

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÖZOFAGUS VARİS KANAMALARINDA
KLİNİK, ETİYOLOJİK ve ENDOSKOPİK FARKLILIKLARIN
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Hazırlayan: Dr. Barış Yasin VARLIK

TRABZON 2023

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÖZOFAGUS VARİS KANAMALARINDA
KLİNİK, ETİYOLOJİK ve ENDOSKOPİK FARKLILIKLARIN
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Hazırlayan: Dr. Barış Yasin VARLIK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arif Mansur COŞAR

Trabzon 2023

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen, bilgi ve birikimleri ile gelişimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarıma, özellikle tez yazım aşamasında yol gösterici olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Arif Mansur COŞAR'a hem eğitim hayatım hem de tez hazırlık sürecinde yardımları için teşekkürlerimi sunarım.

Varlıkları ile bana her zaman güç veren, önümü açan, hayatta daha güçlü bir şekilde ilerlememe yardımcı olan ve bana ilham veren biricik eşim Ayşenur TOPÇU VARLIK ve sevgili aileme teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık süreci boyunca iyi ve kötü günlerde birbirimize destek olduğumuz, yardımlaştığımız birbirinden değerli mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

ÖZOFAGUS VARİS KANAMALARINDA KLİNİK, ETİYOLOJİK VE ENDOSKOPIK FARKLILIKLARIN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Özofagus varis kanaması geçiren hastaların klinik özellikleri, etiyolojik farklılıkları, endoskopik bulguları ve uygulanan tedavilerin mortalite üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen, 01.01.2010-31.12.2020 tarihleri arasındaki siroz, HCC ve özofagus varis kanaması tanılı hastalar incelenmiş, içlerinden 18 yaş ve üzeri özofagus varis kanaması geçiren 155 hastanın tanı anındaki laboratuvar değerleri, klinik özellikleri, eşlik eden komorbiditeleri, etiyolojik farklılıkları, endoskopik tedavileri, ölen hastaların ölüm tarihleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan özofagus varis kanaması geçirmiş 155 hastanın 151'i sirotik, 4'ü non sirotik idi. Hastaların özgeçmişlerine bakıldığında 75'inde diyabet, 58'inde hipertansiyon, 15'inde kalp yetmezliği, 22'sinde KBH tanıları vardı. Hastaların 9'unun F1, 55'inin F2, 91'inin ise F3 varisi vardı. Etiyolojiler incelendiğinde kriptojenik karaciğer sirozu tanılı 33 hasta, HCV tanılı 27 hasta, HBV tanılı 26 hasta, NASH tanılı 15 hasta, alkol ilişkili 14 hasta olduğu görüldü; 20 hastanın tetkikleri yetersizdi. 49 hasta Child A, 70 hasta Child B, 36 hasta Child C olup; ortanca MELD-Na skoru: 13, ortalama APRI skoru: 2,55, ortalama FIB-4 skoru: 8,73, ortalama Hemoglobin: 10,56 gr/dl, ortalama PLT: $114,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak hesaplandı. Özofagus varis kanaması geçiren ve ölen hastalar incelendiğinde ilk varis kanamasından ortalama 831 gün sonra ölüm görüldü.

Sonuç: Çalışmamızdaki özofagus varis kanaması geçiren hastaların klinik, etiyolojik ve endoskopik özellikleri incelendiğinde; cinsiyet dağılımı, yaş, asit,

peritonit, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonların mortalite üzerine etkileri literatür ile benzer görölmüş; en sık etioloji ise literatürden farklı görölmüşdür. Literatürde olduğu gibi özofagus varis kanaması geçiren hastalarımızın büyük bir kısmında portal hipertansiyonun sebebi karaciğer sirozudur. Asit, peritonit, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonların mortalite üzerine anlamlı etkilerinden dolayı özofagus varis kanaması geçiren hastalarda bu komplikasyonların gelişmelerinin önlenmeleri ve tedavileri son derece önemlidir. Gastrointestinal sistem kanaması geçiren siroz hastalarında özofagus varis kanamaları mutlaka akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Özofagus Varisi, Varis Kanaması, Portal Hipertansiyon, Karaciğer Sirozu, Endoskopi, Hepatit, Mortalite

SUMMARY

THE EFFECT OF CLINICAL, ETIOLOGICAL AND ENDOSCOPIC DIFFERENCES ON MORTALITY IN ESOPHAGUS VARICOSE BLEEDING

Aim: It was aimed to evaluate the clinical features, etiological differences, endoscopic findings and the effects of the treatments applied on mortality in patients with esophageal variceal bleeding.

Materials and Methods: In this study, patients diagnosed with cirrhosis, HCC and esophageal variceal bleeding between 01.01.2010 and 31.12.2020, who were followed up and treated in the Department of Gastroenterology, Department of Internal Medicine of Karadeniz Technical University were examined. Laboratory values, clinical features, accompanying comorbidities, etiological differences, endoscopic treatments, date of death of the patients who died were evaluated retrospectively in 155 patients aged 18 years and older who had esophageal variceal bleeding.

Results: Of the 155 patients included in the study who had esophageal variceal bleeding, 151 were cirrhotic and 4 were non-cirrhotic. Looking at the histories of the patients, 75 had diabetes, 58 had hypertension, 15 had heart failure, and 22 had CKD. 9 of the patients had F1, 55 had F2, and 91 had F3 varicose veins. When the etiologies were examined, it was seen that there were 33 patients with cryptogenic liver cirrhosis, 27 patients with HCV, 26 patients with HBV, 15 patients with NASH, and 14 alcohol-related patients; The examinations of 20 patients were insufficient. 49 patients were Child A, 70 patients were Child B, 36 patients were Child C; median MELD-Na score: 13, mean APRI score: 2.55, mean FIB-4 score: 8.73, mean Hemoglobin: 10.56 g/dl, mean PLT: $114.1 \times 10^3/\text{ul}$. When the patients who had esophageal variceal bleeding and died were examined, death was seen on average 831 days after the first variceal bleeding.

Conclusion: When the clinical, etiological and endoscopic features of the patients in our study who had esophageal variceal bleeding were examined; The

effects of complications such as gender distribution, age, ascites, peritonitis, hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome on mortality were similar to those in the literature; the most common etiology was different from the literature. As in the literature, the cause of portal hypertension in most of our patients who had esophageal variceal bleeding is liver cirrhosis. Because of the significant effects of complications such as ascites, peritonitis, hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome on mortality, it is extremely important to prevent and treat the development of these complications in patients with esophageal variceal bleeding. Esophageal varices bleeding should definitely be considered in patients with cirrhosis who have had gastrointestinal bleeding.

Keywords: Cirrhosis, Esophageal Varices, Variceal Bleeding, Portal Hypertension, Liver Cirrhosis, Endoscopy, Hepatitis, Mortality

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

ÖZET.....ii

SUMMARY.....iv

İÇİNDEKİLER.....vi

KISALTMALAR LİSTESİ.....vii

ŞEKİLLER LİSTESİ.....viii

TABLolar LİSTESİ.....ix

1.GİRİŞ AMAÇ.....1

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Patofizyoloji.....2

2.2 Varislerin Oluşum Yerleri.....5

2.3 Portal Hipertansiyon Etiyolojileri.....9

2.4 Klinik Değerlendirme ve Farmakolojik
Tedavi.....12

2.5 Endoskopik Tedavi.....13

2.6 Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant (TIPS).....14

2.7 Cerrahi.....14

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....15

4.BULGULAR.....16

5.TARTIŞMA.....29

6.SONUÇ.....34

7.KAYNAKÇA.....36

KISALTMALAR ve SİMGE DİZİNİ

GİS:	Gastrointestinal Sistem
ET-1:	Endotelin-1
FHVP:	Serbest Hepatik Ven Basıncı
HBV:	Hepatit-B Virüsü
HCC:	Hepatosellüler Karsinom
HCV:	Hepatit-C Virüsü
HVPG:	Hepatik Venöz Basınç Gradiyenti
LT:	Karaciğer Transplantasyonu
NASH:	Non-alkolik Steatohepatit
NO:	Nitrik Oksit
PBS:	Primer Biliyer Kolanjit
PPI:	Proton Pompa İnhibitörü
TIPS:	Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
UDKA:	Ursodeoksikolik asit
WHVP:	Tıkalı Hepatik Ven Basıncı
ÖVK:	Özofagus Varis Kanaması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa Numarası

Şekil 1: Portal sirkülasyondaki basınç farkı.....	3
Şekil 2: İntravasküler direnci etkileyen faktörler.....	4
Şekil 3: Özofagus varis yerleşim yerleri.....	6
Şekil 4: Varis duvar gerginliğini etkileyen faktörler.....	7
Şekil 5: Portal hipertansiyon tipleri.....	8
Şekil 6: Kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları.....	12
Şekil 7: ÖVK geçiren hastalara siroz eşlik etme durumu.....	16
Şekil 8: ÖVK geçiren hastalarda eşlik eden komorbiditeler.....	17
Şekil 9: Hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre puanı.....	24
Şekil 10: Ölen hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre puanı.....	24
Şekil 11: Tüm hastaların MELD-Na skoruna göre dağılımı.....	25
Şekil 12: Ölen hastaların MELD-Na skoruna göre dağılımı.....	25

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa Numarası

Tablo 1: Portal hipertansiyon tipleri ve HVPĞ arasındaki ilişki.....	9
Tablo 2: Portal hipertansiyon etiolojileri.....	9,10
Tablo 3: Portal hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	13
Tablo 4: Hasta sayıları ve yaş ortalamaları.....	16,17
Tablo 5: ÖVK geçiren ve ölen hastalarda eşlik eden komorbiditelerin mortalite üzerine etkisi.....	18
Tablo 6: ÖVK geçiren hastalar ve ölen hastalardaki varis tipleri.....	18
Tablo 7: Varis tipinin ölen hastalarda mortaliteye etkisi.....	18
Tablo 8: Etiyolojilere göre sağ, ölen ve toplam hasta sayısı.....	19,20
Tablo 9: Ölen hastalarda en sık etiyojilerin mortalite üzerine etkisi.....	20
Tablo 10: Varis dışı siroz komplikasyonları ve hasta sayısı.....	21
Tablo 11: ÖVK sonrası ilk 42 günde ölüm.....	22
Tablo 12: ÖVK sonrası ilk 6 haftadaki ölüm üzerine etki eden faktörler.....	22
Tablo 13: Hastaların siroz ve INR (2) değerine göre dağılımı.....	22
Tablo 14: Hastaların ortalama, minimum ve maksimum laboratuvar değerleri...	23
Tablo 15: Hastaların ortalama MELD-Na, APRI ve FIB-4 skorları.....	24
Tablo 16: Asit ile mortalite arasındaki ilişki.....	25
Tablo 17: Peritonit ile mortalite arasındaki ilişki.....	26
Tablo 18: Asit ve peritonit varlığı ile sadece asit varlığının mortalite üzerine etki karşılaştırması.....	26
Tablo 19: Hepatik ensefalopati ile mortalite arasındaki ilişki.....	26
Tablo 20: Hepatorenal sendrom ile mortalite arasındaki ilişki.....	27
Tablo 21: Varis tipi ile mortalite arasındaki ilişki.....	27
Tablo 22: Etiyojilerin mortalite üzerine etkisi kıyaslama.....	27
Tablo 23: Trombosit değeri (50.000/ul) ile mortalite üzerine kıyaslama.....	28

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Portal hipertansiyon, sirozlu hastalardaki temel prognostik faktörlerden birisidir ve özofagus varis kanaması gelişmesinin de ana tetikleyicisidir. Portal hipertansiyon etiyolojisinde siroz, portal ven trombozu ve paraziter enfeksiyonlar sayılabilir. Hepatit B, Hepatit C, alkol, NASH, primer biliyer kolanjit de siroz ile sonuçlanarak özofagus varis kanamasına yol açabilir.¹

Özofagus varis kanaması (ÖVK) prevalansı, kompanse ya da dekompanse siroz durumuna göre %30'dan %60'a kadar değişir. Yeni varis gelişme insidansı oranı yıllık %9 ve küçük varislerin orta ve büyük varislere ilerleme oranı yıllık %10 olarak bildirilmektedir. Küçük özofagus varislerinin kanama oranı iki yılda %10 civarında iken, varis boyutu büyüdükçe Child-Pugh skoruna bağlı olarak kanama oranı %30'a kadar çıkmaktadır. Sekonder profilaksi olmadan ilk kanama atağından sonra 6 haftalık yeniden kanama riski %15-20'dir ve ilk yıl içerisinde %60'a kadar çıkar. Varis kanamalarında 6 haftalık mortalite oranı %20-25 olup esas olarak kanamanın tekrarlaması ve karaciğer komplikasyonlarının gelişmesi nedeniyledir.²

