

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. DAHİLİYE KLİNİĞİ

ŞEF. DOÇ.DR.A.BAKİ KUMBASAR

NONALKOLİK KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA
ProBNP DÜZEYİNİN 6 AYLIK MORTALİTE VE
MORBİDİTE İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. GÜZİN KARATEMİZ

İstanbul – 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörüsü, şefkati ve desteği karşısında söyleyeceklerimin kıfayetsiz kaldığı, sadece hekimlik yönüyle değil, meslek ahlakı ve kişiliği ile eşine az rastlanan bir değer olan, yanında çalışmış ve kendisini tanımış olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum çok kıymetli hocam, klinik şefim Doç. Dr. A.Baki Kumbasar'a

Hekimliği bir kez de onunla sevdiğim, klinik tecrübelerini espri ile süsleyip usta-çırak ilişkisiyle öğretirken, hayata ve mesleğe dair hepimizin ufkunu genişleten, abi şefkati ve eğitmen otoritesini üzerimde hissettiğim sevgili şef muavinim Uzm. Dr. A.Kadir Ergen'e

Tezimin hazırlık aşmasında büyük emeği olan, ihtiyaç duyduğum tüm anlarda desteğini esirgemeyen, mesleki ve insani yönleriyle örnek aldığım Uzm. Dr. Esra Ataoğlu'na

Rotasyonlarımda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç Dr. Mustafa Yenigün, Doç. Dr. Mehmet Kendir, Uzm. Dr. Fuat Şar, Uzm. Dr. Hikmet Feyiizoğlu, Doç. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na

Asistanlığım süresince yaptığım rotasyonlarda tanışma fırsatını bulduğum ve bilgilerinden yararlandığım İnfeksiyon hastalıkları Klinik Şefi Uzm. Dr. Özcan Nazlıcan'a, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü Şef'i Uzm. Dr. Nezaket Eren'e, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Klinik Şef'i Uzm. Dr. Armağan Hazar'a Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi Klinik Şefi Doç. Dr. Nihal Özdemir'e

Çalışma süresince birlikte olduğum klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başasistanlarım ve uzmanlarım Uzm. Dr. M.Kemal Serez, Uzm. Dr. Ümit B.Üre, Uzm. Dr.İsmail Cengiz Uzm. Dr. Ayşegül Zobi, Uzm. Dr. Meryem Tahmaz ve tüm İç hastalıkları kliniği uzmanlarına,

Dost, kardeş, bana ben gibi yakın çok sevgili asistan arkadaşlarım Mehtap, Serap, Özgür, Pınar'a, eş kıdemlim Sadrettin ve kader birliği ettiğimiz tüm dahiliye kliniği asistanlarına,

Beş yıllık uyumlu birlikteliğimizde güzel bir çalışma ortamı sunan sorumlu hemşiremiz çok sevgili Evşan Arslan'ın şahsında dahiliye, koroner ve acil hemşirelerine,

Hastanemiz personeline, biricik sekreterimiz Hacer Süsler'e,

Mesleki tecrübem için hastalarım;

Teşekkürü bir borç bilirim.

Ve sözün bittiği yerde fedakâr aileme,

En kalbi muhabbetlerimle.....

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
A- GİRİŞ VE AMAÇ	1
B - GENEL BİLGİLER.....	4
1- KC SİROZU	4
1.1- Tanımı	4
1.2- Prevelans	4
1.3- Sınıflama	4
1.3.1- Morfolojik.....	4
1.3.2- Fonksiyonel	5
1.3.3- Klinik Evreye Göre.....	5
1.4- Patogenez	6
1.5- Klinik Bulgular.....	8
1.6- Semptomlar	8
1.7- Fizik Bulgular.....	10
1.8- Laboratuvar	12
2- TANI.....	15
3- PROGNOZ.....	15
4- KOMPLİKASYONLAR	18
5- HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR	21
6- ENFEKSİYONLAR	21
7- SİROTİK KARDİOMİYOPATİ.....	21
8- BRAIN NATRİURETİK PEPTİD (BNP)	24

8.1- Genetik Ve Moleküler Özellikler:.....	25
8.2- BNP Salgılanımı:	26
8.3- Kardiyak Natriüretik Peptid Sisteminin Fizyolojisi.....	27
8.4- NP' lerin Kandan Temizlenmesi.....	27
8.5- Yarılanma süreleri.....	28
C- YÖNTEM VE GEREÇLER	29
1- HASTA GRUBU:.....	29
2- DAHİL OLMA KRİTERLERİ:.....	30
3- ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ:.....	30
4- ÇALIŞMA DÜZENİ:	30
5- PROBPNP DÜZEYİNİN TAYİNİ:.....	30
6- KARDİYOLOJİK DEĞERLENDİRME:.....	31
7- İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRME:	31
D- BULGULAR:	32
E-TARTIŞMA	41
F-ÖZET.....	45
G- KAYNAKLAR.....	46

A- GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, karaciğer parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşması ile karakterize kronik, diffüz, ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Klinik olarak karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden siroz hemen hemen tüm sistemlerde anormalliklere sebep olabilir. Karaciğer sirozunun sık olarak karşılaşılan komplikasyonları özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, fonksiyonel böbrek yetersizliği, spontan asit infeksiyonu ve hepatosellüler karsinomadır. Bununla beraber hipogonadizm, hepatik osteodistrofi, pulmoner hipertansiyon ve hepatopulmoner sendrom ve sirotik kardiyak disfonksiyon gibi daha nadir görülen komplikasyonlara da yol açabilir.

Sirotik hastalarda hastalığın şiddetini prognozunu ve sağ kalımı belirlemede günümüzde Child Pugh ve MELD (model of end stage liver disease) skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Özellikle MELD skorlama sistemi transplantasyon planlanan hastalarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır, sirozda asit, sarılık, özofagus varisi kanaması ve hepatik ensefalopati gibi dekompanse bulguları geliştikten sonra yaşam beklentisi azalmaktadır.(1)

Sirotik hastalar hiperdinamik sirkülasyona sahiptir. Kc sirozlu hastaların klinik süreci; düşük arteriyel basınç, yüksek kardiyak output ve azalmış vasküler dirençle karakterize dolaşım fonksiyonunda ilerleyici bozulmayla komplikedir. Sirozlu hastalarda kardiyak kontraktilete de görülen zayıflamaya/bozulmaya sirotik kardiyomyopati denir, sirotik kardiyomyopati belirti göstermeden gelişir bunun nedeni ise düşük damar direncinin bu hastalarda görülmesidir(2)

Brain natriüretik peptid artmış ventrikül duvar sitesine karşı kardiyak myositler tarafından sentezlenmektedir. Natriüretik peptitlerin salınımı sol ventrikül duvar gerilimi ve kan hacmiyle doğru orantılıdır (3). Birçok

çalışmada natriüretik peptit düzeyiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end- diyastolik basıncı ve pulmoner wedge basınç arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (4,5,6). Tüm bu durumlarda kalp duvar gerilimi artmakta ve buna bağlı olarak natriüretik peptidlerin salınımı artmaktadır(7). Natriüretik peptid düzeyleri ventrikül fonksiyon bozukluğuyla doğru orantılıdır (8). Natriüretik peptidlerin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünölmektedir. erken evre kalp hastalıklarında duyarlı ve kullanışlı bir belirteçtir. Ayrıca Hipervolemiyle seyredabilen böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde ve hiperaldosteronizmde(9); sağ kalp yetmezliğine neden olabilen kronik obströktif akciğer hastalığı ve pulmoner embolide de BNP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Son yıllarda sirozdaki hemodinamik değişikliklerin düzenlenmesinde BNP nin büyük bir rol oynadığı ileri sürölmüştür(10,11). Wong ve meslektaşları BNP nin siroz kardiyomyopatinin göstergesi olabileceği önerisinde bulundular(2). Bu çalışmada etyolojide alkol vardır ancak non alkolik sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda da BNP düzeyi yüksek saptanmıştır. Alkolik ve non alkolik sirotik kardiyomyopati patogenezi benzer görünmemektedir. Alkolik kalp kası hastalığında sol ventrikül performansı düşmüştür, sirotik kardiyomyopatiadaki majör özellik ise b-adrenerjik reseptör fonksiyonundaki bozulma, plazma membran disfonksiyonu ve artmış kardiyak outputtur.

Son yıllarda yapılan hayvan ve insan çalışmalarında sirozda BNP'nin artmasının aşırı salgılanmasından olduğu gösterilmiştir (12,13). BNP peptit salgılanmasında esas uyarıcının santral volüm genişlemesine bağlı olarak gelişen atrial geriliminin olduğu ileri sürölmektedir (1,14,15). Bununla birlikte sirozlu ve sirozu olan asitli hastalarda BNP'nin artış nedeni ve sistemik hemodinamik dolaşım üzerine olan etkisi henüz tam olarak açıklanamamıştır (16,17).

Artmış BNP düzeyleri ile non alkolik sirozun şiddeti arasında güçlü bir ilişki vardır (18).

Sonuç olarak artan BNP düzeyleri non alkolik sirozu olan hastalarda hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Çalışmamızda ilk başvuru anındaki plazma proBNP düzeyinin nonalkolik karaciğer sirozlu hastalardaki 6 ay sonraki mortalite ve morbiditeyi değerlendirmede prediktif değerini belirlemeyi amaçladık.

B - GENEL BİLGİLER

1- KC SİROZU

1.1- Tanımı

Karaciğer sirozu normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize kronik diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları fibroz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ dokusu artışı örnek (konjenital hepatik nekroz) sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. Klinikte hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulgularıyla seyreden öldürücü bir hastalıktır (19).

1.2- Prevalans

Kronik viral hepatitlerin neden olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevalans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevalans oranları ise şöyledir: Alkolik siroz; $3000/10^6$ (Fransa), Alfa 1 antitripsin eksikliğine bağlı siroz; $120/10^6$ (İskandinavya), Hemokromatoza bağlı siroz; $1000/10^6$, Kriptojenik siroz; $700/10^6$, Primer biliyer siroz; $90/10^6$, Wilson hastalığı ; $5/10^6$ dır. Genel olarak siroz sıklığı $200-300/10^5$ kişidir. Prevalanstaki coğrafik farklılıklar alkol tüketiminin yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlıdır (20).

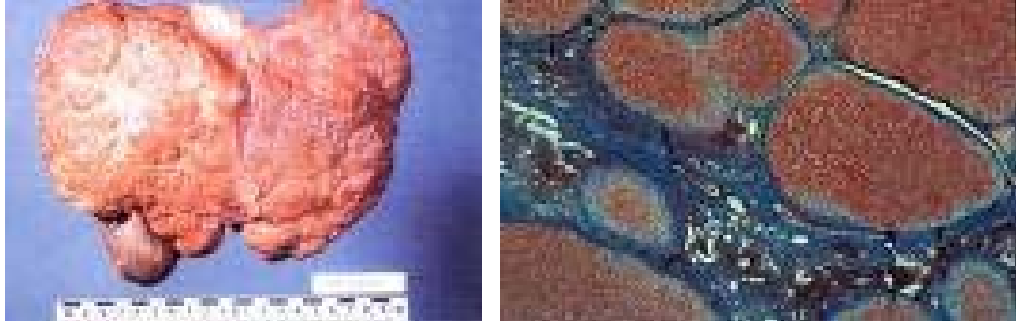
1.3- Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

1.3.1- Morfolojik

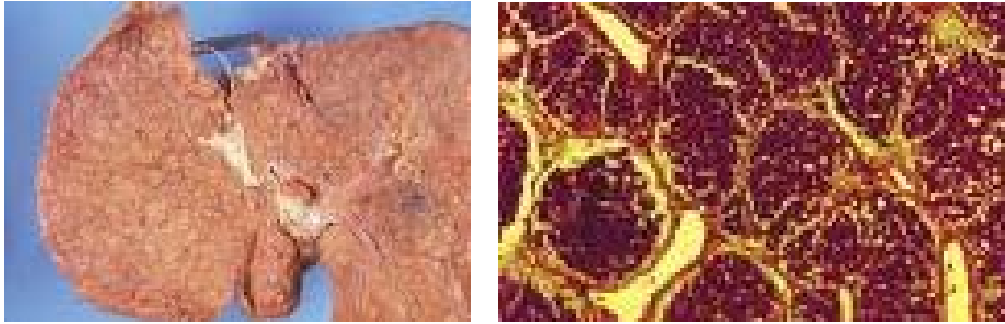
Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; makronodüler, mikronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip olarak tanımlanır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:

1- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çap 5 cm ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.



Şekil.1 Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit (trikrom boyası)

2- Mikronodüler siroz: Bir cm den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.



Şekil. 2 Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit

3-Mikstnodüler siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir

1.3.2- Fonksiyonel

1-Aktif

2- İnaktif

1.3.3- Klinik Evreye Göre

1-Kompanse

2-Dekompanse

1.3.4- Etyolojik

1-Viral hepatitler

2-Alkol

3-Metabolik hastalıklar: Hemokromatoz, Wilson hastalığı , -1 Antitripsin eksikliği, Tip 4 Glikojenez, Galaktozemi, Konjenital tirozinoz, Non-alkolik steatohepatit, Kistik fibroz, Porfiriler, A hipervitaminozu ve intestinal by-pass.

4-Uzamış kolestaz

5-Hepatik venöz akım obstrüksiyonu: Venooklusif hastalık, Budd-Chiari sendromu ve konstriktif perikardit.

6-Bozulmuş immünite (otoimmün hepatit)

7-Toksinler (Metotreksat, amiodaron)

8-Hindistan çocukluk çağı sirozu

9-Olası nedenler:Malnutrisyon, infeksiyon, yenidoğan sifilizi, tüberküloz (Tbc), brusella ve sarkoidoz.

