propranolol use. Laboratory values of the patients on the dates of endoscopies were noted. Univariate and multivariate logistic regression analyzes were used to find scores that could affect variceal bleeding.

Results: Fib-4 and APRI scores in the univariate logistic model did not differ significantly between the groups with and without variceal bleeding ($p>0.05$). Child-P, Meld, Meld-Na and Lok scores were higher in the group with bleeding ($p<0.01$). The cut-off point was 0.825, with a sensitivity of 77% and a specificity of 51% for the Lok score. In ROC analysis, the area under the curve was 0.663 (0.587-0.738) at 99% confidence interval.

Discussion and Conclusion: Cirrhosis is a disease with high mortality. Esophageal variceal bleeding is the most feared complication. The first preferred medical agent in prophylactic treatment is beta-blocker. There are scoring systems developed to evaluate the prognosis of cirrhosis. In our study, the most important predictor of varicose bleeding was Lok score. When the Lok score increased by 1 unit, the probability of bleeding increased 863,204 times. It turned out that Fib-4 and APRI scores were not useful predictors of esophageal variceal bleeding. On the other hand, Fib-4 and APRI were significantly higher in the propranolol group ($p<0.05$).

Keywords: Liver cirrhosis, esophageal variceal bleeding, noninvasive markers, propranolol, Lok score

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.2 Karaciğer Sirozu	2
2.2.1 Etiyolojiler ve sınıflandırma.....	3
2.2.2 Klinik bulgular	3
2.2.2.1 Semptomlar	3
2.2.2.2 Fizik muayene.....	4
2.2.2.3 Laboratuvar bulguları.....	6
2.2.3 Görüntüleme çalışmaları ve tanı.....	6
2.2.4 Prognoz	7
2.2.4.1 Child-Turcotte-Pugh sınıflandırması	7
2.2.4.2 Meld skoru	8
2.2.4.3 Meld-Na skoru	8
2.2.5 Komplikasyonlar	9
2.2.5.1 Portal hipertansiyon	9
2.2.5.2 Asit.....	9
2.2.5.3 Özofageal varisler	9
2.3 Kanamanın Prediktif Faktörleri	10
2.3.1 Varislerin yeri.....	10
2.3.2 Varislerin boyutu.....	11
2.3.3 Varislerin görünümü	11
2.3.4 Klinik özellikleri	11
2.3.5 Varis basıncı.....	12
2.4 Akut Varis Kanaması Olan Hastaya Yaklaşım.....	12
2.4.1 İlk önlemler	12

2.4.2 Farmakolojik tedavi.....	12
2.4.3 Acil endoskopi.....	13
2.5 Tekrarlayan Varis Kanamalarının Önlenmesi	14
2.6 Hepatik Fibrozisin Noninvaziv Değerlendirilmesi	15
2.6.1 Fib-4 skoru	16
2.6.2 APRI skoru	17
2.6.3 Lok skoru	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1 Çalışma Popülasyonu	18
3.2 Klinik Veriler.....	18
3.3 İstatistiksel Çalışma	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34
6. KAYNAKLAR	39
7. EKLER	46
7.1 Etik Kurul Onayı	46
7.2 Orijinallik Raporu.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANOVA	: Analysis of Variance
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APRI	: AST to Platelet Ratio Index
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Area Under the Curve
BK	: Beyaz Küre
Child-P	: Child-Turcotte-Pugh sınıflaması
Fib-4	: Fibrozis-4 Index
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
INR	: International Normalized Ratio
Lok	: Lok Index
Meld	: Model for End-stage Liver Disease
Na	: Sodyum
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
p	: p değeri
r	: Korelasyon katsayısı
PTZ	: Protrombin Zamanı
ROC	: Receiver Operating Characteristic

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Çalışma grubunun kan değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri	21
Tablo 2. Çalışma grubunun skorlamalarına ait tanımlayıcı istatistikler	21
Tablo 3. Hastaların genel özellikleri ve kan değerlerine göre grupların karşılaştırılması	24
Tablo 4. Hastaların skorlamalarına göre grupların karşılaştırılması	25
Tablo 5. İlaç kullanan ile kullanmayan hastaların kan değerlerinin karşılaştırması	26
Tablo 6. İlaç kullanan ile kullanmayan hastaların skorlamalarının karşılaştırması	26
Tablo 7. Varis kanaması olan ile olmayan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması	28
Tablo 8. Kanaması olan ile olmayan hastaların skorlamalarının karşılaştırılması	28
Tablo 9. Varis kanamasının prediktif faktörleri için lojistik regresyon analizi sonuçları	31
Tablo 10. Skorların ROC analizi ile ayırt ediciliğinin belirlenmesi	32
Tablo 11. Skorlamalar arasındaki korelasyon analizi	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları	20
Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların siroz etiyojisi oranları	22
Şekil 3. Varis kanaması varlığına göre belirlenen grupların Child-P düzeyleri	29
Şekil 4. Varis kanaması varlığına göre belirlenen grupların Meld düzeyleri	29
Şekil 5. Varis kanaması varlığına göre belirlenen grupların Meld-Na düzeyleri	30
Şekil 6. Varis kanaması varlığına göre belirlenen grupların Lok düzeyleri	30
Şekil 7. Özofageal varis kanamasında skorların ROC eğrisi	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Portal hipertansif varisi olmayan hastalarda yılda %5 oranında varis gelişir. Özofagus varis kanaması karaciğer sirozunda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Akut kanama ile acil servise başvuran hastaların yaklaşık %20'si yaşamını yitirmektedir. Non-selektif beta blokerler, özellikle varis kanamasının primer ve sekonder profilaksisinde, sirozun tıbbi tedavisinin köşe taşıdır. Kanamanın önlenmesinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, tedavi edilmeyen hastalarda yeniden kanama oranı yüksektir.

Karaciğer fibrozu ile portal hipertansiyon arasında yakın bir ilişki olduğu düşünüldüğünde, ileri karaciğer yetmezliği evresindeki hastalarda özofageal varis gelişme riski daha yüksektir. Sirotik hastalarda karaciğer fibrozis belirteçlerini geliştirmek için daha ucuz, ulaşılması kolay, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek noninvaziv belirteçlere ihtiyaç vardır. Özofagus varislerini kanama gelişmeden önce tahmin edebilen ideal bir yöntem bulunabilirse daha erken tedavi başlanarak mortalitesi yüksek bir problemin önü kesilebilir. Çalışmamız bu konuda özgün bir çözüm aramaktadır.

Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde, 2010-2022 yılları arasında endoskopi yapılmış, özofageal varisi olan, etiyolojileri birbirinden farklı sirozlu hastalar, retrospektif olarak birbirleriyle karşılaştırılarak, daha önce fibrozisin derecesi, sirozun tanısı ve prognozu hakkında yol gösteren Child-P, Meld, Meld-Na, APRI, Fib-4, Lok skorlarının özofagus varis kanamalarını değerlendirmede yeterli olup olmadıklarını ve varsa birbirlerine olan üstünlüklerini görmek hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi

Karaciğer, karnın sağ üst kadranında yer alan kama şeklinde bir organdır. Tipik olarak beşinci interkostal aralıktan orta klaviküler hatta sağ kostal kenara kadar uzanır. Ultrason ile, orta klaviküler çizgide normal bir karaciğer açıklığı genellikle <16 cm'dir. Normal karaciğer erkeklerde 1.4 ila 1.5 kg ve kadınlarda 1.2 ila 1.4 kg ağırlığındadır (1, 2).

Geleneksel olarak, karaciğer sağ ve sol loblara ayrılır. Normal karaciğerde sağ lob sol lobdan daha büyüktür ve sağ hipokondriumda yer alır. Daha küçük olan sol lob daha düzdür ve epigastrium ile sol hipokondriumda yer alır.

Karaciğer, her biri portal ven, hepatik arter, hepatik ven ve safra kanallarının dallarını içeren vasküler kaynağa dayalı olarak sekiz segmente ayrılır. Karaciğerin segmental anatomisi, çeşitli anatomik hepatik rezeksiyon tiplerinin temelidir (3).

Hepatositler, aşağıdakiler dahil çeşitli metabolik fonksiyonları yerine getirir:

- Metabolik atık ürünleri, hormonları, ilaçları ve toksinleri uzaklaştırmak
- Sindirime yardımcı olmak için safra üretimi
- Sindirim sisteminden emilen besin maddelerinin işlenmesi
- Glikojen, bazı vitaminler ve minerallerin depolanması
- Normal kan şekerini korumak
- Plazma proteinlerini, albümini ve pıhtılaşma faktörlerini sentezlemek
- Bağışıklık faktörlerinin üretilmesi ve bakterilerin uzaklaştırılması
- Yaşlanmış kırmızı kan hücrelerinin dolaşımdan uzaklaştırılması
- Bilirubin salgılanması

2.2 Karaciğer Sirozu

Normal karaciğer kıvamı yumuşak ve pürüzsüz bir kontur olarak tanımlanırken, sert ve/veya nodüler bir karaciğer altta yatan hastalığı düşündürür. Siroz kısaca hepatik fibrozun ileri bir safhası olarak tanımlanabilir.

2.2.1 Etiyolojiler ve sınıflandırma

Kronik hepatik inflamasyon veya kolestazla sonuçlanan pek çok siroz sebebi vardır. ABD'de sirozun en sık sebepleri; 2004 ile 2013 yılları arasında karaciğer transplantasyonu için bekleyen hastaların yüzde 80'ini oluşturan alkolik siroz, kronik viral hepatit C ve non-alkolik steatohepatittir (4).

Sirozun etiyolojik faktörleri arasında viral hepatitler, alkolik siroz, hemokromatoz, NASH, sağ taraflı kalp yetmezliği, primer biliyer kolanjit, Wilson hastalığı, enfeksiyonlar (örn. sifiliz, ekinokokkoz, bruselloz), gluten enteropatisi, ilaçlar (örn. izoniazid, metotreksat), otoimmün hepatit, alfa-1 antitripsin eksikliği, sekonder biliyer siroz, veno-okluzif hastalık, idiyopatik yetişkin duktopenisi, granümatöz karaciğer hastalığı, primer sklerozan kolanjit, polikistik karaciğer hastalığı, idiyopatik portal fibroz ve kalıtsal hemorajik telenjektaziler yer alır (5).

2.2.2 Klinik bulgular

2.2.2.1 Semptomlar

Hastalara ateş, yorgunluk, kaşıntı, kilo kaybı, alt ekstremitte ödemi, ishal, kolay morarma, artan karın çevresi, muhtemel ensefalopatiyi gösteren uyku bozuklukları ve konfüzyon hakkında soru sorulmalıdır.

Sirozu kompanse olan bireyler asemptomatik olabilirler veya anoreksiya, halsizlik, kilo kaybı ve yorgunluk gibi nonspesifik semptomlarla başvurabilirler. Dekompense sirozu olan bireyler kaşıntı, ikter, üst gastrointestinal kanama bulguları (melena, hematemez, hematokezya), abdominal distansiyon (asit) veya konfüzyon (hepatik ensefalopati) ile karşımıza çıkabilir.

Bazı hastalar şiddetli kas krampları yaşayabilir (6). Dolaşımdaki etkili plazma hacmindeki azalmayla ilişkili olabilseler de, nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

Hastalarda birden fazla faktöre bağlı diyare gelişebilir (örneğin; safra tuzu eksikliği, ince barsakta aşırı bakteri üremesi, ince barsak motilitesindeki değişiklikler ve barsak geçirgenliğindeki değişiklikler) (7).

Karaciğer sirozlu erkeklerde hipogonadizm görülebilir. Cinsel istekte azalma, iktidarsızlık, testiste atrofi ve infertilite ile kendini gösterir. Çoğunlukla alkolle ilişkili karaciğer hastalığında veya hemokromatozlu hastalarda görülür. Birden fazla

mekanizma etkilidir. Artan serum FSH ve LH konsantrasyonlarına bağılı birincil gonadal hasar, demir ve alkolün toksik etkileri, hipotalamus ve hipofiz fonksiyonlarının baskılanması örnek olarak verilebilir.

Kadınlarda, adet düzensizliği veya amenore olarak karşımıza çıkan kronik anovülasyon sıktır (8). Bu durum, normal kontrollerle karşılaştırıldığında sirozlu bireylerde prolaktin, estradiol, testosteron ve lüteinizan hormon seviyelerindeki farklılıklara bağılı olabilir.

Bunların dışında sirozlu hastalar karaciğerin birçok farklı vücut fonksiyonunun homeostazında sahip olduğı önemli rolünü yansıtan çeşitli belirti ve semptomlarla da başvurabilirler. Örneğin; otoimmün hepatitli hastalarda ekstrahepatik bulgular (tiroidit, hemolitik anemi vb.), hemokromatozlu hastalarda diabetes mellitus ve artropati, hepatit C'de kriyoglobulinemi gibi sirozun altta yatan nedenine ilişkin özelliklere sahip olabilirler.

2.2.2.2 Fizik muayene

Siroz ilerledikçe, hastaların ortalama arter basıncında genellikle bir düşüş olur (9). Daha önce hipertansif olan hastalar normotansif veya hipotansif hale gelebilir. Ortalama arter basıncındaki azalma, hepatorenal sendromun gelişimine katkıda bulunur ve sağkalımın önemli bir göstergesidir.

Sirozlu hastalarda sıklıkla sarılık ve spider anjiyom gelişir. Genelde serum bilirubin seviyesi 3 mg/dL'den küçükse saptanamaz. Hiperbilirubinemi idrar rengini koyulaştırır (kola görünümlü idrar). Aşırı karoten tüketen insanların cildinde de sarı renk değişikliği izlenebilir. Karotenemide skleralarda sarı renk değişikliği olmaz.

Spider anjiyomlar, birçok küçük damarla çevrili merkezi bir arteriyolden oluşan vasküler lezyonlardır. En sık gövde, yüz ve üst uzuvlarda bulunurlar. Lezyonun gövdesi (merkezi arteriyol), bir lam ile sıkıştırıldığında nabızı attığı görülebilir. Genellikle tüm lezyonu veya sadece merkezi kısmını çevreleyen eritem vardır.