Ölümlerin çoğu kanamadan sonraki ilk birkaç gün içinde meydana gelir. Ölüm oranları cerrahi müdahale varlığı ve akut varis kanamalarında yüksektir. Siroz hastalarında, varis kanamasından iki hafta sonra hayatta kalanlar için bir yıllık sağkalım %50'dir.³

Özofagus varis gelişimi açısından riskli hastaların yakın takibi kanamaya bağlı mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Bu çalışmada KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Gastroenteroloji bölümünce takip edilen ÖVK geçiren hastalardaki klinik, etiyolojik ve endoskopik bulguların mortalite üzerindeki etkilerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Patofizyoloji:

Hepatik fibrozis terimi, ekstrasellüler matrikste akut veya kronik karaciğer hastalıklarına cevap olarak gelişen ekstrasellüler matrikste bağ dokusu birikimini ifade eder. Fibrogenesis süreç sonunda siroza neden olur. Siroz karaciğer parankiminde ekstrasellüler matrikste bağ dokusu depolanmasının son aşamasının klinik-patolojik durumunu ifade eder. Fibrozis ve siroz tipik olarak kronik karaciğer hasarına yol açan viral, otoimmün, toksin, ilaç ilişkili, kolestatik, metabolik veya diğer hastalıklar sonucu oluşur. Genel olarak karaciğerdeki fibrozis etiyolojiden bağımsız olarak diğer organlarda bulunan fibrozis ile benzerdir.⁴

Hepatik fibrozis kavramı son 20 yıl içerisinde oldukça değişmiştir. Bir zamanlar statik bir süreç olarak kabul edilen siroz artık dinamik bir süreç olarak kabul edilmekte ve kısmen geri döndürülebilmektedir. Karaciğer fibrozisinin olumsuz klinik sonuçlarla ilişkisi olduğu artık daha iyi anlaşılmıştır. Örneğin hepatosellüler karsinom için öncü kabul edilmektedir. Hepatik fibrozisin altında yatan mekanizmalar daha tanınır hale geldikçe, spesifik antifibrotik tedaviler geliştirilebilecektir.⁵

Genellikle fibrozis miktarı ile komplikasyonlarının şiddeti arasında doğru orantı vardır. Fakat farklı hastalık türlerinde hastalığın şiddeti değişiklik gösterebilir. Örneğin şistozomiyazisli hastalarda belirgin presinüzoidal fibrozis vardır; ancak karaciğer fonksiyonları iyi korunmuştur. Siroz hastası bir kez klinik dekompanse (ikter, asit, varis kanaması, ensefalopati) geçirmişse prognozda kötüleşme ve mortalitede artış görülür.⁶ Örneğin sonradan komplikasyon gelişen kompanse HCV ilişkili siroz ile takip edilen hastalar arasında 5 yıllık mortalitenin %50 olduğu ve toplam ölümlerin ise yaklaşık %70'inin karaciğer kaynaklı olduğu görülmüş.⁷

Sirozun prognozunu değerlendirmek amacıyla birçok sistem geliştirilmiştir. Child Pugh ve MELD skorları hastalığın etiyolojisinden bağımsız olarak karaciğer hastalığının seyir ya da prognozunu tahmin etmek için kullanılır.

Varis kanaması, hepatik ensefalopati ve asit portal hipertansiyonun sebep olduğu majör komplikasyonlardır. Portal hipertansiyon hepatik sinüzoidal basınçtaki 6 mm Hg veya daha fazla basınç artışı olarak tanımlanır. Portal hipertansiyon sonucu portosistemik kollateral damarlar, basınç artışı olan hepatik sinüzoidallerdeki kan drene ederler ve gastroözofageal bileşke, rektum, göbek çevresinde ve retroperitonda varisler meydana gelir. Portal venöz sistem kapiller kan akımını özofagustan, mideden, ince ve kalın bağırsaktan, pankreastan, safra kesesinden ve dalaktan karaciğere doğru taşır. Portal ven splenik ve superior mezenterik venin pankreas boynu arka kesiminde birleşmesi ile oluşur.⁸

Karaciğer, portal ven ile kardiyak debinin neredeyse %30'unu oluşturan hepatik arterden beslenen çift taraflı dolaşıma sahiptir. Portal ven trombozunda olduğu gibi karaciğere portal venöz akım azaldığı zaman total hepatik akımı korumak için arteriyel kan akımı artar. Benzer şekilde hepatik arter tıkanıklığında da portal venöz akım artar. Bu oto regülasyon mekanizmasına, total hepatik akımı sabit bir seviyede tutan *hepatik arteriyel tampon cevabı* denir.⁹

Portal hipertansiyon, portal akımdaki ve portal ven direncindeki değişikliklerden kaynaklanır. Akım ve basınç üzerindeki etki "*Ohm kanunu*" (Şekil 1) ile gösterilir.

Şekil 1: Ohm Kanunu

$$\Delta P = F \times R$$

ΔP : Portal sirkülasyondaki basınç farkı

F: Portal akım

R: Akıma karşı direnç

Portal hipertansiyon geliştiğinde yüksek portal venöz basınçtan düşük sistemik basınca doğru kollateral venler gelişir; ancak kollateral oluşum süreci portal

basıncı normal hale getirmeye yetmeyecek ve varis kanaması gibi portal hipertansiyon komplikasyonlarının gelişmesine yol açacaktır. ⁹

Sirozda portal basınç artışı damar çapını azaltan mekanik faktörlerin sonucu olarak da meydana gelir. Rejeneratif nodüller ve fibrozise ek olarak bu mekanik faktörler arasında sinüzoitlerin kapillerizasyonu, hepatositler ve kuppfer hücreleri dahil hücrelerin şişmesi sayılabilir. Bununla birlikte portal direnç sirozdan kaynaklansa bile tamamen mekanik bir fenomen değildir. Hepatik dolaşımdaki *hemodinamik değişiklikler* de intrahepatik rezistans artışına katkıda bulunur. Bu değişiklikler *hepatik vazokonstriksiyon ve vazodilatör uyarıya karşı azalmış cevap* ile karakterizedir. İntrahepatik direnç büyük ölçüde damar yarıçapındaki değişiklikler ile belirlenir ve damar yarıçapındaki küçük azalmalar dirençte belirgin artışa sebep olur. Kan viskozitesi ve damar uzunluğu da direnci çok daha küçük ölçüde de olsa belirleyebilir. Direnci düzenleyen faktörler “*Poiseuille kanununda*” (Şekil 2) görülebilir.

Şekil 2: Poiseuille Kanunu

$$R = 8\eta L / \pi r^4$$

R: Direnç

η : Kan viskozitesi

L: Damar uzunluğu

r: Damar yarıçapı

Başlangıçta vazoaktif değişikliklerin sirozlu hastalarda artmış portal direncin %10-30'unu oluşturduğu tahmin ediliyordu; ancak sonraki çalışmalar vazoaktif değişikliklerin sirotik hastalardaki artmış portal venöz dirence etkisinin %30'dan fazla olabileceğini bildirmektedir.¹⁰

Portal hipertansiyonu azaltma amaçlı birçok farmakolojik tedavi endotel hücrelerinden ziyade splanknik arteriyoler düz kas hücrelerini hedef alır. Örneğin

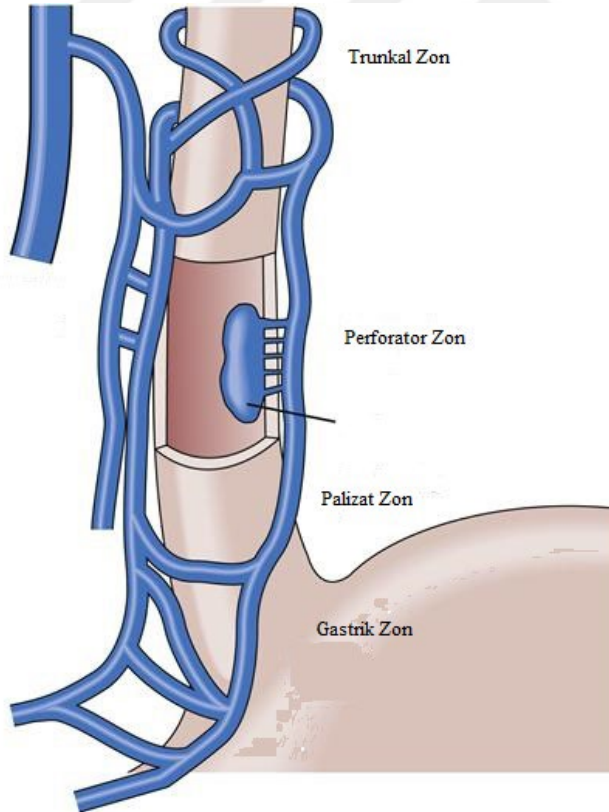
somatostatin analogu olan oktreotid özellikle yemeklerden sonra splanknik düz kas hücrelerini kasar ve böylece portal venöz akımda azalmaya sebep olur. Tek bir ajan olarak karvedilol, intrahepatik sinüzoidal damarların beta blokajı ve gevşemesinin kombine etkilerine sahiptir. Bir çalışmada karvedilolun yüksek riskli hastalarda ilk kez varis kanamasının önlenmesinde etkili bulunduğu ve primer profilakside bir seçenek olduğu bildirilmiştir.¹⁵

2.2 Varislerin Oluşum Yerleri:

Kollateral dolaşım portal basınçtaki artışa cevap olarak gelişir. Normalde bu venleri düşük hacimlerdeki kan volümü perfüze eder. Portal basınçtaki artışa bağlı olarak kan portal sirkülasyondan sistemik sirkülasyona doğru akar. Kollaterallerin oluşum yerleri gastroözofageal varislerin olduğu distal özofagus ve mide arası, umblikal ven ile sol portal ven arasında umblikal bölge (caput medusa), özellikle kadınlarda retroperitonda overiyen venler ve iliak venler arasında ve rektum bölgesinde inferior mezenterik ven ile pudental ven arasında görülür. Gastroözofageal bileşkedeki 4 venöz drenaj bölgesi varis gelişimi açısından uygundur. Gastroözofageal bileşkenin 2-3 cm altına uzanan ‘*Gastrik Zon*’ bölgesi, submukoza ve lamina propria’da vertikal yerleşimli damarları içerir. Bu venler midenin kardiya kısmında birleşerek kısa gastrik venler ve sol gastrik venlere drene olurlar. Gastroözofageal bileşkenin 2-3 cm proksimalindeki ‘*Palizat Zon*’ da venler özofageal mukoza kıvrımlarına karşılık gelen 4 grup halinde paralel uzanır. Bu damarlar lamina propria’daki venler ile anastomoz yaparlar. Palizat Zon’daki perforator venler distal özofagustaki periözofageal venler ile bağlantılı değildir. Palizat Zon, portal ve sistemik dolaşımlar arasındaki en çok kan dolaşımının olduğu yerdir. Palizat Zon’un daha proksimalindeki alan ‘*Perforator Zon*’ olarak isimlendirilir. Bu bölgedeki venler daha az vertikal yerleşmiştir, submukozal ve eksternal venler ile bağlantılıdır, bu yüzden perforator venler olarak isimlendirilmiştir. *Trunkal Zon*, yaklaşık 10 cm uzunluğunda olup en uzun bölümdür, özofagusta perforator zon’un üzerinde yerleşmiştir ve lamina propria’daki uzunlamasına yerleşimli 4 ven ile karakterizedir.(Şekil 3)^{16,17}

Palizad Zon'daki venler kanamaya en yatkın olanlardır; çünkü bu seviyede submukozal ve periferik venler ile bağlantıyı sağlayan perforator venler yoktur. Trunkal Zon'daki varisler kanamaya yatkın değildir; çünkü periözofageal venler ile ilişkili perforator venler Trunkal Zon'u drene ederler. Periözofageal venler azigos sistemine drene olur, portal hipertansiyonun bir sonucu olarak azigos sisteminde kan akışı artar. Özofagus' un alt ucundaki venlerin drenajı koroner venler ile midenin kardiya bölgesine oradan da portal vene olur. Mide fundusundaki venler kısa gastrik venlere oradan da splenik venlere drene olur. Portal hipertansiyona bağlı olarak mide fundusunda varisler oluşabilir. Splenik ven trombozu genellikle izole gastrik fundal varislerin oluşumu ile sonuçlanır. Splenik ven ve renal venin yakınlığından dolayı spontan splenorenal şantlar görülebilir. Bu durum, gastrik varisi olanlarda özofageal varisleri olana göre daha sık görülür.^{16,17}

Şekil 3: Özofagus Varislerinin Yerleşim Yerleri



Varislerin endoskopik değerlendirilmesi, hava verildiği esnada yapılmalıdır. Hava verilmeden yapıldığı takdirde, varisler yanlışlıkla olduğundan daha yüksek

dereceli değeriendirilebilir. F1 varisler küçük, lümeneye minimal taşan varislerdir. F2 varisler geniş, lümenin üçte birinden azını kaplayan varislerdir. F3 varisler ise geniş, kıvrımlı, lümenin üçte birinden fazlasını kaplayan varislerdir. Sirozu olup endoskopide özofagus varisi görülmeyen hastalara 2 yıl arayla endoskopik kontrol gerekir. F1 varis bulunanlarda kanama olasılığı çok düşük olduğundan, 1 yıl arayla endoskopik kontrol yeterlidir. F2, F3 varis bulunanlara kanama profilaksisi şarttır.

