

Siroz

Ahmet UYANIKOĞLU

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

GİRİŞ

Sirozun doğal seyri asemptomatik fazdan dekompanse faza geçmesi ile semptomatik dekompanse faza ilerleme şeklindedir. Hasta semptomatik dekompanse faza geçtiğinde hızlı bir şekilde karaciğer nakli (KN) veya ölüme ilerlemektedir (Şekil 1) (1). Asemptomatik dekompanse sirozda medyan sağkalım 12 yıl iken, semptomatik dekompanse sirozda 2 yıldır. Dekompanse sirozu olan hastaların yılda yaklaşık %5-7'si semptomatik dekompanse faza geçmektedir (2). Siroz dekompanse faza geçtiği anda sistemik bir hastalığa döner, çoklu organ ve sistem disfonksiyonu gelişir (3). Sirozda tedavi yaklaşımında iki ana strateji; etiyolojik nedenlerin baskılanması ve patogenezin temel faktörlerine yönelik dekompanseasyonu ve ilerlemesini önlemeye yönelik tedavilerdir (1). Sirozun evrelemesi için sıklıkla Child-Pugh skorlaması (Tablo 2) ve total bilirübin, kreatinin ve uluslararası normleştirilmiş oran (INR) değerlerine göre otomatik hesaplanan ve KN sıralamasında esas alınan son dönem karaciğer hastalığı [*Model for end-stage liver disease (MELD)*] skoru kullanılmaktadır (4,5).

Yeni bilgiler; ileri dönem sirozda, patofizyolojide dolaşım bozukluğuna bağlı sistemik inflamasyonun rolü olduğunu, komplikasyonların ve multiorgan yetmezliğinin önlenmesi ile hayat kalitesinin düzeldiği, sağkalımın uzadığı ve sağlık

harcamalarının azaldığını göstermiştir. Etiyolojik nedenlerin tedavisinin yanı sıra portal hipertansiyon, anormal barsak bakteriyal transformasyonu, sistemik inflamasyon, karaciğer hasarı, dolaşım bozukluğu, değişmiş immünolojik cevap gibi patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi yeni tedavi hedefleri olmuştur. Bu hedeflere yönelik absorbe olmayan antibiyotikler, non-selektif beta blokerler, albümin ve statinler gibi bazı ilaçlar başka endikasyonlarla da olsa sirozda kullanılmaktadır (Şekil 2) (6-8).

Bu yazıda etiyolojik nedenleri ve komplikasyonları başta olmak üzere siroz yönetiminin, güncel literatüre, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği [*European Association for the Study of the Liver (EASL)*] kılavuzlarına ve deneyimlerimize göre anlatılması amaçlanmıştır.

ETİYOLOJİ

Sirozun herhangi bir fazında, etiyolojiye yönelik, spesifik tedavilerin erkenden başlanması dekompanse faza geçiş süresini ve komplikasyonların ortaya çıkış süresini uzatmakta ve sağkalımı arttırmaktadır. Özellikle alkolik sirozda alkolün kesilmesi, hepatit B ve hepatit C'de viral baskılama, otoimmün hepatitte immünsüpresif tedavi bu faydaları sağlamaktadır. Bu etkiler dekompanse fazda daha belirgin iken, dekompanse dönemde daha kompleks patogenez olduğundan değişkendir (1). Bu nedenle hastaya siroz teşhisi konulduğunda ilk yapılması gereken etiyolojinin araştırılmasıdır (Tablo 3).

Tablo 1. Sirozda dekompanse bulguları

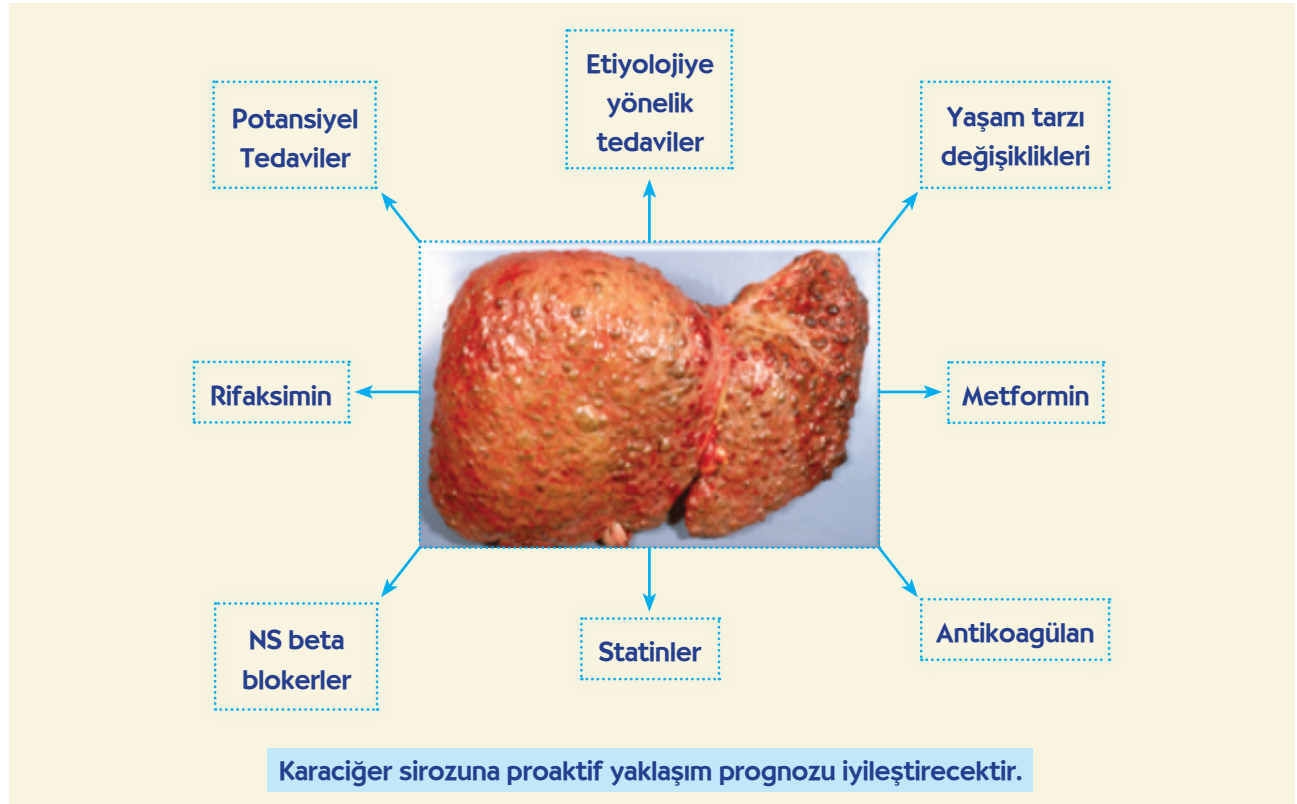
Asit	Kanama
Sarılık	Ensefalopati

Tablo 2. Child-Pugh skorlaması

	1	2	3
Ensefalopati	Yok: 1	Grade 1-2: 2	Grade 3-4: 3
Asit	Yok: 1	Hafif: 2	Orta: 3
Bilirubin	<2 mg/dl: 1	2-3 mg/dl: 2	>3 mg/dl: 3
Albümin	>3,5 g/dl: 1	2,8-3,5 g/dl: 2	<2,8 g/dl: 3
Protrombin zamanı	<4 sn uzama: 1 Child-Pugh A: 5-6	4-6 sn: 2 Child-Pugh B: 7-9	>6 sn: 3 Child-Pugh C: 10-15

	KOMPANSE SİROZ		DEKOMPANSE SİROZ	
Evre	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Klinik	Varis (-) Asit (-)	Varis (+) Asit (-)	Varis (±) Asit (+)	Varis kanaması (+) Asit (±)
Mortalite (1 yıllık)	%1	%3	%20	%57

Şekil 1. Karaciğer sirozunda klinik evreleme ve mortalite.



Şekil 2. Karaciğer sirozuna yaklaşım.

(NS: Non-selektif).

Tablo 3. Sirozun başlıca etiyolojik nedenleri

Hepatit B, Delta hepatiti
Hepatit C
Alkolik siroz
Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
Otoimmün hepatit
Primer biliyer kolanjit
Wilson hastalığı
Hemokromatoz
Kolestatik karaciğer hastalıkları
Kriptojenik

Hepatit B ve Delta Virüsü

Dünyada yaklaşık 400 milyon insanın hepatit B virüs (HBV) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (9). Kronik HBV enfeksiyonu 5 faza ayrılmaktadır. 1. faz Hepatit B e-antijeni (HBeAg)-pozitif kronik enfeksiyon (immüntoleran), 2. faz HBeAg-pozitif kronik hepatit, 3. faz HBeAg-negatif kronik enfeksiyon (taşıyıcı), 4. faz HBeAg-negatif kronik hepatit ve 5. faz Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)-negatif faz (doğal bağışık) (Tablo 4). Tüm fazlarda siroz ve hepatosellüler kanser (HSK) riski konakçı ve viral faktörlere bağlı olarak artmıştır (10). Bölgemiz için de önemli bir sorun olan kronik delta hepatiti, Şanlıurfa yöresinde HBsAg pozitif hastaların yaklaşık %5'inde saptanmıştır, interferon halen tedavisinde kanıtlanmış tek seçenek olup, tedavi başarı oranı düşüktür (11,12).

Kronik hepatit B prevalansı global olarak değişmektedir. Kronik hepatit B, siroza bağlı ölümlerin %30, hepatosellüler karsinomların %40'ından sorumludur (13). Bizim 320 sirotik hastayı değerlendirdiğimiz bir çalışmada (Şanlıurfa yöresi) sirotik hastaların yaklaşık %50'si, HSK'li hastaların yaklaşık %60'ı hepatit B ve delta hepatitine bağlı idi. Hepatit B'nin ilk prezanatasyonunun HSK da olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (14-16).

Tablo 4. Hepatit B enfeksiyonu fazları

Fazlar	
Faz 1	HBeAg-pozitif kronik enfeksiyon (immüntoleran)
Faz 2	HBeAg-pozitif kronik hepatit
Faz 3	HBeAg-negatif kronik enfeksiyon (taşıyıcı)
Faz 4	HBeAg-negatif kronik hepatit
Faz 5	HBsAg-negatif faz (doğal bağışık)

HBsAg: Hepatit B e antijeni. HbsAg: Hepatit b yüzey antijeni.