10-Kriptojenik siroz:Etyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur. İngilterede % 5 - 10 oranındadır.Laboratuar olanaklarındaki iyileşmeye bağlı olarak, bu hastaların önemli bir kısmı posthepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısım dan ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (21). Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (22).

1.4- Patogenezi

Karaciğerin nekroza yanıtı sınırlıdır. Hepatik lobüllerin kollaps , yaygın fibröz septaların oluşumu, karaciğer hücrelerindeki nodüler dönüşüm en önemli yanıtlardır.Etyoloji ne olursa olsun sonuç hemen hemen her zaman aynıdır. Zon-1 deki interface hepatit,portal-portal fibröz köprülere neden olurken, zon-3 deki nekroz santral-portal köprüleşmeye ve fibroza yol açar. Hücre ölümü, hepatik yapıyı (architecture) bozan nodüllerin oluşumuyla sürer ve tam siroz gelişir.

Portal-santral köprüleşme yerinde sinüzoidler rejenere nodülün etrafında bulunmayı sürdürürler. Portal akım nodüler ulaşamaz ve nodül merkezinde (zon 3) vasküler yetmezlik oluşur. Anormal bağ doku matriksi, Disse aralığına yerleşir ve karaciğer hücreleri arasındaki metabolik değişimi engeller. Nekrotik karaciğer hücreleri ve proliferen olan duktusla etrafında yeni fibroblastlar oluşur. Zon 1 de ve lobül içinde aselüler kalıcı septa oluştuğca, süreç reversibl halden irreversible hale geçer.Stellat hücreleri, sitokinler, proteinazlar ve proteinaz inhibitörleri fibrogenezde önemli rol oynarlar. Bağ doku

üretimimin artması ve yıkımının azalması sonucu düşük dansiteli bazal membranın yerini yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu alır.

Normalde karaciğer, Tip 4 (nonfibriler) kollajeni, glikoproteinleri (fibronektin ve laminin de içeren) ve proteoglikanlar (heparan sülfat) içeren bir bağ dokusu matriksine sahiptir. Bunlar, Disse aralığındaki düşük dansiteli bazal membran oluştururlar. Hepatik hasardan sonra fibril oluşturan kollajen (Tip 1, 3), hücrel fibronektin, hyalüronik asit ve diğer matriks proteoglikanlar ile glikokonjugatlar içeren 3-8 kat artmış yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu oluşur. Hepatosit mikrovillüsleri ve endotel hücre fenestrasyonlar kaybolur. Böylece karaciğer hücreleri ile kan dolaşım arasındaki madde alışverişini engelleyen sinüzoidal kapillarizasyon oluşur.

Hepatik stellat hücreler (ito hücresi veya perisit veya liposit) fibrogenezdeki ana hücrelerdir ve Disse aralığına yerleşirler. Bu hücreler hepatosit, endotel hücreleri ve sinir lifleri arasındaki iletişimi sağlarlar. Komşu hücrelerde hasar olunca ortama salınan sitokinler stellat hücreleri aktive eder. Endotel hücreleri, kupffer hücreleri ve yine plateletlerden Transforming growth factor beta1 (TGF- 1), hepatositlerden lipid peroksitler ve plateletlerden Platelet-derived growth factor (PDGF), Epidermal growth factor (EGF) salınan başlıca medyatörlerdir. Aktivasyon parakrin bir etki iken, aktivasyonun devam stellat hücrelerden salınan faktörlerle oluşan otokrin bir olaydır. Aktif stellat hücre bir dizi hücre içi değişikliğe uğrayarak sitokinler, kemotaktik faktörler, ekstraselüler matriksi yıkan enzimler salgılar. Stellat hücre proliferasyonu için en güçlü uyarıcı PDGF dir. Stellat hücreler; TGF-1, interlökin 1 (IL 1), Tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar. İntersitisyel matriks art m stellat hücre aktivasyonunu daha da artırır.

Hepatit fibrogenezin temeli matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliktir. Matriks yıkım; metaloproteinazlar (MMP), MMP-doku inhibitörleri (TIMMP) ve dönüştürücü enzimler (MT-1MM ve stromelizin) arasındaki dengeye bağlıdır. Hepatik hasarda net sonuç, normal bazal membran kollajen yıkımındaki artış ve intersitisyel kollajen yıkımındaki azalmadır. Aktive stellat hücreler (miyofibroblastlar) kontraksiyon özelliklerine sahiptirler. Endotelin 1 (ET 1), arjinin, vazopressin ve adrenomedullin stellat hücrelerde kontraksiyon oluşturarak sinüzoidal kan akımını kontrol edebilir. Nitrik oksid (NO) düzeyindeki azalma stellat hücrelerdeki kontraksiyona zemin hazırlar.

Hepatik hasardan sonraki fibroz derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç, sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozdan şiddetli fibrozize ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir. PHT reversibl kısım (stellat hücre kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur (20).

Karaciğer, dominant olarak da Kupffer hücreleri TNF- α , IL 1 ve IL 6 gibi proinflamatuvar sitokinleri üretir. Karaciğer sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvar geçirgenliği ve kupffer hücre (normalde endotoksinin detoksifikasyon ve atılım amacıyla hepatosit içine alınmasında görev alır) baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF- α , IL 1 ve INF γ asidi üretimini arttırarak yağlı karaciğere neden olur (24). IL 6, IL 1 ve TNF hepatik akut faz reaktanları (CRP, amiloid A, haptoglobin, kompleman B ve 1-antitripsin) oluşumunu uyarır (23).

Hepatosit büyüme faktörü, olgun hepatositlerdeki DNA üretiminin en güçlü uyarandır. Hasardan sonraki rejenerasyonu uyarır. Sadece karaciğer hücrelerinde değil, diğer dokularda ve tümörlerde de üretilebilmektedir. Birçok madde üzerinde çalışma olmasına rağmen fibrozu gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbiri fibrozun derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır (20).

1.5- Klinik Bulgular

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur. Siroz oluşuktan sonra, geç safhalarda biyolojisi ne olursa olsun herhangi bir sirozu birbirinden ayırmak klinik ve histolojik olarak zordur. Ancak alkol alımı hikayesi, karaciğer büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etyolojiyi telkin eder. Karaciğerin küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü viral bir sebebi düşündürür.

1.6- Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido

azalması, empotans (erkeklerde), kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk,memelerde büyüme (erkek), menstrasyon değişiklikleri (kadın) ve ödem görülebilir(25). Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özofagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser,vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliya bağlı olabilir.

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir . Ancak tanı değeri azdır çünkü pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkar. Tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın ilerlemesi ile halsizliğin ve güçsüzlüğün şiddeti artar.

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan (ister hepatoselüler, isterse biliyer obstrüksiyon olsun) olgularda daha belirgindir.Hastalardaki tad ve koku bozukluklarıda iştahsızlığı arttırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa iştahsızlık ve kilo kaybı tam olarak değerlendirilemeyebilir.

Bulantı ve kusma: Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır.Daha çok biliyer ve alkolik sebebe bağlı siroz olgularında görülür.

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz adele kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetrik özelliktedir. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir.

Kilo kaybı veya kilo artışı: Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi (enfeksiyon gibi) ile daha belirgin hale gelir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir. Ancak azda olsa obezite kilo artışının sebebi olabilir.

Kaşıntı: Kolestatik orjinli (Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında sıktır. Kaşıntı intermittan ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Ateş: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 oranında sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyon (SBP vb.) söz konusudur.

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir.

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans nonalkolik sirozlulara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliğindedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır.

1.7- Fizik Bulgular

En sık rastlanılanlar şunlardır: Dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adele atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur.

Spider anjiom: En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar, bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler (12).

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır (12).

Beyaz tırnak: Tırnak yatağında normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lanulası da kaybolabilir (12).

Çomak parmak: Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklanma vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle Primer bilier sirozda (PBS), pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasiyada kalınlaşma ve kasılma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlularda yaklaşık %33 oranında görülür.

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçan ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur (12).

Pigmentasyon ve vitiligo: PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatoz ve porfria kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS lu olgularda vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo, diffüz pigmentasyondan daha siktir.

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme, areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir.

Testiküler atrofi: Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulgularıyla birlikte dir. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir.

Kanama ve morarma: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan diş eti, burun kanaması , vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir.

Glukoz intolerans : Sirozlu hastaların %80 inde glukoz intoleransı vardır, ama bunların %10-20 si gerçek diabettir ve HCV etyolojili sirozda daha siktir (26).

Peptik ülser: Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır (27).

Glomerülonefrit: Siroz HCV hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (28).

1.8- Laboratuvar

Sirozlu hastaların %75' inde anemi görülür. Anemi, zaman zaman ortaya çıkan çeşitli tipte kanamalara, hemolize ve çeşitli tipte besin eksikliğine bağlı (folat, B12) olarak hipokrom mikrositer veya makrositer tipte olabilir. Ancak çoğunlukla, kronik hastalık anemilerinde görülen normokrom normositer tiptedir. Bu hastalarda eritropoetin seviyesinde azalma gözlenebilir. Eritropoetin seviyesindeki azalmanın nedeni, kronik inflamasyonun kemik iliğine etkisi ve ileri karaciğer hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artma olabilir. Portal hipertansiyona bağlı oluşan sekonder hipersplenizm nedeniyle lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. Ayrıca hipersplenizm mevcut anemiye artırır. Trombositopeni dalak büyüklüğü ile paralellik göstermeyebilir. Çünkü karaciğerde sentez edilen ve trombositler için büyüme faktörü olan trombopoetin'in yetersiz yapımına bağlı eksikliği rol oynar. Bunlarda kemik iliği normoblastiktir, nadir olarak makroblastik olabilir.

Trombosit sayısı 130 000 seviyesinin altında ise sirozun varlığı için gösterge olabilir. Alkolik sirozlarda, alkol tarafından eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ve folat eksikliği nedeniyle, makrositer tipte anemi görülebilir. Protrombin zaman ve protrombin aktivitesi karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren önemli testlerdir. F VIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler. Hepatosellüler yetmezlik nedeniyle sentezleri azalan bu proteinlerin laboratuvar olarak, protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde düşmedir. Bu protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde düşme hepatosellüler yetmezlik ile orantılıdır. K vitamini verildikten sonra protrombin zamanının normal değerlere dönmemesi, karaciğerdeki hasarın var olduğunun bir göstergesidir. Hastalığın evresine, etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Biluribin, AST, ALT, Alkalen Fosfataz ve Gama Glutamil Transpeptidaz normal veya yükselmiş olabilir.

Biluribin düzeyi primer ve sekonder biliyer sirozda oldukça yüksektir. Bu etyolojilerin dışında şayet biluribin yüksek tespit edilirse sirozun aktif olduğunu gösterir. Sarılıklı olgularda, özellikle konjuge biluribin olmak üzere, total bilirubin % 2-8mg arasında artar. Daha yüksek bilirubin değerlerine ender rastlanır. AST ve ALT düzeyleri olguların bir bölümünde normaldir. AST ve ALT aktif sirozda yüksektir. Ancak bu artış nadiren 300 IU'den fazladır. Serum alkalen fosfataz düzeyi çoğu olguda normaldir. Bazı hastalarda hafif yükselmeler görülür. Ancak genelde normalin iki katını aşmaz.

Gama glutamil transpeptidaz özellikle, alkolik sirozlarda yüksektir. Sirozdaki biyokimyasal değişikliklerden en önemlisi, karaciğerdeki sentez fonksiyonunu gösteren, serum albumin düzeyinde düşme ve karaciğerde RES'de yapılan gama globulin düzeyindeki artıştır. Normalde yaklaşık 1 olan albumin / globulin oran ters döner. Protein elektroforezinde albümin düşük, gama globulin yüksek bulunur. Elektroforezde gama globulinlerdeki artış, kronik karaciğer hastal ve siroz için önemli bir bulgudur. Alkolik ve kriptojenik sirozlarda, genelde immun globulinler artar. Primer biliyer sirozda ise, IgM'deki artışı çok belirgindir. Dekompanse siroz hastalarında elektrolitlerden serum sodyum, potasyum ve klor düzeyleri ölçülmelidir. Hiponatremi, hipokalemi ve böbrek yetmezliği sirozda gözlenen renal hemodinamik değişiklikler ve sodyum, su homeostazındaki değişikliklerin sık komplikasyonlarıdır. Bu denge özellikle diüretik kullananlarda ve hepatik koma ihtimalinde önemlidir. Viral hepatit serolojik markırlardan etyolojide rol oynaması muhtemel viral etkeni tanımak amacı ile hepatit B, C ve delta virusuna ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Özel hastalarda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır. Alfa-fetoprotein sirozda hafif artabilir. Ancak devamlı bir artış olması, hepatosellüler kanser gelişimi yönünden hekimi uyarmalıdır. Sirozun nadir görülen etyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için serum bakır, serüloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferin saturasyonu, AMA, ANA, Anti-SMA, Anti-LKMI'e bakılmalıdır. Nadiren alfa-1 antitripsin ve anti-karaciğer-böbrek mikrozomal antikorları belirlenmelidir. Son zamanlarda serum Hyaluronate seviyesinin ölçülmesi ile sirozun varlığının %90'ın üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (20).

Asit muayenesi:

Alınan asit sıvısının niteliklerine göre transüda ve eksüda asit söz konusu olabilir. Bir asit sıvısına transüda veya eksüda diyebilmek için sıvının yoğunluk (dansite), protein miktarı, hücre sayısı ve rivalta reaksiyonu değerlendirilmesi gerekir. Serum-asit albumin farkını belirleyen ana unsurun "efektif portal basınç" (portal alanda hidrostatik basınç ile intraabdominal basınç arasındaki fark) olduğu gösterilerek asit ayırıcı tanısında ve asitin portal hipertansiyonla ilişkisinin belirlenmesinde önemli bir kriterdir.