Gastroözofageal varislerin oluşması için en az 10 mm Hg portal basınç gradiyenti gereklidir. Varis kanaması için en az 12 mm Hg portal basınç gradiyenti gereklidir. Varislerdeki duvar gerilimini arttıran diğer faktörlere de ihtiyaç vardır; çünkü tüm hastalardaki portal venöz gradiyenti 12 mm Hg'den büyük değildir. Varis duvar gerilimini etkileyen faktörler *Laplace Kanunu* 'nda gösterilmiştir (Şekil 4). Ne zaman varis duvarı inceler, varis çapı ve basıncı artarsa o zaman tolere edilebilen duvar gerilimi aşılr ve varis rüptüre olur.

Şekil 4: Laplace Kanunu

$$T = Pr / w$$

T: Varis duvar gerginliği

P: Varis lümeni ile özofageal lümen arasındaki transmural basınç gradiyenti

r: Varis yarıçapı

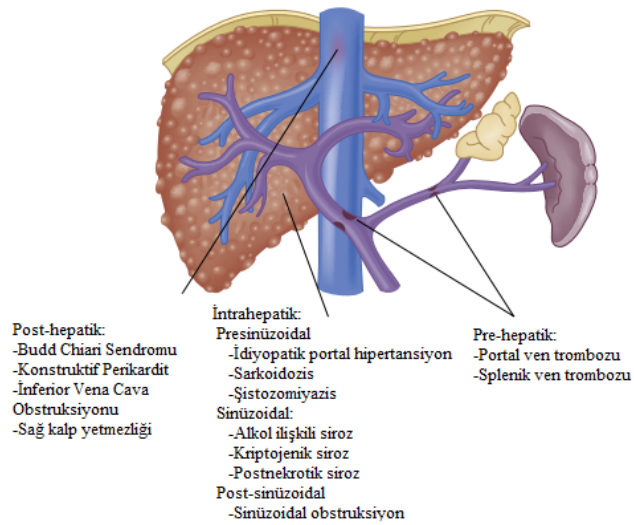
w: Varis duvar kalınlığı

Doku desteğinin az olması ve bölgedeki kan akımının fazlalığı gastroözofageal bileşkedeki varislerin kanama sayısının daha yüksek olmasına neden olabilir. Klinik olarak hepatik venöz basınç gradiyentinin 12 mm Hg' dan az olması varis kanama riskini ortadan kaldırır. Portal basınç ve lokal faktörlerdeki değişiklikler dinamiktir ve psikolojik, diurnal (portal basınçtaki sirkadiyen değişimler) ve patofizyolojik (akut alkol kullanımı) faktörlerden etkilenebilir. Dahası portal basınç ve özofageal varis basıncı farklı zamanlarda değişebilir. ¹⁸

Portal basınç dolaylı ve doğrudan yollarla ölçülebilir. Portal basıncı belirlemek için kullanılan en yaygın yöntem bir dolaylı yol olan Hepatik Venöz Basınç Gradiyenti'nin (HVPG) belirlenmesidir. Direkt portal ven basıncı ölçümü ve dalak pulpa ölçümü invaziv metodlar oldukları için nadiren kullanılırlar. Günümüzde endoskopik ultrasonografi ile direkt olarak, mideden transhepatik yolla portal vene ulaşarak katater ile portal basınç ölçümü de güncel invaziv bir yöntem olarak kullanılabilir. Ultrason bazlı elastografi ve MR elastografi portal hipertansiyonun varlığını gösterebilirler; ancak portal basınç değerini ölçmek için henüz kullanılmamaktadırlar.

Hepatik venöz basınç gradiyenti (HVPG), tıkalı (wedge) hepatic ven basıncı (WHVP) ve serbest hepatic ven basıncı (FHVP) arasındaki farktır. HVPG ilk tanımlandığı 1951 yılından itibaren portal hipertansiyonu belirlemek için kullanıldı ve portal hipertansiyonun komplikasyonlarını belirlemek için en iyi prediktör olarak doğrulandı.¹⁹ Portal hipertansiyon portal akıma karşı direncin arttığı bölgelere göre prehepatik, intrahepatik ve posthepatik olarak sınıflandırılır. Arteriyovenöz şantta olduğu gibi nadiren yalnızca artan portal kan akışının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir.

Şekil 5: Portal Hipertansiyon Tipleri



Varis içi basınç varis duvar gerginliğini aştığı zaman varisler yırtılır ve kanar. Varis içi basınç ve özofagus lümeni arasındaki basınç farkının ölçümü (Transmural

basınç gradiyenti), kanama riski için HVPG'den potansiyel olarak daha önemli bir belirteçtir. (Özellikle portal ven trombozlu hastalarda veya HVPG'nin artmadığı diğer portal hipertansiyon sebeplerine ilişkin etiyolojiye sahip olan hastalarda) ^{20,21}

Portal hipertansiyonun farklı tiplerinde hepatik ven basınç gradiyenti değişkenlik gösterir. Pre-hepatik portal hipertansiyonda tıkalı hepatik ven basıncı ve serbest hepatik ven basıncı normal olduğu için hepatik ven basınç gradiyenti normaldir. İntra-hepatik sebeplerde ise pre-sinüzoidal, sinüzoidal ve post-sinüzoidal durumlara göre HVPG değişkenlik gösterir. Pre-sinüzoidal nedenlerde HVPG normal iken, sinüzoidal ve post-sinüzoidal nedenlere bağlı portal hipertansiyonda HVPG artmıştır. Post-hepatik portal hipertansiyon sebeplerinden kalp yetmezliğinde ise hem tıkalı hepatik ven basıncı hem de serbest hepatik ven basıncı artmıştır, hepatik ven basınç gradiyenti ise normaldir.

Tablo 1: Portal Hipertansiyonun Farklı Tiplerinde Hepatik Ven Basınç Gradiyentinin Kullanımı

Portal Hipertansiyon Tipi		Tıkalı Hepatik Ven Basıncı	Serbest Hepatik Ven Basıncı	Hepatik Ven Basınç Gradiyenti
Pre-hepatik		Normal	Normal	Normal
Hepatik	Pre-sinüzoidal	Normal	Normal	Normal
	Sinüzoidal	Artmış	Normal	Artmış
	Post-sinüzoidal	Artmış	Normal	Artmış
Post-hepatik	Kalp Yetmezliği	Artmış	Artmış	Normal
	Budd-Chiari Sendromu	---	Hepatik ven kanüle edilemez	---

2.3 Portal Hipertansiyon Etiyolojileri:

PHT etiyolojik sebepleri Tablo 2'de özetlenmiştir:

Tablo 2: Portal Hipertansiyon Sebepleri

Yaygın olarak:
-(2.3.1)Siroz
-(2.3.2)Ekstrahepatik Portal Ven Trombozu
-(2.3.3)İdiopatik Portal Hipertansiyon
-(2.3.4)Kardiyak Fibrozis
Daha az sıklıkla:
-Nodüler Rejeneratif Hiperplazi
-Fibroblastik Karaciğer Hastalığı

-Sarkoidoz
-Malignite
-Splanknik arteriyovenöz fistül
-Hereditör Hemorajik Telenjektazi
-Karaciğerin Parsiyel Nodüler transformasyonu

2.3.1 Siroz: Sirozun yol açtığı klinik sonuçların önemli bir kısmı portal hipertansiyon ile ilişkili olmasına rağmen, bazı durumlar hastalığa özgüdür. Zira portal hipertansiyon siroz yokluğunda da ortaya çıkabilir; ancak siroz varlığında daha belirgindir. Sirotik olmayan alkol ilişkili karaciğer hasarının patogeneğinde yer alan perivenüler lezyonlar, bu hastalarda portal hipertansiyonun presinüzoidal bileşeninden sorumludur. Otoimmün hepatit de siroz yokluğunda portal hipertansiyon ile ilişkili olabilir; ancak varis kanaması riski otoimmün hepatitli hastalarda daha düşüktür. Hemokromatozisli hastalarda da portal hipertansiyon sirozdaki önce görülebilir, portal hipertansiyonun klinik sonuçlarının şiddeti karaciğerdeki fibrozisin şiddeti ile orantılı şekilde artar.

Hemokromatozisli hastalar, HVPG'nin 12 mm Hg'dan daha düşük bir değerde olması durumunda bile varis kanaması geçirebilir. Flebotomi bu hastalarda portal hipertansiyonu düşürmede yardımcı olur. Primer Biliyer Kolanjit (PBK) hastalarında da portal hipertansiyon siroz gelişiminden önce ortaya çıkabilir. Varis kanaması riski hastalığın histolojik derecesinin artışı ile artar. PBK'nın erken dönemlerinde portal hipertansiyon ağırlıklı olarak presinüzoidal tiptedir; ancak hastalık ilerledikçe sinüzoidal bir komponent gelişir. Bu nedenle HVPG, PBK'lı hastalarda portal basıncı daha düşük gösterebilir. PBK'lı hastalarda Ursodeoksikolik asit kullanımı (UDKA) portal basıncın düşürülmesine yardımcı olabilir. Biliyer darlığı olan ve Primer Sklerozan Kolanjit tanımlı hastalarda da portal hipertansiyon gelişebilir. Kronik alkol kullanımına bağlı pankreatit gelişen hastalarda da ortaya çıkan kronik safra yolu obstrüksiyonunun portal hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu hastalarda portal hipertansiyon biliyer obstrüksiyonun tedavisi ile geriler. İleri evre NASH hastalarının %25' inde portal hipertansiyon belirtileri mevcut olmakla birlikte, eğer bu hastalarda steatoz yaygın ise fibrozis yokluğunda bile portal hipertansiyon ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. ²²⁻²⁶

2.3.2 Ekstra-Hepatik Portal Ven Trombozu: Ekstra-hepatik portal ven trombozu, portal hipertansiyonun pre-hepatik sebepleri arasında çocuklarda yaygın görülen bir sebeptir. Portal ven trombozunun en sık sebebi ‘‘Polisitemia Vera’’ gibi hematolojik hastalıklardır. Akut veya subakut portal ven trombozu genellikle varis kanaması ile sonuçlanmaz. Kronik portal ven trombozu hastaları spesifik olmayan semptomlar, hipersplenizm veya varis kanaması ile hastaneye başvurabilir. Kanama genellikle gastroözofageal varislerden olur; ancak duodenal varislerden ve nadiren diğer bölgelerden de olabilir. Portal ven trombozu hastalarında safra kesesi varisleri de gösterilmiştir.^{29,30} Özofagus varisleri, portal vende büyük trombüsü olmayan hastalar ve trombofili saptanan hastalarda en iyi antikoagülan ilaçlarla tedavi edilir, çünkü bu hastalarda antikoagülasyonun yararlarının risklerinden daha fazla olduğu gösterilmiştir.³¹ Akut varis kanamasını kontrol altına almak ve tekrarlayan kanamaları önlemek için endoskopik tedavi kullanılır. Varis kanamasını önlemek için beta blokerler gibi farmakolojik ajanların kullanımı muhtemelen portal ven trombozu olan hastalarda da etkilidir, ancak bu yaklaşım iyi çalışılmamıştır. Portal ven trombozu olan hastalarda, karaciğer sentez fonksiyonlarının korunmuş olması ve koagülasyon bozukluğunun olmaması nedeniyle, varis kanamasından kaynaklanan mortalite ve morbidite oranları siroza bağlı gelişen varis kanamalarına göre daha düşüktür.³²