Edinilmiş spider anjiyomlar, gebelikte veya ciddi beslenme bozukluğu olan hastalarda da görülebileceğinden siroz için spesifik değildir. Ayrıca sağlıklı insanlarda da görülebilirler. Ancak bu kişilerde genellikle lezyonlar küçük ve sayısı azdır. Spider anjiyomlarının sayısı ve boyutu, sirozun ciddiyetiyle ilişkilidir. Spider

anjyomu sayısı çok ve boyutu büyük olan hastalar özofagus varis kanaması açısından yüksek riskli kabul edilebilir.

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı olanlarda parotis bezinde büyüme görülebilir. Muhtemelen sirozdan değil alkolden kaynaklanır. Parotis bezindeki büyüme fibrozis, yağ infiltrasyonu ve ödeme sekonderdir. Bez hiperfonksiyonel değildir.

Sirozlu hastaların nefesinde tatlı, keskin bir koku olması fetor hepaticus olarak adlandırılır. Buna artan dimetil sülfid konsantrasyonları neden olur. Altta yatan ciddi portal-sistemik şanti düşündürür.

Adrenallerden androstenedion üretimi, androstenedionun estrona aromatisasyonu ve estronun estradiole dönüşümüne bağlı jinekomasti görülebilir. Genellikle meme ucunun altında ele gelen kitle ile teşhis edilir. Jinekomasti, siroz dışında çeşitli durumlarda da görülebilmektedir (örn. kronik böbrek hastalığı, ilaç kullanımı). Erkekler ayrıca göğüs veya koltuk altı kıllarının kaybı ve feminizasyonu yansıtan başka özellikler de geliştirebilir.

Asit, peritoneal boşlukta sıvı birikmesidir. Asitli hastalardaki fizik muayene bulguları arasında sıvının dalgalanması, abdominal distansiyon ve perküsyonla açıklığı yukarı bakan matite alınması sayılabilir.

Portal hipertansif hastalarda kırmızı pulpa tıkanıklığından kaynaklanan splenomegali görülebilir. Portal venöz sistemden gelen kan, periumbilical venlerden umbilical vene ve en sonunda karın duvarı damarlarında belirginleşmeye neden olabilir. Bu görünüm “caput medusae” olarak adlandırılır.

Cruveilhier-Baumgarten üfürümü, portal hipertansiyonu olan hastalarda oskulte edilebilen bir venöz uğultudur. Portal sistem ile umbilical venin kalıntısı arasındaki kollateral bağlantılardan kaynaklanır. Stetoskop epigastrium üzerine yerleştirildiğinde en iyi şekilde duyulur. Valsalva gibi intraabdominal basıncı artıran manevralarla artar ve umblikus üzerindeki cilde basınç uygulanarak azalır.

Extremite muayenesinde Dupuytren kontraktürü, tırnaklarda değişiklik, parmaklarda çomaklaşma, palmar eritem ve hipertrofik osteoartropati saptanabilir. Asterixis (flepping tremor) görülmesi hepatik ensefalopatiye işaret eder.

2.2.2.3 Laboratuvar bulguları

Karaciğer hastalığından şüphelenilen birisinde yapılacak başlangıç değerlendirmesi hepatik nekroz ve inflamasyonu gösteren (serum aminotransferazları), kolestatik biliyer disfonksiyon (alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz), ekskresyon fonksiyonu (bilirubin) ve sentez fonksiyonu (koagülasyon faktörleri, albümin) kapsayan bir test grubundan oluşur. Viral hepatitlerin neden olduğu hepatosellüler disfonksiyonda, aminotransferazlar artmıştır. Alkolik karaciğer hastalığında aspartat aminotransferaz artışı alanin aminotransferaz artışından daha fazladır. Biliyer obstrüksiyon, primer biliyer kolanjit veya kolestatik tipte ilaç reaksiyonları gibi kolestatik karaciğer hastalıklarında bilirubin ve genellikle alkalen fosfataz seviyeleri yükselmiştir. Sirozdaki sentez fonksiyonundaki azalma günler haftalar içerisinde gelişir. Uzayan protrombin zamanı karaciğerin sentez fonksiyonu için daha spesifik bir göstergedir. İleri fibrozis veya sirozun sonucu olarak gelişen portal hipertansiyon hipersplenizme bağlı trombositopeniye neden olur. Bu kan testleri anormalliğin öncelikli modelini ortaya koyar ve bununla birlikte seroloji ve karın görüntülemesi daha ileri tanısal değerlendirme için yardımcı olur (10).

2.2.3 Görüntüleme çalışmaları ve tanı

Abdominal görüntüleme tipik olarak siroz olduğundan şüphelenilen hastalarda elde edilir, ancak radyolojik görüntüleme siroz teşhisinde tek başına yeterli değildir. Fizik muayene ve laboratuvar sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir. Abdominal görüntüleme sirozu akla getirecek ekstrahepatik bulguları (asit, varisler, splenomegali, hepatik ven trombozu, hepatosellüler karsinom, portal ven trombozu vb.) ortaya çıkarabilir.

Bazen radyolojik bulgular siroz etyolojisi hakkında fikir verebilir. Örneğin, kesitsel görüntülemelerde saptanan kaudat lob hipertrofisi Budd-Chiari sendromunu düşündürebilir. T2 sekans abdomen MR'da hemakromatoziste sinyal yoğunluğunda azalma olabilir. Demir birikimini gösterir.

Ultrasonografi sirozun değerlendirilmesi sırasında rutin olarak kullanılır. Noninvazivdir, radyasyona maruz bırakmaz, ulaşımı kolaydır, karaciğerin görünümü ve portal venöz sistemi değerlendirebilir ve diğer görüntüleme yöntemlerinden daha ucuzdur. Yüzey nodüleritesi, atrofik sağ lob, artmış ekojenite

ve kaudat lob hipertrofisi siroz ile uyumludur. Sirozun ileri evresinde karaciğer boyutları küçülür.

Siroz teşhisi için altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak hastaların kliniği, laboratuvar bulguları ve radyoloji görüntüleme ışığında değerlendirildiğinde siroz tanısı kuvvetliyse yapılması elzem değildir. Biyopsinin duyarlılığı %80 ile %100 arasında değişir. Alınma şekline (transjuguler, radyografik klavuzlu, perkütan veya laparoskopik ince iğne yaklaşımı), alınan örneklerin sayısına ve boyutuna bağlıdır.

2.2.4 Prognoz

Siroz mortalitesi yüksek kronik bir durumdur. Yetişkin ölümlerinin beşinci önde gelen nedenini oluşturur ve başlıca hastalıklar arasında ekonomik maliyet açısından sekizinci sırada yer alır (11).

Klinik ve laboratuvar bilgilerine dayalı olarak sirozlu hastaların prognozunu tahmin etmeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sirozlu hastaların bakımında yaygın olarak kullanılan modeller, Child-P, Meld (son dönem karaciğer hastalığı modeli) ve Meld-Na skorlamalarıdır (12-14).

2.2.4.1 Child-Turcotte-Pugh sınıflandırması

Sirozu olan hastalarda şantsız ameliyat riskini incelemek için geliştirilmiştir. Beş değişkeni olan Child-Turcotte sınıflandırmasının modifikasyonudur. Değişkenler arasında beslenme durumu, serum albümini, total bilirubin düzeyi, asit ve ensefalopati bulunur. Child-P, beslenme durumunu PTZ ile değiştirir. Skor 5 ile 15 arasında değişir. Skoru 5 veya 6 olan hastalarda Child-P sınıf A siroz (iyi kompanse siroz), 7 ile 9 arasında puan alanlar Child-P sınıf B siroz (önemli fonksiyonel bozulma) ve 10 ile 15 arasında puan alanlar Child-P sınıf C siroza (dekompanse siroz) sahiptir (15).

Abdominal cerrahi geçiren sirozlu 92 hastanın gözden geçirilmesinde, ölüm oranı Child-P sınıf A sirozu olan hastalarda %10, Child-P sınıf B sirozu olan hastalarda %30 ve Child-P sınıf C sirozu olan hastalarda %82 idi (16). Diğer çalışmalar, cerrahi riskin değerlendirilmesi için Child-P sınıflandırmasının faydasını doğrulamıştır (17).

Child-P, ameliyat edilmeyen hastalarda hayatta kalmayla ilişkilidir. Child-P sınıf C sirozu olan hastaların varis kanaması geliştirme olasılığı, Child-P sınıf A sirozu olanlara göre çok daha fazladır (20).

2.2.4.2 Meld skoru

Orijinal model serum bilirubin, kreatinin ve protrombin zamanı için uluslararası normalleştirilmiş oranı (INR) kullanan, karaciğer hastalığının etiyojisini içeren, prospektif olarak geliştirilmiş ve doğrulanmış bir kronik karaciğer hastalığı şiddet skorlama sistemidir. Sirozu olan hastalar Meld skorlamasında yüksek puan alırlarsa, üç aylık mortalite riski artmış demektir (21).

Karaciğer hastalığının etiyojisi daha sonra modelden çıkarıldı çünkü karaciğer hastalığının birden fazla nedeni olan hastaların nasıl kategorize edileceği gibi zorluklar ortaya çıkardı. Meld skorunun karaciğer hastalığının etiyojisini dışlayarak değiştirilmesi, modelin üç aylık sağkalımı tahmin etmedeki doğruluğunu önemli ölçüde etkilemedi (22).

Ayrıca portal hipertansif komplikasyonların (örn. asit, ensefalopati, varis kanaması ve spontan bakteriyel peritonit) Meld skoruna dahil edilmesinin prediktif doğruluğunu önemli ölçüde iyileştirmediği gösterilmiştir (13). Ancak bu, portal hipertansif komplikasyonların azalmış sağkalım ile ilişkili olmadığı anlamına gelmez, bunun yerine bu komplikasyonların Meld skoru tarafından belirlenen ilerlemiş karaciğer hastalığı ile ilişkili olma olasılığının daha yüksek olduğu anlamına gelir.

2.2.4.3 Meld-Na skoru

Hiponatremi sirozlu hastalarda sık görülen bir problemdir ve hiponatreminin şiddeti sirozun ciddiyetinin bir göstergesidir. Hiponatremili bekleme listesindeki karaciğer nakli adayları Meld-Na skorlama sisteminden yararlanabilir.

Serum sodyumu sirozdaki vazodilatör durumu yansıtır ve Meld skorundan bağımsız olarak karaciğer nakli bekleme listesindeki hastaların mortalitesini tahmin eder (23). 125 ve 140 mmol/L arasında serum sodyumundaki her mmol azalma için mortalitede yüzde 5'lik doğrusal bir artış vardır (24). Çok sayıda çalışma, serum sodyum konsantrasyonunun eklenmesinin, karaciğer transplantasyonunu bekleyen düşük

Meld skorlu hiponatremik hastalarda Meld skorunun prediktif doğruluğunu iyileştirdiğini göstermiştir (24-31).

2.2.5 Komplikasyonlar

Siroz komplikasyonlarının çoğu portal hipertansiyonun (portal venöz sistem içinde artan basınç) sonucudur. Bu komplikasyonlar geliştiğinde, hastalar dekompanse siroz olarak kabul edilir. Dekompansasyon için risk faktörleri arasında kanama, enfeksiyon, alkol alımı, ilaçlar, dehidrasyon ve kabızlık yer alır (32).

2.2.5.1 Portal hipertansiyon

Portal hipertansiyon, 5 mmHg'den büyük bir portal basınç farkı (portal ven ile hepatik venler arasındaki basınç farkı) olarak tanımlanır. Yetişkinlerde, 10 mmHg veya daha fazla bir hepatik venöz basınç farkı özofagus varislerinin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (11).

Siroz hastalarında, portal hipertansiyon esas olarak özofagogastrik varisler, hipersplenizm ve asit olarak kendini gösterir (33).

2.2.5.2 Asit

Sirozun en sık görülen komplikasyonudur. Portal hipertansiyonu yoksa ödem veya asit görülmez. Diüretikler ve sodyum kısıtlamasının kombinasyonu ile tedavi edilir, ancak bazı hastalarda tekrarlanan terapötik parasentezler veya transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilmesi gerekir (34).

Spontan bakteriyel peritonit, karın içi ikincil bir kaynağa dair kanıt olmaksızın önceden var olan asit sıvısının bir enfeksiyonudur. Klinik belirtileri arasında karın hassasiyeti, karın ağrısı, ateş ve değişen bilişsel durum bulunur. Tanı, pozitif bir asit sıvısı bakteri kültürü ve/veya yüksek polimorfonükleer lökosit sayısı (≥ 250 hücre/mm³) ile konur. Erken antibiyotik tedavisi olmadan mortalite yüksektir (34).

2.2.5.3 Özofageal varisler

Varisi olmayan hastalarda yılda %5 oranında varis gelişir. Özofagus varis kanaması, hastaların %40'ında kendiliğinden durabilir. Kanamanın tedavisi ve önlenmesinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, altı haftalık ölüm oranı hala

%20'ye kadar çıkabilmekte ve tedavi edilmeyen hastalarda yeniden kanama oranı yaklaşık olarak aynı kalmaktadır (33).

Özofagus varis kanaması, sirozun en korkulan komplikasyonlarından biri olmaya devam etmektedir. Kanama riski, karaciğer hastalığının şiddeti, varislerin boyutu, kırmızı belirtilerin varlığı ve portal basıncı ile artar (35).

Varis kanamalı hastaların genellikle başvuru şikayetleri melena veya hematemezdir. Nadiren hematokezya masif kanamayı gösterebilir. Tedavisinde endoskopik skleroterapi, bant ligasyonu ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant kullanılır (36).