Buna göre SAAG $1.1 > \text{gr/dl}$ 'nin üzerinde ise asit transüda yani portal hipertansiyona bağlı, altında ise asit eksüda yani portal hipertansiyona bağlı değildir.

Mikrobiyolojik inceleme: Direk inceleme (gram boyaması) ve kültür (nonspesifik ve spesifik) yapılır. Kültür vasatındaki sıvının 1/5-1/10 u oranında asit sıvısı ilave edilerek yapılmalıdır.

Görüntüleme Yöntemleri:

Ultrasonografi: Ucuz ve non-invaziv olması nedeniyle ilk tercih edilecek olan tetkiktir. Ancak bu yöntem tek başına siroz tanısını kesin olarak koydurmaz. Ancak aşağıdaki bulguların varlığı, siroz tanısını destekler:

1. Karaciğerin hipertrofisi yada atrofisi.
2. Karaciğerde rejenerasyon nodüllerinin tanınması, sol lopta büyüme, kaudat lop hipertrofisi.
3. Karaciğer kapsül yüzeyinin düzensizliği ve karaciğer ile diyafram arasındaki mesafenin artması.
4. Karaciğer içi hepatik ve portal ven dallarının düzensizliği ve periferik ince ven dallarının görülmemesi.
5. Vena portanın belirgin genişlemesi, göbek veninin görülmesi ve koroner venlerin genişlemesi.
6. Splenik venin genişlemesi ve splenomegali.
7. Asitin varlığı.

Bilgisayarlı tomografi ve MR görüntüleme: Bu tetkiklerin karaciğer sirozu tanısında yeri önemli değildir. Ancak USG'de saptanamayan veya tanımlanamayan patoloji ve lezyonlarda yardımcı olabilir.

Standart USG ve BT görüntülemesi varislerin belirlenmesinde duysuz yöntemlerdir. Fakat Doppler USG ile portal ven trombozu veya hepatofugal akım gösterilebilir. ^{99m}Tc- sülfür kolloid sintigrafisi karaciğer boyutu ve kan akımının noninvaziv bir değerlendirme yöntemidir. Karaciğerde heterojen bir alım olması, dalak ve kemik iliğindeki alım artışı kolloid kayması olarak adlandırılır ve sirozun bir göstergesidir. Fakat tanı koydurucu bir bulgu değildir.

MR görüntüleme ve anjiyografi portal hipertansiyon, Budd-Chiari sendromunun hepatik ven trombozu, portal ven trombozunu içeren primer vasküler nedenlerin

dışlanmasına yardımcı olabilir. Sekonder biliyer sirozdan şüphelenilen hastalara ERCP yapılmalıdır.

Özefagogastroduodenoskopi: Üst sindirim sistemi endoskopik incelemelerinde, özofagus ve midedeki varisler tanınabilir. Hipertansif gastropatinin değerlendirilmesinde kullanılır. Gastrointestinal kanamalı, sirozlularda kanama nedeninin araştırılmasında yararlıdır.

Karaciğer biyopsisi: Siroz tanısını koymada en kesin yöntemdir. Etyolojide rol oynayan etken hakkında bilgi sağlayabilir. Karaciğer biyopsisi, mümkünse hasta hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Biyopsi perkütan, transvenoz ve laparoskopi eşliğinde yapılabilir. Gerekliğinde USG ve tomografi rehberliğinde doku örnekleri alınabilir.

Biyopsiden önce kanama, pıhtılaşma, protrombin zaman ve trombosit sayımı yapılmalı, anormallik bulunursa bunlar düzelineye kadar biyopsi ertelenmelidir (29).

2- TANI

Anamnez fizik muayene ve biyoşimik testlerle karaciğer sirozu tanısı tipik vakalarda oldukça kolaydır. Portal hipertansiyon ve hepatocellüler yetersizlik belirtileri ve bulgularının birkaçının bir arada bulunması ile tanı desteklenir. Tanıdan şüphe edildiğinde kesinleştirmek amacı ile karaciğer ponksiyon biyopsisi veya laparoskopiden yararlanılır. Karaciğer ponksiyon biyopsisi asemptomatik ve kompanse karaciğer sirozu tanısında büyük önem taşır. Dekompanse siroz, periton tüberkülozu, peritoneal karsinomatöz, konstrüktif perikardit ve Budd Chiari sendromu ile ayırıcı tanıyı gerektirir. Asit ponksiyonu özellikle portal hipertansif asit nitelikleri ile ilk iki hastalıktan ayırıcı tanı kolay olabilir. Konstriktif perikardit ve Budd Chiari sendromunda asit portal hipertansif asit özellikleri taşımasına rağmen yüksek proteinli oluşu, klinik biyoşimik ve diğer tanı yöntemleri (hepatik ven kateterizasyonu ve ekokardiyografi) ile ayırıcı tanı kolaylıkla yapılabilir.

3- PROGNOZ

Etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulgular, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıl sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 civarındadır.

Kompanse sirozlu hastaların dekompanseasyon oran yıllık %10 civarındadır (34). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Pugh sınıflamasıdır.

Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (tablo-1). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5- 6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10 -15 arasında ise Child C olarak yorumlanır.

Tablo 1: Modifiye "Child-Pugh" skora

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dL)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(g/dL)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
Protrombin Aktivitesi (%)	>50	1
	40-50	2
	< 40	3

Child A= 5-6 puan; Child B= 7-9 puan; Child C=10-15 puan

1 yıllık yaşam süresi sırası ile Child A'da %100, Child B'de %80, Child C'de %45

Child-Pugh sınıflaması nakil hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasına rağmen listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır (30). Bu nedenle birkaç parametrenin değerlerinin logaritmik transformasyonu ile oluşan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlar kullanılmaktadır. MELD skoru; hastanın INR (International normalized), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir.

$$\text{MELD skor: } 9.57 \times \log (\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log$$

$$(\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 6.43 \text{ formülü ile hesaplanmaktadır (31).}$$

Karaciğer nakli, dekompanse karaciğer sirozuna sahip hastalar için tek kesin tedavi olmasına rağmen, karaciğer nakli için sırada bekleyen hasta sayısı potansiyel karaciğer donörlerinin sayısının çok üstündedir. Bunun sonucu olarak, bekleme listesindeyken veya zamanla hastalığın ilerlemesinden dolayı listeden çıkarıldığı için ölen hasta sayısının artmasından dolayı MELD modelini kullanan ülke sayısı gittikçe artmaktadır.

Amerika Birleşik Devletlerinde birden fazla merkezde yapılan araştırmalar, MELD skorlama sisteminin 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda Child-Pugh skorlama sisteminden daha doğru sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (14). MELD kullanımının, prognoz tahmini açısından Child-Pugh sisteminden daha iyi bir tahmin ortaya koyduğu görülmüştür (32). MELD in kullanımı, önemli cerrahi işlemler geçiren sirozlu hastalar için yararlıdır (33).

Süreç içerisinde ortaya çıkan sirozla bağlantılı komplikasyonların prognostik bir tahmin belirleyici olarak kullanılmasının yanısıra, MELD skorunun zaman içerisinde değişmesinin (DMELD), bir sefere mahsus elde edilen MELD skoruna oranla karaciğer nakli bekleyen siroz hastalar için daha doğru hayatta kalma tahmini yapılmasını sağladığını gösteren araştırmalarda mevcuttur (34).

Donörlerden elde edilen organlar hastalara paylaştırılırken nakilde en yüksek yarar sağlama göz önünde bulundurulmalıdır. Listede olan hastalardan nakil ameliyatı ile elde elden risk ile MELD skoruna göre listede beklemesi arasında risk farkı aynı veya ameliyatta daha fazla ise hasta listede beklemeye devam etmelidir. MELD skoru 15'in altında olan hastalarda nakil ile elde edilen mortalite riski listede bekleme ile elde edilen mortalite riskinden yüksek olması nedeni ile düşük MELD skorlu hastalarda donör havuzunun kullanılması doğru bir yaklaşım değildir. Ayrıca MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite risk ile MELD skoruna göre listede beklemesi

arasında risk fark aynı veya ameliyatta daha fazla ise hasta listede beklemeye devam etmelidir. MELD skoru 15'in altında olan hastalarda nakil ile elde edilen mortalite riski listede bekleme ile elde edilen mortalite riskinden yüksek olması nedeni ile düşük MELD skorlu hastalarda donör havuzunun kullanılması doğru bir yaklaşım değildir. Ayrıca MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite oranlarının biraz daha yüksek olduğu da bilinmektedir (35).

4- KOMPLİKASYONLAR

Sirozda komplikasyon geliştiğinde dekompanse safhaya geçtiğine karar veririz. Komplikasyon gözleendiği zaman komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite oluşur. Bunların çoğu portal hipertansiyon bağlı olarak meydana gelir.

Tablo 2: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

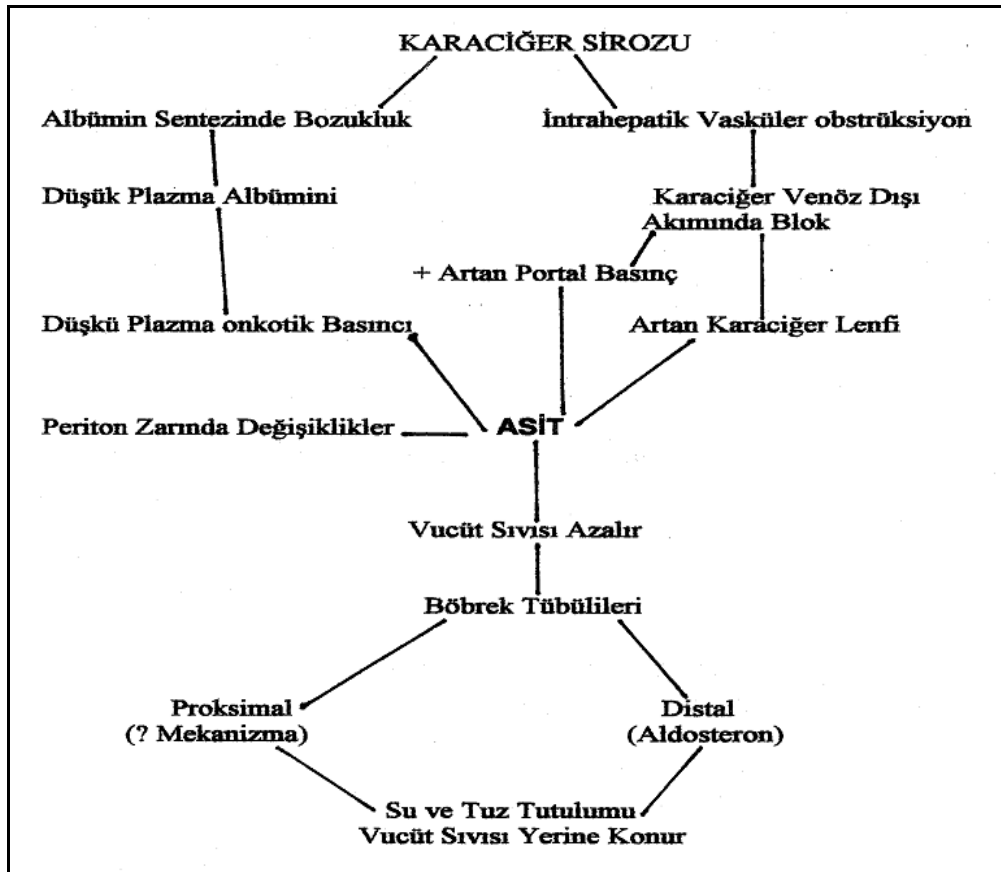
1- Özefagus varis kanamaları (ÖVK)
2- Asit (A)
3- Spontan asit enfeksiyonları (SAE)
4- Hepatik ensefalopati (HE)
5- Hepatoselüler karsinoma
7- Hepatorenal sendrom
8- Hepatopulmoner sendrom
9- Hiperplenizm ve Hematolojik bozukluklar
10- Enfeksiyonlar
11- Endokrin sistem: Diyabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm
12- Gastrointestinal sistem (peptik ülser, safra taşları)

Özefagus Varis Kanaması (ÖVK): Özefagus varisleri portal hipertansiyon ve sirozlara bağlı ciddi üst gastrointestinal kanamaların en önemli nedenidir. Gastrik ve nadiren intestinal varisler, portal hipertansif gastropatiler ve anjiodisplazilerde kanama

olabilir. Sirozlu olguların en az %50 sinde özefagus varisi mevcut olup, bunların üçte birinde de ciddi kanama görülür. En sık özefagusun distal 5 cm lik bölümündeki varisler kanarlar. Portal ven ile inferior vena cava arasında basınç fark:12 mmHg'nin üzerine çıkarsa varisler kanayabilir. Özefagus varis kanamalarının mortaliteleri çok yüksek olup, ilk 2 haftada %30, 2 yılda %60'dır.

Asit (A): Periton boşluğunda sıvı toplanması olup sirozun en önemli komplikasyonudur. Kompanse sirozluların yaklaşık %50-60'unda 10 yıl içinde asit gelişir ve asit geliştikten sonra 2 yıl içinde olguların yaklaşık %50'si ölür. Asit, sirozlu hastalarda anatomik, fizyopatolojik ve biyokimyasal anomalilerin sonucunda gelişir. Eskiden asidin oluşması için underfill ve overflow teorileri ortaya atılmışlarsa da en son teori olan arteriyel vazodilatasyon hipotezi en geniş kabul gören ve hemodinamik bulgulara en uygun teoridir. Sirozda sıvı retansiyonu dolayısıyla asit teşekkülünde ilk basamak portal hipertansiyon gelişmesidir, portal hipertansiyonsuz sirozlularda asit ve ödem oluşmaz. Portal basıncın 12mmHg'nin üzerine çıkması ve bunun sinuzoidal basınca ait olması gereklidir. Presinuzoidal portal hipertansiyon diğer predispozan faktörlerin yokluğunda asit oluşmaz.