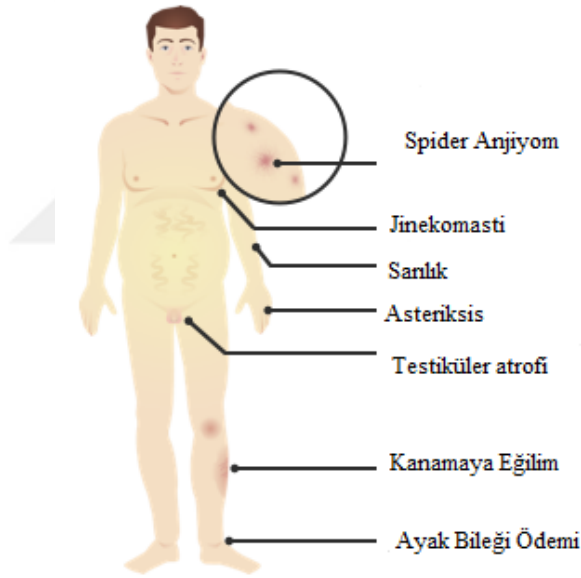
2.3.3 İdiyopatik Portal Hipertansiyon: İdiyopatik portal hipertansiyon, batılı ülkelerde sık gözükmezken Japonya ve Hindistan gibi Asya ülkelerinde sık görülür. Bu hastalık karaciğerde sirozun histolojik değişiklikleri ve portal ven obstrüksiyonu yokluğunda portal basınçta artış görülmesi ile teşhis edilir. Hastalarda karaciğer biyopsileri tamamen normaldir; ancak hepatik sinüzoidlerde, portal venüllerde, periportal hepatositlerde artmış ET-1 konsantrasyonları görülmüştür.^{33,34} HVPg genellikle normaldir, çünkü artan direnç bölgesi presinüzoidaldir. Bu hastalarda portosistemik şantlar iyi tolere edilir.³⁵⁻³⁷

2.3.4 Kardiyak Siroz: Kardiyak siroz, kalp yetmezliği nedeniyle karaciğerde uzun sürede gelişen fibrozis sonucu oluşur ve çocuklukta düzeltici cerrahi geçirmiş doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda giderek daha fazla gösterilmektedir³⁸. Siroz, özellikle sağ ventrikülü pas geçecek şekilde sistemik venöz kan akışının direkt pulmoner artere geçmesine izin veren cerrahi işlem uygulanan hastalarda görülür.

İşleme bağlı olarak karaciğerin kronik pasif konjesyonunun sekelleri ‘‘Fontan operasyonu ile ilişkili karaciğer hastalığı’’ olarak adlandırılır; uzun vadeli sekeller portal hipertansiyon ve HCC komplikasyonlarını içerir ve varis kanaması meydana gelebilir.³⁸

2.4 Klinik Değerlendirme ve Farmakolojik Tedavi: Özofageal veya gastrik varis kanaması olan hastalar hematemez, melena veya her ikisi ile gelebilir. Kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları (sarılık, spider anjiyom, palmar eritem, Dupuytren kontraktürü, parotis büyümesi, testiküler atrofi, asit, ensefalopati) olan hastalarda GİS kanama durumunda portal hipertansiyondan şüphelenilmelidir.

Şekil 6: Kronik Karaciğer Hastalığı Periferik Bulguları



Splenomegali portal hipertansiyon varlığı için önemli bir ipucudur. Asit varlığı özofagus varislerinin varlığını daha olası hale getirir. Portal hipertansiyon tedavisinde amaçlar portal kan akımını ve intrahepatik rezistansı azaltmaktır. Vazopressin, somatostatin ve bu ilaçların analogları splanknik kan akımını akut şekilde azaltabilen ajanlardır. Beta-blokerler de portal kan akımını azaltabilir fakat sadece varis kanamasında primer ve sekonder profilaksiste kullanılır. Diüretikler

plazma volümünü azaltarak portal basıncı azaltabilir; fakat asiti olmayan hastalarda kullanımı tavsiye edilmez. Prokinetik ajanlar alt özofagus sfinkteri kasarak varis içi basıncı azaltabilir; fakat klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Tablo 3: Portal Hipertansiyon Tedavisinde İlaçların Kullanımı

Portal Kan Akımını Azaltan İlaçlar:
-Beta-blokerler (propranolol, nadolol, karvedilol)
-Somatostatin ve analogları
-Vazopressin ve terlipressin
İntrahepatik Direnci Azaltan İlaçlar:
-alfa 1 adrenerjik blokan ajanlar (prazosin)
-Anjiyotensin reseptör bloker ilaçlar
-Nitratlar

2.5 Endoskopik Tedaviler: Endoskopik tedavi, varis kanamasının önlenmesi ve akut varis kanamasının kontrolü için yaygın olarak kabul edilen tek tedavi yöntemidir. Endoskopik varis tedavi yöntemleri skleroterapi ve bant ligasyondur. Endoskopik spreylerin kullanımı ve EUS eşliğinde anjiyoterapi, varis kanamasını kontrol etmek için araştırılan yöntemlerdir.³⁹ Bant ligasyon işlemi skleroterapiden daha kolaydır. Prosedür, endoskopun ucuna takılan bir aparatın içine varisin aspire edilmesini ve etrafına bir bant atılmasını içerir. Bant varisi boğar, böylece tromboza neden olur. Bant ligasyonu, skleroterapiden daha az komplikasyonla ilişkilidir ve varisleri yok etmek için daha az seans gerektirir. Kanayan varislerin, etkili bant ligasyonunu engellediği durumlar dışında endoskopik skleroterapi yerini büyük ölçüde endoskopik bant ligasyonuna bırakmıştır. Kullanılan sklerozan maddeler; sodyum tetradesil sülfat, sodyum morhumat, etanolamin oleat ve alkol' dür. Sklerozan madde seçimi bir ajanın diğerine göre üstün etkinliğinden ziyade bulunabilirliğine bağlıdır. Endoskopik skleroterapi komplikasyonları işlem sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilir. İşlem sırasında hasta işlemden sonra da devam edebilen retrosternal rahatsızlık yaşayabilir. Daha ciddi komplikasyonlar arasında sklerozan kaynaklı özofagus ülseri ilişkili kanama, darlık ve perforasyon olabilir. Skleroterapinin neden olduğu ülser riski skleroterapiden sonra oral sükralfat ve ppi kullanımı ile azaltılabilir.

2.6 Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant (TIPS): TIPS, artmış portal basıncı düşürmek için hepatik ven ile portal venin intrahepatik dalı arasında bir köprü oluşturma işlemidir. Şant yerleştirmek için perkütan transjuguler bir yaklaşım kullanılır. TIPS, yan yana bir portakaval şant işlevi görür ve başta varis kanaması ve refrakter asit, Budd-Chiari sendromu ve hepatik hidrotoraks olmak üzere portal hipertansiyon komplikasyonlarını tedavi etmek için kullanılmıştır. TIPS, %1 ila %2'den daha düşük bir ölüm oranıyla girişimsel bir radyolog tarafından yerleştirilebilir. TIPS yerleştirme genellikle hasta sedasyon altındayken gerçekleştirilir. TIPS, dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda kontrol edilemeyen ÖVK'nin yönetiminde etkili görülmüştür.⁴⁰

2.7 Cerrahi: Portal hipertansiyonun cerrahi tedavisi 3 gruba ayrılır: Şantsız prosedürler, portosistemik şant prosedürleri ve karaciğer transplantasyonu. Non-sirotik portal hipertansif hastalarda ve Child-Pugh A sirozu olan hastalarda farmakolojik ve endoskopik tedavi ile standart tedavi başarısız olduğunda cerrahi prosedürler (karaciğer transplantasyonu dışında) kurtarma tedavisi olarak kullanılır. Şehir merkezinden uzakta yaşayan, varis kanamasının yönetiminin zor olacağı düşünülen erken evre portal hipertansif hastalarda da cerrahi tedavi düşünülebilir. Karaciğer transplantasyonu siroz ve varis kanaması geçiren tüm hastalarda düşünülmelidir.

Özetlemek gerekirse özofagus varis kanamasını tedavi etmek amacıyla portal hipertansiyon ve intrahepatik direnci azaltan farmakolojik tedaviler, cerrahi veya radyolojik olarak portosistemik şantlar, endoskopik ve radyolojik tekniklerle varislere yönelik işlemler yapılır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalında 01.01.2010 - 31.12.2020 tarihleri arasındaki siroz, HCC ve özofagus varis kanaması tanılı hastalar incelenmiş, içlerinden 18 yaş ve üzeri 155 özofagus varis kanaması geçiren hastanın tanı anındaki laboratuvar değerleri, klinik özellikleri, eşlik eden komorbiditeleri, etiyolojik farklılıkları, endoskopik tedavileri ve bu faktörlerin mortalite üzerine etkileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların elektronik dosya verileri retrospektif olarak değerlendirilerek cinsiyet, yaş, etiyoloji, eşlik eden komorbiditeler, yapılan endoskopik işlemler ile veri toplama tarihine kadarki yaşam süreleri ve ek olarak biyokimyasal tetkik ve radyolojik görüntüleme sonuçları incelendi.

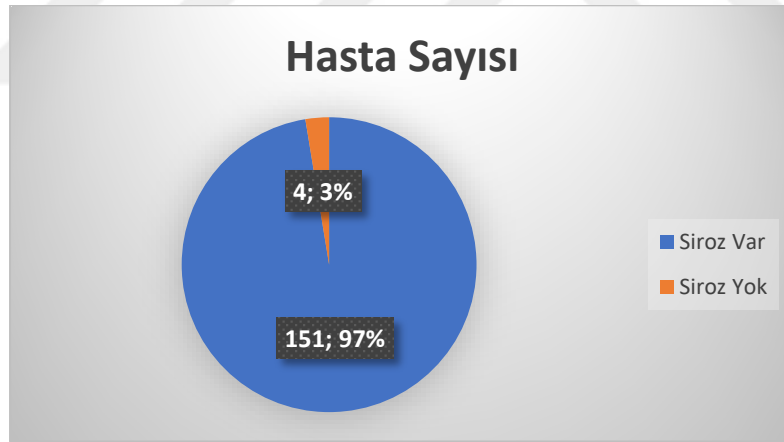
Verilerin analizi SPSS 23,0 istatistik paket programı ile yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama, standart sapma (ss), minimum (min), maksimum (maks) olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One – Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmaları Student-T testi, uymayanların ise Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı İstatistikler:

Çalışmaya alınan özofagus varis kanaması nedeni ile yatırılarak tetkik ve tedavi uygulanan hastaların 151'inin (%97,4) sirotik, 4 tanesinin (%2,6) de non-sirotik olduğu görüldü (Şekil 7). Hastaların 92'si (%59,4) erkek, 63'ü (%40,6) kadın idi. Çalışmada tüm hastaların ilk varis kanamasından sonra ortalama takip süresi 1567 gün, ölen hastaların ise ilk varis kanamasından ölüme kadarki ortalama takip süresi 887 gün olarak hesaplandı. Ölen hasta sayısı 89 (%57,4), yaşayan hasta sayısı 66 (%42,6)'ıdı. Özofagus varis kanaması ile başvuran hastalarda ilk varis kanaması sonrası ortalama 831,2 gün sonra (en erken 1 gün içinde, en geç ölüm 3650 gün sonra) ölüm görüldü. Tüm hastalarda Ortalama yaş 61,5 yıl (18-91 yıl), ölen hastalarda ise ortalama yaş 62,35 yıl (18-88 yıl) idi. (Tablo 4).