Birincil profilaksi, ilk varis kanaması riski yüksek olan sirozlu hastalar için evrensel olarak önerilir. Portal ven basıncını düşürmeyi amaçlayan farmakolojik tedaviler ve endoskopik yaklaşımlar son birkaç on yıldır kullanılmaktadır. Mevcut kılavuzlar, özofagus varis kanamasının birincil olarak önlenmesi için beta blokerlerin kullanılmasını önermektedir (35). Beta blokerlerin etki mekanizmaları, kalp debisinin azalmasını, portal venöz akışın azalmasını ve intrahepatik miyofibroblastların, aktive edilmiş stellat hücrelerin ve vasküler düz kas hücrelerinin nöradrenalin kaynaklı daralmasının antagonizmasını içerir (11).

2.3 Kanamanın Prediktif Faktörleri

2.3.1 Varislerin yeri

En yaygın yerler distal özofagus, mide ve rektumdur, ancak teorik olarak varisler yemek borusu ve rektum arasındaki gastrointestinal sistemin herhangi bir seviyesinde gelişebilir. Varisler orta özofagusta submukozanın derinliklerinde gelişir, ancak distal özofagusta progresif olarak daha yüzeysel hale gelir. Bu nedenle, gastroözofageal bileşkedeki özofagus varisleri en ince destek dokusu tabakasına sahiptir ve yırtılma ve kanama olasılığı yüksektir (37).

Kanayan gastrik varisi olan hastalarda ortalama transfüzyon gereksinimi özofagus varisi olanlara göre daha yüksektir. Midenin küçük ve büyük kurvaturaları boyunca özofagusla doğrudan devamlılık gösteren varislere sırasıyla tip 1 ve 2 gastroözofageal varisler denir. Fundustaki izole gastrik varisler gastroözofageal varislerden daha az sıklıkta görülür ancak kanama gastroözofageal varislerden veya

midedeki diğer lokuslardaki izole gastrik varislerden çok daha sık meydana gelir (37).

2.3.2 Varislerin boyutu

Yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemi aşağıdakileri içerir:

- F1: Küçük, düz varisler
- F2: Lümenin üçte birinden daha azını kaplayan büyümüş, kıvrımlı varisler
- F3: Lümenin üçte birinden fazlasını kaplayan büyük, bobin şeklindeki varisler

Varis büyüklüğünü tahmin ederken endoskopi sırasında yemek borusunu şişirmek önemlidir. F1 varislere dekompanse olmayan sirozlu hastalarda tedavi gerekmez (38, 39).

2.3.3 Varislerin görünümü

Varislerin endoskopide gözlemlenen çeşitli morfolojik özellikleri, artmış kanama riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu özellikler, yaygın eritem, kırmızı benek işareti, kiraz kırmızısı lekeler ve hematokistik noktalardır (40).

2.3.4 Klinik özellikleri

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi, varis kanamasının önemli bir göstergesidir. Child-Turcotte-Pugh sınıflandırması, serum albümin konsantrasyonu, bilirubin düzeyi, protrombin zamanı, asit ve ensefalopati varlığına dayanan bir karaciğer fonksiyon bozukluğu indeksidir. Bu sınıflandırmada daha yüksek bir puan, daha yüksek bir varis kanaması olasılığı ile ilişkilidir (41).

Önceki bir varis kanaması öyküsü, sonraki bir kanama epizodu olasılığının yüksek olduğunu tahmin eder. Örnek olarak, sirozlu tüm hastaların sadece üçte biri varis kanaması yaşarken, kanayan hastaların yüzde 70'ten fazlası bir indeks kanamadan sonra varis kanaması atakları yaşar (42, 43).

Erken yeniden kanama için risk faktörleri ayrıca >60 yaş, böbrek yetmezliği ve asidi içerir. Yeniden kanama riski, aktif kanamanın kesilmesinden hemen sonra en yüksektir (yüzde 50'si ilk 48 saat içinde ortaya çıkar) ve zamanla azalır (42, 43).

Karaciğer hastalığının altında yatan nedenin tedavisinin portal hipertansiyonun ve ardından gelen varis kanamasının şiddetini azaltabileceğine dair kanıtlar vardır. Bu

en sık olarak alkolden uzak durmaya başlayan hastalarda ve hepatit C tedavisinden sonra kalıcı bir virolojik yanıt elde etmiş olanlarda görülür (42, 43).

2.3.5 Varis basıncı

Basınca duyarlı bir endoskopik gösterge ile doğru ve nispeten invaziv olmayan bir şekilde ölçülebilir, ancak bu rutin olarak yapılmaz. Varis basıncı, varis kanaması için önemli bir belirleyici olabilir. 12 mmHg altında varis kanaması gelişmezken 16 mmHg üzerinde risk çok yüksektir (44).

2.4 Akut Varis Kanaması Olan Hastaya Yaklaşım

2.4.1 İlk önlemler

Akut varis kanamasının yönetimi genellikle multidisipliner yaklaşım gerektirir. İntravenöz erişim sağlandıktan sonra sıvı resüsitasyonuna hemen başlanmalıdır (45). Başlangıçta nazal kanül ile oksijen desteği verilir. Ancak hematemezi devam eden hastalarda, hasta sarhoşsa, ajiteyse veya hava yolunu koruyamıyorsa, aspirasyon riski nedeniyle endotrakeal entübasyon gerekebilir (46). Aktif kanaması ve hipovolemisi olan hastalar kan ürünlerine ihtiyaç duyabilir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan kişilerde hedef hemoglobin düzeyi 7-8 g/dl arasında olacak şekilde transfüzyon yapılmalıdır. Başvurusundaki platelet sayısı 50 binin altında olan beş üniteden fazla eritrosit süspansiyonu alan hastalara, kayıpları telafi etmek için plazma ve trombosit replase edilebilir (47).

2.4.2 Farmakolojik tedavi

Hastanede yatan siroz ve gastrointestinal kanamalı hastalarda profilaktik antibiyotikler mortalite, enfeksiyon (örn. spontan bakteriyel peritonit, idrar yolu enfeksiyonları) ve yeniden kanama riskini azaltır (48). Enfeksiyonların çoğu gram-negatif bakterilere bağlı olduğu için ampirik olarak seftriakson kullanılır (49).

Vazoaktif ilaçlar portal kan akımını azaltır ve akut varis kanamalarının tedavisinde kullanılır. Vazopressin, somatostatin ve bunların analoglarını (terlipressin ve oktreotid) içerirler (50). Mortaliteyi azalttıkları ve hemostazı iyileştirdikleri gösterilmiştir (51). Glukagon gibi damarlarda gevşeme yapan hormonların salgılanmasını somatostatin inhibe eder. Dolaylı olarak splanknik vazokonstriksiyonu ve portal basıncın azalmasını sağlar (52).

Sirozlu hastalarda beslenme yetersizlikleri olabilir ve bu nedenle elektrolit anormalliklerine eğilimlidirler. Özellikle hastanede yatış sırasında, dekstroze infüzyonlarından sonra serum insülin konsantrasyonlarının yükselmesiyle birlikte hipofosfatemi ve hipokalemi gelişebilir. Hastaların elektrolit düzeyleri günlük izlenmelidir. Alkol kullanım bozukluğu olan hastalara tiamin, Wernicke ensefalopatisinin önlenmesi için intravenöz glukoz infüzyonuyla birlikte verilir (53).

Sirozu ve varis kanaması olan hastalarda ayaktan verilen ilaçlara devam edip etmeme kararı, çoklu değişkenler göz önüne alınarak, kar-zarar oranı değerlendirilerek bireyselleştirilir. Örneğin koroner arter hastalığı nedeniyle antiagregan kullanan hastanın tedavisinde kardiyoloji uzmanı ile risk paylaşımı yapılır.

2.4.3 Acil endoskopi

Endoskopik tedavi, aktif varis kanaması için tercih edilen kesin tedavidir. Amaç, başvurudan sonraki 12 saat içinde bir üst endoskopi yapmak olmalıdır (54).

Endoskopik varis ligasyonu genellikle yüksek etkinliği ve düşük komplikasyon oranı nedeniyle tercih edilmektedir. Varislerin etrafına küçük elastik bantlar yerleştirilmesidir (55).

Skleroterapi endoskopun aksesuar kanalından geçirilen bir enjeksiyon iğnesi kullanılarak varislere sodyum morhuat veya etanolamin gibi bir sklerozan solüsyonun enjeksiyonudur. Oldukça etkili bir alternatiftir, ancak varis ligasyonundan daha yüksek komplikasyon riski taşır (56):

- Lokal komplikasyonlar: Ülserasyon, kanama, dismotilite, striktür oluşumu ve portal hipertansif gastropati
- Bölgesel komplikasyonlar: Özofagus perforasyonu ve mediastinit
- Sistemik komplikasyonlar: Ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu, hipoksemi, sepsis ve aspirasyon

Hem özofagus varisleri hem de gastroözofageal varis tip I ve II skleroterapi veya bant ligasyonu ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte, izole gastrik varisler genellikle bu tedavi yöntemlerine uygun değildir (57).

Balon tamponad, kanayan özofagogastrik varisleri olan hastalarda kısa süreli hemostaz sağlamanın etkili bir yoludur, ancak komplikasyonlar ve balonun söndürülmesinden sonra tekrar kanama olması nedeniyle, daha kesin bir tedavi uygulanana kadar hastaların geçici olarak stabilizasyonu için kullanılır (54). Kontrol edilemeyen akut varis kanaması olan hastalarda balon tamponata alternatif olarak özefagusa stent yerleştirilmesi kullanılmıştır (58).

Acil endoskopik tedavi kanamayı kontrol edemez veya hastaların yüzde 10 ila 20'sinde kanama tekrarlar (59). Hemostazın sağlanamadığı hastalar kan kaybı ve aktif kanamaya bağlı diğer komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilmesi veya cerrahi gerekebilir.

2.5 Tekrarlayan Varis Kanamalarının Önlenmesi

Literatür, çalışmalar arasında yeniden varis kanamasını tanımlamak için kullanılan terminolojide farklılıklar içermektedir. Başlangıçta hemostazın sağlanması koşuluyla, ilk kanamadan ≥ 120 saat sonra meydana gelen kanama olarak tanımlanabilir (39, 45).

Kanama riski taşıyan hastaları belirlemek ve bu tür hastalarda kanamayı önlemek ve sağkalımı iyileştirmek için dekompanse sirozu olan tüm hastaları (yani sirozun en az bir komplikasyonu olan hastalar) ve kompanse sirozu olan ancak trombosit sayısı $<150.000/\text{microL}$ olan veya elastografide karaciğer sertliği >20 kPa ölçülen hastaları özofageal varisler için taramak gerekmektedir (60, 61).

Üst endoskopi taramasında yüksek riskli özofagus varisleri olmayan hastalar için, izlem aralıkları hastanın karaciğer hastalığının endoskopik bulguları ve aktivitesine göre belirlenir (61):

- Devam eden karaciğer iltihabı (örn. tedavi edilmemiş viral hepatit, aktif alkol kullanım bozukluğu, metabolik sendrom) ve kırmızı belirti göstermeyen küçük varisleri olan kompanse sirozu olan hastalarda üst endoskopi bir yıl içinde tekrarlanır.
- Kompanse sirozu olan ancak aktif karaciğer iltihabı olmayan ve kırmızı belirtileri olmayan küçük varisleri olan hastalarda üst endoskopi iki yılda bir tekrarlanır.

- Karaciğer iltihabı devam eden ve varisi olmayan sirozlu hastalarda iki yılda bir üst endoskopi tekrarlanır.

- Sirozu olan ancak aktif karaciğer iltihabı ve varisi olmayan hastalarda üç yılda bir üst endoskopi tekrarlanır.

İlk varis kanaması atağından kurtulan hastalar için tercih edilen strateji, endoskopik varis ligasyonu artı bir beta blokerden oluşur. Çünkü bu kombinasyon yeniden kanamayı önlemede etkilidir (62, 63).

Bant ligasyonunun amacı özofagus varislerini yok etmektir. Hastalar hastaneden taburcu olduktan sonra bir ila iki hafta içinde tekrar üst endoskopi yapılır. Varisler görünür olmayana kadar iki ila dört haftada bir tekrarlanır (55).

İlk kanama atağından sonraki 5. Günde karvedilol, propranolol veya nadolol gibi seçici olmayan bir beta bloker ile profilaksi başlanır. İlacın dozu hastanın kalp atış hızına göre ayarlanır. Aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip hastalarda ise bu tedavi uygun görülmemektedir (9):

- Hiponatremi (serum sodyum konsantrasyonu <130 mEq/L)
- Akut böbrek hasarı
- Spontan bakteriyel peritonit
- Şiddetli alkolik hepatit
- Daha önce beta bloker kullanımına bağlı yan etki gelişmesi (örn. bronkokonstriksiyon)
- Sistolik kan basıncı <90 mmHg veya ortalama arter basıncı $\leq$ 82 mmHg

2.6 Hepatik Fibrozisin Noninvaziv Değerlendirilmesi

Fibroz, hasarlı bölgelerin hücre dışı bir matris veya skar ile kapsüllendiği bir yara iyileşme tepkisidir. Karaciğer hastalığının nedenine ve konakçı faktörlere bağlı olarak değişken oranlarda hemen hemen tüm hastalarda gelişir. Buna karşılık fulminan hepatitte kronik yaralanma gelişmedikçe bol miktarda fibrojenik uyarana rağmen skar gelişmez (64-67).

Karaciğer fibrozunun çeşitli invaziv olmayan belirteçleri, mevcut karaciğer fibrozunun derecesini değerlendirmek için yardımcı olabilir. Fib-4, APRI ve Lok

skorları gibi bunlardan bazıları rutin laboratuvar testlerinin sonuçlarından hesaplanabilir.

Bu noninvaziv belirteçlerin potansiyel faydaları, karaciğer biyopsisine kıyasla uygulama kolaylığı ve daha düşük maliyettir. Ayrıca, karaciğer hastalığının ilerleyişini izlemek için zaman içinde tekrarlanabilirler ve klinik sonuçları karaciğer biyopsisinden daha iyi tahmin edebilirler (68).