Şekil 1: Asit oluşum mekanizmaları



Spontan Asit Enfeksiyonlar (SAE): Spontan bakteriyel peritonit (SBP), genel anlamda enfeksiyon kaynağının karın içinde bir odaktan olmadığı ve cerrahi tedavi endikasyonu olmayan asit sıvısının enfeksiyonudur. Sirozda bakteriyel enfeksiyonlar oldukça sık gözlenmekte ve ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır, sıklıkta mortalite nedenidir. Sirozda enfeksiyonu presipite eden sebepleri; retiküloendotelyal sistem fonksiyonunun bozulması , hücrel immünitede bozukluk, defektif fibronektin yapımı , kompleman düzeyinde azalma, monosit ve makrofaj disfonksiyonu, nötrofil fonksiyonunda bozukluk, opsonik aktivitede azalma, jejunumdaki aerobik gram (-) bakteri florasında artış, intestinal bariyer fonksiyonunda azalma, bakteriyel translokasyonda artış, kollaterallerle bakterilerin karaciğerin retiküloendotelyal filtresinden geçmeden sistemik sirkülasyona erişmeleri, gastrointestinal kanamalar, fiziksel hareketsizlik, malnütrüsyon, hipovolemi, kaşıntı , tanı ve tedavi nedeniyle kullanılan girişimler olarak özetleyebiliriz. Olguların büyük kısmında enfeksiyon, hastaneye yattıktan sonra alınır (%53).

Hepatoselüler Karsinoma (HCC): Primer hepatoselüler Karsinoma (PHK) batı literatüründe %80 sirozun komplikasyonu olarak gözükmektedir. Bölgemizde bu oran %94,6 dır (15). Sirozun PHK oluşturma mekanizması ; Siroz hepatositlerde yaygın rejenerasyon aktivitesine neden olur (makro rejeneratif nodül), bu aktif proliferasyon mutant hücre kolonlarının oluşmasını artırmaktadır. Karaciğerin mikro sirkülasyonunda yaptığı değişiklikler nedeniyle nitrik oksit (NO) gibi onkojenik materyalin rejeneratif hepatositler gibi seçilmiş hücrelere daha fazla gitmesine neden olmakta ve karaciğerin portal sahadaki olgun hepatositlerin sentrilobüler sahaya normal akımını bloke etmesi en sık suçlanan mekanizmalardır.

Hepatorenal Sendrom (HRS): Siroz nedeniyle hospitalize edilen hastaların %7 ile %15 inde saptanır. Oligüri, azotemi, hiponatremi, düşük idrar sodyumuyla karakterize fonksiyonel bir böbrek hastalığıdır. HRS tanısı ancak diğer böbrek yetmezliği nedenleri ekarte edildikten sonra konulabilir. HRS nin 2 tipi mevcuttur. Tip-1, hızlı ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile karakterize, diğer tıbbi komplikasyonlar ve tedavisel girişimlerle birlikte bulunan, 2 haftadan kısa bir süre içinde serum kreatinin in 2,5 mg/dl ve kreatin klerensinin 20 ml/dakikaya düşmesiyle karakterizedir. Tip-2 HRS, karaciğer rezerv ve fonksiyonunun nisbeten iyi muhafaza edildiği glomerular filtrasyon hızının stabil ve orta şiddette azalmasıyla karakterize kronik, yava ilerleyici böbrek bozukluğudur ve prognozu daha iyidir. Tanı kriteri olarak 1.5 litre serum fizyolojik infüzyonuyla böbrek fonksiyonunun düzelmemesi, proteinüri varsa desilitrede 500 mg dan az olması , idrar

volümünün günde 500 ml nin altında ve idrar sodyumunun 10 mEq/ litre den az olması ayrıca serum sodyum konsantrasyonunun litrede 130 mEq in altında bulunması ve idrar ozmolaritesinin plazma ozmolaritesinden büyük olması gereklidir.

Hepatopulmoner Sendrom (HPS): İleri evre kronik karaciğer hastalığı olan bir kimsede hasta oda havasını soluyorken alveol arteriyel oksijen gradientinde artma, intrapulmoner vasküler dilatasyon ve arteriyovenöz şantlar sonucu gelişen, sağdan sola akıma neden olan intrapulmoner şantların oluşmasıyla karakterize bir tablodur. Etiyolojide hasta karaciğerin sirkülasyondaki epinefrin, glukagon, endotelin-1, nitrik oksid, somatostatin ve tromboxan A gibi pulmoner vazodilatatörleri temizleyememesi sorumludur.

5- HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR

Sirozda meydana gelen hematolojik değişikliklerin başlıcaları; anemi, koagülasyon bozuklukları, hipersplenizm, trombositopenidir.

6- ENFEKSİYONLAR

Sirozlu ve GİS kanamalı hastalar nozokomial enfeksiyonlara daha yatkındır. Sirozda enfeksiyonu presipite eden faktörler; karaciğer RES fonksiyonunun bozulması, hücrel immünitede bozukluk, defektif fibronektin yapımı, kompleman düzeyinde azalma, monosit ve makrofaj fonksiyonlarında bozukluk, nötrofil fonksiyonlarında bozukluk, opsonik aktivitede düşme, aerobik gram (-) bakteri florasında artma, intestinal bariyer fonksiyonlarında azalma, bakteriyel translokasyonda artma, kollateral dolaşım, gastrointestinal kanamalar, fiziksel hareketsizlik, malnütrisyon, hipovolemi, tanı ve tedavi amacı ile girişimlerin uygulanması, aşırı kaşıntı, üriner enfeksiyon, akciğer enfeksiyonu, yumusak doku enfeksiyonları, bakteriyemi, endokardit, bakteriyel menenjit, spontan plevral sıvı(ampiyem) enfeksiyonları, helikobakter pylori enfeksiyonu ile karşılaşabiliriz.

7- SİROTİK KARDİOMİYOPATİ

Sirozlu hastalarda kardiyak kontraktilitede görülen zayıflamaya/bozulmaya Sirotik Kardiyomyopati denir.

İleri karaciğer hastalığında düşük arteriyel basınç, artmış kardiyak output, azalmış sistemik vasküler direnç ile karakterize kardiyak disfonksiyon gelişmektedir (36). Son 20 yılda yapılan klinik ve deneysel araştırmalarda kardiyak disfonksiyon gelişiminde birçok mekanizmalar ileri sürülmüştür.

Kardiak disfonksiyon araştırıldığında sağ ventrikül volümündeki azalma, muhtemelen venöz dönüşte azalmaya ve sol ventrikül disfonksiyonuna yani sol ventrikül preload ve volümüne bağlı olduğu gözlenir (37,38). Aynı zamanda kardiak yapıdaki bozukluk, myokard hipertrofisi ve artmış sol ventrikül duvar kalınlığı nedeniyle gelişen diastolik disfonksiyondan da kaynaklanmaktadır (39). Sirotik kardiomyopati latent seyirlidir, muhtemelen periferik damar direncinde düşme afterload düşüşüne neden olmaktadır. Egzersiz sırasında ya da farmakolojik stres sonrasında ventrikülde anormal fonksiyon gözlenir. Kontrol grubuna göre sirotik hastalarda sol ventrikül diastol sonu basınç artmıştır ve ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır (38,39,40).

Birtakım çalışmalar siroz hastalarında sempatik ve parasempatik otonom disfonksiyon olduğu göstermektedir (41). Bu hipotezde, bu anormaliliğinin kökeninde periferik sinirlerde meydana gelen hasardan dolayı ya da sinir sisteminde endojen nörotransmitterlerdeki değişimlerden dolayı olabileceği düşünülmüştür (42,43). Beta adrenerjik sinyal iletimindeki azalma sirotik kardiomyopati patogenezinde önemli bir faktör olabilir. Deneysel çalışmalarda sirotik sıçanlarda kalp hücrelerinde beta adrenerjik reseptör sayında ve reseptör duyarlılığında azalma gösterilmiştir (44). Ayrıca sirozluların lökositlerinde yine beta adrenoreseptörlerinin bolluk derecesinde azalma gösterilmektedir.

Kalbin reseptör ve postreseptör bozuklukları portal hipertansif sıçanlardaki kalbin bozulmuş uyarılma - kasılma ikilisi ve sirozlu hayvanların kardiyak G proteinlerinin azalmış fonksiyon ve işlevleri göz önüne alınarak desteklenir.

Plazma membran akışkanlığı ve iyon kanal fonksiyonları sirotik hastalarda bozulmuştur (45).

Son yıllarda, natriüretik isopeptit ailesi içinde yer alan beyin natriüretik peptidlerin(BNP) sol ventriküler bozukluğun son derece doğru bir şekilde tespitinde oynadığı rol nedeniyle dikkatleri üzerine toplamıştır. Gerçekten de BNP tek başına, yüksek sol ventriküler basıncının habercisidir, sol ventriküler sistolik bozukluğunun tespitinde rol oynar ve New York Kalp Birliği'nin (NYHA) klasifikasyonu ile yakından bağlantılıdır (3,46).

BNP ventriküler volümün arttığı ve basıncın aşırı yükseldiği durumlarda kardiak ventriküller tarafından salgılanır. BNP seviyeleri ventriküler bozukluklar konusunda diğer natriüretik peptidlerden çok daha hassas ve spesifik göstergeler olma özelliği gösterirler. Kalp yetmezliği konusunda yapılan araştırmalar sonrasında elde edilen bilgiler BNP

salgılanmasının yükselmesinin, diürez ve natriürez yoluyla sistemik basıncı azaltarak ventriküler hipertrofi ve remodellingi kompanse etmektedir.

Böylece BNP sadece volüm yüklenmesinin bir göstergesi olmaktan öte ventriküler hasarın spesfik bir göstergesidir (47).

Kardiak natiüretik peptidlerinin, bir başka deyişle atrial natriüretik peptidleri(ANP) ve BNP'nin sirotik hastalarda, hepatik ekstraksiyon bozukluğuna bağlı olarak değilde, kardiak salınımındaki yükselmeye bağlı olarak arttığı bilinmektedir (48,49). Bununla birlikte natiüretik peptidler genellikle kardiak bozukluklardan çok volüm artışlarının göstergesi olarak kabul edilmişlerdir. Ancak yakın bir zamanda Wong ve arkadaşları (50) BNP'nin sirotik kardiomyopatinin bir göstergesi olduğunu ortaya atmışlardır. Adı geçen bilimadamları siroz hastalığı olan 36 hastanın BNP seviyeleri ile kardiak yapısal parametrelerini ölçmüşlerdir; dolaşımdaki artmış BNP seviyelerinin interventriküler septum (İVS) kalınlığı ve sol ventrikül diastol sonu çap ile bağlantılı olduğunu saptamışlardır (50).

Aslında, bazı yazarlar sirotik kardiyomiyopatiyi, en çok, alkolik karaciğer hastalığının bir komplikasyonu olarak değerlendirseler de birçok kanıt, siroza özđün spesifik kalp hastalığı olduğu görüşünü destekliyor. Hala cevaplanmamış soru hiperdinamik sirkülasyon nedeniyle ortaya çıkan anomalinin bu hastalarda bulunup bulunmadığıdır.

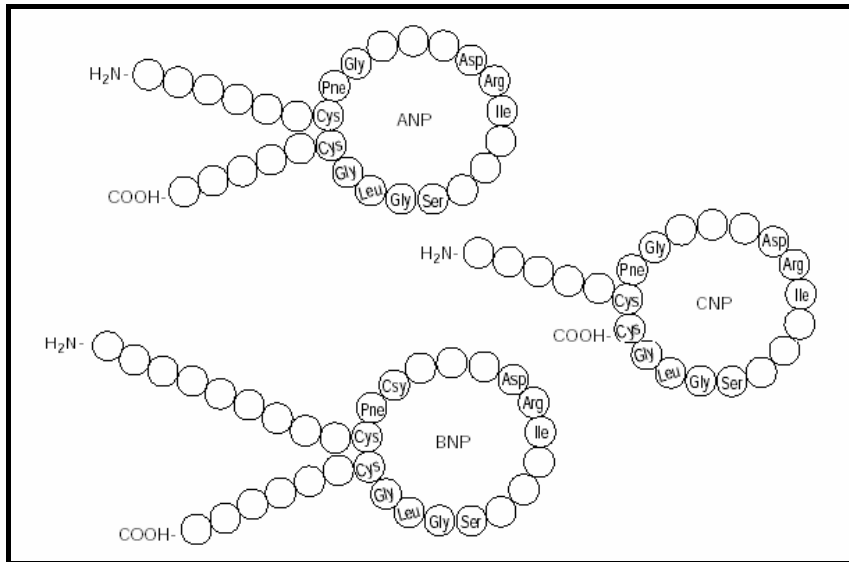
Herikssen ve arkadaşları (51) bu ikileme cevap bulabilmek adına mükemmel bir deneysel yaklaşım kullanmışlardır. Bu bilimadamları, geniş sayıda siroz hastasında plazma BNP ve total proBNP seviyelerini, karaciğer, kardiyak bozuklukları ve hiperdinamik sirkülasyon parametrelerini eşzamanlı olarak belirlemişlerdir. ProBNP, işlevsel, aktif BNP nin yüksek molekuler bir prekürsörüdür. ProBNP nin bölünme işlemleri asıl olarak hücre içinde yer alır ve BNP ve pro BNP nin N terminal fragmanının (NT pro BNP) sistemik dolaşıma eşit miktardaki salınımı ile son bulur. NT ProBNP insan plazmasında hayli yüksek konsantrasyonlarda dengeli değişmez olarak bulunur ve postural değişmelerle üretilen pulsatil dalgalanmalara ve diğer fizyolojik tepkilere BNPden daha az duyarlıdır. İnvitro plazma tripsinisation sonrası total pro BnP ölçümü yapıldı ve bunun BNP salınımını belirlemede, ön işlemlerden bağımsız olarak daha güvenilir bir metod olduğu ileri sürüldü. Daha önce yapılan araştırmaları doğrularcasına siroz hastalarının BNP seviyesinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu araştırmanın en ilgi çekici bulgusu BNP

salınımının ciddi karaciğer hastalığının (child skor, hepatik venöz basınç gradienti ve serum albumin) ve kardiyak disfonksiyon (plasma hacmi, nabız ve QT intervalı) parametreleriyle korelasyon içinde olduğu, fakat hiperdinamik sirkülasyon (kardiyak output ve sistemik vasküler direnç) karakteristiğiyle alakalı olmadığıdır. Bu yüzden bu sonuçlar siroz hastalarındaki hiperdinamik kan dolaşımı nedeniyle BNP seviyelerindeki yükseliş fikrini ciddi bir şekilde tehlikeye sokmaktadır. Daha doğrusu, Karaciğer hastalığının şiddetine paralel olarak ilerlediği görülen ventriküler disfonksiyonun bir sonucu olan natriüretik peptid salgısının yükselişini desteklerler.