Şekil 7: Hasta Sayısı



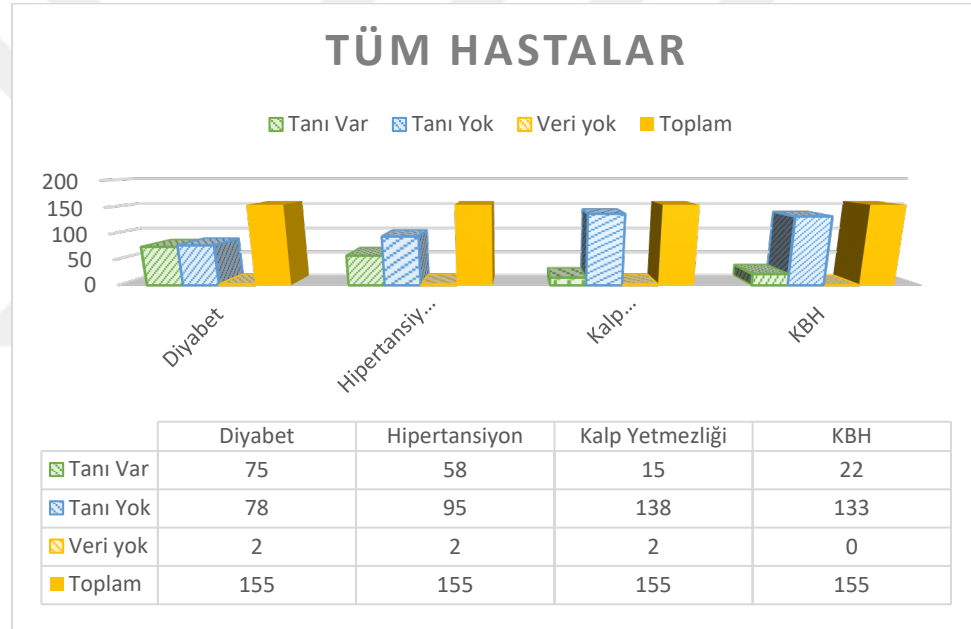
Tablo 4: Tüm ve ölen hastalarda minimum, maksimum ve median yaş

Toplam Hasta Sayısı	155
Erkek: 92 (%59,4)	
Kadın: 63 (%40,6)	
Ortalama Yaş:	61,5 ±13,372
Minimum Yaş:	18
Maksimum Yaş:	91
Ölen Hasta Sayısı	89

Ölen Hastalarda Ortalama Yaş	62,35±13,497
Minimum Yaş	18
Maksimum Yaş	88

Hastaların 75'inde (%48,4) Diabetes Mellitus (DM), 58'inde (%37,4) hipertansiyon, 15'inde (%9,7) kalp yetmezliği, 22'sinde (%14,2) KBH tanısı olduğu görüldü. Ölen hastaların 44'ünde (%49,4) DM, 33'ünde (%37,1) hipertansiyon, 8'inde (%9) kalp yetmezliği, 17'sinde (%19,1) KBH tanısı vardı.

Şekil 8: ÖVK geçiren hastalarda eşlik eden komorbiditeler



ÖVK geçiren ve ölen hastalar eşlik eden komorbiditelerin mortalite üzerine etkileri açısından incelendiğinde; DM için p değeri: 0,761, HT için p değeri: 0,919, kalp yetmezliği için p değeri: 0,736, KBH için p değeri: 0,042 olarak hesaplanmış olup sadece KBH varlığının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. (Tablo 5)

Tablo 5: ÖVK geçiren ve ölen hastalarda eşlik eden komorbiditelerin mortalite üzerine etkisi

	Yaşayanlar (2483 gün Ort. takip)	Ölenler (887 gün Ort. takip)	p değeri
DM tanısı var	31	44	0,761
DM tanısı yok	35	45	
HT tanısı var	25	33	0,919
HT tanısı yok	41	56	
KY tanısı var	7	8	0,736
KY tanısı yok	59	81	
KBH tanısı var	5	17	0,042
KBH tanısı yok	66	72	

ÖVK geçiren tüm hastaların endoskopileri incelendiğinde 9 hastanın (%5,8) F1 varisi, 55 hastanın (%35,5) F2 varisi, 91 hastanın (%58,7) F3 varisi olduğu görüldü. Özofagus varis kanaması sonrası ölen hastalar incelendiğinde ise 3 hastanın (%3,4) F1 varisi, 36 hastanın (%40,4) F2 varisi, 50 hastanın (%56,2) F3 varisi olduğu görüldü.(Tablo 6) Ölen hastalarda varis tipinin mortalite üzerine etkisini araştırmak için F1 varisi olanlar ile F2+F3 varisleri olanları karşılaştırdığımızda p değeri: 0,171 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Benzer şekilde F2 varisi olanlar ile F1+F3 varisleri olan hastalar karşılaştırıldığında p değeri: 0,138; F3 varisi olanlar ile F1+F2 hastalar karşılaştırıldığında da p değeri: 0,458 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.(Tablo 7)

Tablo 6: Varis tipleri, ölen ve tüm hastalardaki sıklıkları

Varis Tipi	Tüm Hastalar	Ölen Hastalar
F1	9 (%5,8)	3 (%3,4)
F2	55 (%35,5)	36 (%40,4)
F3	91 (%58,7)	50 (%56,2)

Tablo 7: Varis tipinin ölen hastalarda mortaliteye etkisi

	Yaşayan Hastalar	Ölen Hastalar	P değeri
F1	6	3	0,171
F1 dışındakiler	60	86	
F2	19	36	0,134
F2 dışındakiler	47	53	
F3	41	50	0,458
F3 dışındakiler			

Çalışma grubumuzdaki tüm hastalar etiyolojilerine göre sıralandığında kriptojenik tanılı 33 hasta (%21,2), HCV tanılı 27 hasta (%17,4), HBV tanılı 26 hasta (%16,7), NASH tanılı 15 hasta (%9,6), alkole bağlı siroz 14 hasta (%9), vasküler (portal ven trombozu) tanılı 10 hasta (%6,4), biliyer etiyolojili (PBK ve PSK) 4 hasta (%2,5), kardiyak siroz 2 hasta (%1,2), metabolik (Wilson ve Hemokromatozis) 2 hasta (%1,2), otoimmün etiyolojili 1 hasta (%0,6) görüldü. Bir hastanın (%0,6) etiyolojisinde HCV-alkol her ikisi de olabilir. 20 hastanın (%12,9) tetkikleri ise yetersizdi.(Tablo 8)

ÖVK sonrası ortalama 887 gün içerisinde ölen hastaların etiyolojileri incelendiğinde ise sırasıyla HCV tanılı 21 hasta (%23,5), kriptojenik 18 hasta (%20,2), HBV tanılı 14 hasta (%15,7), NASH tanılı 8 hasta (%8,9), alkol tanılı 7 hasta (%7,8), vasküler (portal ven trombozu) tanılı 6 hasta (%6,7), kardiyak siroz 1 hasta (%1,1), biliyer (PBK ve PSK) etiyolojili 1 hasta (%1,1) belirlendi. Bir hastanın (%1,1) etiyolojisinde HCV-alkol her ikisi olabilir. 12 hastanın (%13,4) tetkikleri yetersizdi.(Tablo 8)

Tablo 8: Etiyolojilere göre sağ, ölen ve toplam hasta sayısı

ETİYOLOJİ	SAĞ HASTA SAYISI	ÖLEN HASTA SAYISI	TÜM HASTA SAYISI
KRİPTOJENİK	15	18	33
HCV	6	21	27
HBV	12	14	26
NASH	7	8	15

ALKOL	7	7	14
VASKÜLER	4	6	10
BİLİYER	3	1	4
KARDİYAK	1	1	2
METABOLİK	2	0	2
OTOİMMÜN	1	0	1
HCV-ALKOL	0	1	1
EKSİK TETKİK	8	12	20

Ölen hastalarda etiyolojilerin mortalite üzerine etkileri incelendiğinde; etiolojide en sık sebepler olarak görülen kriptojenik, HCV, HBV, NASH ve alkol diğer nedenler ile kıyaslanmış; kriptojenik için p değeri: 0,707, HBV için p değeri: 0,686; NASH için p değeri: 0,736 ve alkol için p değeri: 0,571 olarak hesaplanmış, istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. HCV için ise p değeri: 0,017 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. (Tablo 9)

Tablo 9: Ölen hastalarda en sık etiyolojilerin mortalite üzerine etkisi

	Yaşayan Hastalar	Ölen Hastalar	P değeri
Kriptojenik	15	18	0,707
Kriptojenik dışındakiler	51	71	
HCV	6	21	0,017
HCV dışındakiler	60	67	
HBV	12	14	0,686
HBV dışındakiler	54	75	
NASH	7	8	0,736
NASH dışındakiler	59	81	
Alkol	7	7	0,571
Alkol dışındakiler			

Hastalar varis dışı siroz komplikasyonları olan asit, peritonit, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom açısından incelendiğinde ise 102 hastanın (%65,8) asiti olduğu, 16 hastanın (%10,3) peritonit, 55 hastanın (%35,5) hepatik ensefalopati , 8 hastanın (%5,2) hepatorenal sendrom geçirdiği görüldü. Ölen hastalar incelendiğinde ise 69 hastanın (%77,5) asiti olduğu, 14 hastanın (%15,7) peritonit, 39 hastanın (%43,8) hepatik ensefalopati, 8 hastanın (%9) hepatorenal sendrom geçirdiği görüldü. (Tablo 10)

Tablo 10: Varis dışı siroz komplikasyonları ve hasta sayısı

	SAĞ	ÖLEN	TOPLAM	p değeri
ASİT	33	69	102	0,00
ENSEFALOPATİ	16	39	55	0,012
HRS	0	8	8	0,021
PERİTONİT	2	14	16	0,01

ÖVK'ların ilk 42 günde tekrarlaması ve ölüm oranlarının yüksekliği nedeniyle çalışmamızda ÖVK geçiren hastalarda ilk varis kanaması ile ölüm tarihleri arasındaki süreye bakıldığında ilk 42 günde ölen hasta sayısı 6 (%6,7) olarak hesaplanmıştır. Bu ilk 6 haftada ölen hastalarla ilk 6 haftadan sonra ölen hastalar karşılaştırıldığında asit varlığının p değeri: 1,0, peritonit varlığının p değeri: 0,238, ensefalopati varlığının p değeri: 0,225, hepatorenal sendrom varlığının p değeri: 1,0 olarak hesaplanmış olup bu faktörlerin mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri görülmemiştir. Meld-Na skoru ≤ 15 ve >15 olarak incelendiklerinde p değeri: 0,678; Child A+B ve Child C olarak iki gruba bölündüklerinde ise p değeri: 0,659 olarak hesaplanmış olup yine istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.(Tablo 11 ve Tablo 12)

Tablo 11: ÖVK sonrası ilk 42 günde ölüm

	İlk 42 günde	İlk 42 günden sonra
Ölen Hasta Sayısı	6 (%6,7)	83 (%93,3)

Tablo 12: ÖVK sonrası ilk 6 haftadaki ölüm üzerine etki eden faktörler

	İlk 42 gün	İlk 42 günden sonra	P değeri
Asit var	5	64	1,0
Asit yok	1	19	
Peritonit var	2	12	0,238
Peritonit yok	4	71	
Ensefalopati var	1	38	0,225
Ensefalopati yok	5	45	
HRS var	0	8	1,0
HRS yok	6	75	
Meld-Na ≤ 15	4	42	0,678
Meld-Na > 15	2	41	
Child A+B	5	54	0,659
Child C	1	29	

ÖVK geçiren hastalar eşlik eden siroz varlığına ve koagülopati için değerlendirildiğinde toplamda 10 hastada (%6,4) INR değeri 2'nin üzerinde görüldü, çoğunlukla INR değeri 2'nin altında görüldü. INR>2 olan non-sirozik hasta mitral kapak replasman öyküsü nedeniyle warfarin kullanmaktaydı.(Tablo 13)

Tablo 13 : Tüm hastaların eşlik eden siroz ve koagülopati için değerlendirilmesi

Siroz	INR>2 hasta sayısı	INR<2 hasta sayısı
Var	9	142
Yok	1	3

4.2 Laboratuvar Sonuç İstatistikleri:

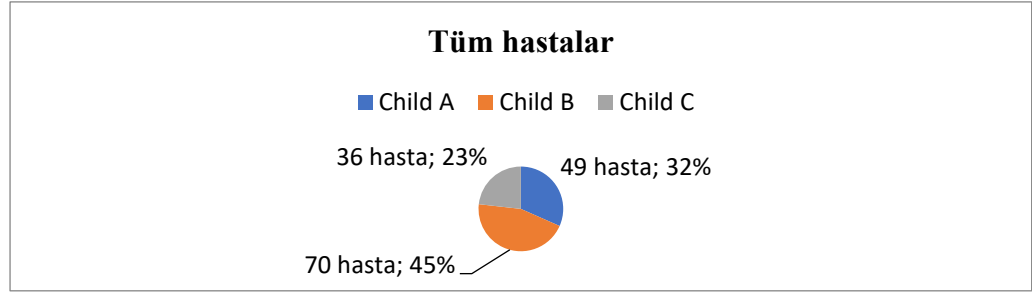
Tüm hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama değerler ALT: 62,6 U/l, AST: 40,9 U/l, Total Bilirubin: 1,75 mg/dl, INR: 1,4, Protrombin Zamanı: 16,04 sn, Albümin: 3,38 gr/dl, GGT: 94,79 U/L, Kreatinin: 0,93 mg/dl, AFP: 384,6 ng/ml, Hemoglobin: 10,56 gr/dl, WBC: $5,49 \times 10^3/\text{ul}$, PLT: $114,1 \times 10^3/\text{ul}$, Ferritin: 141,2 ng/ml, Amonyak: 96,06 umol/l, HbA1c: %7,52, 24 saatlik idrarda bakır: 16,05 ug/gün, Seruloplazmin: 20,6 mg/dl, olarak hesaplandı. (Tablo 14)