Fibrozis ilk evrelerinde tersine çevrilebilirken, ilerleyici fibrozis siroza yol açabilir. Fibrozisin geri döndürülemez hale geldiği nokta tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, artan kanıtlar, sirozun erken evrelerinin bile tersine çevrilebileceğini düşündürmektedir (69-74).

Özellikle artmış fibrozisi olanların prognozu, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş hastalara kıyasla daha kötüdür. Sirozun komplikasyonlarının gelişme ihtimali ve mortalitesi daha yüksektir (75).

2.6.1 Fib-4 skoru

Fib-4 skoru, biyokimyasal değerleri (trombosit sayısı, alanin ve aspartat aminotransferaz) ve yaşı birleştirir. Şu şekilde değerlendirilir:

- $< 1,45$ ise siroz olasılığı düşük
- $> 3,25$ ise ilerlemiş fibrozis

Kronik hepatit C hastalarını içeren en az iki çalışmada ilerlemiş fibrozis için iyi bir öngörü doğruluğuna sahipti (76, 77). Başka bir raporda, alkolle ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalarında ilerlemiş fibrozu öngörmeye diğer serolojik belirteçlerden daha iyi performans gösterdiğini bildirmiştir (78).

Fib-4 skoru orijinal olarak, insan immün yetmezlik virüsü ve hepatit C virüsü ile ko-enfekte hastalarda belirgin fibrozis ve sirozu tahmin etmek için geliştirilmiştir. Fib-4 skoru, alkol tüketen hastalarda hepatoselüler karsinom gelişme riski ile de ilişkilendirilmiştir (79).

2.6.2 APRI skoru

Aspartat aminotransferaz yükselmesi (serum düzeyinin laboratuvar için normalin üst sınırına bölünmesi) ve mililitre başına düşen trombosit sayısı ile hesaplanır (80). APRI skoru şu şekilde değerlendirilir:

- $< 0,3$ ise siroz veya anlamlı fibrozis ihtimali düşük
- > 2 ise yüksek olasılıklı siroz

APRI skoru, karaciğer biyopsisi ile doğrulanmıştır ve hepatik fibroz için oldukça iyi bir vekil belirteçtir (81). Rutin yıllık değerlendirmenin bir parçası olarak hesaplanması önerilmiştir (82). Tek başına transaminaz düzeylerinin sonuçları anormalse, ancak hastada hepatosplenomegali veya başka semptomlar yoksa ve APRI skoru normalse, hastayı gözlemlemek ve 6 ila 12 ay sonra taramayı tekrarlamak mantıklıdır. APRI skoru ≥ 0.4 ise veya gama glutamil transferaz sürekli olarak yüksekse, daha ileri değerlendirme gereklidir (83).

2.6.3 Lok skoru

Lok skoru, trombosit sayısı, serum aminotransferaz düzeyleri ve protrombin zamanını içerir. Bir doğrulama çalışmasında, siroz ekartasyonu için $< \%20$ 'lik bir kesme değeri kullanıldığında, testin özgüllüğü $\%92$ 'ydi. Sirozu tanısı için $> \%50$ 'lik bir kesme değeri kullanıldığında, testin duyarlılığı $\%85$ 'ti. Dikkat çekici bir şekilde, Lok skoru yalnızca hepatit C virüsü olan hastalarda doğrulanmıştır (84).

Düşük siroz olasılığı ile ilişkili faktörler şunları içerir:

- Lok $< \%20$
- $160.000/\text{mm}^3$ veya daha yüksek platelet sayısı
- Hepatomegalinin olmaması

Diğer noninvaziv prediktif belirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde fibrozis için iyi bir doğrulama yöntemidir ve karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltır (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.02.2023 tarihli, B.30.2.ODM.0.20.08/92 sayı ve OMÜ KAEEK 2023/52 karar nolu yazısı ile onamı alındı.

3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız için OMÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'ne 01.01.2010 - 08.11.2022 tarihleri arasında başvuran endoskopi yapılmış 4813 hasta tarandı. Bunlardan 18 yaşının üzerinde, özofagus varisi olan, etiyolojileri birbirinden farklı 200 karaciğer sirozlu hasta alındı. Bu hastalar 50'şer kişilik 4 farklı gruba ayrıldı.

Grup 1: Daha önce tedavi almamış varis kanaması ile siroz tanısı alan hastalar

Grup 2: Propranolol kullanmasına rağmen varis kanaması geçiren sirozlu hastalar

Grup 3: Varis için propranolol alan ancak kanama öyküsü olmayan sirozlu hastalar

Grup 4: Varise yönelik tedavi almamış kanama öyküsü olmayan sirozlu hastalar

3.2 Klinik Veriler

Yaşları 18-96 arasında değişen 200 hasta, retrospektif olarak incelendi. Hastaların isim soyisim bilgileri, cinsiyeti, yaşı, siroz etiyolojisi, endoskopi tarihleri, laboratuvar değerleri ve bu sonuçlara göre başvuru zamanlarındaki Child-P, Meld, Meld-Na, Fib-4, APRI, Lok skorları hesaplanarak not alındı. Verilere "Mia Med" hasta yönetim bilgi sistemi üzerinden ulaşıldı. Sistemde kayıtlı anemnezlerinde propranolol dışında beta bloker kullanımı olduğu görülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Biyokimyasal parametrelerden aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, serum sodyum, kreatinin, total protein, albümin, direkt ve indirekt bilirubin değerleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında Olympus AU 5200 otoanalizörü kullanılarak çalışılmıştır. Hematolojik parametrelerden protrombin zamanı ve INR değerleri Amax 200 cihazı ile ölçülmüştür. Beyaz kan hücreleri, hemoglobin ve platelet sayısı Beckman Coulter Gen S (Seri No: 881 108) marka hemogram cihazı ile çalışılmıştır.

3.3 İstatistiksel Çalışma

Çalışmamızda, “Child-P, Meld, Meld-Na, APRI, Fib-4, Lok skorlarına ait 1,2,3 ve 4 grupları” arasında karşılaştırma yapabilmek amacıyla veriler toplanmıştır. Bu amaç için referans çalışma olmadığından pilot çalışma için örneklem toplanmış, Fib-4 skorunun grup ortalama ve standart sapmasına göre etki büyüklüğü (1. grup ortalaması 5.573.56, 2. grup ortalaması 7.466.37, 3. grup ortalaması 7.93.18 ve 4.grup ortalaması 3.431.9) 0.304626 olarak hesaplanmıştır. Örneklem genişliğinin elde edilebilmesi için G-Power analizi yapılmış ve alfa hata %5, beta hata %5 alınmış, yapılacak olan değerlendirme süreci sonucunda değişkenler arasında bir fark olacağı öngörülerek minimum toplam 196 örneklemin yeterli olacağı hesaplanmıştır.

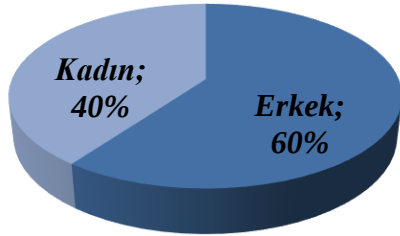
Araştırma verisi IBM SPSS 22 (IBM Statistical Package for Social Sciences) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenip ve değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolardan yararlanılıp “Pearson Ki-Kare Testi” uygulanmıştır. Nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılan değişkenler için ortalama($\pm$)standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ise ortanca (min-maks) şeklinde sunulmuştur. Nümerik değişkenlerin normallik dağılımı “Kolmogorov-Smirnov” veya “Shapiro-Wilk” testleri ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız gruplu nümerik değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler için “Bağımsız Örneklem için T”, normal dağılmayan değişkenler için “Mann-Whitney U” testlerinden yararlanılmıştır. İkidenden çok nümerik grupların karşılaştırılmasında “Kruskall-Wallis H” veya “Tek yönlü ANOVA” testlerinden yararlanılıp anlamlı çıkan grupları saptamak için “Bonferroni Düzeltmesi”, “Tukey” ve “Tamhane” alt grup testlerinden yararlanılmıştır. Varis kanamasına etki eden faktörleri saptamak amacıyla “Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi” uygulanmıştır. Skorların varis kanaması için ayırt ediciliği için “Roc Analizi” yapılarak Roc eğrisi, Auroc değerleri, duyarlılık, özgüllük değerleri ile yorumlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyleri ise $p < 0.05$ kabul edilip, $p < 0.01$ ve $p < 0.001$ olacak şekilde de yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

OMÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde endoskopisi yapılmış 4813 hastanın klinik verileri araştırıldığında toplam 429 hastada özofageal varis kanaması saptanmıştır. Hastaneye yatışlarının ardından 81 hastanın, invaziv olarak müdahale edilmesine rağmen bir hafta içerisinde kanamaya bağlı exitus olduğu görülmüştür. Çalışmaya 200 hasta dahil edilmiştir. Varis kanamasına ve propranolol kullanımına göre gruplar oluşturulmuştur.

Grup 1'de hayatında ilk kez özofageal varis kanaması geçiren ve yatışı sırasında siroz teşhisi konulan hastalar yer almaktadır. Grup 2'de ise medikal tedavi endikasyonu olan propranolol dışında beta bloker verilmemiş ilaçlarını düzenli kullanan hastalar dahil edilmiştir. Bu gruptaki hastaların bir kısmında tekrarlayan kanamalar olduğu görülmüştür. Grup 3 ve 4'deki hastaların özgeçmişlerinde gastrointestinal kanama öyküsü yoktur ve hastalara endoskopik olarak tedavi uygulanmamıştır.

Çalışmaya alınan 200 hastanın yaşları 18-96 yaş aralığında olup yaş ortalaması $58,96 \pm 14,335$ 'tir ve %60'ı (120 hasta) erkek, %40'ı (80 hasta) kadındır. (Şekil 1)



Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları

Kadınların yaşları 18-96 yaş aralığında olup ortalaması $60,14 \pm 15,542$ iken erkeklerin yaşları 21-87 yaş aralığında olup ortalaması $58,17 \pm 13,48$ 'dir. Kadınlarla erkeklerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,133$).

Hastaların kan değerlerinin ve skorlarının tanımlayıcı istatistikleri sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

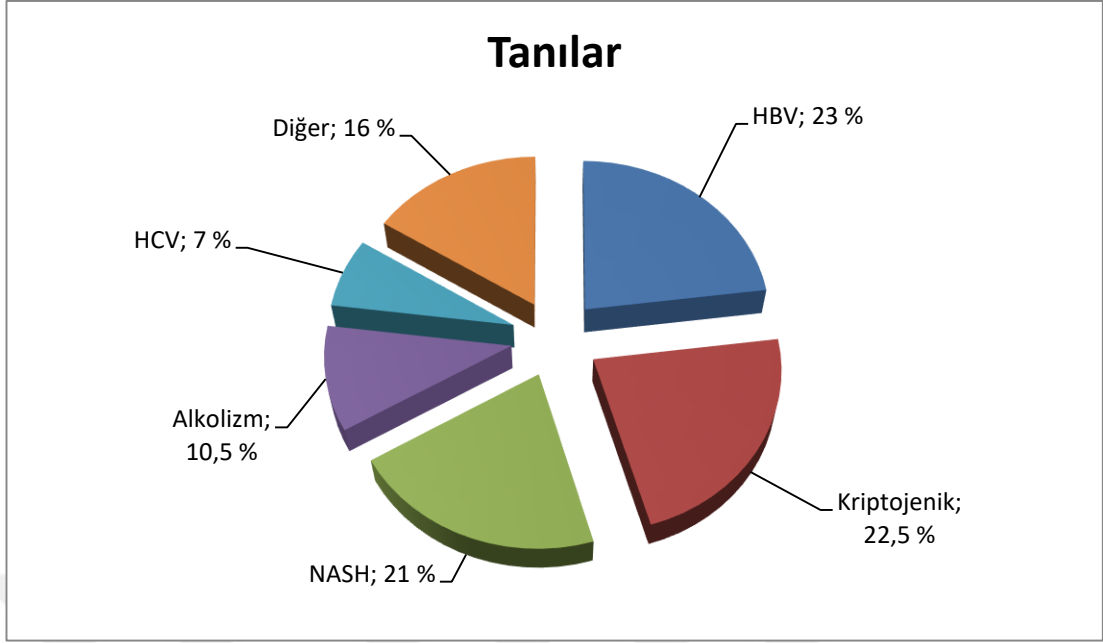
Tablo 1. Çalışma grubunun kan değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler	ortalama $\pm$ standart sapma	ortanca (minimum-maksimum)
BK (/mm ³)	6924,25 $\pm$ 4246,004	5875 (820 – 23860)
Hemoglobin (gr/dL)	10,086 $\pm$ 2,426	10,1 (4,4 – 16,3)
Platelet (/mm ³)	114525 $\pm$ 61616,657	103000 (4000 – 414000)
PTZ (sn)	15,007 $\pm$ 2,8952	14,3 (11 – 33,6)
INR	1,293 $\pm$ 0,259	1,24 (0,93 – 2,86)
AST (U/L)	53,52 $\pm$ 53,17	40 (13 – 576)
ALT (U/L)	32,64 $\pm$ 26,743	25 (4 – 248)
Kreatinin (mg/dL)	0,9055 $\pm$ 0,537	0,76 (0,32 – 4,61)
Total Bilirubin (mg/dL)	1,61 $\pm$ 1,75	1,13 (0,17 – 15,99)
Total Protein (gr/dL)	6,38 $\pm$ 1,02	6,3 (3,4 – 10,2)
Albumin (gr/dL)	3,268 $\pm$ 0,768	3,27 (0 – 4,9)
Sodyum (mEq/L)	138,9 $\pm$ 4,718	139,5 (120 – 149)

Tablo 2. Çalışma grubunun skorlamalarına ait tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	ortalama $\pm$ standart sapma	ortanca (minimum-maksimum)
Child-P	7 $\pm$ 1,688	7 (5 – 13)
Meld	11,45 $\pm$ 3,948	10 (6 – 27)
Meld-Na	12,39 $\pm$ 4,659	11 (6 – 32)
Fib-4	6,707 $\pm$ 15,953	4,64 (0,8 – 225,08)
APRI	1,461 $\pm$ 1,847	1,04 (0,16 – 21,2)
Lok	0,837 $\pm$ 0,163	0,89 (0,11 – 1)

Bütün hastaların siroz tanısı mevcuttur. En sık etiyolojik faktörler kronik hepatit B enfeksiyonu, kriptojenik karaciğer hastalığı ve nonalkolik steatohepatittir. Toplam 46 HBV, 45 kriptojenik, 42 NASH, 21 alkolizm, 14 HCV, 8 otoimmün hepatit, 7 Wilson hastalığı, 6 primer biliyer kolanjit, 5 portal ven trombozu, 3 sekonder biliyer siroz, 2 hemokromatozis, 1 primer sklerozan kolanjit olmak üzere hastaların etiyolojilerine göre oranları Şekil 2’de gösterilmiştir. Gruplar kendi içerisinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde de bu oranların benzer olduğu görülmüştür.



Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların siroz etiyojisi oranları

Grupların, hastaların genel özellikleri ve kan değerlerine göre karşılaştırılması Tablo 3’de verilmiştir. Buna göre;

Grupların yaş dağılımları incelendiğinde gruplara göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0.658$).

Kadınların çoğunluğu (%31,3’ü) propranolol kullanan varisi olan daha önce hiç varis kanaması geçirmemiş hastalardan oluşmakta iken erkeklerde bu hasta grubu en azdır. Ancak cinsiyet ile gruplar arasında herhangi bir istatistiksel ilişki saptanamamıştır ($p=0.418$).

Grup 1’in yani varis kanamasının ardından yatışında siroz tanısı alan hastaların BK düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksektir ve bu yükseklikten kaynaklanan farklılık %99 güvenle istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Grup 2, 3 ve 4’ün BK düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Hastaların hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında 4 grup arasında en az bir grubun istatistiksel olarak %99 güvenle diğerlerinden farklı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Alt grup testlerine göre Grup 1 ve 2’nin hemoglobin düzeylerinin ortalaması arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,723$). Grup 3 ve 4’ün hemoglobin düzeylerinin arasında da anlamlı bir farklılık saptanamamış olup ($p=0,343$) Grup 1 ve 2’ye göre daha yüksektir ($p<0,001$).

Grup 2'nin platelet değerleri diğer gruplara göre daha düşük olsa da grupların platelet değerleri arasında herhangi bir istatistiksel farklılık saptanamamıştır ($p=0,357$).

PTZ ve INR değerleri Grup 1 ve 2'de benzerdir ($p=0,999$). Aynı şekilde Grup 3 ve 4'n de PTZ ve INR değerleri benzerdir ($p=0,999$) ve Grup 1 ve 2'ye göre daha düşük olup bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Grup 1'in AST değerleri diğer gruplara göre daha yüksektir. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,961$).

Grup 3 ve 4'n ALT değerleri diğer gruplara göre daha yüksektir. Fakat gruplar arasında önemli bir fark saptanamamıştır ($p=0,557$).

Grupların kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,575$).

Grup 1'in total bilirubin değerleri diğer gruplara göre daha düşük olsa da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,329$).

Total protein değerleri Grup 1 ve 2'de benzerdir ($p=0,959$). Aynı şekilde Grup 3 ve 4'n de total protein değerleri benzerdir ($p=0,668$) ve Grup 1 ve 2'ye göre daha yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$).

Albumin değerleri Grup 1 ve 2'de benzerdir ($p=0,998$). Aynı şekilde Grup 3 ve 4'n de albumin değerleri benzerdir ($p=0,932$) ve Grup 1 ve 2'ye göre daha yüksek olup bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Grupların sodyum düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,09$).

Tablo 3. Hastaların genel özellikleri ve kan değerlerine göre grupların karşılaştırılması

Değişkenler		GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p Değeri
Yaş (Yıl)		60,5(28-96)	60,5(21-86)	61 (27-80)	58,5(18-87)	0,658 ^a
Cinsiyet	Kadın	19 (23,8)	18 (22,5)	25 (31,3)	18 (22,5)	0,418 ^b
	Erkek	31 (25,8)	32 (26,7)	25 (20,8)	32 (26,7)	
BK (/mm ³)		7545(1400-23860)	5940(1280-17250)	5540(820-10670)	5115(1800-23700)	<0,001 ^{***}
Hemoglobin (gr/dL)		9,12 $\pm$ 1,92	8,67 $\pm$ 1,87	10,93 $\pm$ 2,54	11,63 $\pm$ 2,02	<0,001 ^{***}
Platelet (10 ³ /mm ³)		109,5(44-414)	90(4-279)	104(32-213)	106(56-285)	0,357 ^a
PTZ (sn)		15,1(13,7-30,4)	14,55(11,4-33,6)	13,65(11-24,8)	13,9(11,1-19,9)	<0,001 ^{***}
INR		1,335(1,17-2,86)	1,26(0,98-2,82)	1,16(0,93-2,09)	1,185(0,94-1,71)	<0,001 ^{***}
AST (U/L)		43 (15-506)	38 (13-357)	40,5 (13-166)	39 (15-248)	0,961 ^a
ALT (U/L)		24,5 (4-248)	23 (6-92)	27 (8-148)	27,5 (8-109)	0,557 ^a
Kreatinin (mg/dL)		0,715(0,4-2,66)	0,795(0,39-4,61)	0,8(0,4-1,82)	0,705(0,32-4,14)	0,575 ^a
Total Bilirubin (mg/dL)		0,92(0,39-4,59)	1,215(0,38-6,73)	1,135(0,17-9,4)	1,19(0,35-15,99)	0,329 ^a
Total Protein (gr/dL)		5,75(4,6-10,2)	5,8(3,4-9,2)	7,1(5,3-8,4)	6,65(5-8,7)	<0,001 ^{***}
Albumin (gr/dL)		3,025(1,92-4,5)	3,045(0-4,43)	3,725(1,65-4,75)	3,6(1,99-4,9)	<0,001 ^{***}
Sodyum (mEq/L)		139(120-148)	138 (126-146)	140(129-148)	140(127-149)	0,09 ^a

Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı (satır içindeki %'lik)

Normal dağılım nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılmayan nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

a: Kruskal-Wallis H Testi; b: Pearson Ki-Kare Testi; c: Tek Yönlü ANOVA Testi; ***: p<0,001

Hastaların skorlarının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 4'de verilmiştir. Buna göre;

Çalışmaya alınan hastaların Child-P skorlarının medyan değeri 7 $\pm$ 1,688 olup Child-P sınıflamasına göre, 90 hastanın (%45) evre A, 90 hastanın (%45) evre B ve 20 hastanın (%10) evre C olduğu saptanmıştır. Grup 1'de 17 hastanın (%34) evre A, 31 hastanın (%62) evre B, 2 hastanın (%4) evre C, Grup 2'de 12 hastanın (%24) evre A, 34 hastanın (%68) evre B, 4 hastanın (%8) evre C, Grup 3'de 33 hastanın (%66) evre A, 10 hastanın (%20) evre B, 7 hastanın (%14) evre C, Grup 4'de 28 hastanın (%56) evre A, 15 hastanın (%30) evre B, 7 hastanın (%14) evre C olduğu saptanmıştır. Grup 1 ve 2'nin Child-P skorları birbirine benzerdir. Aynı şekilde Grup 3 ve 4 skorları da birbirine benzer olup diğer iki gruba göre daha düşük saptanmıştır ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,004).

Grup 1 ve 2'nin Meld skorları benzer olup diğer iki gruba göre daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,047).

Meld-Na skorlamasına göre gruplar arasında en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu saptanmıştır (p=0,049). Grup 1 ve 2 Meld-Na skorları ile Grup 3 ve 4 skorları birbirine benzer olup Grup 1 ve 2'nin skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Fib-4 en yüksek Grup 2’de en düşük ise Grup 4’dedir. Propranolol kullanmasına rağmen özofageal varis kanaması geçiren hastaların Fib-4 skorlarının medyan değeri beta bloker profilaksisi alan ancak kanama öyküsü olmayan hastaların medyan değerine göre daha yüksek saptanmıştır. Buna rağmen gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,068$).

APRI skorlamasına göre de gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,07$). Ancak yine düzenli olarak propranolol kullanan ve varis kanaması geçiren hastaların ortancası diğer gruplara göre daha yüksektir.

Lok skorlamasına göre gruplar arasında en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Grup 1 ve 2 Lok skorları ile Grup 3 ve 4 skorları birbirine benzer olup Grup 1 ve 2’nin skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 4. Hastaların skorlamalarına göre grupların karşılaştırılması

Değişkenler	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p Değeri
Child-P	7 (5-10)	7 (5-11)	6 (5-13)	6 (5-11)	0,004**
Meld	11 (8-23)	11 (6-27)	9,5 (6-26)	10 (6-20)	0,047*
Meld-Na	12 (8-24)	12(6-32)	10(6-29)	10(6-23)	0,049*
Fib-4	4,17 (0,8-17,05)	5,765 (1,31-225,08)	5,025 (1,7-15,83)	3,935 (1,2-11,67)	0,068*
APRI	0,92 (0,16-6,48)	1,205 (0,18-21,2)	1,19 (0,19-4,07)	0,97 (0,27-3,07)	0,070*
Lok	0,915(0,55-1)	0,935 (0,58-1)	0,795 (0,35-1)	0,84 (0,11-1)	0,001**

Normal dağılmayan nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. a: Kruskal-Wallis H Testi;*: $p<0,05$;**: $p<0,01$.

200 hasta propranolol kullanan ve kullanmayan olarak iki ayrı grupta değerlendirilmek istenmiştir. Hastaların kan değerlerine göre karşılaştırılması Tablo 5’de verilmiştir. Buna göre;

Albumin ve total protein dışındaki laboratuvar değerleri gruplar arasında eşit dağılım göstermemiştir. Propranolol kullanan hastaların total protein düzeyi ortalaması $6,45\pm1,043$, kullanmayanların ise $6,30\pm0,998$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Serum albümin düzeyleri de gruplar arasında anlamlı farklılık gösterememiştir ($p>0,05$).

Hastaların BK, hemoglobin, platelet, PTZ, INR, AST, ALT, kreatinin, total bilirubin ve sodyum düzeyleri medyan değerlerine göre kıyaslanmıştır. Bu düzeylerin hiçbirinde propranolol kullanan ve kullanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p=0,052-0,651$).

Tablo 5. İlaç kullanan ile kullanmayan hastaların kan değerlerinin karşılaştırması

Değişkenler	Propranolol kullanmıyor	Propranolol kullanıyor	p Değeri
BK (/mm ³)	6250 (1400-23860)	5680 (820-17250)	0,080 ^a
Hemoglobin (gr/dL)	10,5 (4,9-16,3)	9,3 (4,4-16,1)	0,052 ^a
Platelet (/mm ³)	106000 (44000-414000)	101500 (4000-279000)	0,087 ^a
PTZ (sn)	14,70 (11,1-30,4)	14,15 (11-33,6)	0,258 ^a
INR	1,29 (0,94-2,86)	1,21 (0,93-2,82)	0,120 ^a
AST (U/L)	41 (15-506)	38,5 (13-357)	0,651 ^a
ALT (U/L)	25 (4-248)	25,5 (6-148)	0,452 ^a
Kreatinin (mg/dL)	0,71 (0,32-4,14)	0,795 (0,39-4,61)	0,172 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	1,07 (0,35-15,99)	1,175 (0,17-9,4)	0,520 ^a
Total Protein (gr/dL)	6,30±0,998	6,45±1,043	0,298 ^b
Albumin (gr/dL)	3,25±0,740	3,28±0,799	0,778 ^b
Sodyum (mEq/L)	140 (120-149)	139 (126-148)	0,198 ^a

Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı (sıra içindeki %'lik)

Normal dağılım nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma; normal dağılmayan nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi; b: Bağımsız Örneklem t Testi

Beta bloker ajan kullanan ile kullanmayan hastaların skorlarının karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir. Buna göre;

Propranolol kullanan hastaların Fib-4 ve APRI skorlamaları daha yüksek saptanmıştır. Bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$).

İlaç kullanımına göre ayrılan grupların Child-P, Meld, Meld-Na ve Lok skorlamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,453-0,919$).

Tablo 6. İlaç kullanan ile kullanmayan hastaların skorlamalarının karşılaştırması

Değişkenler	Propranolol kullanmıyor	Propranolol kullanıyor	p Değeri
Child-P	7 (5-11)	7 (5-13)	0,453 ^a
Meld	11 (6-23)	10 (6-27)	0,736 ^a
Meld-Na	11 (6-24)	11 (6-32)	0,909 ^a
Fib-4	4,08 (0,8-17,05)	5,24 (1,31-225,08)	0,019^{a*}
APRI	0,96 (0,16-6,48)	1,20 (0,18-21,2)	0,012^{a*}
Lok	0,89 (0,11-1)	0,89 (0,35-1)	0,919 ^a

Normal dağılmayan nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

a: Mann Whitney U Testi;*: $p<0,05$.

200 hasta varis kanaması olan ve olmayan olarak gruplandırıldığında bu iki grubun hastaların genel özellikleri ve kan değerlerine göre karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir. Buna göre;

Kanama olan ile olmayan hastaların yaşları arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,902$).

Kadınların %53,8'inde (43 hasta) kanama yok iken, erkeklerin %52,5'inde (63 hasta) kanama vardır. Cinsiyetle kanama durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=0,386$).

Kanaması olan hastaların BK değerleri kanaması olmayan hastalara göre daha fazla yükseklik göstermiştir ($p<0,001$).

Kanaması olan hastaların hemoglobin düzeyleri kanaması olmayanlara göre oldukça düşüktür ($p<0,001$).

Platelet düzeyi kanaması olmayan hastalarda daha yüksek saptanmıştır ancak bu yükseklik anlamlı değildir ($p=0,608$).

Kanaması olan hastaların PTZ ve INR düzeyleri kanaması olmayan hastalara göre daha yüksektir ($p<0,001$).