Tüm bu bulgular sirotik kardiomyopatiye özgün yapısal ve fonksiyonel anomalilerin meydana gelmesinden sorumlu moleküler ve hüresel mekanizmaların açık bir şekilde tanımlanmasını sağlayacak başkaca araştırmaların yapılmasını tetikleyecektir. İyi tanımlanmış terapötik hedeflerin tespiti ilerlemiş karaciğer hastalıkları taşıyan hastaların yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini kesinlikle iyileştirecektir.

8- BRAIN NATRIÜRETİK PEPTİD (BNP)

Natriüretik peptidler, kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir. Natriüretik peptid ailesi, benzer biyokimyasal yapıları olan dört molekülden oluşmaktadır; atrial natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP), dendroaspis natriüretik peptid (DNP). Her biri için öncü hormon, ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır (52,53).



Şekil 2. Natriüretik peptidlerin yapısı.

Belirtilen aminoasitler her üç peptidde ortak olarak bulunmaktadır. ANP= Atriyal natriüretik peptid, BNP= Brain natriüretik peptid, CNP=C-tipi natriüretik peptid BNP' nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP' nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş oluşudur (54). Oysa BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunur. Natriüretik peptitler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar.

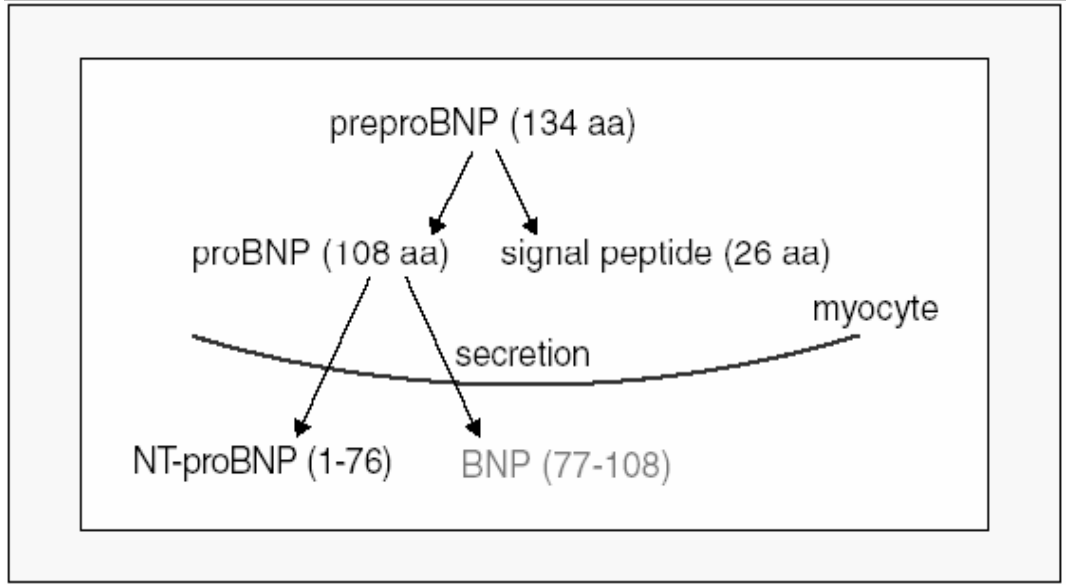
BNP ventrikül miyokardında, beyinde ve amniyonda sentezlenir. BNP temelde dolaşımdaki kardiyak hormonlardır. Nörohormonların plazma seviyeleri kardiyovasküler prognoz ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemlidir. Brain natriüretik peptid (BNP) primer olarak ventriküllerde depolanan, basınç ve volüm yüklenmesine ve hasarlanmaya yanıt olarak salgılanan 32 aminoasitlik bir nörohormondur. Miyokard kitlesi göz önüne alındığında dominant olarak sol ventrikülden salınmaktadır. Natriüretik ve vazodilatatör etkilere sahiptir. Atılımı yüksek oranda böbrekler ve karaciğerden gerçekleşir. Sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyon, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, pulmoner emboli, renal yetmezlik, karaciğer sirozu, diabetes mellitus, cushing gibi bazı endokrin hastalıklarda serum BNP düzeyleri yükselmektedir. Kalp yetmezliğinin teşhisinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi belirlenmesinde önemlidir.

8.1- Genetik Ve Moleküler Özellikler:

İnsan BNP'si tek kopya gen halinde üç exon ve iki intron içerecek şekilde kodlanmıştır. mRNA'sı ise RNA'nın stabilitesini sağladığı düşünülen translate edilmemiş 3' bölgesinde dört adet AUUUA tekralayan zinciri varlığıyla karakterizedir. BNP regülasyonu gen ekspresyonu esnasında olur. BNP kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalar-ani salınımlar- şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32 aminoasit içeren BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N terminal fragmandır "NT-proBNP". Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay yöntemler ile ölçülebilirler. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir (55).

8.2- BNP Salgılanımı:

Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Esas olarak sol ventrikülde üretilmektedir. Duvar gerilimi arttığında veya myokardiyal iskeminin mevcudiyetinde sentezi artmaktadır. Vazodilatasyon ve aynı zamanda su ve tuz salgılanımına neden olmaktadır. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır.



Şekil 3. Brain natriuretik peptidin (BNP) kardiyak myositten sekresyonu. aa=aminoasit, NTproBNP=N-terminal proBNP

ProBNP, sekretuar granüller içinde paketlenmez. ProBNP, kana salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece, BNP konsantrasyonları hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır (56). NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (52). Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Her ikisi de devamlı şekilde kalpten salınırlar ve pikomolar konsantrasyonlarda sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar. Yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile BNP pulmoner kapiller kama basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. İnaktif form olan NT-proBNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzundur ve bu sebeple kanda miktarının tesbiti daha kolaydır (57,58). BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir marker olarak düşünülmektedir.

8.3- Kardiyak Natriüretik Peptid Sisteminin Fizyolojisi

Brain natriüretik peptid etkilerini natriüretik peptid reseptör-A'ya bağlanıp siklik GMP'yi arttırarak gösterir.

Natriüretik Peptid reseptörleri:

A – reseptörleri: ANP / BNP' yi bağlar,

B – reseptörleri: CNP' yi bağlar,

C – reseptörleri: Peptidlerin klirensinde rol oynar.

ANP ve BNP, renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)'nin antagonistleridir. Mineralokortikoidlerin ve tuzun uyardığı hipertansiyona ve plazma hacim genişlemesine karşı vücut savunmasında önemli bir role sahiptirler. Bu yüzden bunlar kan basıncının, kan hacminin ve sodyum dengesinin düzenlenmesinde büyük işlev görürler. Natriüretik peptidler ACTH salınımını ve santral sinir sistemi içerisinde sempatik sinir sistemini inhibe eder ve periferik olarak glomerüler filtrasyon hızını, diürezi ve natriürezi arttırır iken, sistemik vasküler direnci ve plazma hacmini kalbi akut hacim yüklenmesinden korumak için azaltırlar (52).

Sağlıklı bebeklerde plazma BNP düzeyleri, doğumdan hemen sonra zirve yapmakta ve 3 ay içinde erişkin düzeylere ulaşmaktadır (59). Diğer ekstrakardiyak faktörlerin; (yaş, bayan cinsiyet ve düşük hemoglobin gibi) BNP düzeyleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. BNP düzeyleri yaşlılarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kadınlarda BNP düzeylerinin erkeklerden biraz daha yüksek olduğu, obez kişilerde de düşük olduğu saptanmıştır (60,61).

8.4- NP' lerin Kandan Temizlenmesi

Natriüretik peptitler dolaşımdan iki yol ile temizlenir.

1.) NPR-C reseptörleri aracılığı ile,

2) Nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkılım (Bu enzim yüksek konsantrasyonlarda böbrek, akciğer, beyin ve nötrofillerde bulunur).

NP' lerin bu enzime afiniteleri CNP>ANP>BNP şeklindedir. Bu da BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar. Bununla birlikte nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir.

8.5- Yarılanma süreleri

BNP'nin afinitesi düşük, yarı ömrü uzun (20 dk.) ANP'nin afinitesi yüksek, yarı ömrü kısa (3 dk.) NT-proANP yarı ömrü 1 saat NT-proBNP yarı ömrü 2 saat (52).

Natriüretik peptidlerin laboratuvar analizleri

Pratikte ANP, NT-proANP, BNP, NT-proBNP seviyelerine kanda bakılabilmektedir.

•ANP; EDTA-Aprotinin'li tam kanda oda sıcaklığında 2-3 saat stabl kalır.(- 80oC de aylarca stabl kalır.)

•NT-proANP; EDTA' lı tam kanda 3 gün stabl

•BNP; EDTA'lı plazmada -20oC'de bir ay stabil kalır.

•NT-proBNP; Oda sıcaklığında EDTA'lı tam kanda 3 gün, plazmada 24 saat stabl kalır.

Analiz için kan alırken :

•Oturur / Yatar pozisyonlar tercih edilmeli,

•10 dk. bir dinlenme sonrası,

•Hormon salınımı sirkadiyen ritm gösterir,

•İlaçlardan kan düzeyi etkilenir,

•Tuz alımı kan düzeyini etkiler,

•Hamileliğin 3.trimestrında NP'ler artar.

•Normalde ANP/BNP kan düzeyleri: 3-6 pmol / lt' dir.

•NT-proANP / NT-proBNP düzeyleri: 20-50 kat fazladır.

•Kan düzeyleri Kadın > Erkek

•Yaş ile (60 y <) kan düzeyi artar.

•Renal yetmezlik / Aşırı sıvı-tuz yüklenmesi / Asit olgularında kan düzeyi artar.

Kan örnekleri saat 08.00-10:00'da önkolda brakıyal venden alınır.

C- YÖNTEM VE GEREÇLER

1- HASTA GRUBU:

Aralık 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenterohepatoloji polikliniğinde kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takip edilmekte olan 32'i erkek, 34'ü kadın toplam 66 gönüllü hasta çalışmaya alınmıştır. 6 ay önce inisiyal plazma proBNP düzeyi bakılarak kronik karaciğer hastalığının prognostik belirteçleri (Child ve Meld skor) ile olan ilişkisi belirlenen bu hastaların, 6 ay sonra 61 ine ulaşıldı. Ulaşılan hastaların tekrar poliklinik muayeneleri ve biyokimyasal değerlendirilmesi yapılarak mortalite, morbidite ve komplikasyonlar açısından proBNP nin primer son noktaya ulaşmadaki prognostik değeri incelendi. Hospitalizasyon ve mortalite primer son nokta olarak ifade edildi.

Tablo 3: Modifiye Child-Pugh Skoru

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dL)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(g/dL)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
Protrombin Aktivitesi (%)	>50	1
	40-50	2
	< 40	3

Child A= 5-6 puan; Child B= 7-9 puan; Child C=10-15 puan

MELD skoru formül: www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html, internet sayfasından faydalanılarak hesaplanmıştır.

2- DAHİL OLMA KRİTERLERİ:

Yaş, cinsiyet farkı gözetmeksizin HBV, HCV, kriptojenik etyolojili karaciğer hastalığına sahip olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalara tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), açlık glukoz, serum kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, demir, TDBK, ferritin, bakır, hepatit B ve C için serolojik testler (ikinci jenerasyon ELISA testleri), serbest T4, TSH (RIA) tayini yapılmıştır.

3- ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ:

Konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, sistemik hipertansiyon öyküsü, aritmisi bulunan hastalar, KOAH ve sağ kalp yetmezliği, kronik renal yetmezlik, endokrin hastalıklar (DM, hipertiroid, cushing sendromu , primer hiperaldosteronizm), alkol kullanımı (>20 g/gun), herediter hemokromatozis

4- ÇALIŞMA DÜZENİ:

Uzmanlık tezi, poliklinik takibi sırasında hastalara rutin olarak yapılan işlemlere yönelik bilgilerin toplanması temeline dayandırıldı. Uzmanlık tezinde kullandığımız tetkikler ve incelemeler aşağıda sıralanmıştır:

5- PROBPNP DÜZEYİNİN TAYİNİ:

BNP Laboratuvar İncelemesi: BNP'nin laboratuvar incelemesi hastaların klinik özelliklerinden habersiz bir uzman tarafından yapıldı. BNP için kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak santrifüj edildi ve plazma ayrılarak -20 C'de saklandı. 75 yaş üzeri hastalar için 450 pg/dl, 75 yaş altı için 125 pg//dl aralığındaki değerler üst sınır kabul edildi. Örnekler proBNP kiti ile E170 cihazında sandviç immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Numunedeki proBNP, biotinlenmiş poliklonal proBNP antikor ve rutenyum ile işaretli poliklonal proBNP antikor, bir sandviç kompleks oluşturur. Streptavidin kaplı mikropartiküllerin ilavesinden, streptavidin ve biotin arasındaki ilişkiye bağlı olarak ,kompleks solid faza bağlanmış olur. Reaksiyon karışımı, mikropartikülleri magnetik olarak yakalayan bir elektrot yüzeyine aspire edildikten sonra, elektrota bir voltaj uygulaması ile kemiluminesan emisyon ölçülür. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

6- KARDİYOLOJİK DEĞERLENDİRME:

Kardiyolog tarafından hastalara transtorasik ekokardiyografi yapılarak ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diastol sonu çap, interventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvar kalınlıkları kaydedilmiştir.

7- İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRME:

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 16.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Her bir grupta değerlerin dağılımının homojen olup olmadığı Kolmogorov Smirnov Z testi ile bakıldı. Dağılımı düzenli olmayanlar Man Whitney U testi, düzenli olanlar student t testi ile incelendi. İki sayısal verinin analizi için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bağımlı değişken olarak primer son noktayı aldığımız da; Child skor ve NT-PROBNP de bağımsız değişken olarak alarak model oluşturup lojistik regresyon yapıldı.

D- BULGULAR:

Çalışmamıza alınan Kronik karaciğer hastalığı tanısı ile takipli 66 vakanın 6 ay sonra 61 ine ulaşıldı 5 vakaya ulaşılamadı.

6 ay için de ulaşılan 61 vakanın: 7 vaka(herhangi bir sebeble ex.) 2 hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmış, 10 vaka hospitalize edilmiş.

Ulaşılan vakaların 86.5% asit yok, 9.6 % az-orta asit ve 3.8 % masif asit mevcut.

Ulaşılan vakaların 98.1% ensefalopati yok, 1.9% ensefalopati mevcut.

Ulaşılan vakaların 94.2% özafagus varis kanaması yok,5.8% özafagus varis kanaması var.

Ulaşılan vakaların 92.3% peritonit yok,7.7% peritonit var.

6 ay içinde 8 vaka hastanede yatırılarak tedavi görmüştür. 2 vaka KC transplantasyonu sebebi ile yatırıldı 10 vakanın 50% child-C, 25 % child-Ave B di.

Hospitalize edilen vakaların 1 tanesinde masif asit mevcut.1 tanesi ensefalopati, 3 tanesinde özafagus varis kanaması, 4 tanesi spontan bakteriyel peritonit mevcuttu.

Primer son nokta (+): Hospitalizasyon + mortalite toplamı olarak değerlendirildi. Toplam 17 vaka primer son nokta (+) kabul edildi.

Hastalarda etyolojiye yönelik dağılım yapıldığında;(ilk başvuru anında Grafik 1)

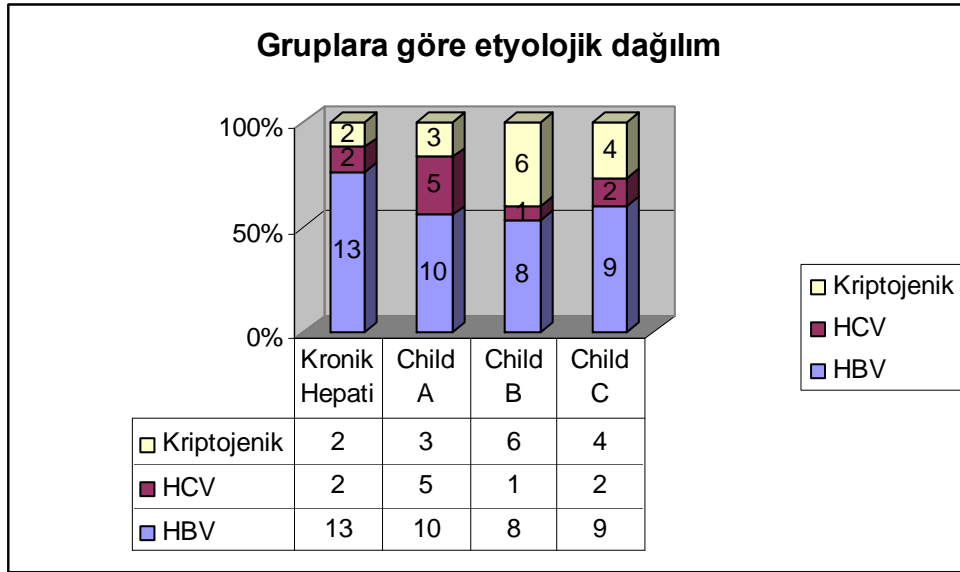
Kronik hepatit; 13 tane HBV, 2 tane HCV, 2 tane kriptojenik

Child A karaciğer sirozu; 10 tane HBV, 5 tane HCV, 3 tane kriptojenik

Child B karaciğer sirozu; 8 tane HBV, 1 tane HCV, 6 tane kriptojenik

Child C karaciğer sirozu; 9 tane HBV, 2 tane HCV, 4 tane kriptojenik hasta vardı.

Grafik 1:Gruplara göre etyolojik dağılım



Tablo 4: Primer son noktaya göre ilk parametrelerin karşılaştırılması.

	Primer son nokta (+) N: 17	Primer son nokta (-) N:44	p
Yaş	50,93±19,95	41,70±13,48	0,046
BMI	25,25±3,70	25,6±4,23	0,776
GLUKOZ	88,13±11	91,5±8,8	0,225
AST	73,3±44,5	57±49	0,258
ALT	26,47±18,2	57,9±45,6	0,002
D.BİL	2,98±4,25	1±2,23	0,022
ALB	2,7±0,65	3,74±0,7	<0,001
GLOBULİN	4,26±0,8	3,6±0,8	0,006
PZ	17,6±3,6	15,2±3,62	0,037
INR	1,4±0,36	1,16±0,38	0,031
SODYUM	136,1±4,1	138,43±4,2	0,071
POTASYUM	3,84±0,8	4,01±0,42	0,279
CREATİNİN	0,91±0,3	0,76±0,15	0,117
CHILD SKOR	9,7±3,2	4,9±4,1	<0,001
MELD SKOR	15,13±5,04	9,28±4,32	<0,001
TSH	2,40±1,60	1,61±0,98	0,025
ST4	1,12±0,35	1,20±0,39	0,473
PLT	118,2±76,97	148,04±92,1	0,263
HB	10,94±2,74	13,36±2,13	0,001
SİST KAN BASINCI	100,00±14,51	112,15±12,23	0,002
DİYAS KAN BAS.	61,33±8,33	70,98±8,13	<0,001
ORT KAN BAS.	74,22±10,01	84,64±8,68	<0,001
KALP HIZI	76,27±8,91	80,98±9,85	0,106
SAT O2	93,40±1,68	95,15±2,65	0,014
EF	63,00±2,53	66,00±9,55	0,692
LVDV	4,50±0,39	4,41±0,47	0,497
BNP	433,16±626,63	75,17±137,24	<0,001
IVS	1,07±0,19	1,00±0,16	0,134
ÜRE	51,80±40,72	27,50±10,10	0,014

Primer son noktaya göre ALT deęeri daha dūřuktū istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002).

Primer son noktaya göre D.bilirubin deęeri daha yūksekti istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.022).

Primer son noktaya göre Albumin deęeri daha dūřuktū istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Primer son noktaya göre PZ deęeri daha yūksekti istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,037).

Primer son noktaya göre INRdeęeri daha yūksekti istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,031).

Primer son noktaya göre CHILD SKOR deęeri daha yūksekti istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Primer son noktaya göre MELD SKOR deęeri daha yūksekti istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Primer son noktaya göre TSH deęeri daha yūksekti istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.025). Primer son noktaya HB deęeri daha dūřuktū istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

Primer son noktaya göre SİST. KAN BASINI deęeri daha dūřuktū istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002).

Primer son noktaya göre DİYAS. KAN BASINCI deęeri daha dūřuktū istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

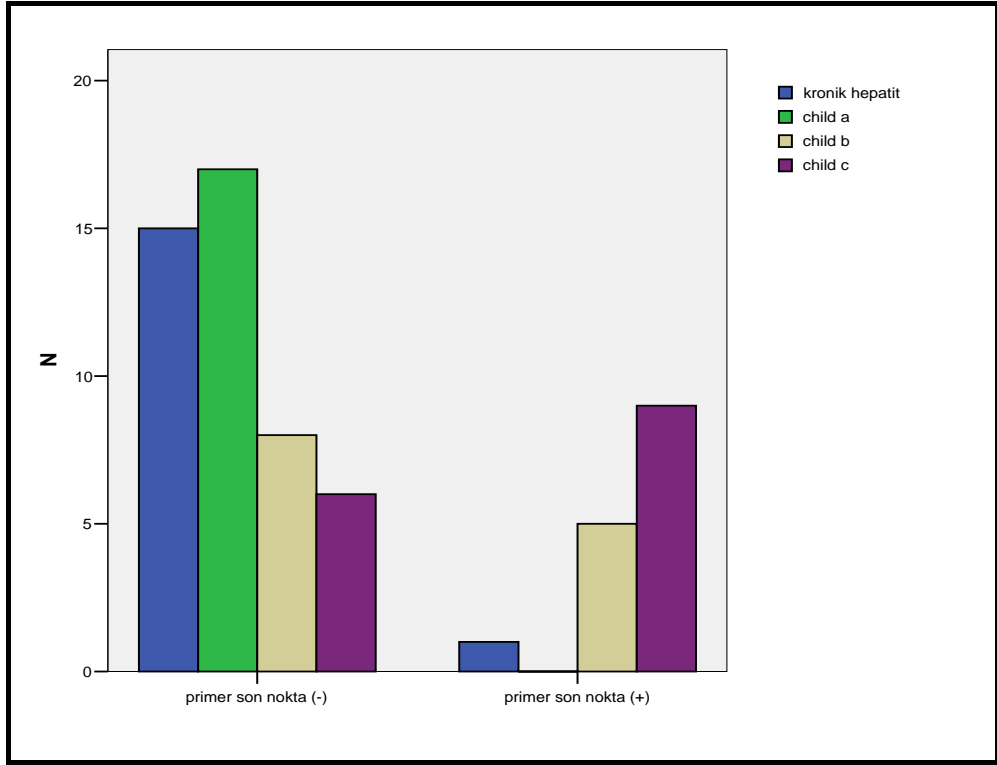
Primer son noktaya göre ORT. KAN BASINCI deęeri daha dūřuktū istatistiksel olarak anlamlıydı(p<0,001).

Primer son noktaya göre SAT 02 deęeri daha dūřuktū istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014).

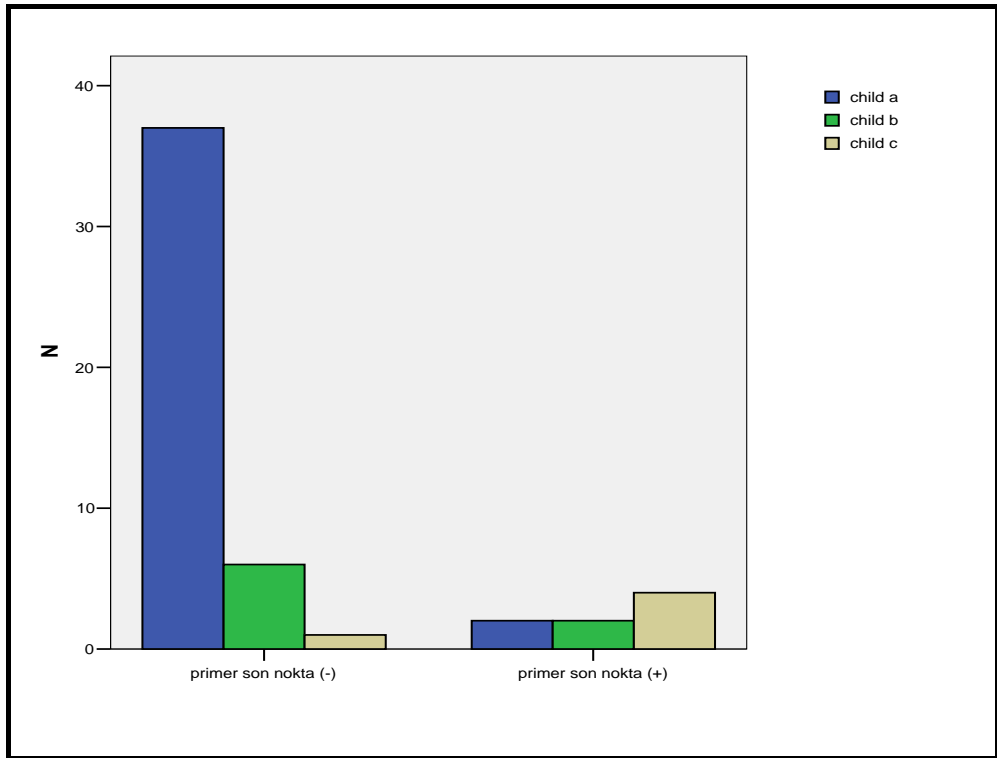
Primer son noktaya göre BNP deęeri daha yūksekti istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Primer son noktaya göre ÜRE deęeri daha yūksekti istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014).