Hepatit B ve C, kompleks ve dinamik viral enfeksiyonlardır. Enfekte bireyler enfekte olmayan bireylere, kontamine kan ürünleri ve vücut sıvıları ile hastalığı bulaştırmaktadır. Akut hepatit B ve C enfeksiyonu asemptomatik veya hafif semptomatik olup, spontan iyileşmektedir. Bazı hastalarda ise kronikleşerek karaciğer fibrozuna, siroza, HSK ve ölüme sebep olabilmektedir. Tedavi seçimi; hastadaki serolojik sonuçlara, virüs genotipine ve karaciğer hasarına bağlıdır. Yeni tedaviler birçok bireyde remisyon ve komple iyileşmeyi sağlamaktadır (17).

Kronik hepatit B'de primer hedef, karaciğer ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve mortalitenin azaltılmasıdır. Dünya genelinde aşılama yeni enfeksiyon insidansını dramatik olarak azaltmıştır, fakat kronik hepatit B tedavisi halen zordur (13).

Kompanse ve dekompanse sirozda herhangi bir düzeyde HBV-DNA pozitif saptandığında, alanin aminotransferazdan (ALT) bağımsız, direnç bariyeri yüksek bir nükleot(z)id analogu ile tedaviye başlanmalıdır (10). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği [*American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)*] 2018 yılında, (Hepatit B'de yetişkinlerde kronik HBV tedavisi için) tenofovir alafenamid (TAF), tenofovir disoproksil fumarat (TDF), entekavir ve peginterferon (peg-IFN)'la beraber tercih edilen HBV tedavilerini listesine eklemiştir (18).

Hepatit C

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu dünya çapında kronik karaciğer hastalıklarının önemli bir nedenidir. Dünya çapında 71 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu insanların çoğu bu hastalığın farkında değildir. Bizim ülkemiz ve yöremizde en fazla genotip 1 görülmektedir. Son iki dekatta tedaviyle ilgili çok önemli gelişmeler olmuştur. Artık HCV'de primer tedavi hedefi küredir. Hastada kalıcı viral cevap (KVC), tedavi bitiminden 12 hafta sonra (KVC12) veya 24. haftada (KVC24) HCV-RNA'nın negatif saptanmasıdır. KVC elde edilen hastada relaps ihtimali çok düşük olduğu için kür kabul edilir (19-22).

Alkolik Siroz

Alkolik karaciğer hastalığı (AKH), fazla alkol kullanımına bağlı, karaciğer ve fonksiyonlarında hasar olmasıdır. Yağlı karaciğer hastalığı, alkolik hepatit, steatohepatit, fibroz veya sirozu

içeren kronik hepatiti içerir. Patogenez alkole bağlı olsa da immün hücreleri, yağ dokusunu ve genetik çeşitliliği de içeren ileri derecede kompleks, patogenetik bir mekanizması vardır. Klinik olarak AKH tanısı yeterli değildir. Birçok hasta yetersiz erken tanı ve tedavi nedeniyle daha ileri evrede teşhis edilmektedir. Tedavide seçenek, alkolün kesilmesi ve nutrisyonel destek tedavisidir (23). AKH'da protrombin zamanı/INR ve bilirübin değerine göre bir formülle hesaplanan *Maddrey discriminant indeksi* ≥ 32 ise prednisolon 40 mg/gün başlanır. 7. günde yaş, albümin, protrombin zamanı/INR, bilirübin, kreatinin ve 7. günde bilirübin değerindeki değişim değerlerine göre bir formülle hesaplanan Lille skoru hesaplanır. Lille skoru < 0.45 ise tedavi 28 güne tamamlanır, ≥ 0.45 ise tedavi kesilir ve seçilmiş uygun hastalar erken KN açısından değerlendirilir (24).

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede, metabolik sendrom ve obezitenin karaciğer komponentleri olan, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) yetişkin popülasyonun yaklaşık üçte birini etkilemektedir. NAYKH basit yağlanmadan, nonalkolik steatohepatitis (NASH) ve siroza kadar geniş bir spektrumu kapsar. Başta endüstrileşmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada NAYKH'ın yüksek prevalansı; progresif karaciğer hastalığı ve HSK'de hızlı bir şekilde NASH'ı en önemli etiolojik neden haline getirmiştir. Kriptojenik siroz düşünülen hastaların yarısından fazlasının NASH zemininde geliştiği ve yöremizde orta endemik sıklıkta görülen hepatit B ile birlikteliğinin önemli olduğunu düşünüyoruz (25-27).

Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit (OİH) bağışıklık sistemini ilgilendiren, nadir görülen bir hastalıktır. Geçmiş dekatlarda tedavide çok az değişiklikler olmuştur. Standart tedavi prednisolon ve/veya azatiyoprin (AZA) çoğu hastada etkilidir. Budesonid erken hastalık evresinde, hafif fibroziste düşünülebilir, ancak idame tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmamaktadır. Mikofenolat mofetil (MMF) idame tedavisinde ikinci basamak tedavide kullanılan bir ajan olup, orta etkinliktedir, ancak sirotik hastada daha fazla yan etki görülebilir. Takrolimus, cevapsız hastalarda (*non-responders*) ikinci basamak tedavide MMF ile benzer etkinlikte olup, çalışmalar sınırlıdır. Karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren OİH'de uzun süreli steroid tedavisine destek tedavisi ile ilgili bilgiler yetersizdir (28).

OİH yaşlılarda akut ve kronik hepatit olarak prezente olup, yaşlılarda ilk prezentasyonda ileri fibroz ve siroz daha sıktır. Yaşlılarda polifarmasi daha sık olduğundan ilacın tetiklediği OİH benzeri hepatite dikkat etmek gerekir. Steroid kullanımını minimal tutulmalıdır. Budesonid veya düşük doz steroid ve AZA kombinasyonu, yüksek doz steroide yan etkilerinden dolayı, tercih edilmelidir. Kemik dansite ölçüm takibi yapılmalıdır. Karaciğer yetmezliği ve HSK'de engel komorbid bir durum yoksa karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir (29).

Primer Biliyer Kolanjit

Primer biliyer kolanjit (PBK); yavaş ilerleyen, kronik inflamatuvar, otoimmün kolestatik karaciğer hastalığı olup, bazı sbbgrupları karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olabilir. Tedavi edilmediğinde son dönem biliyer sirozla sonuçlanır. Tanı; kolestatik enzimler, ön planda karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve anti-mitokondrial antikorların (AMA) pozitifliği ile konulur. Tedavide amaç hastanın son dönem karaciğer hastalığına ilerlemesini önlemek ve semptomları iyileştirmektir. Farmakolojik tedavide ursodeoksikolik asit ve obetikolik asit lisanslı ürünler olup, progresyonu yavaşlatmaktadır. Fibrik asit deriveleri ve budesonid de kullanılmaktadır (30-32).

Wilson Hastalığı

Hastaların çoğu karaciğer hastalığı veya nörolojik semptomlarla prezente olurlar. Asemptomatik hastalar ise genellikle aile taramalarında yakalanır. Kayser-Fleischer halkası ve seruloplazmin düşüklüğü kombinasyonu tanı koydurur. Tipik Kayser-Fleischer halkası olmayan hastalarda seruloplazmin ileri dönem karaciğer hastalığı gibi değişik nedenlerden düşük veya akut faz reaktanı olarak yalancı yüksek çıkabileceğinden 24 saatlik artmış idrar bakır, karaciğer biyopsisinde kuru bakır ağırlığı artışı, mutasyon analizleri gibi yöntemlerle de tanı konulabilir. EASL bu değerlerin kullanıldığı bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Tedavide şelatör ajanlar (D-penisilamin ve trientin) kullanılır. Nörolojik tutulumu olan hastalarda çinko 1. basamakta kullanılabilir. Akut karaciğer yetmezliğinde ve şelatör tedaviye yanıt vermeyen dekompanse karaciğer sirozunda KN endikasyonu vardır (33).

Hemokromatoz

Kuzey Avrupada her 200 kişiden 1'i bu hastalıktan etkilenmektedir. HFE gen mutasyonu nedeniyle çok fazla demir

emilmekte, fazla demir birikimi doku ve organlarda toksik etkiye neden olmaktadır. Karaciğerde fazla demir birikimi fibroz ve siroza yol açar. Uygun tedavi yapılmadığı takdirde hastaların üçte birinde HSK gelişmekte ve aylar içinde ölümle sonuçlanmaktadır (34).

Kolestatik Karaciğer Hastalıkları

Primer biliyer kolanjit (PBK), PBK-OİH overlap sendromu, primer sklerozan kolanjit (PSK), PSK-OİH overlap sendromu, immünglobulin G4 (Ig-G4) ilişkili kolanjit, ilacın tetiklediği kolestatik karaciğer hastalığı, genetik kolestatik hastalıklar, uzamış kolestaz da siroza neden olabilir (35).

Kriptojenik Siroz

Siroz hastalarının, daha öncelerine göre daha azalmış olmasına rağmen, önemli bir kısmında etiyolojik neden bulunamamakta ve kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır. Kriptojenik siroz olarak tanımlanan hastaların yarısından fazlasının NASH zemininde gelişen siroz olduğu, bunun dışında hepatit E gibi nedenlerin de sıklıkla kriptojenik siroz olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (27,36).

SİROZUN KOMPLİKASYONLARI (Tablo 5) ve YÖNETİMİ

Asit

Asit sirozda en sık dekompanseasyon nedeni olup, kompanse sirozlu hastaların yıllık %5-10'unda bu komplikasyon görülür. Literatür taraması, hepatolojideki ilerlemelere rağmen, asit varlığının kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kompanse sirozda 5 yıllık yaşam beklentisi %80 iken, asitle deompanse olmuş hastada %30'a düşmektedir. Asitli bir hastanın başarılı tedavisinin anahtarı kötüleştirici risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavidir. Bu hastaların, patogeneze yönelik farmakoterapi ve optimal minimal invaziv metodlarla tedavisi hayat kalitesini artırır ve yaşam süresini uzatır (1,2,37).

Tablo 6. Asit derecelendirmesi

Grade 1	Hafif asit: sadece USG ile tespit edilebilen asit
Grade 2	Orta asit: karında simetrik olarak orta derecede belirgin distansiyon
Grade 3	Geniş veya belirgin asit-tense asit: karında belirgin olarak distansiyona neden olan asit

USG: Ultrasonografi.