Kanaması olan ve olmayan hastaların AST değerleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0,762$).

Kanaması olmayan hastalarda ALT düzeyi daha yüksek çıkmıştır ancak bu yükseklik anlamlı değildir ($p=0,222$).

Kanaması olan hastaların kreatinin düzeyleri daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0,962$).

Kanaması olan ve olmayan hastaların total bilirubin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,394$).

Kanaması olmayan hastaların total protein ve albümin düzeyleri daha yüksektir ($p<0,001$).

Kanaması olan hastaların sodyum düzeyleri daha düşüktür. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,031$).

Tablo 7. Varis kanaması olan ile olmayan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Kanama yok	Kanama var	p Değeri
Yaş (Yıl)		58,83±14,15	59,08±14,59	0,902 ^a
Cinsiyet	Kadın	43 (53,8)	37 (46,2)	0,386 ^b
	Erkek	57 (47,5)	63 (52,5)	
BK (/mm ³)		5400 (820-23700)	6655 (1280-23860)	<0,001 ^{c***}
Hemoglobin (gr/dL)		11,28±2,31	8,89±1,9	<0,001 ^{a***}
Platelet (/mm ³)		105000 (32000-285000)	100000 (4000-414000)	0,608 ^c
PTZ (sn)		13,75 (11-24,8)	14,95 (11,4-33,6)	<0,001 ^{a***}
INR		1,17 (0,93-2,09)	1,31 (0,98-2,86)	<0,001 ^{a***}
AST (U/L)		40 (13-248)	40,5 (13-506)	0,762 ^c
ALT (U/L)		27 (8-248)	24,5 (4-248)	0,222 ^c
Kreatinin (mg/dL)		0,755 (0,32-4,14)	0,77 (0,39-4,61)	0,962 ^c
Total bilirubin (mg/dL)		1,16 (0,17-15,99)	1,115 (0,38-6,73)	0,394 ^c
Total Protein (gr/dL)		6,9 (5-8,7)	5,8 (3,4-10,2)	<0,001 ^{c***}
Albumin (gr/dL)		3,563±0,765	2,972±0,652	<0,001 ^{a***}
Sodyum (mEq/L)		140 (127-149)	139 (120-148)	0,031 ^{c*}

Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı (satır içindeki %'lik)

Normal dağılan nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma; normal dağılmayan nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

a: Bağımsız Örneklem t Testi; b: Pearson Ki-Kare Testi; c: Mann-Whitney U Testi; *.p<0,05; ***.p<0,001

Kanaması olan ile olmayan hastaların skorlarının karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir. (Şekil 3-6) Buna göre;

Kanaması olan hastaların Child-P skorlaması daha yüksek olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farklılık vardır (p<0,001).

Hem Meld hem de Meld-Na skorlarına göre kanaması olan ve olmayan hastalarda anlamlı bir farklılık vardır (p=0,005) ve kanaması olan hastalarda bu skorlar daha yüksek saptanmıştır.

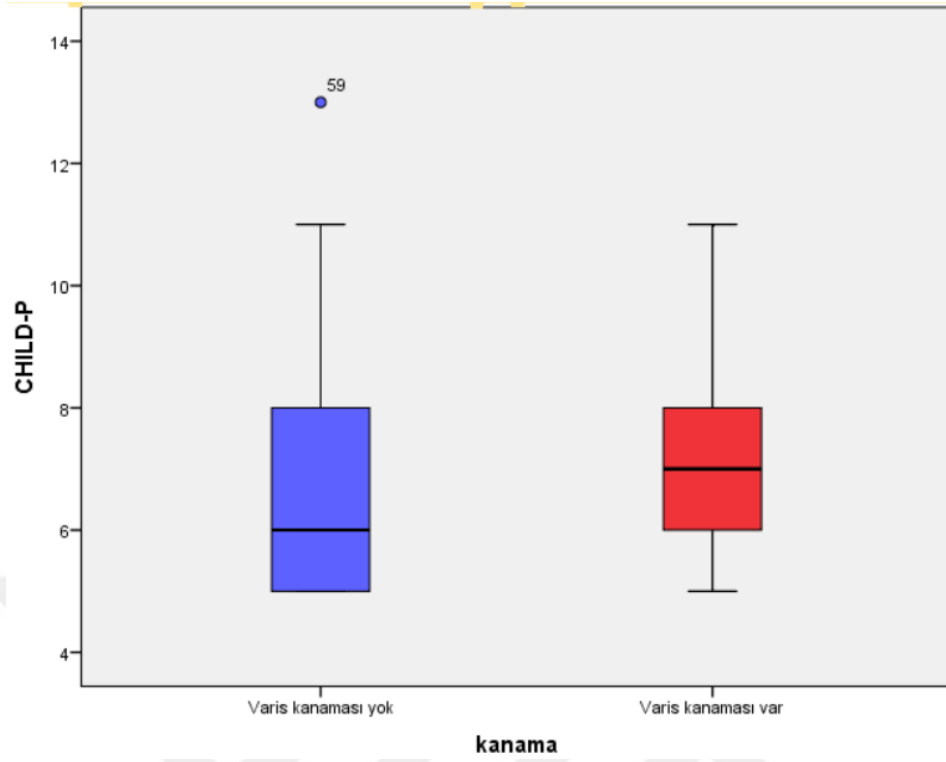
Kanama olan ve olmayan hastaların Fib-4 ve APRI skorları arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (p>0,05).

Kanaması olan hastaların Lok skoru daha yüksektir (p<0,001).

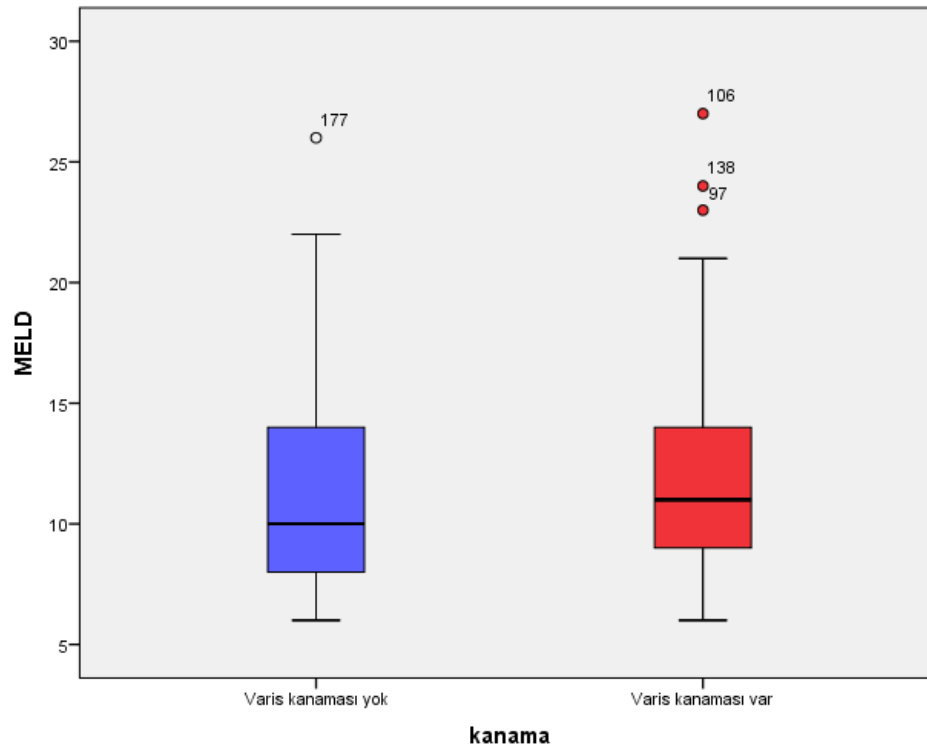
Tablo 8. Kanaması olan ile olmayan hastaların skorlamalarının karşılaştırılması

Değişkenler	Kanama yok	Kanama var	p Değeri
Child-P	6 (5-13)	7 (5-11)	<0,001 ^{a*}
Meld	10 (6-26)	11 (6-27)	0,005 ^{a**}
Meld-Na	10 (6-29)	12 (6-32)	0,005 ^{a**}
Fib-4	4,57 (1,2-15,83)	4,68 (0,8-225,08)	0,241 ^a
APRI	1,065 (0,19-4,07)	1,035 (0,16-21,2)	0,384 ^a
Lok	0,82 (0,11-1)	0,925 (0,55-1)	<0,001 ^{a*}

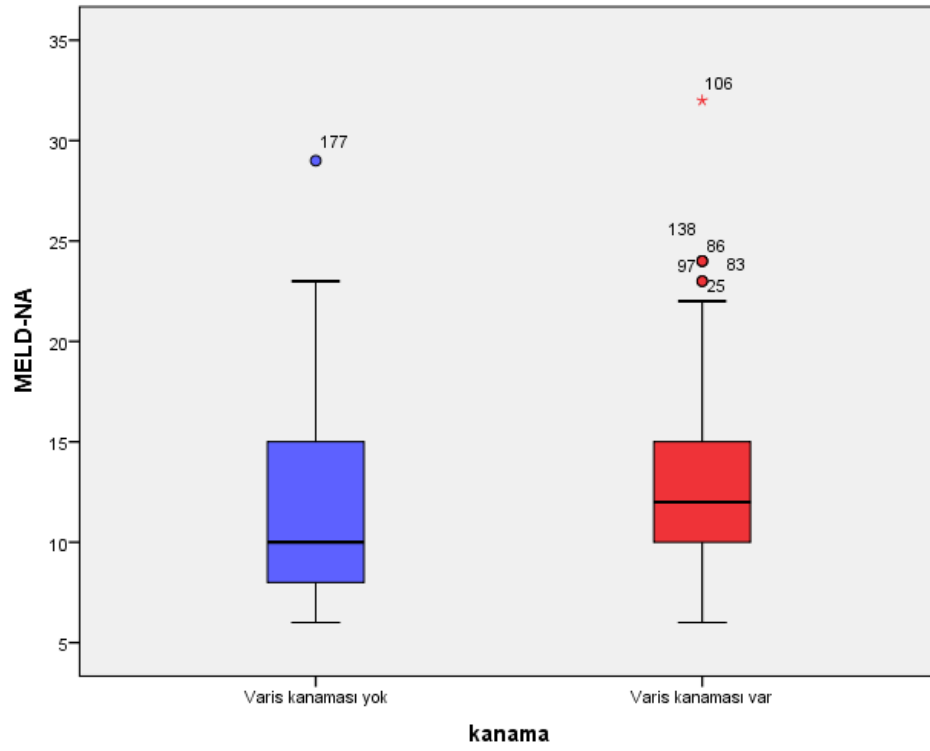
Normal dağılmayan nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. a: Mann Whitney U Testi; *.p<0,001; **.p<0,01.



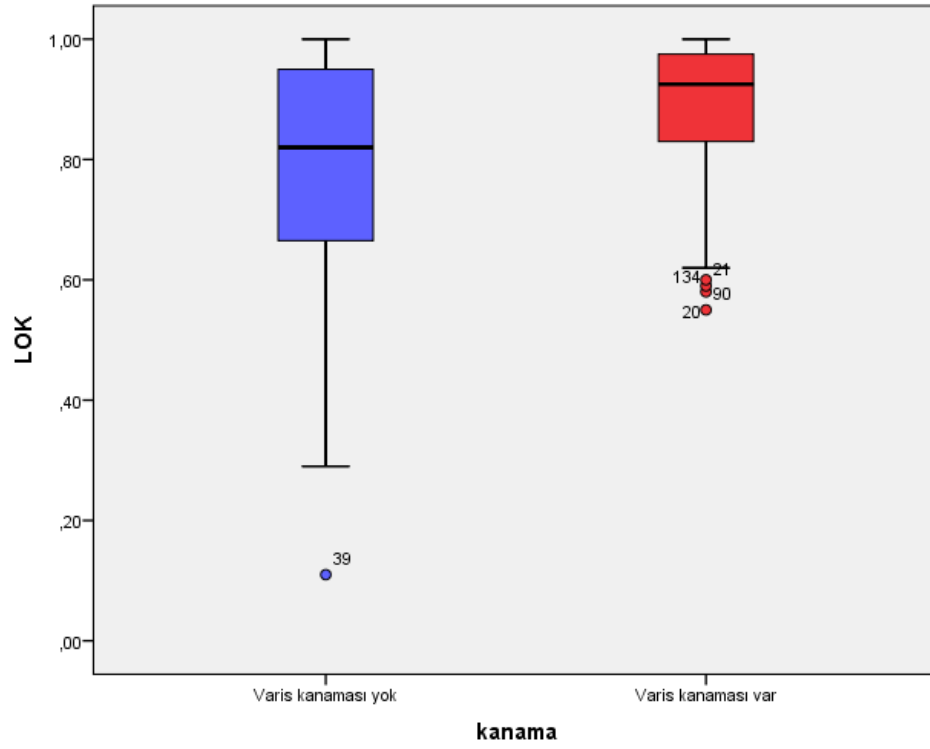
Şekil 3. Varis kanaması varlığına göre belirlenen grupların Child-P düzeyleri



Şekil 4. Varis kanaması varlığına göre belirlenen grupların Meld düzeyleri



Şekil 5. Varis kanaması varlığına göre belirlenen grupların Meld-Na düzeyleri



Şekil 6. Varis kanaması varlığına göre belirlenen grupların Lok düzeyleri

Sirozlu hastalarda varis kanamasına etki edebilecek olan skorlamaları bulmak amacıyla yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 9’da verilmiştir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre Lok skoru %99 güvenle anlamlı; Child-P ve Meld-Na skorları %95 güvenle anlamlı ve Meld skoru ise %90 güvenle anlamlı bulunup bu skorlamaların hepsinin birden varis kanamasına etki edip etmediğini saptamak için çok değişkenli lojistik regresyon analizinde modele katılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre Child-P skoru 1 birim arttığında varis kanaması olması (1-0,576=0,424) 42,4 kat artmaktadır. Lok skoru 1 birim arttığında varis kanaması olması 863,204 kat artmaktadır ve varis kanaması için en önemli risk faktörüdür. Meld ve Meld-Na skorları ise tek başlarına değerlendirildiğinde etki etmelerine rağmen skorlamalar ve değerler dikkate alındığında etki etmediği saptanmıştır (p>0,05).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre özofageal varis kanamalarını ön görmede Fib-4 ve APRI skorlarında anlamlı bir sonuç çıkmadığından çok değişkenli lojistik regresyon analizine bu skorlamalar katılmamıştır.