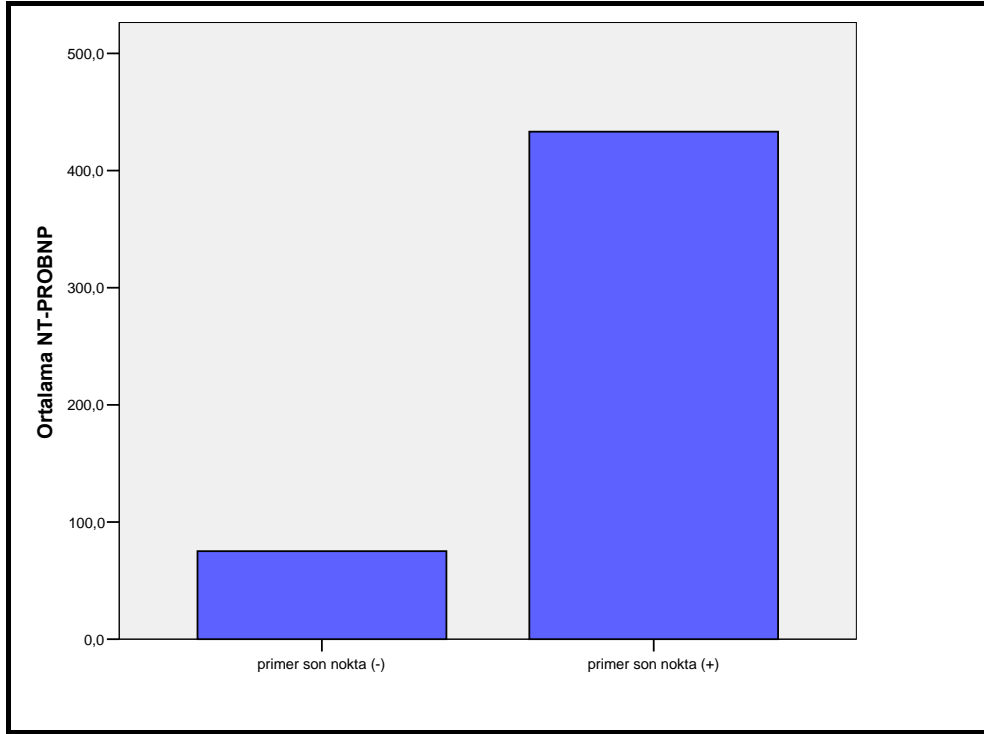
Grafik 2 a: İlk başvuru anında primer son noktaya göre child sınıflaması



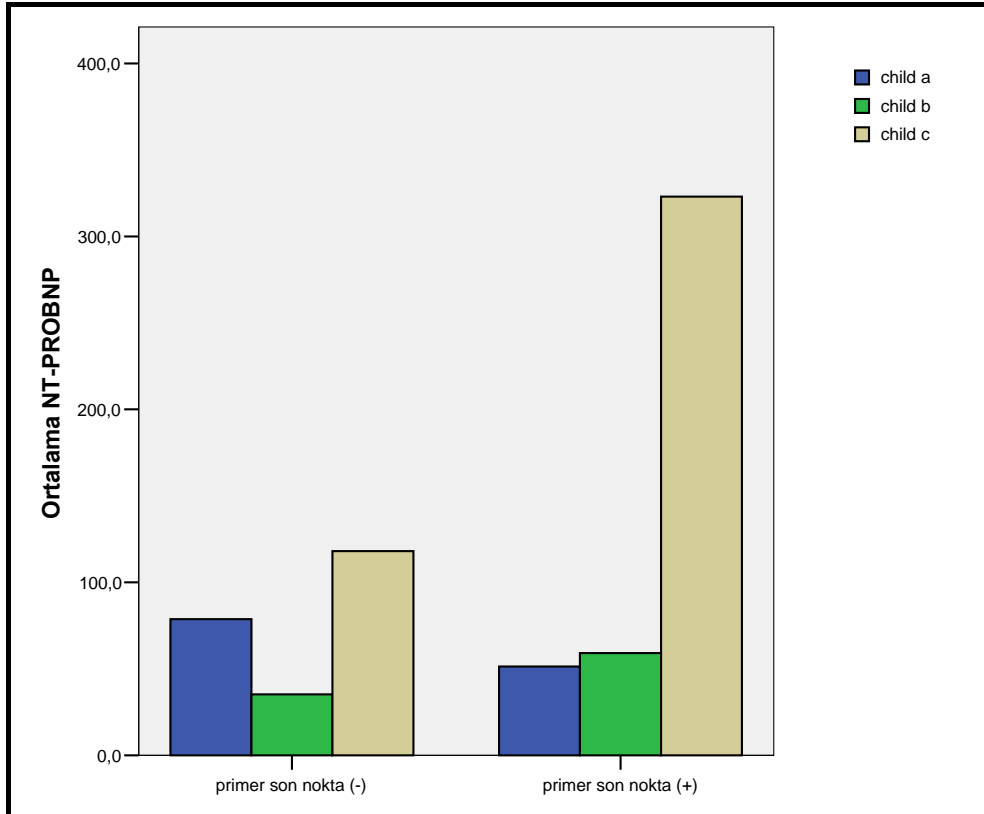
Grafik 2 b: 6 ay sonra primer son noktaya göre child sınıflaması



Grafik 3: Primer son noktaya göre ortalama NT-PROBNP düzeyi



Grafik 4: Primer son noktaya ve Child sınıflamasına göre ortalama NT-PROBNP düzeyi



Tablo 5: Son parametrelerin Primer son noktaya göre karşılaştırılması

	Primer son nokta (+) N: 8	Primer son nokta (-) N:43	p	
AST	49,25 ± 44,1	47,32±54,1	0,925	
ALT	30,0±32,2	53,9±73,86	0,376	
D.BİL	1,02±1,21	0,50±0,31	0,016	
ALB	3,02±0,70	3,95±0,54	<0,001	
GLOBULİN	±	±		
PZ	17,6±4,3	13,95±1,50	<0,001	
INR	1,47±0,41	1,11±0,17	<0,001	
SODYUM	137,±3,74	141,66±46,95	0,782	
POTASYUM	4,25±0,53	3,93±0,93	0,355	
CREATİNİN	0,82±0,24	0,84±0,17	0,813	
WBC	6,±4,32	5,82±2,85	0,879	
PLT	98,7±92	151,3±112,56	0,220	
HB	10,86±1,6	13,6±1,81	<0,001	
AFP	5,46±3,3	5,82±15,0	0,951	
ÜRE	51,80±40,72	27,50±10,10	0,015	
CHILD SKOR	8,13±2,41	5,6±1,17	<0,001	
MELD SKOR	12,5±4,5	8,70±2,13	<0,001	
Asit (N)	Yok	5	40	0,091
	Orta-hafif	2	3	
	Masif	1	1	
Ensefelopati	Yok	7	44	0,018
	Var	1	1	
Özafagus varis kanaması	Yok	5	44	<0,001
	Var	3	0	
Peritonit	Yok	4	44	<0,001
	Var	4	0	
Child	A	2	37	<0,001
	B	2	6	
	C	4	1	

Primer son noktaya göre D.bilirubin değeri daha yüksekti istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.016$)

Primer son noktaya göre Albumin değeri daha düşüktü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)

Primer son noktaya göre PZ değeri daha yüksekti istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)

Primer son noktaya göre INRdeğeri daha yüksekti istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,001$)

Primer son noktaya göre ÜRE değeri daha yüksekti istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.015$).

Primer son noktaya göre CHILD SKOR değeri daha yüksekti istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)

Primer son noktaya göre MELD SKOR değeri daha yüksekti istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)

Primer son noktaya göre Asit miktarının derecesi ile karşılaştırıldığın da istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0.091$).

Primer son noktaya göre Ensefalopati varlığı karşılaştırıldığın da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.018$).

Primer son noktaya göre Özefagus varis kanaması varlığı karşılaştırıldığın da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)

Primer son noktaya göre Peritonit değeri varlığı karşılaştırıldığın da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)

Primer son noktaya göre child sınıflaması karşılaştırıldığın da istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.002$).

Tablo 6: Multivariate Regression modelde Backward Stepwise metoduna göre depresyon varlığı üzerine etkili parametreler

	p	OR	%95 CI	
Child skor	0,005	1,355	1,094	1,678
NT-PROBNP	0,150	1,002	0,999	1,005
Sat-O2	0,110	0,763	0,548	1,063
(Sabit)	0,166	3369823713		

Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizlerde primer son nokta ile ilişkili bulunan değişkenlerden oluşturulan regresyon modelinin (Child skor, Sat-O2 ve NT-PROBNP düzeyleri) primer son nokta üzerine etkisi incelendiğinde child skor ($p= 0,005$ $OR=1,355$), en etkili risk faktörleri olarak saptandı. NT-PROBNP ($p=0,150$ $OR=1,002$) ve Sat-O2 ($p=0,110$ $OR=0,763$) etkili risk faktörü olarak tespit edilmedi.(Tablo 3)

NT-PROBNP nin mortalite için pozitif prediktif değer : 45.5, negatif prediktif değer : 97.9 olarak tespit ettik.

E-TARTIŞMA

Bu çalışmada, NT-PROBNP nin nonalkolik kronik karaciğer hastalarında mortalite ve hospitalizasyona (primer sonlanım noktası) etkisinin incelenmesi amaçlandı.Çalışmamızda primer sonlanım noktasına ulaşmış grupta NT-PROBNP daha yüksek saptamakla birlikte Negatif predictiv değer %97,9 olarak tespit ettik.Sirotik kardiyomiyopati konusunda çalışmalar olmakla birlikte mortalite konusundaki çalışmalar sınırlıdır.

Son zamanlarda ventrikül fonksiyon bozukluğunun hassas belirleyicisi olarak kardiyak natriüretik isopeptid ailesine ait olan bir hormon nt-proBNP kullanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların teshisinde, tedavi planlamasında, yüksek risk gruplarının belirlenmesinde, mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde yardımcı biyokimyasal marker olarak kullanılmaktadır. Genellikle sol ventrikül doluş basıncı ve ardyük artışı sonrası primer olarak ventrikülde sentezlenen BNP'nin sadece sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda değil, değişik derecelerde sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunda da arttığı saptanmıştır (62-67). Lang ve arkadaşları sistolik fonksiyonları korunmuş izole diyastolik disfonksiyonu veya sol ventrikül hipertrofisi olanlarda BNP'nin önemli derecede arttığını saptadılar(62). Natriüretik peptidlerin kardiyovasküler hastalıklardaki prognostik değeri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Natriüretik peptidlerin, ani kardiyak ölümlerin önceden tahmin edilebilmesinde güvenilir olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik ve semptomatik kalp yetmezliğinde (68,69), akut miyokard infarktüsü sonrasında (70,71), akut koroner sendromlarda (72) ve hipertansif sol ventrikül hipertrofisinde (73) prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.

Sirotik hastalar hiperdinamik sistemik sirkülasyona sahiptir. İleri dönem siroz hastalarındaki sistemik sirkülasyon; kalp hızı ve kardiyak debi artışı, düşük arteryal kan basıncı ile azalmış sistemik vasküler direnç sebebi ile hiperdinamiktir. İyi bilinen komplikasyonlarının yanında sinsi kardiyak problemleri de olur.

Karaciğer hastalığının dolaşımsal komplikasyonlarının anlaşılması, kardiyovasküler patofizyoloji konusundaki bilgilerimiz son birkaç yılda önemli ölçüde artmıştır .Geçen yıllar boyunca çoklu teknikler ışığında yapılan klinik ve deneysel araştırmalar sonucu hepatorenal hepatopulmoner sendromlar gibi genellikle siroz hastalarında ortaya çıkan diğer organlara özel sendromlardaki dolaşım bozukluğunun patojenik rolü ortaya konmuştur.(2)

İlk kez 1953 de Kowalsky ve Abelmann inceledikleri 22 sirozlu hastada kardiyak output artışı ile birlikte seyreden hiperdinamik durumu tarif etmiştir (74)Murry ve arkadaşları 1958 de 24 sirotik hastanın 14 ünde sol ventriküler büyüme,2 sinde ciddi kardiomyopati 1 hastada kalp yetmezliğine bağlı ölüm tarif etmişlerdir.(75)

Sirotik hastalarda kardiyovasküler sistemle ilgili yeni ufuklar açan bu buluş, sonraki yıllarda alkolik sirozun,hiperdinamik sirkülasyonun en iyi örneklerinden biri olmasına neden olmuştur.Fakat bu bulgular kronik alkol kullanımının myokard üzerine direkt toksik etkilerine bağlanmıştır.

Alkolik kardiomyopati, dilate kardiomyopatinin iyi bir örneği olup, özellikle belirli bir genetik zeminde geliştiği düşünülen kalbin dört odacığında da belirgin dilatasyonla karakterize bir patolojidir.

Yeni inceleme modaliteleri, sirozlu hastalardaki bozulmuş kardiyak kontraktilite ve performansın kanıtlarını göstermiştir. Ayrıca, sirozlu hastalarda uzun QTc sendromu ve elektrik ve mekanik işlev bozukluğu tanımlanmıştır. Bu, yeni bir klinik birimin oluşmasına neden olmuştur: Sirotik kardomyopati. Bu terim, fiziksel ve farmakolojik anlam altında bozuk miyokardiyal kontraktiliteli bir durumu ifade etmektedir. Ancak, bu birim henüz kesin bir şekilde sınıflandırılmamıştır ve kardiyak anormalilerinin ardındaki mekanizmalar sadece kısmen anlaşılmaktadır(51).

Sirozda artmış kardiyak debi ve kalbin iş yükünün artması kalp yetmezliğine neden olabilir ancak azalmış sistemik vasküler rezistans ve artmış arteriyel komplians yani azalmış ardyük nedeniyle sol ventrikül yetmezliği latent seyir gösterebilir. Bahsedildiği üzere kalp yetmezliği, artmış iş yükü ve vazokonstrüktör tedavi altında görünür hale gelebilir ve bu tür kardiyak disfonksiyon sirotik kardiomyopati olarak isimlendirilmektedir.

Bazı yazarlar sirotik kardiomyopatiyi en çok alkolik karaciğer hastalığının bir komplikasyonu olarak değerlendirirler de birçok kanıt siroza özgün bir kalp hastalığı olduğu görüşünü destekliyor. Bununla birlikte alkolik ve sirotik kardiomyopati arasında belirgin farklılıklar vardır (2). 1986 yılında Caramelo ve arkadaşlarının karbontetrahidroklorürle indükleyerek siroz oluşturdukları ratlarda, tuz infüzyonu sonrası total periferik direncin %112 artmasına rağmen kardiyak debinin %50 düştüğünü göstermeleri konuyla ilgili çalışmalarda kilometre taşı olmuştur. Yani sirotik olgularda bozulmuş kardiyak kontraktıl yanıt alkolden ziyade sirozun kendisi ile ilişkilidir.