Tablo 5. Sirozun komplikasyonları

Asit	Refrakter asit
Hepatik hidrotoraks	
Hiponatremi	
Gastrointestinal kanama	Özofagus varis kanaması Non-variseal kanamalar
Portal hipertansif gastropati ve intestinopati	Gastrik varis
Bakteriyel infeksiyonlar	Spontan bakteriyel peritonit
SBP dışı enfeksiyonlar	
Böbrek yetmezliği	Akut böbrek hasarı Hepatorenal sendrom
Kronik zeminde akut alevlenme	
Görece adrenal yetmezlik	
Kardiyo vasküler komplikasyonlar	Sirotik kardiyomyopati Hepatopulmoner sendrom Portopulmoner hipertansiyon
Hepatosellüler kanser	
Hepatik ensefalopati	
Portal ven trombozu	

SBP: Spontan bakteriyel peritonit

Asit olan hastaların %80'inde sebep sirozdur. Malignite, kalp yetmezliği, tüberküloz, pankreatit ve bazı nadir nedenler asitin diğer sebepleridir (1,38). Asit inguinal bölgede ise grade 1 (hafif), göbek seviyesine kadar yetiştiriyorsa grade 2 (orta), göbeği geçiyorsa grade 3 (tens) şeklinde derecelendirilir (Tablo 6). Grade 2 ve 3'te karaciğer nakli düşünülmelidir. Grade 2, 3 asitli hastaya ilk yatışında ve komplikasyon nedeniyle her yatışta diagnostik parasetez yapılmalıdır. Asitte total protein, albümin ve nötrofil sayımı rutin bakılmalıdır, serum albümin-asit albümin farkı (SAAG) hesaplanmalıdır. Nötrofil sayısı 250 hücre/ml üzerinde ise spontan bakteriyel peritonit (SBP) tanısı konulur. Bu hastalarda kültür yapılması gerekir. Asit total protein <1.5 g/dl altında ise SBP için risk faktörüdür. Malignite şüphesi varsa asitten sitoloji bakılmalıdır (39).

Tedavide orta seviyede tuz kısıtlaması, uzun yatak istirahatından kaçınılması ve diüretikler önerilir. Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, renal yetmezlik, hepatik ensefalopati (HE), hiponatremi (Na < 125 meQ/l), potasyum seviye değişimlerinde diüretikler kesilmelidir. Asitli hastada sodyum (Na) retansiyonu, hiponatremi ve akut böbrek hasarına (ABH) neden olabileceği için nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardan (NSAİİ) kaçınılmalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II agonistleri, alfa 1 blokerler ve aminoglikozidler böbrek hasarı yapabileceği için kullanılmamalıdır. Grade 3 asitte boşaltıcı parasentez yapılabilir, 5 litreden fazla asit boşaltıldığında albümin infüzyonu (8 gr/l- boşaltılan asit miktarına göre) önerilmektedir (1).

Refrakter Asit

Asitli sirotik hastaların yaklaşık %10'u Na kısıtlaması ve diüretik tedavisine refrakterdir (tanı kriterleri Tablo 7'de özetlenmiştir). Refrakter asitin patogenezi multifaktöryel olup, sonuçta renal hipoperfüzyon ve Na retansiyonuna neden olur. Refrakter asit sirozun seyrinde negatif prognostik bir süreçtir. Medyan yaşam beklentisi 6 aydır. Refrakter asit tedavisinde, Na kısıtlaması, albümin infüzyonu eşliğinde düzenli geniş volümlü parasentez dolaşım bozukluğunu düzeltir. Uygun yerleştirilmiş transjugular intrahepatik porto-sistemik şant (TİPS) düşünülebilir. TİPS nütrisyonel iyileşme ve sarkopeniyi önlemeye yardımcı olabilir. Asit kontrolünde boşaltıcı parasentezden daha etkilidir. TİPS sonrası hastaların %50'sinde hepatik ensefalopati gelişir. Bilirubin >3 mg/dl, trombosit 75000/L altında, grade 2 ve üzeri hepatik ensefalopatide,

aktif enfeksiyon varsa, progresif böbrek hasarı varsa, ciddi sistolik-diyastolik disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon varsa TİPS kontredikedir. KN uygun hastalarda seçkin tedavidir. Refrakter asitli hastada uzman görüşüne göre standart yaklaşım; albümin eşliğinde geniş volümlü parasentez ve endikasyon varsa KN için uygun merkeze sevk edilmesidir. Albümin replasmanı kontrendike ise otomatik asit pompası yerleştirilmesi diğer yeni bir tedavi seçeneği olabilir (40-43).

Hepatik Hidrotoraks

Hepatik hidrotoraks sık değildir, ancak ilerlemiş karaciğer sirozunun hayat kalitesini bozan ve tedavisi zor olan bir komplikasyondur (44).

Kardiyak, pulmoner veya plevral bir hastalığı olmayan dekompanse sirozlu bir hastada plevral boşlukta transuda vasfında sıvı birikmesine hepatik hidrotoraks denilir. Sıklıkla sağ tarafta, diyafragmatik defektlerden asit geçer. Nefes darlığı ve spontan bakteriyel enfeksiyonlar (ampiyem) gelişebilir. Medyan yaşam beklentisi 8-12 aydır. Tedavide diüretikler verilebilir, boşaltıcı parasentez ve torasentez yapılabilir. Refrakter torasentezde en iyi tedavi seçeneği KN'dir. TİPS KN'e kadar köprü tedavisi olabilir. KN ve TİPS yapılamayan hastalara plörodezi düşünülebilir. Diyafragmatik defektlerin mesh ile kapatılması çok iyi seçilmiş hastalarda faydalı olabilir (45,46).

Hiponatremi

Sirozun ileri dönemlerinde hiponatremi sık karşılaşılan bir problem olup, serum Na konsantrasyonunun 130 mmol/L'den düşük olması olarak tanımlanır (47,48). Genel hasta

Tablo 7. Refrakter asit tanı kriterleri

Tedavi süresi	Hasta en az bir hafta etkili dozda (spironolakton 400 mg/gün ve furosemid 160 mg/gün) diüretik tedavi almalı ve diyetle 90 mmol/gün altında tuz kısıtlaması yapılmalı
Cevap yokluğu	Ortalama ağırlık kaybı <0.8 kg /4 gün üzeri ve üriner Na atılımının alımdan az olması
Erken asit nüksü	Hasta mobilize olduktan sonra 4 hafta içinde grade 2 veya 3 asit gelişmesi
Diüretiklerin indüklediği komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none"> • HE: başka bir presipite edici neden olmadan HE gelişmesi • Renal bozukluk: Tedaviye bağlı sCr >%100 veya >2 mg/dl • Hiponatremi: Serum Na >10 mmol/L fazla düşüş veya serum Na <125 mmol/L olması • Hipo-veya hiperkalemi: Potasyum <3 mmol/L veya >6 mmol/L olması • Sakatlayıcı kas krampları

Na: Sodyum, sCr: Serum kreatin, HE: Hepatik ensefalopati.

popülasyonunda 135 mmol/L'nin altı hiponatremi kabul edilir. Hiponatremide kötü prognoz ve artmış mortalite ve nörolojik komplikasyonlar, KN sonrası yaşam beklentisinde azalma gibi artmış morbidite ile ilişkilidir. MELD skoruna Na değerinin eklenmesiyle oluşturulan Na-MELD skoru, tek başına MELD skorunun kullanımına göre özellikle orta düzeyde MELD skoru olup, asit ve hiponatremili hastalarda yaşam beklentisinin tahmin edilmesinde MELD'e göre daha kesin sonuç vermektedir (49).

Hiponatremide Öneriler

Serum Na düzeyi 130 mmol/L'nin altında olan hastalarda KN düşünülmelidir. Hipovolemik hiponatremide neden uzaklaştırılmalı ve normal salin verilmelidir. Hipervolemik hiponatremide, günlük 1000 cc/gün şeklinde sıvı alım kısıtlaması hiponatreminin daha derinleşmesini önleyebilir.

Hipervolemik hiponatremide hipertonic salin verilmesi, hayatı tehdit eden komplikasyonlar varlığında düşünülebilir, KN için zaman kazandırabilir. Yavaş verilmesi (günlük <8 mmol/L) osmotik demiyelinizasyon gibi irreversibl komplikasyonları önler.

Vaptanlar ile ilgili az sayıda kontrollü çalışma vardır (1). Conivaptan ve tolvaptan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır, ciddi hiponatremide (Na <125 mmol/L) düşünülebilir (50). Biz de yaptığımız bir çalışmada, sirozlu hiponatremik hastalarda tolvaptanın 3. gün ve 1. haftada serum Na değerlerini anlamlı olarak yükselttiğini göstermiştik (48).

Sirozda Gastrointestinal Kanama

Portal hipertansiyon sirozun komplikasyonu olup, porto-sistemik kollaterallerin gelişmesine neden olur. Gastrointestinal varisler dilate submukozal venler olup, sıklıkla gastroözofageal kollateral dolaşımının olduğu yerlerde ortaya çıkarlar. Varis insidansı alkol ve obezite ile ilişkilidir. Portal hipertansiyonun hayatı tehdit eden en önemli komplikasyonu gastrointestinal sistem varis kanamasıdır, önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olur (51).

Child-Pugh A hastaların %42'sinde, B/C hastaların %72'sinde gastroözofageal varis görülmektedir. Yıllık de novo varis gelişme oranı %7-8'dir. Küçük varislerin 1 yılda %22'si, 2 yılda %51'i büyük varise ilerlemektedir. Varis büyüklüğüne bağlı

olarak varisli hastaların %5-15'i kanamaktadır. Tedavideki gelişmelere rağmen varis kanamasında 6 haftalık mortalite %15-25'tir. Başka bir dekompanse bulgusu üzerine varis kanaması eklenmişse 5 yıllık mortalite %80'dir. Sekonder profilaksi yapılmamışsa 1-2 yıl içerisinde hastaların %60-70'i tekrar kanar (1,52).

11 metaanaliz ve 10 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir çalışmada varis kanamasında sekonder profilakside endoskopik bant ligasyonunun (EBL) skleroterapiye üstün olduğu gösterilmiştir. Beta bloker ve EBL kombinasyonunun, varis kanaması sekonder profilaksisinde tedavi etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir. TİPS'in, yeniden kanama riski açısından, kombinasyon tedavisinden üstün olduğu, yaşam süresi farkı olmadığı, hepatik ensefalopati insidansının tartışmalı olduğu saptanmıştır. Varis kanaması sekonder profilaksisi yönetimi ile ilgili yeni ilerlemeler, portal basıncın düşürülmesi için portal hipertansiyon patofizyolojisinin anlaşılması üzerine yoğunlaşmıştır (53).