Tablo 14: Tüm hastaların ortalama, minimum ve maksimum laboratuvar değerleri

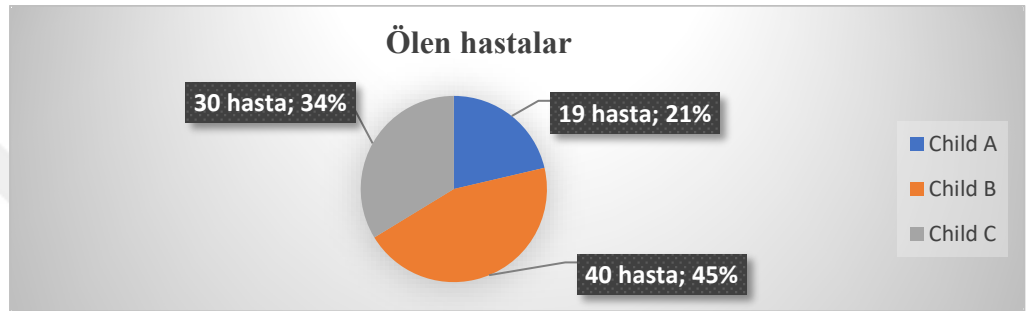
	Ortalama	Kişi Sayısı	Minimum	Maksimum
AST (U/l)	62,65 ± 115,016	155	12	1426
ALT (U/l)	40,946 ± 68,157	155	1	793
T. Bil (mg/dl)	1,75 ± 1,59	155	0,17	8,5
INR	1,4 ± 0,41	155	0,92	4,29
PT (sn)	16,04 ± 3,48	155	11,3	35,5
Albümin (g/dl)	3,38 ± 1,89	155	1,67	19,10
GGT (U/l)	94,79 ± 88,79	155	7	410
Kreatinin (mg/dl)	0,93 ± 0,55	155	0,25	5,62
AFP (ng/ml)	384,61 ± 4339	155	0	54000
HGB (g/dl)	10,56 ± 2,254	155	4,7	16,9
WBC ($10^3/\text{ul}$)	5,49 ± 3,001	155	0,82	18,1
PLT ($10^3/\text{ul}$)	114,18 ± 87,78	155	5,0	922,0
Ferritin (ng/ml)	141,20 ± 505,71	96	1,80	4846,0
Amonyak (umol/l)	96,06 ± 65,57	107	9,78	444
HbA1c (%)	7,52 ± 2,63	73	4,6	21
Bakır (ug/gün)	16,05 ± 12,27	5	5,89	36,6
Seruloplazmin (mg/dl)	20,6 ± 13,6	40	0,21	56,0

Hastalar Child Pugh skorlarına göre gruplandığında 49 hastanın (%32) Child A, 70 hastanın (%45) Child B, 36 hastanın (%23) Child C olduğu görüldü. Ölen hastaların ise 19'u (%21) Child A, 40'ı (%45) Child B, 30'u (%34) Child C idi. (Şekil 9 ve Şekil 10)

Şekil 9: Tüm hastaların Child-Pugh skoruna göre dağılımı



Şekil 10: Ölen hastaların Child-Pugh skoruna göre dağılımı



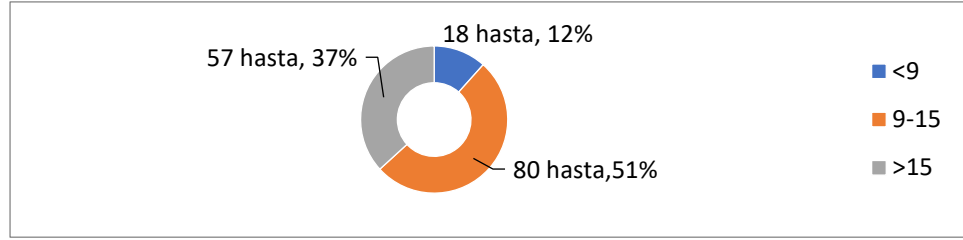
ÖVK geçiren tüm hastaların ortalama MELD-Na skoru 14,12, ortalama APRI skoru: 2,55, ortalama FIB-4 skoru ise 8,73 olarak hesaplandı. (Tablo 15)

Tablo 15: Tüm hastaların ortalama MELD-Na, APRI ve FIB-4 skoru değerleri

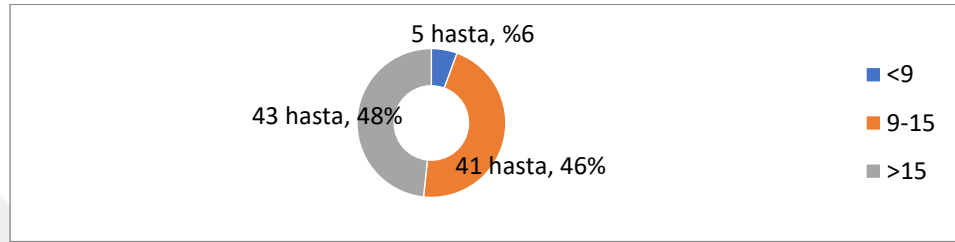
	MELD-Na	APRI	FIB-4
Ortalama Değer	14,12±5,267	2,55±5,32	8,73±15,33

Hastaların MELD-Na skoruna göre dağılımı yapıldığında, MELD-Na skoru <9 olan 18 hasta(%12), 9-15 arasında olan 80 hasta(%51), >15 olan 57 hasta(%37) görüldü. Ölen hastalarda ise skor <9 olan 5 hasta(%6), 9-15 arasında 41 hasta(%46), >15 olan 43 hasta(%48) görüldü. (Şekil 11 ve Şekil 12)

Şekil 11: Tüm hastaların MELD-Na skoruna göre dağılımı



Şekil 12: Ölen hastaların MELD-Na skoruna göre dağılımı



4.3 Karşılaştırmalı İstatistikler:

Hastalarda asit varlığının mortalite üzerine etkisi incelendiğinde p değeri: 0.000 ($p < 0,001$) olarak hesaplanmış olup çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür.(Tablo 16)

Tablo 16: Asit varlığının mortalite üzerine etkisi

ASİT	ÖLEN HASTA SAYISI	YAŞAYAN HASTA SAYISI
VAR	69	33
YOK	20	33

Hastalarda eşlik eden peritonit varlığının mortalite üzerine etkisi incelendiğinde p değeri: 0,01 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür.(Tablo 17)

Tablo 17: Peritonit varlığının mortalite üzerine etkisi

PERİTONİT	ÖLEN HASTA SAYISI	YAŞAYAN HASTA SAYISI
VAR	14	2
YOK	75	64

ÖVK geçirip ölen hasta grubunda hem asit hem peritonit öyküsü olanlarla sadece asit öyküsü olanlar mortalite için karşılaştırıldığında p değeri 0,065 olarak hesaplanmış olup sınırda anlamlılık görülmüştür.(Tablo 18)

Tablo 18: Asit ve peritonit varlığı ile sadece asit varlığının mortalite üzerine etki karşılaştırması

	ÖLEN HASTA SAYISI	YAŞAYAN HASTA SAYISI
ASİT ve PERİTONİT	14	2
ASİT	55	31

Hastalarda eşlik eden hepatik ensefalopatinin mortalite üzerine etkisi incelendiğinde p değeri: 0,012 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür.(Tablo 19)

Tablo 19: Hepatik ensefalopati varlığının mortalite üzerine etkisi

ENSEFALOPATİ	ÖLEN HASTA SAYISI	YAŞAYAN HASTA SAYISI
VAR	39	16
YOK	50	50

Hepatorenal sendrom varlığının mortalite ile ilişkisi incelendiğinde p değeri: 0,021 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür.(Tablo 20)

Tablo 20: Hepatorenal sendrom varlığının mortalite üzerine etkisi

HRS	ÖLEN HASTA SAYISI	YAŞAYAN HASTA SAYISI
VAR	8	0
YOK	81	66

Varis derecesinin mortalite üzerine etkisi bakıldığında F1 ve F3 varisler arasında p değeri: 0,29 (>0.05) olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.(Tablo 21)

Tablo 21: Özofagus varis tipleri ile mortalite arasındaki ilişki

VARİS TİPİ	ÖLEN HASTA SAYISI	YAŞAYAN HASTA SAYISI
F1	3	6
F3	50	41

Hastalar mortalite üzerine anlamlı etkisini bulmak için etiyolojileri ile karşılaştırıldığında önlenebilir sebepler olan viral etiyolojiler (HBV/HCV) ile NASH karşılaştırılmış, p değeri: 0,36 olarak görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Viral etiyolojiler (HBV/HCV) ile alkol karşılaştırdığımızda, p değeri: 0,27 olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. NASH ile alkol karşılaştırıldığında ise, p değeri: 0,858 olarak görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.(Tablo 22)

Tablo 22: Etiyolojilerin mortalite üzerine etkileri kıyaslama

ETİYOLOJİ	ÖLEN HASTA SAYISI	YAŞAYAN HASTA SAYISI
Viral (HBV/HCV)	35 (%66)	18 (%34)
NASH	8 (%53,3)	7 (%46,7)
ALKOL	7 (%50)	7 (%50)

Hastaların siroz tanısı veya özofagus varis kanaması tanısı koyulduğundaki trombosit değeri 50.000/ul 'den küçük ve 50.000/ul' den büyük ve eşit olarak

sınıflandırılıp ölüm oranları kıyaslandığında ise p değeri: 0,641 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.(Tablo 23)

Tablo 23: Trombosit sayısı ile mortalite arasındaki değerlendirme

Hastalar	Trombosit değeri 50.000'den küçük	Trombosit değeri 50.000 veya 50.000'den büyük
Yaşayan	10	56
Ölen	16	73

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada Karadeniz Bölgesi'nde merkezi bir hastane olan KTÜ Farabi Hastanesinde özofagus varis kanaması tanısı ile takip edilen hastaların klinik, etiyolojik ve endoskopik farklılıklarının mortalite üzerine etkilerini karşılaştırma planlandı. Çalışmaya alınan hastaların 92 tanesi (%59,4) erkek, 63 tanesi (%40,6) kadın idi. Ortalama 1567 gün takip süresinde ölen hasta sayısı 89 (%57,4), yaşayan hasta sayısı 66 (%42,6)'idi. Ortalama yaş:61,52 minimum yaş:18, maksimum yaş:91 idi. Ölen hastalarda ise ortalama yaş :62,35, minimum yaş:18, maksimum yaş:88 olarak görüldü. Hastalarımızın %97,4'ünde siroz tanısı vardı. Thörn ve arkadaşlarının 2006-2019 yılları arasındaki özofagus ve gastrik varisleri olan 246 hasta içeren bir çalışmada medyan yaş:62, minimum yaş:17, maksimum yaş:93 olarak bulunmuş, hastaların %87'sinde siroz eşlik ettiği bildirilmiştir.⁴¹ Gunnarstodder ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı 1994-1999 yıllarını kapsayan özofagus varisleri olan 312 hastalık bir çalışmada ise 297 hastanın (%95.1) siroz tanılı olduğu; erkek hasta sayısı 205 (%65,7), kadın hasta sayısı 107 (%34,3) olarak görülmüş, medyan yaş 60,4 olarak bildirilmiştir.⁴² Ray'ın 2018 yılında 247 kronik karaciğer hastası ile yaptığı bir çalışmada ise ortalama yaş 51,83 olarak hesaplanmış, erkek hasta sayısı 179 (%72,4) kadın hasta sayısı 68 (%27,6) olarak bulunmuş.⁴³ Hastalarımızın cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması ve eşlik eden siroz varlığı literatür ile benzer şekilde bulundu.