Tablo 9. Varis kanamasının prediktif faktörleri için lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Tek değişkenli lojistik regresyon analizi		Çok değişkenli lojistik regresyon analizi	
	OO(%95GA)	p değeri	OO (%95GA)	p değeri
Child-Turcotte-Pugh	1,212(1,021-1,438)	0,028*	0,576(0,399-0,832)	0,003**
Meld	1,073(0,997-1,155)	0,06****	0,865(0,690-1,085)	0,210
Meld-Na	1,072(1,007-1,142)	0,03*	1,138(0,941-1,376)	0,183
Fib-4	1,062(0,981-1,150)	0,138	-----	-----
APRI	1,104(0,914-1,335)	0,305	-----	-----
Lok	123,641(13,741-112,530)	<0,001***	863,204(17,454-42691,742)	0,001**

OO:Odds Oranı; GA: Güven Aralığı; *:p<0.05; **:p<0.01;***: p<0,001;****p<0.10

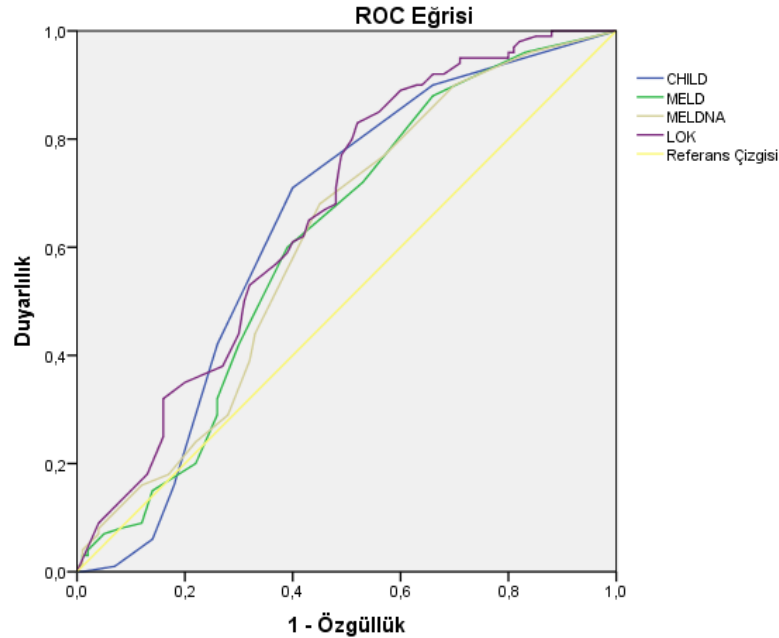
Skorlamaların varis kanaması için kesim noktasını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmış ve sonuçları Tablo 10 ve Şekil 7’de gösterilmiştir. Fib-4 ve APRI skorlarının varis kanamasındaki ayırt ediciliğinin önemli olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Child-P, Meld, Meld-Na ve Lok skorlarının varis kanaması için ayırt edicilikleri önemlidir. Lok skorunun ayırt edicilik gücü AUC değeri büyük olduğundan diğerlerine göre daha fazladır ve anlamlı çıkan skorlamalar için kesim noktaları belirlenebilir. Kesim noktaları duyarlılık ve özgüllük değerlerinden hesaplanan en yüksek olabilirlik oranı kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmamızda özofageal varis kanamasını gösteren Lok skorunun kesim noktası >0,825 olarak

belirlendi. Bu kesim noktasında duyarlılık %77, özgüllük %51 idi. Lok skoruna ait ROC eğrisinde AUC 0,663 (0,587-0,738) idi ($p<0,001$). Özofageal varis kanamasını gösteren Child-P skorunun kesim noktası $>6,5$ olarak belirlendi. Bu kesim noktasında duyarlılık %71, özgüllük %60 idi. Child-P skoruna ait ROC eğrisinde AUC 0,642 (0,563-0,721) idi ($p<0,001$). Özofageal varis kanamasını gösteren Meld skorunun kesim noktası $>10,5$ olarak belirlendi. Bu kesim noktasında duyarlılık %60, özgüllük %61 idi. Meld skoruna ait ROC eğrisinde AUC 0,614 (0,535-0,693) idi ($p=0,005$). Özofageal varis kanamasını gösteren Meld-Na skorunun kesim noktası $>10,5$ olarak belirlendi. Bu kesim noktasında duyarlılık %68, özgüllük %55 idi. Meld-Na skoruna ait ROC eğrisinde AUC 0,614 (0,535-0,692) idi ($p=0,005$).

Tablo 10. Skorların ROC analizi ile ayırt ediciliğinin belirlenmesi

Değişkenler	AUC(%95 GA)	p Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	POO	Kesim noktası
CTP	0,642 (0,563-0,721)	0,001	%71	%60	1,775	6,5
Meld	0,614 (0,535-0,693)	0,005	%60	%61	1,538	10,5
Meld-Na	0,614 (0,535-0,692)	0,005	%68	%55	1,511	10,5
Fib-4	0,548 (0,468-0,628)	0,241	-----	-----	-----	-----
APRI	0,536 (0,455-0,616)	0,384	-----	-----	-----	-----
Lok	0,663 (0,587-0,738)	<0,001	%77	%51	1,571	0,825

CTP: Child-Turcotte-Pugh, POO: Pozitif olabilirlik oranı



Şekil 7. Özofageal varis kanamasında skorların ROC eğrisi

Çalışmamıza katılan sirozlu hastaların skorlamalarının birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi için korelasyon analizi yapıldı. (Tablo 11)

Lok skoru ile sirozun prognostik evrelemesinde geleneksel olarak kullanılan Child-P, Meld ve Meld-Na skorları arasında pozitif yönde ilişki saptandı.

Özofagus varis kanaması varlığı ile anlamlı farklılık gösteremeyen Fib-4 ve APRI ise kendi aralarında korele olurken diğer skorlamalar ile aralarında pozitif yönde bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 11. Skorlamalar arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	Child-P		Meld		Meld-Na		Fib-4		APRI		Lok	
	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p
Child-P	1,000	.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Meld	0,685	<0,001	1,000	.	---	---	---	---	---	---	---	---
Meld-Na	0,709	<0,001	0,900	<0,001	1,000	.	---	---	---	---	---	---
Fib-4	0,268	<0,001	0,249	<0,001	0,276	<0,001	1,000	.	---	---	---	---
APRI	0,134	0,059	0,168	0,017	0,192	0,007	0,744	<0,001	1,000	.	---	---
Lok	0,564	<0,001	0,664	<0,001	0,626	<0,001	0,404	<0,001	0,301	<0,001	1,000	.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Özofagus varis kanaması, siroz ve portal hipertansiyonun %10-20 civarında mortalite oranı ile sık görülen ve korkulan komplikasyonlarından biridir (54). Çalışmamızın başında değerlendirilen 429 hastanın %18,9'unun (81 hasta) kanaması ölümlle sonuçlanmıştır. Özofagus varislerinin eradikasyonu ve karaciğer fonksiyonunun iyileştirilmesi gibi tekrarlayan varis kanamalarını önlemeye yönelik önlemler mortalite riskini azaltmak için önemlidir. Bu amaçla hastalara belirli aralıklarla uygulanmak üzere varis tanısında altın standart olan özofagogastrodüdenoskopi önerilmektedir. Günümüzde klinisyenler, karaciğer hastalarında özofageal varisleri taramak ve tedavi etmek amacıyla yapılan üst gastrointestinal endoskopilerin sayısını azaltmak için elde edilmesi daha ucuz ve daha kolay olan yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bazı noninvaziv biyokimyasal belirteçleri belirlemekle ilgilenmektedir. Özellikle endoskopi sıkıntısı yaşanan mevcut kaynakları sınırlı ve finansmanın sağlanması güç olan bazı gelişmemiş ülkelerde ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noninvaziv belirteçler, ekstra maliyet ve özel cihazlar veya ek biyokimyasal testler gerektirmeyen rutin laboratuvar testleri kullanılarak uygulanır (86). Bu bağlamda ülkemiz de dahil olmak üzere çeşitli merkezlerde sirozun prognozunu belirlemek, portal hipertansiyon ve özofagus varislerine teşhis koymak amacıyla Child-P, Meld, Meld-Na, Fib-4, APRI ve Lok skorları değerlendirilmiştir (87-89).

Bant ligasyonu ve beta blokerler ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda varis kanaması profilaksisi için kullanılır. Seçici olmayan beta bloker ajanların özofageal varis kanamasını önlemede etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (90-93).

Çalışmamızda ilk olarak özofageal varis kanaması olan ve olmayan sirozlu hastalarda noninvaziv prediktif faktörlerdeki farklılıkları inceledik. Daha sonra bu hastaları propranolol kullanan ve kullanmayan olarak alt gruplara ayırdık.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş aralığı geniş olmasına rağmen (18-96 yaş) hem kanaması olan ve olmayan hastalar arasında ($p=0,386$) hem de alt gruplar arasında ($p=0.658$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. Farklı etiyolojiye sahip siroz hastalarında prognoz benzer olacağından, hastalar etiyolojiden bağımsız değerlendirilmiştir.

Aminotransferazlar karaciğer hasarının biyobelirteçleridir. ALT karaciğere spesifik olup, AST kalp kası, iskelet kası, böbrek ve beyin dahil olmak üzere diğer organlarda da bulunur. Hepatik hasar ilerledikçe yerini fibrozise bıraktığından bu enzim düzeyleri sirozlu hastalarda normal aralıkta saptanabilir. Hastanemizin biyokimya laboratuvarında ALT için normal üst seviye kadınlarda 40 U/L, erkeklerde 41 U/L, AST için normal üst seviye kadınlarda 32 U/L, erkeklerde 33 U/L'dir. Çalışmamızda özofagus varis kanaması olan hastaların AST medyan değeri 40,5 U/L, ALT medyan değeri 24,5 U/L, kanaması olmayan hastaların AST medyan değeri 40 U/L, ALT medyan değeri 27 U/L olup bu farklılık anlamlı değildir ($p>0,05$). Hastalarımızın hepsinde, ileri evre sirozun bir göstergesi olan özofagus varisi mevcut olduğundan hem AST hem de ALT sonuçlarının benzer olduğu düşünülmüştür.

Karaciğer hastalığından şüphelenilen birisinde, başlangıç için hepatik nekroz ve inflamasyonu gösteren serum aminotransferazlarından sonra karaciğerin sentez fonksiyonunu kapsayan PTZ, INR ve serum albümin düzeyleri değerlendirilmelidir. Koagülasyon faktörlerinin üretimi karaciğerde olduğundan uzayan protrombin zamanı karaciğerin sentez fonksiyonu için daha spesifik bir göstergedir. Çalışmamızda kanaması olan hastaların PTZ ve INR düzeyleri kanaması olmayan hastalara göre daha yüksek olup bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Hsieh ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada, INR'nin varis kanaması riskinin doğru bir göstergesi olmadığını göstermişlerdir (94). Ancak bu çalışmadaki hasta popülasyonu portal ven trombozu, beta bloker kullanımı, hepatik ensefalopati veya asit öyküsü gibi prognozu etkileyen faktörler açısından eşleştirilmiş sirozlu ve portal hipertansiyonlu bireylerden oluşmaktadır. Çalışmamızdaki hastalar bu değişkenlerden bağımsız olarak araştırılmıştır.

Serum albumin düzeyinin kanayan hastalardaki ortalama değeri kanamayan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Bunun sebebi varis kanaması olan hastaların dekompanse ve ileri evre sirozu olabileceği gibi albüminin negatif akut faz reaktanı olmasından da kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Aynı şekilde organizma inflamasyona yanıt olarak lökosit sayısını arttıracığından kanayan hastaların BK düzeylerinin ortalaması kanama öyküsü olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Kanayan hastalar alt gruplara ayrılarak incelendiğinde Grup 1'in BK düzeylerinin medyan değeri Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek

saptanmıştır ($p<0,001$). Muhtemelen bunun sebebi Grup 1'deki hastaların kanama ile siroz tanısı alması ve Grup 2'deki hastaların ise uzun zamandır siroz tanısı olması, dekompanseasyona neden olan tekrarlayan kanama öykülerinin olması ve sirozun komplikasyonu olarak splenomegaliye bağlı hastaların sitopenik seyretmesidir. Nitekim hastaların medyan değerlerine bakıldığında tüm gruplarda anemi ve trombositopeni mevcuttur. Kanaması olan hastaların hemoglobin düzeyleri kanama olmayanlara göre oldukça düşüktür ($p<0,001$). Her ne kadar platelet değerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamasa da kanaması olan hastalar kanaması olmayan hastalara göre daha trombositopeniktir ve en düşük trombosit sayısı Grup 2'dedir.

Skoru 5 ila 15 arasında değişen Child-P sınıflamasına göre varis kanaması olan 6 hasta, kanaması olmayan 14 hasta evre C idi. Sınıflamayı etkileyen faktörlerden olan karaciğerin ekskresyon fonksiyonunu gösteren total bilirubin düzeyleri arasında çalışmaya alınan gruplar karşılaştırıldığında farklılık saptanamamıştır. Buna rağmen elde edilen sonuçlara göre Child-P skoru varis kanamasını göstermede yüksek performans göstermiştir ve ROC analizine göre 1,775 değeri ile pozitif olabilirlik oranı en yüksek noninvaziv biyobelirteçtir. Skor 1 birim arttığında varis kanaması olması %42,4 kat artmıştır. Salahshour ve arkadaşlarının yaptığı yakın tarihli bir araştırmaya sirozlu 124 hasta dahil edilmiştir (95). Çalışma sonucunda özofageal varis kanaması olan hastaların Child-P skorları, varisi olan ancak kanamayan hastalara kıyasla, istatistiksel açıdan %95 güven aralığında yüksek saptanmıştır ($p=0,03$).