Üst GIS kanaması mortalitesi %2-10 arasında değişen, yaygın medikal acillerdendir. Hastalara intravenöz sıvı resüsitasyonu ve hemogloblin (Hb) 7-8 g/dl olacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilmesi önerilir. Resüsitasyon sonrası proton pompa inhibitörleri (PPI) ve prokinetik eritromisin, hasta siroz ise antibiyotikler ve vazodilatör ilaçların başlanması önerilir. Hasta 24 saat içerisinde endoskopiye alınmalıdır. Resüsitasyona rağmen hemodinamik instabilizasyon gibi yüksek risk varsa endoskopik inceleme daha erken düşünülmelidir. Varis kanaması için endoskopik tedaviler (özofagus varisi için EBL, gastrik varis için doku yapıştırıcı) kullanılır. Rekürren varis kanamasında TİPS düşünülebilir. Antitrombotik tedavi ihtiyacı olan hastalarda, kanama stabilize olduktan sonra antitrombotik tedavinin erken başlanması sonuçları daha iyi görünmektedir (54).

Sirozda Varis Taraması

Yüksek riskli sayılan dekompanse olmuş hastalar, önceden teşhis ve tedavi edilmemişse, özofagogastrik varis açısından taramalıdır.

Özofogastroduodenoskopi yapılan hastalarda varis büyüklüğü ve kırmızı renk bulgusu varsa belirtilmelidir.

Dekompanse sirozda taramada varis saptanmamışsa yıllık tarama yapılmalıdır (1).

Varis Profilaksisi

Yüksek riskli varis saptandığında (Child-Pugh evresine bakılmaksızın kırmızı renk bulgulu küçük varis veya orta, büyük variste veya Child C küçük varis saptandığında) varis kanama riski arttığı için primer profilaksi yapılmalıdır.

Kırmızı renk bulgulu küçük varisler ve Child-Pugh C hastalarda nonselektif beta blokerler (NSBB) ile primer profilaksi yapılmalıdır.

Orta-büyük varislerde NSBB veya EBL ile primer profilaksi yapılmalıdır. Hangisinin seçileceğine lokal kaynaklar, deneyim, hasta tercihi, kontrendikasyonlar ve yan etkilere göre karar verilmelidir. Ek olarak portal basıncı düşürdüğünden NSBB tercih edilebilir.

Asit, NSBB için kontrendikasyon değildir, ancak ciddi ve refrakter asitte dikkatli olunmalıdır. Yüksek doz NSBB'den kaçınılmalıdır.

Progresif hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg), kanama, sepsis, ABH geliştiğinde NSBB kesilmelidir. NSBB intoleransı veya persiste kontrendikasyonu varsa EBL düşünülmelidir.

Sekonder profilakside yeniden kanamayı önlemek için NSBB+EBL kombine tedavisi monoterapiye göre kanama riskini daha fazla azalttığı için tercih edilmesi önerilmektedir.

Aynı öneri primer profilaksi için de yapılabilir.

NSBB intoleransı devam ederse, kesin kontrendikasyon yoksa, kaplı stent yerleştirilmesi önerilir (1).

Varis Tedavisi

Dekompanse sirozlu hastalarda variseal veya non-variseal akut GİS kanaması komplikasyon ve mortalite açısından yüksek riskli olduğundan yakın takip gerektirir.

Sıvı replasmanı derhal başlanmalıdır. Stabilizasyon sağlanmalı ve korunmalıdır. Kolloidler ve/veya kristaloitler kullanılmalıdır.

Kısıtlayıcı transfüzyon stratejisi uygulanmalıdır. Hb <7 g/dL ise başlanmalı, Hb değeri 7-9 g/dL arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Akut GİS kanamalı sirotik hastalarda, enfeksiyon riskini azalttığı, kanama kontrolü ve yaşam beklentisini düzelttiği için antibiyotik hemen başlanmalı ve 7 güne tamamlanmalıdır. Dekompanse sirozda seftriakson (1 g/24 saat) ilk seçenektir.

Vazoaktif ilaçlar varis kanaması olan hastada endoskopi öncesi hemen başlanmalıdır. Terlipressin, somatostatin veya okreotit tercih edilir. Akut varis kanamalı hastada bu ilaçlara 3-5 gün devam edilmelidir.

Gastroskopi, hemodinami stabilize edildikten sonra kanama nedeninin tesbit edilmesi ve endoskopik tedavi amacıyla, ilk 12 saatte yapılmalıdır.

Varis kanaması tesbit edilmişse aynı seansta EBL yapılmalıdır.

Akut varis kanamasında EBL ve vazoaktif ilaç kombinasyon tedavisi ilk seçenektir.

Child-Pugh C gibi yüksek riskli hastalarda erken önleyici (24-72 saat) kaplı TİPS uygulanması önerilebilir.

Hastaların %10-15'i vazoaktif tedavi artı EBL ve profilaktik antibiyotik tedavisine rağmen kanamaya devam edebilir veya erken yeniden kanama görülebilir. Bu hastalarda kurtarma tedavisi olarak TİPS seçilecek tedavi yöntemidir.

Balon tamponadı kontrol edilemeyen kanamada kullanılmalıdır. Kesin tedavi yöntemleri uygulanana kadar maksimum 24 saat kalmalıdır. Çıkarılabilir, kaplı, kendiliğinden açılan stentler balon tamponadına alternatiftir.

Kanamalı hastalarda ensefalopati sık görüldüğünden profilaktik laktüloz verilebilir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Beta blokerler ve vazodilatatörler akut kanamada verilmemelidir (1).

Portal Hipertansif Gastropati ve İntestinopati

NSBB ve demir replasmanı ve/veya kan transfüzyonu kronik portal hipertansif gastropati (PHG) kanamada 1. basamak tedavilerdir.

Transfüzyona bağımlı PHG'de NSBB kontrendike veya tolere edilemiyorsa ve kontrendikasyonu yoksa kaplı stentli TİPS yerleştirilebilir.

Akut PHG kanaması somatostatin analogları veya terlipressin ile tedavi edilebilir, ancak idame ile ilgili yeterli veri yoktur (1).

Gastrik Varisler

Sarin sınıflaması, gastrik varis risk değerlendirmesi ve yönetiminde, en sık kullanılan yöntemdir (Tablo 8). Sirozlu hastaların %20'sinde gastrik varis vardır. Varislerin özofagustan küçük kurvatura uzandığı tipi olan gastroözofageal varis (GOV) tip 1 en sık rastlanan (%75) gastrik varis tipidir, yönetimi özofagus varisi gibidir (55,56).

Tablo 8. Gastrik varis Sarin sınıflaması, prevalansı ve kanama riski

Tip	Tanım	Sıklık	Kanama Riski
GOV 1	ÖV kardiyayı geçip küçük kurvatura ulaşmışsa	%70	%28
GOV 2	ÖV kardiyayı geçip fundusa uzamışsa	%21	%55
İGV 1	Fundusta izole varis	%7	%78
İGV 2	Midenin diğer kısımlarında izole varis	%2	%9

GOV: Gastroözofageal varis, İGV: İzole gastrik varis, ÖV: özofagus varisi.

GOV tip 2 ve izole gastrik varis primer profilaksizde NSBB'ler önerilmektedir.

GOV tip 1 yönetimi ve primer profilaksisi özofagus varisleri gibidir.

Akut gastrik varis kanamaları medikal tedavileri özofagus varis kanaması gibidir. GOV tip 2 ve izole gastrik varis endoskopik tedavisinde siyanoakrilat önerilmektedir.

Potansiyel embolizasyonla birlikte TİPS, fundal varis kanamasında ve sekonder profilaksisinde uygun vakalarda düşünülmelidir. Selektif embolizasyon geniş gastro/spleno-renal kolleterallerle ilişkili fundal varis kanamasında daha fazla veri gerekmele beraber kullanılabilir (1).

Sirozda Bakteriyel Enfeksiyonlar

Sirozda bakteriyel enfeksiyonlar karaciğer disfonksiyonu, porto-sistemik şantlar, barsak disbiyozisi, artmış bakteriyel translokasyon, siroz ilişkili immüendisfonksiyon ve genetik gibi multipl faktörlerle ilişkilidir (57).

Spontan Bakteriyel Peritonit

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) sirotik hastalarda en sık rastlanan bakteriyel enfeksiyondur. Siroz ve asit nedeniyle yatırılan hastalarda SBP sıklığı %7 ile %30 arasında bildirilmiş olup, sirozun en önemli komplikasyonlarından (32). İlk tanımlandığında mortalite %90'larda iken, erken tanı ve tedavi ile mortalite %20'lere düşmüştür (58). SBP seyrinde; akut böbrek hasarı, kronik zeminde akut alevlenmeye bağlı gelişen karaciğer yetmezliği ve ölüm sıklıkları ortalama %54, %60 ve %40 olarak geliştiğinden kötü prognozudur. SBP'in erken antibiyotik tedavisi kritiktir. SBP'li yüksek riskli sirotik hastalarda antibiyotik tedavisine ek olarak albümin önerilmektedir. Antibiyotik profilaksisi SBP'i önlemede etkili olmasına rağmen, fazla antibiyotik kullanımını önlemek için yüksek riskli adayların seçimi önemlidir (59).

Her hastaneye yatan, siroz ve asiti olan hastada, SBP'i ekarte etmek için diagnostik parasentez yapılmalıdır. GİS kanama, şok, ateş ve diğer sistemik inflamasyon bulgularında, GİS semptomları yanı sıra karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonları bozulan ve hepatik ensefalopatili her hastaya diagnostik parasentez yapılmalıdır.

SBP tanısı asit sıvısında nötrofil sayısının $>250/mm^3$ 'ün üzerinde olması ile konulur.

Asit sıvısında kültür pozitifliği SBP tanısı için ön koşul değildir, antibiyotik tedavisinde yol göstericidir.

SBP şüphesi olan her hastada antibiyotik başlanmadan kan kültürü alınmalıdır. Bakteriasit (nötrofil sayısı $250/mm^3$ 'ün altında olup, kültür pozitif olan) hastalarda sistemik inflamasyon veya enfeksiyon bulguları varsa antibiyotik başlanmalıdır. Aksi durumda tekrar kültür bakılmalı yine pozitif ise o zaman tedavi başlanmalıdır.

Spontan bakteriyel plevral ampiyem tanısı; pnömoni olmadan pozitif plevral sıvı kültürü ve nötrofil sayısının $250/mm^3$ 'ün üstünde olduğunda veya negatif plevral sıvı kültürü ve nötrofil sayısının $500/mm^3$ 'ün üstünde olduğunda konulur.