Mandal ve arkadaşlarının "Karaciğer Sirozlu Hastalarda Akut Varis Kanamalarında Mortaliteyi Tahmin Eden Faktörler" adlı 1 Nisan 2016-30 Mayıs 2017 tarihleri arasında kapsayan çalışmada 75 hastadan 9'unun (%12) vefat ettiği bildirildi.⁴⁴ Stephen ve Little'nın 1973-1976 yılları arasındaki 62 özofagus varis kanaması geçiren hasta içeren çalışmada 33 hastanın (%53) hastaneye başvurusunda öldüğü, 4 hastanın daha çalışma süresince öldüğü, çalışma sonunda 25 hastanın (%40) hayatta kaldığı görülmüş.⁴⁵ İsmail ve arkadaşlarının 1998-2003 yılları arasındaki 343 özofagus varis kanamalı hastanın değerlendirildiği çalışmada 30 hastanın (%8,7) çalışma süresince öldüğü bildirilmiştir.⁴⁶ Sorbi ve arkadaşlarının yaptıkları 93 merkezli 741 hasta içeren 12 aylık takip süreli bir çalışmada hastaların 89 tanesinin (%12,9) ilk 2 hafta içerisinde öldükleri belirtilmiştir.⁴⁷ Mantovani ve

Tsochatsiz tarafından 2020 yılında yayınlanan bir yayında sekonder profilaksi olmadan ilk kanama atağından sonraki 6 haftalık yeniden kanama riskinin %15-20 ve 6 haftalık mortalite oranının %20-25 olduğu bildirilmiştir. Çalışma grubumuzda ise ilk varis kanamasından sonraki ilk 6 haftada ölen hasta sayısı 6 (%6,74) olarak hesaplanmıştır. Buna göre ÖVK sonrası ilk 6 hafta içerisindeki ölüm oranımızın literatürden farklı olduğu görülmüştür. Bu ilk 6 hafta içinde ölen hastalar ve ilk 6 haftadan sonra ölen hastalar sırasıyla önce Meld-Na skoru >15 ve ≤ 15 sonra da Child A+B ve Child C şeklinde ikişer gruplara bölünüp karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar görülmemiştir. Yine bu ilk 6 haftadaki ölen hastalar sırasıyla eşlik eden asit, peritonit, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom varlığının mortalite üzerine etkisi açısından ilk 6 haftadan sonraki ölenler ile karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar görülmemiştir.

Olgularımızın etiyolojik dağılımı literatür ile karşılaştırıldığında; Beppu ve arkadaşlarının 1975-1979 yıllarını kapsayan özofagus varisi olan 172 hastayı içeren çalışması incelendiğinde 148 hastanın siroz tanısı, 18 hastanın idiyopatik portal hipertansiyon tanısı, 4 hastanın pre hepatik portal obstrüksiyon tanısı, 1 hastanın Budd-Chiari sendromu tanısı ve 1 hastanın da glikojen depo hastalığı tanısı olduğu bildirilmiştir. Siroz etiyoloji ile ilgili bir bilgi verilmemiştir.⁴⁸ Koransky ve arkadaşlarının 1971-1976 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada ÖVK geçiren 62 hastanın 32 tanesinin (%51) öldüğü belirtilmiş; ölenlerin etiyolojileri incelendiğinde ise 15 hastanın alkol, 3 hastanın viral nedenler, 2 hastanın kriptojenik siroza bağlı olduğu gösterilmiştir. Ölüm üzerine alkol ve non-alkolik sirozlar arasında anlamlı fark olmadığı söylenmiştir.⁴⁹ Stephen ve Little'nın 1973-1976 yılları arasındaki özofagus varis kanaması geçiren 62 hastayı içeren çalışmasında portal hipertansiyon sebeplerinde etiyolojide en sık 44 hasta ile alkolik siroz olduğu bildirilmiş, 6 hastanın portal ven trombozu, 12 hastanın ise diğer siroz etiyolojilerine ait olduğu bildirilmiştir.⁴⁵ Kunyi ve arkadaşlarının Ocak 2022'de yayınlanan ÖVK geçiren 161 hasta içeren çalışmasında etiyolojiler sırasıyla 92 hasta (%57,1) HBV, 34 hasta (%21,1) alkol, 18 hasta (%11,2) otoimmünite, 5 hasta (%3,1) HCV, 12 hasta (%7,4) diğer sebepler olarak gösterilmiş.⁵⁰ Kumar ve Sibia'nın 2015 yılında özofagus varis kanaması geçiren 317 hasta ile yaptıkları çalışmada hayatını kaybedenlerin etiyolojileri; 16 hasta (%5) HBV enfeksiyonu, 22 hasta (%6,9) HCV enfeksiyonu, 39

hasta (%12,3) alkole bağı karaciğer sirozu şeklinde rapor edilmiştir.⁵¹ Sorbi ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladığı 93 merkezli 741 hasta içeren çalışmada en sık portal hipertansiyon sebebi siroz (%94,3) olarak belirtilmiş, en sık siroz sebepleri sırasıyla alkol (%56,7), HCV (%30,3), HBV (%10) olarak belirtilmiştir. Alkolik sirozluların tekrarlayan ÖVK geçirme oranı da %68,2 olarak bulunmuştur.⁴⁷ Çalışma grubumuzdaki tüm ÖVK geçiren hastaların etiyolojilerine bakıldığında en sık tanı 33 hasta (%21,2) ile kriptojenik karaciğer sirozu iken, alkol ise 14 hasta (%9) ile 5. sırada yer almıştır. ÖVK sonrası ölen hastaların etiyolojileri incelendiğinde ise en sık etiyoloji 21 hasta (%23,6) ile HCV olarak görülmüş, alkole bağı olanların ise 7 hasta (%7,9) ile 5. sırada yer aldığı görülmüştür. Ölüm üzerine anlamlı etkisi yönünden viral hepatitler (HBV ve HCV) ile alkol arasında anlamlı farkın olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda etiyolojilerin mortalite üzerine etkileri açısından istatistiksel olarak karşılaştırmalar yapılmış; alkol/viral sebepler, NASH-viral sebepler, alkol/NASH karşılaştırılmış, mortalite üzerine anlamlı farklılık görülmemiştir.

Stephen ve Little'nın 1973-1976 yılları arasındaki özofagus varis kanaması geçiren 62 hastayı içeren çalışmasında hastaların 42 tanesi Child C, 20 tanesi Child A ve B olarak görülmüş, Child C grubundaki hastaların durumu daha kötü olarak bildirilmiştir.⁴⁵ Kuni ve arkadaşlarının 161 ÖVK geçiren hasta içeren çalışmasında 52 hasta (%32,2) Child A, 73 hasta (%45,3) Child B, 36 hasta (%22,4) Child C olduğu belirtilmiştir.⁵⁰ Mandal ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada ise 75 hasta içerisinde 4 hasta (%5,33) Child A, 25 hasta (%33,33) Child B, 46 hasta (%61,33) Child C olarak belirtilmiştir, ortalama MELD skoru 20.40 ± 8.29 olarak hesaplanmıştır.⁴⁴ Sorbi ve arkadaşlarının 2003 yılında 93 merkezli yaptıkları çalışmada ÖVK geçiren hastaların 62 tanesi (%8,8) Child A, 430 tanesi (%61,5) Child B, 189 tanesi (%27,1) Child C olarak belirtilmiştir. Tekrarlayan ÖVK geçiren hastalarda yine Child B grubu 40 hasta (%46,7) ile en çok hastanın bulunduğu grup olarak gösterilmiştir.⁴⁷ Hastalarımız Child Pugh skorlarına göre gruplandığında 49 hastanın Child A, 70 hastanın Child B, 36 hastanın Child C; Meld-Na skoruna göre gruplandıklarında MELD-Na skoru <9 olan 18 hasta(%12), 9-15 arasında olan 80 hasta(%51), >15 olan 57 hasta(%37) görüldü. Ölen hastalarda Meld-Na skor <9 olan 5 hasta(%6), 9-15 arasında 41 hasta(%46), >15 olan 43 hasta(%48) görüldü. Ölen

hastaların 19'su Child A, 40'ı Child B, 30'u Child C idi. ÖVK geçiren Child B ve C grubundaki hastaların Child A'ya göre sayıca fazla olması ve Meld-Na skorunun yüksekliği karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesi ile portal hipertansiyon ve varis gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Hastalarımızın ortalama hemoglobin değeri 10,56 g/dl, ortalama trombosit değeri 114.185/ μ l, ortalama INR:1,40, ortalama total bilirubin 1,75 mg/dl, ortalama albümin 3,38 g/dl, ortalama protrombin zamanı 16,04 sn, ortalama kreatinin 0,93 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Mandal ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı çalışmada varis kanaması sonrası ölen hastalarda ortalama trombosit değeri 81.111 hücre/ μ l, yaşayanlarda 106.300 hücre/ μ l olarak hesaplanmış p değeri 0,3 olarak gösterilmiştir.⁴⁴ Kuni ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları ÖVK geçiren 161 hasta içeren çalışmalarında ortalama hemoglobin değeri 7,8 g/dl, ortalama trombosit değeri 77.000 hücre/ μ l, ortalama protrombin zamanı 14,9 sn, ortalama albümin değeri 3,12 g/dl, ortalama total bilirubin değeri 1,02 mg/dl, ortalama kreatinin 0,75 mg/dl olarak hesaplanmış.⁵⁰ Bizim çalışmamızda sınır değer olarak trombosit 50.000 hücre/ μ l olarak seçilmiş ve mortalite üzerine anlamlı etki açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Mandal ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı bir çalışmada geçirilmiş band ligasyon öyküsünün (p: 0,03), hepatorenal sendrom varlığının (p: 0,007), erken tekrar kanamanın (p: 0) mortalite ile anlamlı ilişkisi gösterilmiş; ancak spontan bakteriyel peritonit varlığı (p: 0,59) sınırda anlamlı olarak bildirilmiştir.⁴⁴ Kumar ve Sibia'nın 2015 yılında yaptıkları çalışmada ise spontan bakteriyel peritonit (p: 0,001), hastane içi ölümlerde bağımsız öngörücülerden birisi olarak bildirilmiştir.⁵¹ İsmail ve arkadaşlarının 1998-2003 yılları arasındaki çalışmasında da hepatik ensefalopatinin (p: 0,003) mortalite üzerine önemli öngörücülerden birisi olduğu belirtilmiştir.⁴⁶ Koransky ve arkadaşlarının 1971-1976 yılları arasını kapsayan çalışmasında yine asit varlığının (p <0,001) mortaliteye etkisi olduğu rapor edilmiştir.⁴⁹ Hastalarımız eşlik eden asit (p: 0,000), hepatik ensefalopati (p: 0,012), spontan bakteriyel peritonit (p: 0,01) ve hepatorenal sendrom (p: 0,021) gibi klinik durumların mortalite üzerine etkileri açısından incelendiğinde bu faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Hem asit hem peritonit

varlığı ile sadece asit varlığı kıyaslandığında p değeri 0,065 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak görülmüştür.

Kunyi ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları çalışmada ÖVK geçiren 161 hastanın 118 tanesinde (%73,3) F3 varisleri gösterilmiştir.⁵⁰ Kazunori ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınlanan 76 hastalı çalışmasında F1 varisi ve üzerlerinde kırmızı noktalanmaları olan hastalar iki gruba ayrılmış; 49 hastaya tedavi grubu olarak bant ligasyonu veya intravasküler etanolamin enjeksiyonu yapılmış, 27 hasta tedavisiz takip edilmiş. Tedavi alan grupta 5 hasta (%10), tedavi verilmeyen grupta ise 21 hasta (%78) ÖVK geçirmiş. Tedavisiz gruptaki 21 hasta etiyolojiler açısından incelendiğinde 5 hasta (%24) alkol, 5 hasta (%24) HCV, 2 hasta (%10) HBV, 3 hasta (%14) NASH, 3 hasta (%14) Primer Biliyer Kolanjit, 3 hasta (%14) diğer sebepler olarak görülmüştür.⁵² Dongmo ve arkadaşlarının 2014 tarihli yayınladıkları çalışmada 38 hasta ÖVK geçirmiş; bu hastalarda 8 hastanın (%21,1) F1, 19 hastanın (%50) F2, 11 hastanın F3 (%28,9) varisleri olduğu gösterilmiştir. Beppu ve arkadaşlarının 1975-1979 yıllarını kapsayan çalışmasında ÖVK geçiren 90 hastanın varis tipleri incelendiğinde 3 hastanın F1 varisi, 14 hastanın F2 varisi, 73 hastanın F3 varisi olduğu görülmüş, varisler büyüdükçe kanama oranının daha fazla olduğu söylenmiştir.(p: <0,001)⁴⁸ Hastalarımız endoskopik bulgularına göre değerlendirildiğinde, 9 hastanın (%5,8) F1 varisi, 55 hastanın (%35,5) F2 varisi, 91 hastanın ise (%58,7) F3 varisi olduğu gösterilmiştir. Ölen hastalar incelendiğinde ise 3 hastanın (%3,4) F1 varisi, 36 hastanın (%40,4) F2 varisi, 50 hastanın (%56,2) F3 varisi olduğu gösterilmiştir. Mortalite üzerine etki bakımından F1 ve F3 varisler kıyaslandığında p değeri 0,29 olarak hesaplanmış olup mortalite üzerine anlamlı farklılık görülmemiştir.