Hiponatremi sirozlu hastalarda sık görülen bir problemdir ve serum sodyumu sirozdaki vazodilatör durumu yansıtır. Çalışmamızda varis kanaması olan hastaların sodyum düzeyleri daha düşük olup kanaması olmayanlarla arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p=0,031$). Ancak propranolol kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,09$).

Çalışmamızda, kronik karaciğer hastalığında mortalite tahmininde kullanılan Meld ve Meld-Na skora sistemlerinin özofageal varis kanamasını öngörmede etkinliği incelenmiştir. Her iki skorun da varis kanaması için ayırt edicilikleri önemli saptanmıştır. Meld skoru için %60 duyarlılık ve %61 özgüllük değeri ile kesim

noktası 10,5; Meld-Na skoru için %68 duyarlılık ve %55 özgüllük ile kesim noktası 10,5 bulunmuştur. Tek başlarına değerlendirildiğinde kanamanın prediktif belirteci olarak anlamlı sonuçlar elde edilse de çok değişkenli lojistik regresyon analizinde modele katıldığında hem Meld hem de Meld-Na skorunun kanamaya etki etmediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Kraja ve arkadaşları, özofageal varis kanamasını gösteren Fib-4 ve APRI skorlarının kesim noktalarını sırasıyla 5.02 ve 1.66 olarak belirlemişlerdir. Bu kesim noktalarında eğri altında kalan alanı 0.42 (0.28-0.56) ve 0.45 (0.32-0.57) olarak saptamışlardır. Bu skorların özofagus varis kanamasını öngörme doğruluğunun yetersiz olduğunu göstermişlerdir (96). Çalışmamızda Fib-4 ve APRI skorlarının ROC eğrisinde AUC 0,548 (0,468-0,628) ve 0,536 (0,455-0,616) olup kanama olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Sonuçlarımız Fib-4 ve APRI skorlarının özofagus varis kanamasının yararlı bir göstergesi olmadığını göstermektedir. Ancak Kothari ve arkadaşlarının, Hindistan’da yapılan benzer bir çalışmada, alkolik karaciğer sirozu olan hastalarda %63.86’lık bir tanısal doğrulukla Fib-4 skoru varis kanamasının prediktif bir belirteci olarak gösterilmiştir (97).

Rockey ve arkadaşları, 2233 hastanın yer aldığı geniş çaplı bir çalışmada, akut üst gastrointestinal kanama ile hastaneye başvuran hastaların Lok skorunu sirozlu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (98). Kanamalı hastalarda özofagus varis varlığı ayırt eden Lok skoru için %70 duyarlılık ve %63 özgüllük ile kesim noktasını 0.9 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızın ROC analizi sonuçlarında Lok skoru için %77 duyarlılık ve %51 özgüllük değeri ile kesim noktası 0,825’dir ve kanaması olan hastalarda Lok skoru daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışmamızda incelenen skollama sistemlerinin korelasyon analizi sonuçlarında Lok skorunun Child-P, Meld ve Meld-Na skorlarıyla arasında orta derecede pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($k=0,56-0,66$, $p<0,001$). Fib-4 ve APRI arasındaki ilişki yüksek derece pozitif saptanırken ($k=0,74$, $p<0,001$) diğer skorlarla olan ilişkisi zayıftı ($k=0,13-0,40$, $p<0,05$).

Bu çalışma, özofageal varis kanamasının belirleyicisi olarak Lok skorunun da dahil olduğu invaziv olmayan biyobelirteçlerin rolünü araştıran özgün bir çalışma

özelliğini taşımaktadır. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları, varis kanaması riskini tahmin eden Lok skorunun değerlendirilmesine izin vermiştir. Farklı etiyolojilere sahip siroz hastalarına dayanan sonuçlarımıza göre Lok skoru 1 birim arttığında varis kanaması olması 863,204 kat artmaktadır ve özofagus varisi olan sirozlu hastalarda kanamanın en güvenilir göstergesidir ($p<0,001$).

Sonuç olarak, Child-P ve Lok skortlama sistemleri özofageal varisi olan sirozlu hastalarda kanama riskini tahmin edebilir ve imkanları yeterli olmayan kuruluşlarda daha ileri bir merkeze uygun sevk için kullanılabilir. Ancak bu noninvaziv belirteçler özofagogastroduodenoskopiye yerine geçemez. Çalışmamıza katılan hastaların skorlamaları endoskopi yapılma tarihlerinde kayıt alınan laboratuvar değerlerine göre hesaplanmıştır. Sonraki takip değerleri dikkate alınmadığından çalışmamız kısıtlıdır. Özofageal varis kanaması riskinin tahmini için, çalışmamız içinde değerlendirilen skorların kesin faydasını incelemek üzere, belirli bir zaman aralığında, hastaların tekrarlayan başvurularında Child-P, Meld, Meld-Na, Fib-4, APRI ve Lok skorları hesaplanarak uzun süreli takip ile büyük popülasyonları içeren prospektif çalışmalar planlanabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Naylor CD. The rational clinical examination. Physical examination of the liver. *Jama*. 1994;271(23):1859-65.
2. Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V. Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. *J Ultrasound Med*. 2003;22(11):1155-61.
3. Strasberg SM, Phillips C. Use and dissemination of the brisbane 2000 nomenclature of liver anatomy and resections. *Ann Surg*. 2013;257(3):377-82.
4. 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*. 2015;148(3):547-55.
5. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):756-62.
6. Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1385-91; quiz e80.
7. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14686-95.
8. Burra P, Germani G, Masier A, De Martin E, Gambato M, Salonia A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation*. 2010;89(12):1425-9.
9. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(3):643-53.
10. Mutter D, Soler L, Marescaux J. Recent advances in liver imaging. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2010;4(5):613-21.
11. Gana JC, Cifuentes LI, Gattini D, Del Pino LAV, Peña A, Torres-Robles R. Band ligation versus beta-blockers for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(9).
12. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
13. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
14. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
15. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.

16. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery*. 1997;122(4):730-5; discussion 5-6.
17. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC, Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg*. 1984;199(6):648-55.
18. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987;7(4):660-4.
19. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(3):269-76.
20. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21(1):85-101.
21. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*. 2002;8(9):851-8.
22. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*. 2001;7(7):567-80.
23. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1952-60.
24. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-26.
25. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40(4):802-10.
26. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1174-80.
27. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007;56(9):1283-90.
28. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1652-60.
29. 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 Transpl*. 2005;11(3):336-43.

30. Guy J, Somsouk M, Shiboski S, Kerlan R, Inadomi JM, Biggins SW. New model for end stage liver disease improves prognostic capability after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1236-40.
31. Biselli M, Gitto S, Gramenzi A, Di Donato R, Brodosi L, Ravaioli M, et al. Six score systems to evaluate candidates with advanced cirrhosis for orthotopic liver transplant: Which is the winner? *Liver Transpl*. 2010;16(8):964-73.
32. Liao WC, Hou MC, Chang CJ, Lee FY, Lin HC, Lee SD. Potential precipitating factors of esophageal variceal bleeding: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):96-103.
33. Wang X, Wang P, Zhang Y, Qi S, Liu W, Wang G. A study on two kinds of scoring models in predicting the degree of esophageal varices and bleeding. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(24):3876-81.
34. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1680-90.e1.
35. Sharma M, Singh S, Desai V, Shah VH, Kamath PS, Murad MH, et al. Comparison of therapies for primary prevention of esophageal variceal bleeding: a systematic review and network meta-analysis. *Hepatology*. 2019;69(4):1657-75.
36. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38(3):599-612.
37. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992;16(6):1343-9.
38. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(4):714-26.
39. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35.
40. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003;38(3):266-72.
41. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362(9):823-32.
42. Bruno S, Crosignani A, Faccioto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology*. 2010;51(6):2069-76.
43. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):280-8, 8.e1.

44. Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology*. 1998;27(1):15-9.
45. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015;64(11):1680-704.
46. Hayat U, Lee PJ, Ullah H, Sarvepalli S, Lopez R, Vargo JJ. Association of prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper GI bleeding and cardiopulmonary unplanned events. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(3):500-9.e1.
47. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):11-21.
48. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):746-53.
49. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(5):509-18.
50. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):Cd002147.
51. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1267-78.
52. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, Yoo BS, Kim HS, Lee DK, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):631-5.
53. Hébuterne X, Vanbiervliet G. Feeding the patients with upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(2):197-201.
54. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
55. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(2):221-7.
56. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karstensen JG, Hucl T, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022;54(11):1094-120.
57. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922-38.

58. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, Benkö L, Pichler P, Al-Kathib S, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy*. 2006;38(9):896-901.
59. Habib A, Sanyal AJ. Acute variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2007;17(2):223-52, v.
60. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.
61. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology*. 2019;156(4):997-1009.e5.
62. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int*. 2014;34(6):823-33.
63. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(10):1155-65.
64. Hillebrandt S, Goos C, Matern S, Lammert F. Genome-wide analysis of hepatic fibrosis in inbred mice identifies the susceptibility locus Hfib1 on chromosome 15. *Gastroenterology*. 2002;123(6):2041-51.
65. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):425-36.
66. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37(3):493-503.
67. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2003;38(3):257-65.
68. Klibansky DA, Mehta SH, Curry M, Nasser I, Challies T, Afdhal NH. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat*. 2012;19(2):e184-93.
69. Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):932-7.
70. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677-84.
71. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008;149(6):399-403.
72. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Lainé F, Guyader D, Brissot P, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology*. 2006;44(2):472-7.

73. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(1):105-17.
74. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med*. 2001;344(6):452-4.
75. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):782-9.e4.
76. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
77. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
78. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-12.
79. Suh B, Yun JM, Park S, Shin DW, Lee TH, Yang HK, et al. Prediction of future hepatocellular carcinoma incidence in moderate to heavy alcohol drinkers with the FIB-4 liver fibrosis index. *Cancer*. 2015;121(21):3818-25.
80. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
81. Leung DH, Khan M, Minard CG, Guffey D, Ramm LE, Clouston AD, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology*. 2015;62(5):1576-83.
82. Sellers ZM, Lee LW, Barth RA, Milla C. New Algorithm for the Integration of Ultrasound Into Cystic Fibrosis Liver Disease Screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(4):404-10.
83. Bodewes FA, van der Doef HP, Houwen RH, Verkade HJ. Increase of Serum γ -Glutamyltransferase Associated With Development of Cirrhotic Cystic Fibrosis Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):113-8.
84. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology*. 2005;42(2):282-92.
85. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49(6):1821-7.
86. Procopet B, Berzigotti A. New tools for the noninvasive assessment of cirrhosis. *Curr Hepatology Rep*. 2014;13:14–23.

87. Cifci S, Ekmen N. Evaluation of Non-invasive Fibrosis Markers in Predicting Esophageal Variceal Bleeding. *Clin Endosc.* 2021; 54(6): 857-863.
88. Zhang F, Liu T, Gao P, Fei S. Predictive value of a noninvasive serological hepatic fibrosis scoring system in cirrhosis combined with oesophageal varices. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:7671508.
89. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, king, lok, forns, and fibroindex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1795.
90. Abd ElRahim AY, Fouad R, Khairy M, et al. Efficacy of carvedilol versus propranolol versus variceal band ligation for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatol Int.* 2018;12:75–82.
91. Girleanu I, Trifan A, Cojocariu C, et al. Carvedilol versus propranolol effect in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(Suppl 5):A405.
92. Wei Y. The effect of carvedilol vs propranolol in patients with cirrhosis related gastroesophageal varices for secondary prophylaxis:a randomized controlled trial. *Hepatol Int.* 2018;12:S571.
93. Hobolth L, Møller S, Grønbaek H, Roelsgaard K, Bendtsen F, Feldager Hansen E. Carvedilol or propranolol in portal hypertension?A randomized comparison. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:467–474.
94. Hshieh TT, Kaung A, Hussain S. The International Normalized Ratio does not Reflect Bleeding Risk in Esophageal Variceal Hemorrhage. *Saudi J Gastroenterol.* 2015 Jul-Aug; 21(4): 254–258.
95. Salahshour F, Mehrabinejad MM, Shahsavari N. Esophageal variceal hemorrhage: the role of MDCT characteristics in predicting the presence of varices and bleeding risk. *Abdominal Radiology.* 2020;45:2305–2314.
96. Kraja B, Mone I, Akshija I, Koçollari A, Prifti S, Burazeri G. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol.* 2017;23:4806–4814.
97. Kothari HG, Gupta SJ, Gaikwad NR. Role of non-invasive markers in prediction of esophageal varices and variceal bleeding in patients of alcoholic liver cirrhosis from central India. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Dec; 30(12): 1036–1043.
98. Rockey DC, Elliott A, Lyles T. Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Investig Med.* 2016;64:745–751.

7. EKLER

7.1 Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/92

01.03.2023

Sayın Doç. Dr. Talat Ayyıldız

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Özofageal varis kanama prediktörleri ve varis kanamalı olguların klinikopatolojik özelliklerinin kanama süreci ile olan ilişkisi başlıklı OMÜ KAEK 2023/52 Karar nolu Dosya taraması+Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 22.02.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

7.2 Orijinallik Raporu

Özofageal varis kanama prediktörleri ve varis kanamalı olguların klinikopatolojik özelliklerinin kanama süreci ile olan ilişkisi.docx

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	245 words — 2%
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	64 words — 1%
3	www.researchgate.net Internet	52 words — 1%
4	yayinevi.ege.edu.tr Internet	41 words — < 1%
5	www.utsakcongress.com Internet	36 words — < 1%
6	6e9ed515-8cbf-4760-8640-9a7779db5794.filesusr.com	35 words — < 1%