Sekonder bakteriyel peritonit, kültürde birden fazla mikroorganizma ürerse, nötrofil sayısı çok yüksek olursa ve/veya protein konsantrasyonu çok yüksek olursa ve tedaviye yetersiz yanıtızlık durumunda düşünülmelidir. Sekonder bakteriyel peritonit düşünüldüğünde batın bilgisayarlı tomografi (BT) ve erken cerrahi düşünülmelidir (1).

SBP tedavi

SBP teşhisi konulunca ampirik intravenöz (İV) antibiyotik başlanmalıdır. Ampirik tedavi seçiminde çevresel (nazokomiyal mi? -toplum kökenli mi?), lokal rezistans durumu ve enfeksiyonun şiddetine göre antibiyotik seçilir.

SBP'li hastada albümin (tanı anında 1.5 g/kg, 3 gün 1g/kg) verilmesi önerilir (1).

SBP profilaksi

Child-Pugh skoru ≥ 9 , bilirübin ≥ 3 mg/dl, renal fonksiyon bozukluğu, hiponatremi ve asit total proteini 1.5 g/dl'den düşük olan hastalarda norfloksasin (400 mg/gün) ile primer profilaksi önerilmektedir. Klinik durumda uzun süreli iyileşme görülür ve asit kaybolursa norfloksasin profilaksisi kesilmelidir. SBP geçiren ve iyileşen hastalara norfloksasin (400 mg/gün, oral) profilaksisi önerilir.

Bazı umut verici kanıtlara rağmen sekonder profilakside rifaksimün önerilmemektedir.

SBP'ü iyileşen hastalarda uzun dönem yaşam beklentisi azaldığından KN düşünülmemelidir.

PPİ'leri SBP riskini arttırabileceğinden, kullanımı net endikasyon ile sınırlandırılmalıdır (1).

Spontan Bakteriyel Peritonit Dışı Enfeksiyonlar

Sirozda SBP dışı enfeksiyonlar siktir ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Siroz nedeniyle yatan hastalarda enfeksiyonlar araştırılmalı, yakından takip edilmeli ve erken teşhis ve tedavi uygulanmalıdır. Enfeksiyon şüphesi olduğu an, derhal ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik seçimi (nazokomiyal mi? -toplum kökenli mi?), lokal rezistans durumu, enfeksiyonun şiddeti ve tipi gibi birçok faktöre göre yapılır.

Toplum kökenli enfeksiyonlarda 3. kuşak sefalosporinler tercih edilirken, nazokomiyal kökenli enfeksiyonlarda ve yüksek bakteriyel rezistans söz konusu ise karbapenem tek veya kombinasyonu, 3. kuşak sefalosporinlere üstündür.

Sirotik hastada vankomisin, aminoglikozid gibi nefrotoksik ilaçlar kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

SBP dışında diğer enfeksiyonlarda rutin albümin kullanılması önerilmemektedir (1).

Böbrek Yetmezliği

Siroz hastalarında böbrek yetmezliği, 30 yıl önce serum kreatinin (sCr) değerinin ≥ 1.5 mg/dl olması şeklinde tanımlanmıştır, çünkü bu değer glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ≤ 40 ml/dk'ya karşılık geliyordu (60). sCr değerinin birçok limitasyonu olmasına rağmen halen kullanılmaktadır. Son zamanlarda akut böbrek yetmezliği yerine, farklı türleri ne olursa olsun, akut böbrek hasarı (ABH) terimi kullanılmaya başlanmıştır. ABH; Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları Geliştirme [*Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*] grubu tarafından 7 gün içinde sCr $\geq 50\%$ artış, veya 2 günde sCr ≥ 0.3 mg/dl artış; Uluslararası Asit Kulübüne [International Club of Ascites (ICA)] göre de 3 ay içinde sCr $\geq 50\%$ artış şeklinde tanımlanmıştır. ABH sirozun yaygın komplikasyonlarından biridir. Biz de kesitsel bir çalışmamızda sirotik hastaların üçte birinde böbrek hasarı tespit ettik (14). KDIGO ABH'dan farklı olarak akut böbrek yetmezliğini (ABY) GFR < 60 ml/dk/1.73m² < 3 ay, veya GFR ≥ 35 düşüş < 3 ay, veya sCr $\geq 50\%$ artış < 3 ay ve böbrek hasarı şeklinde tanımlamıştır. Bu süre 3 aydan uzun olduğunda kronik böbrek yetmezliği (KBY) şeklinde tanımlanmıştır (1).

ABH Presipite Eden Faktörler

Enfeksiyonlar, diüretiklere bağlı fazla sıvı kaybı, volüm genişletici olmadan fazla parasentez yapılması, nefrotoksik ilaçlar ve NSAİİ'ler, sirotik hastada ABH'ı presipite eden en önemli faktörlerdir (61). ABH evrelemesi Tablo 9'da gösterilmiştir.

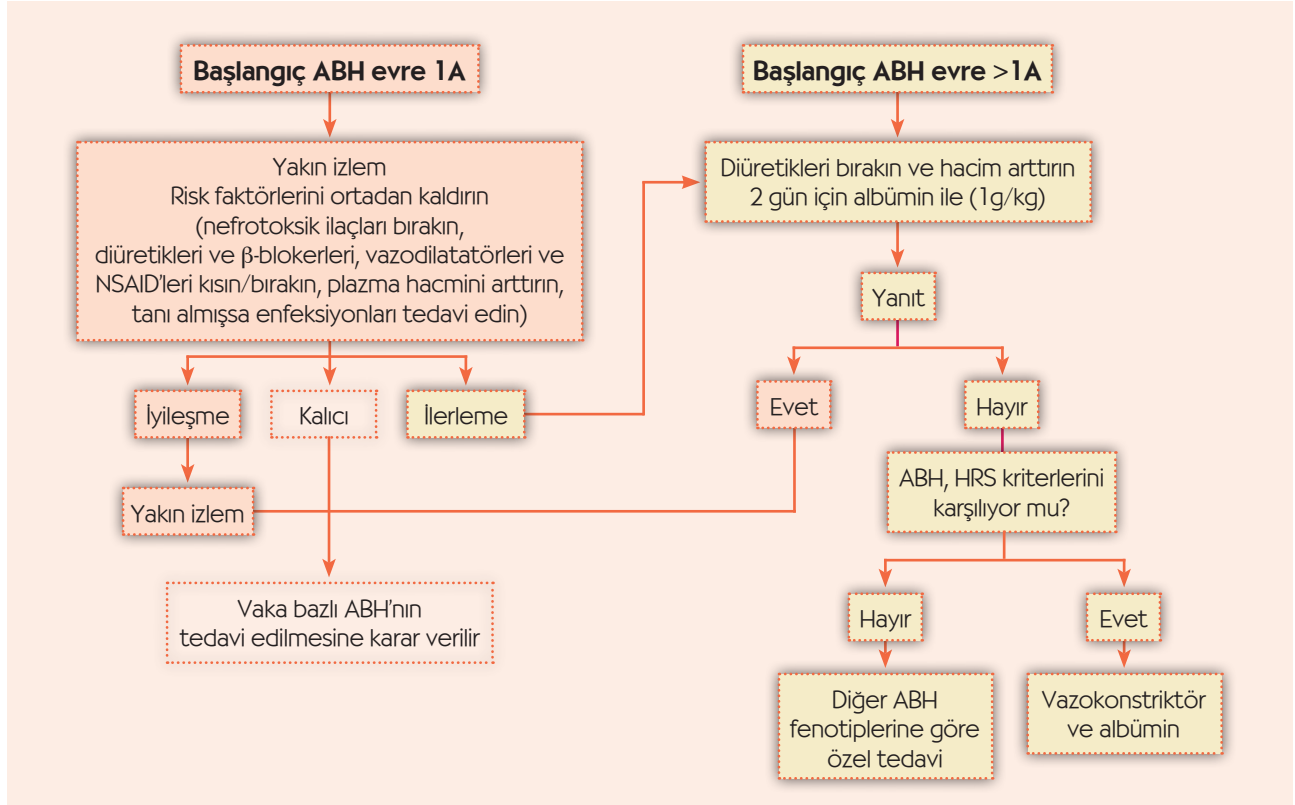
Hepatorenal Sendrom (HRS)-ABH İçin ICA Tanı Kriterleri

1. Siroz ve asit
2. ICA-ABH kriterlerine göre ABH tanısı
3. Diüretik kesilmesinin 2 gün ardından ve vücut ağırlığı (kg) başına 1 g albümin plazma volüm genişlemesi ardından hiç yanıt alınmaması

Tablo 9. Akut böbrek hasarı evrelemesi

Evre	Tanım
Evre 1	sCr ≥ 0.3 mg/dl artış ya da başlangıçtan itibaren sCr ≥ 1.5 -2 kat artış
Evre 1A	sCr < 1.5 mg/dl
Evre 1B	sCr ≥ 1.5 mg/dl
Evre 2	Başlangıçtan beri sCr > 2 -3 kat artış
Evre 3	Başlangıçtan beri sCr > 3 kat artış ya da sCr ≥ 4.0 mg/dl (353.6 μ mol/L) olup akut artış ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/L) ya da renal yerine koyma tedavisinin başlatılması

sCr: Serum kreatin.



Şekil 3. Sirozda akut böbrek hasarı için ICA yönetim algoritması.

ABH: Akut böbrek hasarı, NSAID: Non-steroid antiinflatuvar ilaç. ICA: Uluslararası asit kulübü.

4. Şok'un olmaması
5. Şimdi ya da şimdilerde nefrotoksik ilaç kullanımı olmaması (NSAİİ'ler, aminoglikozidler, iyotlu kontrast madde, vs.)
6. Yapısal böbrek hasarının hiçbir makroskopik göstergesinin olmaması, proteinüri olmaması (>500 mg/gün) ve mikrohematüri olmaması (>50 eritrosit)
7. Renal ultrasonografide normal bulgular (62).

HRS-ABH Yönetimi: Tedavi

HRS-ABH evre >1A güncel tanımının koşullarını karşılayan tüm hastalar hiç beklemeden vazokonstriktörler ve albümin ile tedavi edilmelidir. Terlipressin İV bolus olarak uygulanabilir (her 4-6 saatte 1 mg) ya da sürekli İV infüzyon (2 mg/gün). Yanıt yokluğunda (zirve değerinden sCr <%25 aşağı inmemesi) 2 gün sonra, aşama aşama terlipressin dozu artırılmalıdır (maksimum 12 mg/gün). Albümin solüsyonu

(%20) 20-40 g/gün olarak kullanılmalıdır. Santral kan hacmini değerlendiren seri ölçümler, aşırı dolaşım yüküne neden olmamak için, albümin dozunun titre edilmesinde yardımcı olabilir. Noradrenalin terlipressine alternatif olabilir (bu iş sıklıkla yoğun bakım gerektiren santral ven katateri gerektirmektedir). Terlipressin ya da noradrenaline ulaşamazsa midodrin + oktreotid alternatif olabilir (fakat etkinlik daha düşük olacaktır) (1).