6. SONUÇ

1- Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2010-2022 yılları arasında siroz, HCC ve özofagus varis kanaması tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve 18 yaş ve üzeri özofagus varis kanaması geçiren 155 hasta değerlendirilmiştir.

2- Hastaların 92 tanesi (%59,4) erkeklerden, 63 tanesi (%40,6) kadınlardan oluşmaktaydı.

3- Ortalama Yaş: $61,52 \pm 13,37$ olarak hesaplandı. Hastaların 151 tanesinde (%97,4) siroz tanısının olduğu, 4 tanesinde (%2,6) siroz tanısının olmadığı görüldü. Siroz hastaları özofagus varis kanaması geçirmesi açısından riskli olup rutin takip ile erken tanınarak profilaksiye alınmalarına ve hastalarda farkındalığı arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

4- Ölen hastalarımızın 44'ünde (%49,4) diyabet, 33'ünde (%37,1) hipertansiyon, 8'inde (%9) kalp yetmezliği, 17'sinde KBH tanısı vardı. KBH varlığının mortalite üzerine anlamlı etkisi görüldü. Hastalar eşlik eden komorbiditeler açısından taranmalı ve bu yönden de tedavi ile kontrol altına alınmalıdırlar.

5- Ölen hastalarımızın 3'ünün (%3,4) F1 varisi, 36 hastanın (%40,4) F2 varisi, 50 hastanın (%56,2) F3 varisi olduğu görülmüş olup siroz tanısı almış her hastaya eşlik eden özofagus varisleri açısından uygun non invaziv yöntemler veya ulaşamadığı durumda kılavuzlara uygun şekilde endoskopi ile takip edilmeli ve varislerin durumuna profilaksi başlanmalıdır.

6- ÖVK sonrası ölen hastaların etiyolojilerinde sırasıyla HCV 21 hasta, HBV 14 hasta, NASH 8 hasta, alkol 7 hasta görülmüş olup literatürde en sık eşlik eden etiyoloji olarak alkol gösterilmiştir. Etiyolojilerin mortalite üzerine etkileri değerlendirildiğinde viral hepatitler, NASH ve alkol birbirleri arasında kıyaslanmış; ancak sonuçta birinin diğerine üstünlük oluşturmadığı görülmüştür. Toplumun viral

hepatitler ve HBV aşılamaşı aşıından farkındalıının arttırılması, aşırı alkol kullanımının siroza sonrasında özofagus varislerinin oluşmasına neden olabileceğı aşıından bilgilendirilmesi ve NASH'in siroza yol açıp sonrasında ÖVK geliştirebileceğı dolayısıyla karaciğer yağlanması aşıından da toplumda bilinç geliştirilmesi önemlidir.

7- Hastalar eşlik eden asit, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom aşıından incelendiğinde ise 102 hastanın asiti olduğu, 16 hastanın peritonit geçirdiğı, 55 hastanın hepatik ensefalopati geçirdiğı, 8 hastanın hepatorenal sendrom geçirdiğı görüldü. Hastaların eşlik eden bu komorbid durumlarının hepsinin istatistiksel olarak mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü. Literatürde de benzer sonuçların olduğu görüldü. Siroz hastalarının eşlik eden asit varlığı ve hepatik ensefalopati aşıından farkındalıının arttırılması ve profilaksi ve/veya tedavi edilmeleri bu komplikasyonların önlenmesi aşıından önemlidir.

8- Hastalarımızın laboratuvar değeri incelenendiğinde ortalama INR: 1,40, Protrombin Zamanı: 16,04 sn, Kreatinin: 0,93 mg/dl, Hemoglobin: 10,56 gr/dl, PLT: 114.100 hücre/ μ l olarak hesaplanmış olup literatürde benzer sonuçların olduğu görüldü. Siroz hastalarında eşlik eden hipersplenizm nedeniyle anemi ve trombositopeni görülebilmekte olup hastalarımız sınır trombosit değeri 50.000 hücre/ μ l (p değeri: 0,641) olarak ele alındığında mortalite üzerine istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

9- Hastalar Child Pugh skorlarına göre gruplandığında 49 hastanın Child A, 70 hastanın Child B, 36 hastanın Child C olduğu görüldü. Ortalama MELD-Na skoru 14,12, ortalama APRI skoru: 2,55, ortalama FIB-4 skoru ise 8,73 olarak hesaplandı. Literatürde benzer bulgular görüldü. Bekleneceğı gibi Child Pugh skoru yüksek olan hastalar ÖVK gelişmesi aşıından daha riskli olup kanama aşıından daha dikkatli olunmalıdır.

10- Özofagus varis kanaması geçiren ve ölen hastaların ilk varis kanaması ile ölüm tarihlerine bakıldığında ilk 42 günde ölen hasta sayısı 6 (%6,74) olarak hesaplanmıştı. Literatürde benzer ve farklı sonuçlar görülmüş olup ilk 6 haftada tekrar kanama geçirme ve ölüm riski yüksektir. Tekrarlayan kanama aşıından farkındalık oluşturulması önemlidir.

7.KAYNAKÇA:

1. Esophageal varices - Symptoms and causes - Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/esophageal-varices/symptoms-causes/syc-20351538>.
2. Mantovani, A. & Tsochatzis, E. A. Epidemiology of Varices and Variceal Bleeding in Liver Cirrhosis. *Variceal Bleeding in Liver Cirrhosis* 1–11 (2021) doi:10.1007/978-981-15-7249-4_1.
3. Tandon, P. *et al.* Comparison of clinical outcomes between variceal and non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* **33**, 1773–1779 (2018).
4. Schuppan, D., Ruehl, M., Somasundaram, R. & Hahn, E. G. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* **21**, 351–372 (2001).
5. Rockey, D. C., Bell, P. D. & Hill, J. A. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *New England Journal of Medicine* **372**, 1138–1149 (2015).
6. Durand, F. & Valla, D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* **28**, 110–122 (2008).
7. Fattovich, G. *et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* **112**, 463–472 (1997).
8. Kumar, S., Sarr, M. G. & Kamath, P. S. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* **345**, 1683–8 (2001).
9. Sarin, S. K. *et al.* Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in a chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. *J Clin Invest* **87**, 1032–1036 (1991).
10. Gupta, T. K., Toruner, M., Chung, M. K. & Groszmann, R. J. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* **28**, 926–931 (1998).
11. Rockey, D. C. & Chung, J. J. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* **114**, 344–351 (1998).
12. Shah, V. *et al.* Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* **117**, 1222–1228 (1999).
13. Abraldes, J. G. *et al.* Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* **136**, 1651–1658 (2009).

14. Abraldes, J. G. *et al.* Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* **150**, 1160-1170.e3 (2016).
15. Tripathi, D. *et al.* Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* **50**, 825–833 (2009).
16. Dilawari, J. B. & Chawla, Y. K. Spontaneous (natural) splenoadrenorenal shunts in extrahepatic portal venous obstruction: a series of 20 cases. *Gut* **28**, 1198–1200 (1987).
17. Watanabe, K., Kimura, K., Matsutani, S., Ohto, M. & Okuda, K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* **95**, 434–440 (1988).
18. Escorsell, A. *et al.* Increasing intra-abdominal pressure increases pressure, volume, and wall tension in esophageal varices. *Hepatology* **36**, 936–940 (2002).
19. Krook, H. Estimation of portal venous pressure by occlusive hepatic vein catheterization. *Scand J Clin Lab Invest* **5**, 285–292 (1953).
20. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2783677/>.
21. Escorsell, À. *et al.* Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* **31**, 1061–1067 (2000).
22. Pomier-Layrargues, G. *et al.* Presinusoidal portal hypertension in non-alcoholic cirrhosis. *Hepatology* **5**, 415–418 (1985).
23. Fracanzani, A. L. *et al.* Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* **22**, 1127–1131 (1995).
24. Gores, G. J. *et al.* Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* **96**, 1552–1559 (1989).
25. Afroudakis, A. & Kaplowitz, N. Liver histopathology in chronic common bile duct stenosis due to chronic alcoholic pancreatitis. *Hepatology* **1**, 65–72 (1981).
26. Mendes, F. D., Suzuki, A., Sanderson, S. O., Lindor, K. D. & Angulo, P. Prevalence and indicators of portal hypertension in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **10**, (2012).
27. Kamal, S. M. *et al.* Progression of fibrosis in hepatitis C with and without schistosomiasis: Correlation with serum markers of fibrosis. *Hepatology* **43**, 771–779 (2006).

28. Ross, A. G. P. *et al.* Schistosomiasis. *N Engl J Med* **346**, 1212–1220 (2002).
29. Dilawari, J. B. & Chawla, Y. K. Pseudosclerosing cholangitis in extrahepatic portal venous obstruction. *Gut* **33**, 272 (1992).
30. Maruyama, H., Okugawa, H., Takahashi, M. & Yokosuka, O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* **108**, 568–574 (2013).
31. DeLeve, L. D., Valla, D. C. & Garcia-Tsao, G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* **49**, 1729–1764 (2009).
32. D'CRUZ, A. J., KAMATH, P. S., RAMACHANDRA, C. & JALIHAI, A. Non-conventional portosystemic shunts in children with extrahepatic portal vein obstruction. *Acta Paediatr Jpn* **37**, 17–20 (1995).
33. Idiopathic portal hypertension - PubMed.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8514266/>.
34. Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly - PubMed.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6698361/>.
35. Bissonnette, J. *et al.* Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* **64**, 224–231 (2016).
36. Schouten, J. N. L. *et al.* Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* **35**, 1424–1433 (2012).
37. Sarin, S. K., Sethi, K. K. & Nanda, R. Measurement and correlation of wedged hepatic, intrahepatic, intrasplenic and intravariceal pressures in patients with cirrhosis of liver and non-cirrhotic portal fibrosis. doi:10.1136/gut.28.3.260.
38. Asrani, S. K. *et al.* Congenital heart disease and the liver. *Hepatology* **56**, 1160–1169 (2012).
39. Ibrahim, M., Mostafa, I. & Devière, J. New Developments in Managing Variceal Bleeding. *Gastroenterology* **154**, 1964–1969 (2018).
40. Bosch, J. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* **35**, 590–597 (2001).
41. Thörn, R., Christensen, E., Wixner, J., Karling, P. & Werner, M. Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) Survival after first diagnosis of oesophageal or gastric varices in a single centre in northern Sweden: a retrospective study. *Clin Exp HEPATOL* **8**, 103–110 (2022).

42. Gunnarsdottir, S. A., Olsson, R. & Björnsson, E. S. Characteristics, prognosis and outcome of patients with oesophageal varices in a university hospital in Sweden 1994-1999. *Scand J Gastroenterol* **40**, 1462–1468 (2005).
43. Ray, G. Long-term outcome of endoscopic variceal band ligation of esophageal varices in patients with chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol* **38**, 69–76 (2019).
44. Mandal, A. K. *et al.* Factors Predicting Mortality of Acute Variceal Bleeding in Liver Cirrhosis. *JNMA J Nepal Med Assoc* **56**, 493 (2018).
45. BLEEDING OESOPHAGEAL VARICES. *ANZ Journal of Surgery*, 48(2), 162–166 | 10.1111/j.1445-2197.1978.tb07295.x.
46. Factors predicting in-hospital mortality in patients with cirrhosis hospitalized with gastro-esophageal variceal hemorrhage - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090841/>.
47. Sorbi, D. *et al.* An assessment of the management of acute bleeding varices: a multicenter prospective member-based study. *Am J Gastroenterol* **98**, 2424–2434 (2003).
48. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 27(4), 213–218 | 10.1016/s0016-5107(81)73224-3.
49. Koransky, J. R., Galambos, J. T., Hersh, T. & Warren, W. D. The mortality of bleeding esophageal varices in a private university hospital. *Am J Surg* **136**, 339–341 (1978).
50. Liu, K. *et al.* Scandinavian Journal of Gastroenterology ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/igas20> Risk factors for emergency endoscopic variceal ligation treatment failure of acute variceal bleeding Risk factors for emergency endoscopic variceal ligation treatment failure of acute variceal bleeding. (2022) doi:10.1080/00365521.2022.2094719.
51. Kumar, A. S., Sibia, R. S. & Singh, A. R. Number 1 Rabi Al Awal. **21**, (1436).
52. Nagashima, K. *et al.* The Risk of Bleeding in Small/Straight Esophageal Varices with Red Color Sign on Endoscopy: A Retrospective Analysis from the Natural Course. *Healthcare (Switzerland)* **10**, (2022).