HRS-ABH Yönetimi: Tarama ve Monitörizasyon

Tedavi öncesi ekokardiyografi (EKG) dahil dikkatlice klinik tarama önerilmektedir. Normal serviste veya yoğun bakımda takibi vaka özelinde değerlendirilmelidir. Hastaların tedavi süresince yakından takibi önemlidir. Tedavi, yan etkilerin tipine ve şiddetine göre, modifiye edilmeli ya da kesilmelidir. Tedaviye yanıt; tam yanıt: final sCr 0.3 mg/dl ise, kısmi yanıt: ABH evresinin gerilemesi ancak final sCr ≥0.3 mg/dl olması şeklinde değerlendirilir (1).

HRS yönetimi: TİPS ve KN

HRS-ABH olan birçok hastada TİPS, karaciğer yetmezliği nedeniyle kontrendikedir. HRS-ABH'da TİPS önerilmesi hakkında yetersiz veri vardır ancak HRS-Non-ABH'lı seçilmiş vakalarda önerilmektedir. İlaç tedavisinden bağımsız olarak HRS'de en iyi terapötik seçenek KN'dir. Renal replasman tedavisi kararı hastalığın şiddetine bağlıdır. Karaciğer-böbrek kombine nakli endikasyonu halen tartışmalıdır. Anamlı KBY ya da ilaç tedavisine cevap vermeyen HRS-ABH'lı hastalarda düşünülebilir.

HRS'nin Önlenmesi

SBP geliştiren hastalarda albümin kullanılmasına ve SBP'nin norfloksasin kullanılarak önlenmesine dayanır. ABH'nın önlenmesi için SBP hastalarına albümin (tanı anında 1.5 g/kg ve 3 gün 1 g/kg/gün) verilmesi gerekir. Norfloksasin (400 mg/gün) HRS-ABH önlenmesi ve SBP profilaksisi için verilmelidir (63).

Kronik Zeminde Akut Alevlenme

Kronik zeminde akut alevlenme (KZAA) yatan hastaların %30'unda, ayaktan hastaların %25'inde görülür. Yaklaşık %50 mortalite ile sirotik hastalarda majör ölüm nedenidir (64). KZAA multiorgan yetmezliği ve kısa dönemde yüksek mortalite görülmesi ile basit dekompanse sirozdan ayrılır.

KZAA tanısı; siroz ve akut dekompanseasyon (asit, aşikar ensefalopati, GİS hemoraji, non-obstrüktif sarılık ve/veya bakteriyel enfeksiyonlar) gelişen hastada organ yetmezlikleri ve kısa dönem mortalite ile konulur (Tablo 10). KZAA tanısı ve evresi kronik karaciğer yetmezliği (CLIF-C) Organ Yetmezlik Skoru ile konulur.

Potansiyel presipite edici hepatik [aşırı alkol, viral hepatitler, ilaç ilişkili karaciğer hasarı (DILI), OİH] ve/veya ekstrahepatik (enfeksiyonlar, kanama sonrası hemodinamik bozukluk-

lar, cerrahi) nedenler araştırılmalıdır. Ancak hastaların önemli bir kısmında presipite edici faktör bulunmaz (1).

KZAA tedavi

HBV reaktivasyonu dışında KZAA'nin spesifik bir tedavisi yoktur. KZAA'da tedavi organ yetmezliğine ve presipite edici faktörlere ve komplikasyonlara yönelik yapılır. KZAA'de özellikle bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere presipite edici faktörlerin erken tespit ve tedavi edilmesi önerilir.

HBV'ye bağlı KZAA'da nükleozid analogları (tenofovir, entekavir) mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır.

KZAA'lı hastalar transplantasyon merkezlerine referans edilmelidir. KN adayı olmayan, 1 haftadan uzun 4 ve üzeri organ yetmezliği olan hastanın yoğun bakım desteği kesilmesi önerilebilir.

Granülosit koloni stimüle edici faktör [Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)] umut verici sonuçları olmakla birlikte KZAA'da henüz önerilmemektedir (1).

Rölatif Adrenal Yetmezlik

Rölatif adrenal yetmezlik (RAY), kritik hastalıklarda strese karşı yetersiz kortikosteroid yanıtıdır.

RAY tanısı 250 mikrogram kortikotropin enjeksiyonu sonrası delta serum kortizolünün <248 mmol/L veya random serum kortizol <276 olmasıdır. Hidrokortizon tedavisi (50 mg/6 saat dozunda) RAY tedavisi için henüz önerilmemektedir (1).

Kardiyopulmoner Komplikasyonlar

Sirotik Kardiyomyopati

Sirotik hastada değerlendirme için dinamik sirkülasyon nedeniyle sistolik disfonksiyon maskelenebileceğinden farmakolojik veya egzersiz sonrası dinamik EKG ile değerlendirme yapılmalıdır.

Tablo 10. Kronik zeminde akut alevlenme sınıflaması

KZAA Grade	Klinik
KZAA yok	Organ yetmezliği yok veya böbrek dışı tek organ yetmezliği, kreatin <1.5 mg/dl, HE yok
KZAA Ia	Sadece böbrek yetmezliği
KZAA Ib	Böbrek dışı tek organ yetmezliği, kreatin 1.5-1.9 mg/dl ve/veya HE grade I-2
KZAA II	2 organ yetmezliği
KZAA III	3 veya daha fazla organ yetmezliği

KZAA: Kronik zeminde akut alevlenme, HE: Hepatik ensefalopati.

İstirahat halinde değerlendirme ve dekompanse hastalarda miyokardiyal yüklenme görüntülemesi sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılabilir. Yine kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapısal değişiklikleri gösterebilir.

Sistolik fonksiyonları normal olan hastada diyastolik disfonksiyon sirotik kardiyomyopatinin erken bulgusu olabilir. *Amerikan Ekokardiyografi Derneği [American Society of Echocardiography (ASE)]* tarafından $E/e > 14$, triküsbit velositi > 2.8 m/s ve LAVI > 34 ml/m² olarak tanımlanmıştır.

Uzamış QTc intervali sirozda yaygındır, kötü prognozu gösterir. QT aralığını uzatacak ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

TİPS ve KN düşünülen hastalarda dikkatli, detaylı kardiyak inceleme yapılmalıdır.

Sirotik hastada sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için standardize edilmiş kriter ve protokollere ihtiyaç vardır (1,65).

Hepato-Pulmoner Sendrom

Kronik karaciğer hastalığı olan birinde taşipne ve polipne, çomak parmak ve/veya siyanoz görüldüğünde hepato-pulmoner sendrom (HPS) akla gelmeli ve araştırılmalıdır. Pulse oksimetri taraması yetişkinlerde kullanılabilir, çocuklarda kullanılamaz. $SpO_2 < \%96$ ise arteriyel kan gazı bakılmalı, $PaO_2 80$ mmHg'den düşük ve/veya alveolar-arteryal gradienti ≥ 15 mmHg (≥ 65 yaş üstü ≥ 20 mmHg) ise ileri araştırma yapılmalıdır.

HPS'ü karakterize etmek için kontrastlı (*microbubble*) ekokardiyografi önerilmektedir. Düşük derecede riskli olmakla birlikte intrakardiyak şantları göstermek için transözofageal kontrastlı ekokardiyografi önerilmektedir. Teknesyum-99m ile bağlanmış makro agregat albümin partikülleri [*Technetium-99 m-labeled macro-aggregated albumin (MAA scan)*] $PaO_2 < 50$ mmHg ciddi hipoksemi ve beraberinde intrinsik akciğer hastalığı varsa şantları göstermek için önerilmekte-

dir. Ne kontrastlı ekokardiyografi, ne de MAA arteriyo-venöz şantları kesin gösterir. Ciddi hipoksemi ($PaO_2 < 60$ mmHg) olan hastalarda pulmoner anjiyografi yapılmalıdır. HPS tanı kriterleri Tablo 11'de gösterilmiştir (1).

HPS Tedavi

HPS ve ciddi hipoksemisi olan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi önerilmektedir. Etkinliği, toleransı, yarar-maliyet analizi, kompliyansı ve yaşam süresine katkısı ile ilgili yeterli veri yoktur.

HPS'de ilaç tedavisi ve TİPS yerleştirilmesi önerilmemektedir.

HPS olan ve $PaO_2 < 60$ mmHg olan hastalarda, şimdiki kadar gösterilmiş en etkili tedavi olan KN önerilmelidir. Ciddi hipoksemide ($PaO_2 < 45-50$ mmHg) KN sonrası mortalite yüksektir (1).

Porto-Pulmoner Hipertansiyon

Porto-pulmoner hipertansiyon (PPHT) tanısı; portal hipertansiyonu olan hastada, kronik tromboembolizm, kronik akciğer hastalığı/hipoksi, kronik sol kalp hastalığı gibi başka bir neden olmadan, pulmoner arter veya venöz hipertansiyon gelişmesiyle konulur.

PPHT taraması potansiyel TİPS ve KN adaylarında transtoraksik ekokardiyografi ile yapılmalıdır; tarama testi pozitif olan hastalarda sağ kalp kateterizasyonu uygulanmalıdır.

PPHT nedeniyle KN için listeye alınan hastalar, intervaller tam belirlenmemiş olmakla birlikte, ekokardiyografik takibe alınmalıdır.

Beta blokerler kesilmeli, varis tedavisi endoskopik olarak yapılmalıdır.

Primer pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavilerinin PPHT'lu hastada egzersiz ve hemodinamik iyileşmede katkısı olur. Yine de karaciğer bozukluğu yapabileceği için endotelin antagonistleri dikkatli kullanılmalıdır.

PPHT'lu hastalarda TİPS yapılmamalıdır.

Tablo 11. Hepatopulmoner sendrom tanı kriterleri

Hipoksi, $paO_2 < 80$ mmHg, veya alveolar-arterial O_2 gradient ≥ 15 mmHg (65 yaş üstü ≥ 20 mmHg)
Pulmoner vasküler defektin gösterilmesi (kontrastlı EKO veya radyoaktif akciğer perfüzyon testi ile)
Portal hipertansiyon varlığı (genelde siroz zemininde)

EKO: Ekokardiyografi.

mPAP <35 mmHg ve sağ ventrikül fonksiyonları korunmuşsa KN düşünülebilir. mPAP ≥45 mmHg ise KN kesin kontrendikedir. mPAP <35 mmHg olan PPHT'lu hastalarda MELD istisnası yapılabilir (1).

Hepatosellüler Kanser

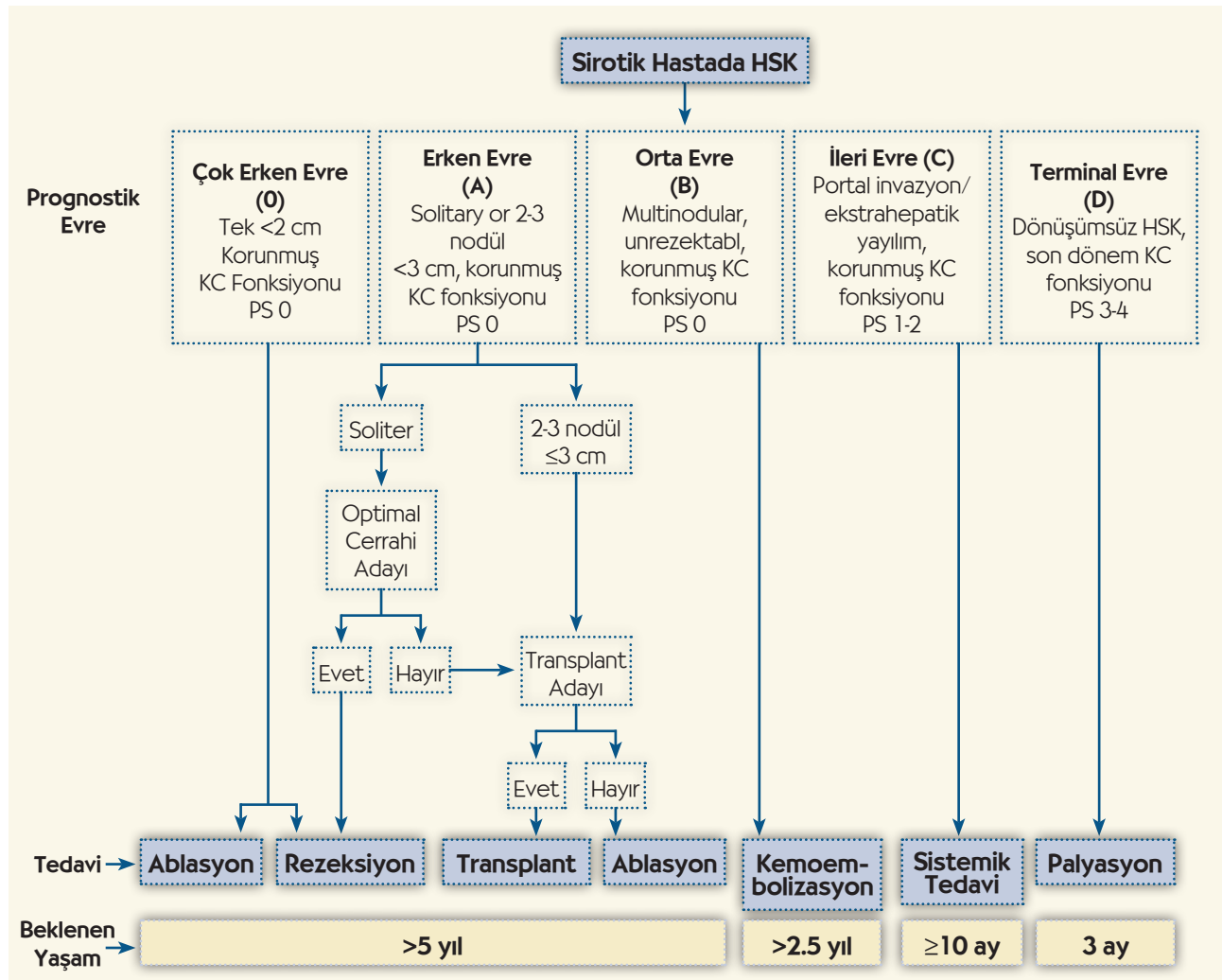
Hepatik kanser dünyada en yaygın 5. kanserdir. Global olarak kanser ilişkili ölümlerde 2. en sık nedendir. HSK primer karaciğer kanserlerinin %90 nedenidir, önemli global sağlık sorunlarından biridir (66).

HSK çoğu zaman siroz zemininde gelişmekte olup; hepatoloğun yanı sıra, hepatobilyer ve transplant cerrahları, radyasyon onkolojisi, girişimsel ve tanısal radyoloji ve medikal onkoloji işbirliğinin, hastanın uygun kanser tedavisi alması için

önemi çok büyüktür. Hepatit C'de kalıcı viral yanıt, hepatit B virüsünün tedavi ile baskılanması, alkolik ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavi edilmesi, HSK'nın önlenmesi açısından hayati öneme sahiptir. HSK tedavi yaklaşımı ve beklenen yaşam beklentisi modifiye Barselona Klinik Karaciğer Kanseri [Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)] sınıflamasında özetlenmiştir (Şekil 4). Konvansiyonel Milan kriterlerine (Tablo 12) uyulduğunda HSK nedeniyle yapılan KN'de 5 yıllık yaşam beklentisi %65-80'dir (1,67-69).

Tablo 12. Milan kriterleri

Tek tümör	≤5 cm
Multipl tümör	≤3 nodül ≤3 cm (vasküler invazyon olmayacak)



Şekil 4. Modifiye BCLC sınıflaması ve tedavi stratejisi.

BCLC: Barselona Klinik Karaciğer Kanseri. HSK: Hepatosellüler karsinom. KC: Karaciğer. PS: Performans skoru.

Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE), gizli (hafif semptomlar, farkında olunmayan semptomlar) veya aşikar orta veya ağır semptomlar (konfüzyon veya koma gibi), ve diğer nörolojik semptomlar (epilepsi, inme gibi) ile beraber olabilir. HE'nin yönetimi; dehidratasyon gibi presipite edici faktörlerin tespiti (Tablo 13) ve tedavi edilmesine dayanır. HE evrelemesi Tablo 14'de gösterilmiştir. Aşikar HE'nin 1. basamak tedavisi laktülozdur. Aşikar HE ataklarını azaltmak için laktüloz ve nonsistemik antibiyotik rifaksimim önerilmektedir. Rifaksimim laktülozla birlikte 6 ay kullanıldığında, HE ataklarını, laktüloz ve plaseboya göre %58 azaltmaktadır. Diğer yandan ne farmakolojik tedavi, ne de KN HE'deki nörolojik bozulmayı tamamen düzeltebilir. HE dışında sirotik hastada nörolojik olarak, uyku ilişkili düşmeler, hiponatremi ve serebral ödem önlenmelidir. Sirotik hasta yönetiminde nörolojik bozuklukların monitörize edilmesi gerekir (70,71).

Portal Ven Trombozu

Solid organ maligniteleri ile ilişkili olmayan portal ven trombozu (PVT) siroz hastalarında sıktır. Sirotik hastada PVT sıklıkla insidental olarak saptanır. Sirotik hastada PVT tedavisi oldukça tartışmalıdır. Yine de veriler spesifik hastaların anti-koagulan ajanlarla tedavisini desteklemektedir (72,73).

SİROZDA PERİ-OPERATİF DEĞERLENDİRME

Sirotik hastalarda perioperatif mortalite, olmayanlara göre, karaciğer disfonksiyon derecesine göre 2-8 kat daha yüksektir. Elektif prosedürler kompanse sirozda (Child-Pugh A veya MELD <10), operatif mortaliteyi minimal de olsa arttırmıştır. Child-Pugh C hastalarda (veya MELD >15) mortalite riski yüksektir. KN veya cerrahiye alternatif tedaviler düşünülmelidir. Sirotik hastada perioperatif yönetim ile ilgili veriler oldukça sınırlı olup, vaka serileri ve uzman görüşlerine göre öneriler yapılmaktadır. Mevcut risk hesaplayıcıları oldukça yetersizdir.

Sirotik hastada karaciğer hastalığının ciddiyeti, medikal komorbiditeler, cerrahi tipi ve kompleksliği, elektif veya acil alınması, perioperatif mortalite ve morbiditeyi belirler (74).

Karaciğer hastalığı; perioperatif koagülopati, volüm yüklenmesi ve ensefalopati için risk faktörleridir. Child-Pugh ve MELD klasifikasyonu sirotik hastada cerrahi riski değerlendirmek için kullanılır. Hastada elektif bir cerrahiye karar verildiğinde multidisipliner olarak değerlendirilir ve pre-prosedür kontrol listesi ile hastanın durumu optimize edilir. Sirotik hastada elektif cerrahi, deneyimli, tam teşekküllü sağlık merkezlerinde yapılmalıdır (75).

Tablo 13. Hepatik ensefalopatiyi presipite eden faktörler

Nitrojenik Faktörler	Nitrojenik Olmayan Faktörler
Üremi/azotemi	Benzodiazepin veya sedatif kullanımı
Gastrointestinal kanama	Barbitüratlar
Dehidratasyon	Anemi
Metabolik alkaloz	Hipoglisemi
Hipokalemi	Hipoksi
Kabızlık	Hipotiroidi
Diyette aşırı protein alımı	
Enfeksiyon (özellikle peritonit)	

Tablo 14. Hepatik ensefalopati evreleri ve klinik bulgular

Minimal	Klinik anormallik yok, psikometrik ve/veya nörofizyolojik bulgular mevcut.
Evre I	Uyku ritminde değişiklik, psikomotor yavaşlama, dikkatte bozukluk, irritabilite, düzensizlik, kişilik ve mood değişiklikleri.
Evre II	Uyuşukluk, letarji, mental yıkım, geçici dezoryantasyon, uygunsuz davranışlar.
Evre III	Somnolans, süregelen dezoryantasyon, derin konfüzyon, inatçı-tutarsız konuşma.
Evre IV	Ağrılı uyaranlara yanıtı (IVa) veya yanıtı (IVb) koma.

SİROZDA BESLENME

Karaciğer sağlıklı insanda protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının beslenme dengesinin sağlanması ve devamı için majör organdır. Kronik karaciğer hastalığı olan bireyde diğer esansiyel fonksiyonlarının yanı sıra beslenme dengesi de ciddi şekilde bozulur. Kronik karaciğer hastalığının yaygın nedenleri olan; hepatit C, alkolik karaciğer hastalığı ve nonalkolik karaciğer hastalığı protein enerji malnütrisyonuna neden olur. Beslenme yönetiminde ilk olarak enteral mi, parenteral mi verileceğine karar verilmelidir. Daha hafif malnütrisyon oral destek yeterli iken, daha ağır karaciğer hastasında parenteral beslenme gerekebilir. Uygun değerlendirme ve erken önlem ile kronik karaciğer hastalığının komplikasyonları önlenabilir ve daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

Karaciğer sirozunun sık komplikasyonlarından malnütrisyon karaciğer yetmezliğinde ilerlemeye, enfeksiyon, hepatik ensefalopati ve asit gibi komplikasyonların daha sık görülmesine neden olur. Son yıllarda obezite prevalansının artması, nonalkolik steatohepatite bağlı sirozda artışa neden olmaktadır. Malnütrisyon, obezite ve sarkopenik obezite, sirozda prognozda kötüleşmeye ve yaşam beklentisinde azalmaya neden olur. Beslenmenin monitörizasyonu ve önlem alınması kronik karaciğer hastalığında kritik rol oynar. Hepatik ensefalopatide, sirotik hastada kemik hastalığı varsa, karaciğer cerrahisi veya transplantasyon planlanıyorsa ve kritik her sirotik hastada, belirli aralıklarla beslenme ile ilgili tarama, değerlendirme yapılması ve beslenme yönetim ilkelerinin belirlenmesi gerekir (76,77).

KARACİĞER NAKLİ

İlk başarılı ortotopik KN ABD'de Thomas Starzl tarafından 1969 yılında yapılmıştır. Şimdiye kadar değişik etiyolojik nedenlerle akut ve kronik karaciğer yetmezliği nedeniyle

80.000'e yakın KN yapılmıştır. Son 25 yılda sağkalım oranında önemli bir iyileşme elde edilmiştir. KN ile, retrospektif olarak 1 yıllık %96, 10 yıllık %71 sağkalım elde edilmiştir.

Karaciğer Nakil Endikasyonları

1. Akut karaciğer yetmezliği (protrombin zamanı-INR ≥ 1.5 ve/veya ensefalopati)
2. Child-Pugh skoru 7 ve üzeri (Child-Pugh B, C)
3. MELD skoru 14 ve üzeri
4. MELD skoruna bakılmaksızın hastada;
 - HSK (uygun hastalarda)
 - Hepatorenal sendrom
 - Hepatopulmoner sendrom
 - Refrakter asit
 - Spontan bakteriyel peritonit
 - Hepatohidrotoraks
 - Tekrarlayan ensefalopati atakları
 - Tekrarlayan portal hipertansif kanamalar
 - İlerleyici malnütrisyon
 - Kolestatik hastalıklarda (PSK, PBK, OİH) tekrarlayan kolanjit atakları, progresif osteoporoz, inatçı kaşıntı olması başlıca KN endikasyonlarıdır (78).

SİROZ HASTALARINDA Palyasyon

Palyatif bakım tıbbın hayat kalitesine odaklanan dalıdır. Sirotik hastada semptom yönetimi, hastaya ve bakıcısına psikolojik, manevi ve pratik destek vermeye odaklanır. Tarihsel olarak dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar için palyatif bakım yetersiz kalmıştır (79).

KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69:406-60.
2. 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;44:217-31.
3. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. J Hepatol 2015;63:1272-84.
4. Tisoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020-2020 Feb 17.

5. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2877.
6. Nar H, Kırhan İ, Taşkıran H, et al. Evaluation of chronic hepatitis and cirrhotic patients with bioelectrical impedance analysis. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2018;17:137-41.
7. Yonal O, Akyuz F, Demir K, et al. Decreased prohepcidin levels in patients with HBV-related liver disease: Relation with ferritin levels. *Dig Dis Sci* 2010;55:3548-51.
8. Bernardi M, Caraceni P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:753-64.
9. Uyanikoglu A. Chronic hepatitis B infection. *J Infect Dis Ther* 2014;2:133.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
11. Uyanikoglu A, Sert U, Çetin B, Uyanikoglu H, Yenice N. The distribution clinical and demographic features of HBsAg positive patients in Şanlıurfa region. *Viral Hepat J* 2015;21:89-93.
12. Albayrak A, Coşkun M, Uyanikoglu A, et al. The Evaluation of Pegylated Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis Delta. *Viral Hepat J* 2012;18:68-70.
13. Vittal A, Ghany MG. WHO guidelines for prevention, care and treatment of individuals infected with HBV: A US perspective. *Clin Liver Dis* 2019;23:417-32.
14. Uyanikoglu A, Sari S. Siroz hastalarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi. 16. Anadolu Gastroenteroloji Günleri, 2020, SS: 59.
15. Uyanikoglu A, Bakır AE. Evaluation of patients with hepatocellular cancer. *Turk J Gastroenterol* 2019;30(Suppl 3):S137.
16. Uyanikoglu A, Coşkun M, Albayrak F, et al. Two cases with liver cirrhosis secondary to hepatitis B that presented with hepatocellular carcinoma at young age. *Dicle Med J* 2013;40:131-3.
17. Pardee M. Diagnosis and management of hepatitis B and C. *Nurs Clin North Am* 2019;54:277-84.
18. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018;12:33-4.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.
20. Nar H, Uyanikoglu A, Aydoğan T, Yenice N. Evaluation of Hepatitis C Patients in Şanlıurfa Region. *Viral Hepat J* 2013;19:62-6.
21. Uyanikoglu A, Kaymakoglu S, Danalioglu A, et al. Durability of sustained virologic response in chronic hepatitis C. *Gut Liver* 2013;7:458-61.
22. Uyanikoglu A, Akyuz F, Baran B, et al. Co-infection with hepatitis B does not alter treatment response in chronic hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:485-90.
23. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, et al. Pathogenesis, early diagnosis, and therapeutic management of alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:2712.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154-81.
25. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:411-28.
26. Uyanikoglu A, Coşkun M, Binici DN, Öztürk Y. The frequency of hepatosteatosis in inactive hepatitis B carriers. *Viral Hepat J* 2011;17:62-5.
27. Uyanikoglu A, Aydın F, Yenice N. What is the role of NAFLD in cirrhosis etiology. Abstract of the 26th Annual Conference of APASL, February 15-19 2017, Shanghai, China. *Hepatol Int* 2017;11(Suppl 1):S936.
28. Doycheva I, Wätt KD, Gulamhusein AF. Autoimmune hepatitis: Current and future therapeutic options. *Liver Int* 2019;39:1002-13.
29. Rizvi S, Gawrieh S. Autoimmune hepatitis in the elderly: diagnosis and pharmacologic management. *Drugs Aging* 2018;35:589-602.
30. Goet JC, Harms MH, Carbone M, Hansen BE. Risk stratification and prognostic modelling in primary biliary cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;34:35:95-106.
31. Terzi NK, Güler MS, Çadırcı D, Uyanikoglu A. Yeni tanılı biliyer kolanjitli hasta: olgu sunumu. 16. Anadolu Gastroenteroloji Günleri, 2020, SS: 74.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
33. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-85.
34. European Association For The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
36. Akyüz F, Çavuş B, Pınarbaşı B, et al. Cryptogenic liver cirrhosis and hepatitis E virus (HEV): Are they related?. *Ann Hepatol* 2019;18:585-9.
37. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol* 2019;25:3738-52.
38. Uyanikoglu A, Dursun H, Cindoğlu Ç, uyanikoglu H, Yenice N. Şanlıurfa yöresi asitli hastaların değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2019;18:23-6.
39. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142-53.
40. Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:293-305.
41. Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514-9.
42. Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2374-8.
43. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 1999;44:743-8.
44. Baig MA, Majeed MB, Attar BM, et al. Efficacy and safety of indwelling pleural catheters in management of hepatic hydrothorax: A systematic review of literature. *Cureus* 2018;10:e3110.
45. Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax. Clinical features, management and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine* 2014;93:135-42.
46. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol* 2017;1197-1204.
47. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P; CAPPS Investigators. Hyponat-

- remia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
48. Uyanikoğlu A, Sari S, Cindoğlu Ç. Hiponatremi gelişen kalp yetmezliği ve sirozlu olgularda tolvaptanın sodyum değeri üzerindeki etkinliği. 16. Ulusal Hepato Gastroenteroloji Kongresi • 18-20 Ekim 2019, Kıbrıs. SB-S 10.
 49. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-26.
 50. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
 51. Boregowda U, Umopathy C, Halim N, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2019;10:1-21.
 52. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007;65:82-8.
 53. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Manolakopoulos S, Triantos C. Role of band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2018;24:2902-14.
 54. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019 Mar 25;364:l536.
 55. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term followup study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343-9.
 56. De Franchis R; Baveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
 57. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:126-33.
 58. Piano S, Fasolato S, Salinas F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299-309.
 59. Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med* 2019;11:13-22.
 60. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenalsyndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-76.
 61. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-77.
 62. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [published correction appears in *J Hepatol*. 2015;63:290]. *J Hepatol* 2015;62:968-74.
 63. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142-53.
 64. Piano S, Tonon M, Vettore E, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:1177-84.
 65. Sezgin B, Cindoglu C, Uyanikoglu A, Yenice N. Association of cirrhosis and cardiomyopathy. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2019;9:23-6.
 66. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol* 2019;70:817.
 67. Gadsden MM, Kaplan DE. Multidisciplinary approach to HCC management: How can this be done? *Dig Dis Sci* 2019;64:968-75.
 68. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17(Suppl 2):S44-S57.
 69. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(2):477-491.e1.
 70. Allampati SK, Mullen KD. Understanding the impact of neurologic complications in patients with cirrhosis. *SAGE Open Med*. 2019 Feb 28;7:2050312119832090.
 71. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy; definition, nomenclature, diagnosis, and quantification. Final report of working party of 4th World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
 72. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;157:34-43. e1.
 73. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;156:1582-99.e1.
 74. Newman KL, Johnson KM, Cornia PB, et al. Perioperative evaluation and management of patients with cirrhosis: Risk assessment, surgical outcomes, and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;S1542-3565(19)30840-7.
 75. Diaz KE, Schiano TD. Evaluation and management of cirrhotic patients undergoing elective surgery. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:32.
 76. Moore C, Stein AC. Assessment and management of nutrition status in the hospitalized patient with cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018;12:113-6.
 77. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol* 2019;70:172-93.
 78. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol* 2016;64:433-85.
 79. Mazzarelli C, Prentice WM, Heneghan MA, et al. Palliative care in end-stage liver disease: Time to do better?. *Liver Transpl* 2018;24:961-8.