Deneysel çalışmalar alkol etyolojisi olmayan sirozlu farelerde ve insanlarda ventrikül miyostlerinde beta adrenerjik reseptör yoğunluğunda ve duyarlılığında azalmayı göstermektedir. Ayrıca sirozluların lökositlerinde yine beta adrenoreseptörlerin bolluk derecesinde azalma gösterilmektedir. Kalbin bozulmuş uyarılma- kasılma ikilisi sirotik hayvanların kardiyak G proteinlerinin azalmış fonksiyonu göz önüne alınarak desteklenir. Bu Ward ve meslektaşları ile aynı zamanda Bernardin ve arkadaşlarının sirozlu hastalarda uzayan Qt seviyelerini, kalbin uyarımı sürecindeki diğer elektrofizyolojik anormallikleri göstererek uzlaştıkları bir sonuçtur. Aynı zamanda hastalarda deneysel modellerde artan portal hipertansiyonu kanıtlayan, nitrik oksit, endotoksinler, safra asitleri, sitokinler, endotelinler gibi bir dizi kardiyodepresan faktör vardır.(2)

Sirotik hastalarda kronik kardiyak disfonksiyon; bilinen diğer kardiyak hastalıkların yokluğunda, strese karşı körelmiş kontraktıl yanıt, ve/veya elektrofizyolojik anormalliklerle birlikte bozulmuş diyastolik relaksasyonla karakterize bir tablodur. 2005 yılında Montreal'de yapılan Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde konunun uzmanları tarafından sirotik kardiyomiyopati için bir klasifikasyon sistemi geliştirilmeye çalışılmıştır. Nihayi olarak farklı otörlerin kendi derlemelerinde sirotik kardiyomiyopatiyi tanımlamaları genelikle şu şekildedir. **1)** İstirahatte normal veya artmış sol ventriküler sistolik kontraktılite **2)** Farmakolojik, fizyolojik ve cerrahi stresle karşılaşıldığında azalmış veya bozulmuş sistolik kontraksiyon veya diastolik relaksasyon **3)** Kardiyak elektiriksel anormallikler.

Biz çalışmamızda Mortalite ve hospitalizasyon olan grupta NT-PROBNP daha yüksek bulduk ve bu düzeyler child sınıflaması ile koreleydi ($<0,001$).Çeşitli çalışmalarda sirozlu hastaların plazma BNP düzeyi yüksek bulunmuştur (76,77) Sirozdaki hemodinamik değişikliklerin düzenlenmesinde BNP nin büyük bir rol oynadığı ileri sürülmüştür.(10,11) Henriksen ve arkadaşlarının(51) 56 siroz hastası üzerine yaptıkları çalışmada yükselmiş pro BNP nin karaciğer sirozunun gösterge parametreleri (Child, skoru,hepatik venöz basınç gradyenti,serum albumini) ve kardiyak fonksiyon (plazma volüm,kalp hızı,qt mesafesi) ile ilişkili olduğu, ancak hiperdinamik sirkülasyonla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu çalışma sirozlu hastalarda pro BNP nin artan plazma konsantrasyonlarını rapor eden ilk çalışmadır(51). Wong ve meslektaşları(50). BNP nin siroz kardiyomyopatisinin göstergisi olabileceği önerisi ile asitli ve asitsiz 36 kişilik .sirotik bir grup hastada kardiyak natriüretik peptid seviyelerini ve yapısal parametrelerini ölçtüler. BNP nin artmış dolaşım seviyelerini, interventriküler, septum kalınlığı ve sol ventrikül

diyastol sonu çapı ile ilişkili buldular. Mevcut her iki çalışmada da yüksek BNP seviyeleri olan tüm hastaların etyolojisinde alkol vardı. Bu nedenle bozulmuş sol ventrikül performansında öncelikle alkolün miyositler üzerine olan toksisitesi bir etken olabilirdi.

BNP nin nonalkolik siroz hastalarındaki prognostik değeri ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. R. yıldız ve arkadaşlarının(18) 52 nonalkolik karaciğer sirozlu hasta üzerinde yaptığı çalışmada BNP konsantrasyonları ile Child skoru, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. Artan BNP düzeyi ile non alkolik sirozun şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğu, ilerlemiş sirozun daha fazla ilerlemiş kardiyak disfonksiyon ile bağlantısını ve BNPnin siroz progresyonunda prognostik değeri olduğu görüşünü desteklediler.

Biz çalışmamız da 61 nonalkolik kronik karaciğer hastalığı tanılı hastayı 6 ay sonra tekrar değerlendirdik. Hastaların ilk başvuru anındaki plazma BNP seviyeleri mortalite ve hospitalize olan grupta daha yüksekti.

Radovan ve arkadaşları(78) dekompanse asitli sirotik hasta grubu ile yaptıkları çalışma da ilk başvuru anındaki plazma BNP seviyeleri yüksek tesbit edilen (BNP>600 ng/dl) hastaların sonunda 4 ü ölürken, 21 i yaşıyordu (p=0.0019).Bizim de çalışmamızda inisiyal BNP seviyeleri yüksek tesbit edilen 12 hastanın hospitalizasyon ve morbidite birlikte değerlendirildiğinde PSN ulaşan hasta sayısı 7 di (p=0.009).Mortalite göz önüne alındığında 5 i ölürken, 11 i yaşıyordu (p<0.001) ölüm için negatif prediktif değer 97.9% , pozitif prediktif değer 45.5% olarak tespit ettik. Radovan ve arkadaşları yüksek BNP nin sirozdan ölümlerde iyi bir negatif progostik faktör olabileceği sonucuna vardılar. Bizde aynı kanaatteyiz.

F-ÖZET

Bu çalışmada, nonalkolik kronik karaciğer hastalarında NT-PROBNP nin 6 aylık mortalite ve hospitalizasyona (primer sonlanım noktası) etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmamız Aralık 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenterohepatoloji polikliniğinde kronik karaciger hastalığı nedeniyle takip edilmekte olan 32'i erkek, 34'ü kadın toplam 66 gönüllü hasta üzerinde yapılmıştır. .Bu hastaların 6 ay sonra 61 ine ulaşılmıştır. İlk değerlendirmede NT- ProBNP düzeyi tayini yapılan hastaların 6ay sonra primer son nokta olarak kabul edilen mortalite ve morbidite açısından değerlendirilmesi yapılmıştır.

Primer son nokta (+): hospitalizasyon + mortalite toplamı olarak değerlendirildi. Toplam 17 vaka primer son nokta (+) kabul edildi.

Ulaşılan 61 vakadan: 7 vaka; herhangi bir sebeble exitus olmuştu. 6 ay içinde 8 vaka hastanede yatırılarak tedavi görmüştür. 2 vaka KC transplantasyonu sebebi ile interne edildi. 10 vaka hospitalize edilmişti..

10 vakanın 50% si child-C, 25 % i child-Ave B di. Hospitalize edilen vakaların 1 tanesinde masif asit mevcut. 1 tanesinde ensefelopati, 3 tanesinde özafagus varis kanaması ve 4 tanesinde spontan bakteriyel peritonit gelişmişti.

Çalışmamızda primer sonlanım noktasına ulaşmış grupta NT-PROBNP daha yüksek saptadı ($p<0.001$). Negatif predictiv değer %97,9 olarak tespit ettik.

Sonuç olarak plazma Nt-proBNP seviyesi, alkol dışı siroz etyolojisi olan hastalarda klinik sonlanımın öngörülmesinde yeri olmakla birlikte bizim çalışmamız da daha çok sirozdan ölümlerde iyi bir negatif prognostik faktör olarak gözükmektedir. Daha geniş vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Non alkolik sirotik hastalar da ilk polklinik başvurusunda Nt-proBNP seviyesine bakılmalıdır.

:

G- KAYNAKLAR

1. Lucey MR, Brown KA, Everson GT et al. Minimal criteria for placement of adults on liver transplant waiting list. A report of national conference organized by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Transplantation* 1998; 66: 956–62.
2. W Jiménez and V Arroyo, doi:10.1136/gut.52.10.1392, *Gut* 2003;52;1392-1394
3. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T and Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients. *Am. Heart J.* 1998; 135: 825-32
4. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachineger O, Puschendorf B, Mair J Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin. Chim. Acta.* 2001 Aug 20; 310(2): 193-7.
5. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. The rank of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the estimation of left-ventricular volume and function. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;2605-9.
6. Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231:1145-7.
7. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997; 57(6): 529-40.
8. Frank M, Eckhard PK, Daniel PG, Michael P, Hans-Werner H, Günter AJ. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997;134:442-50.
9. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA.* 2002 ;288(10):1252-9.
10. Chisari F. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Investig* 1997; 99:1472-7755

11. Şentürk H. Kronik Hepatitler. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hepatoloji Bilim Dalı İç Hastalıkları Ders Kitabı II Hepatoloji İstanbul.1996:68-93
12. Dolar E.Karaciğer sirozu. Klinik karaciğer hastalıkları. Bursa, Nobel-Güneş tıp kitapevi, 2002,pp.343–361
13. Uygun A. Gastroenreoloji ders notları
14. Meng HC, Lin HC, Tsai YT, et al. Relationship between the severity of cirrhosis and haemodynamic valves in patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 1994; 9:148-53
15. Kasper,Braunwld,Fauci,Hauser,Longo,Jameson ..Harrisons Principles of Medicine
16. Dliçin G.Biberoğlu K.Süleymanlar G.,Ünal S.Dç Hastalıkları Cilt1 s.1745-1765 Güneş Kitabevi 2005
17. Buroughs A.K, Jenkins S.A (ed): Management strategies in bleeding oesophagial varices. Drugs 44:2 (supl), 1-72,1992.
18. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients Ramazan Yıldız, Bülent Yıldırım, Melih Karıncaoğlu, Murat Harputluoğluand Fatih Hilmioğlu, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Inonu University, Turgut Ozal Medical Center,Malatya, Turkey
19. Öztürk K.,Ökten A.İç Hastalıkları B129 S1077
20. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S. Dooley J, eds. Disease of the Liver and Biliary System
21. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999;29(3):664 9.
22. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S ve arkadaş lar . Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı Tr J Gastroenterol 1997: 8 (suppl):9
23. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. J Hepatol 1997;27(6):1120 32.
24. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. Lancet 1995;345(8945):293 5.

25. Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevleri 2005; 626-33
26. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986, 8(4): 318-31.
27. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatology* 1995; 22(6): 633-41.
28. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol* 2000; 20(3): 286-92.
29. Micheal A, Heneghan and James P. Clinical manifestation of liver disease. In: Bacon BR, Bisceglie AMD, O'Grady J, Lake JR, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 1st ed. Elsevier Mosby; Printed in China; 2006: 191-202.
30. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002. p.
31. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The Uni
32. Schepke M, Roth F, Fimmers R et al. Comparison of MELD, Child Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 1167-71. Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91.
33. Gianini E, Botta F, Testa R. Utility of the MELD score for assessing 3-month survival in patients with liver cirrhosis: One more positive answer. *Gastroenterology* 2003; 125: 993.
34. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1395.

35. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Donation after cardiac death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg* 2005; 242: 724-31
36. Arroyo V, Jiménez W. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatology* 2000;32:(suppl 1):157-70.
37. Moller S, Sendergaard L, Mogelvang J, et al. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: Evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:472-8
38. Laffi G, Barletta G, La Villa G, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:891-8.
39. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9-15.
40. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9.
41. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999;30:1387-92
42. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984;54:852-5
43. Chaudhry V, Corse AM, O'Brian R, et al. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiological study. *Hepatology* 1999;29:1698-703.
44. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered β -adrenoreceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996;110:1191-8.
45. Moreau R, Komaichi H, Kirstetter P, et al. Altered control of vascular tone by adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in rats with cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:1016-23.
46. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific

- immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrine Invest* 1998;21:170–9. [PubMed].
47. Dhingra H, Roongsritong C, Kurtzman NA. Brain natriuretic peptide: role in cardiovascular and volume homeostasis. *Semin Nephrol* 2002;22:423–37
 48. Gines P, Jimenez W, Arroyo V, et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1988;8:636–42. [PubMed].
 49. La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:156–61. [PubMed].
 50. Wong F, Siu S, Liu P, et al. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis. *Clin Sci* 2001;101:621–8. [PubMed].
 51. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003;52:1511–7. [PubMed].
 52. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*.1999; 59: 132-142.
 53. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New England Journal of medicine*. 1998; 339: 321-28.
 54. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332: 78-81.
 55. Yandle T: Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994; 135:561-576.
 56. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
 57. Hama H, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1558-64.

58. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, ve ark. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88:1004-9
59. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003 Jul 108:275-81.
60. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessie D. The circulating levels of cardiac natriuretic peptide hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.
61. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, et al. Impact of age and sex on natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-8 11.
62. Lang, C, Prasad, N, McAlpine, H et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J*, 1994; 127: 1635–36
63. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P et al. Utility of B-Natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*, 2001;111:274 –79.
64. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M et al. Superiority of brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1997;24:966-8.
65. Mukoyama, M., Nakao, K., Hosoda, K et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest*, 1991; 87: 1402–12
66. Yu CM, Sanderson JE, Shum IOL et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur Heart J*, 1996;17: 1694–702.
67. Andersson B, Hall C. N-Terminal proatrial natriuretic peptide and prognosis in patients with heart failure and preserved systolic function. *J Cardiac Fail*, 2000;6:208-13.
68. Tsutamoto T, ve ark. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic

- left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20(24):1799–1807.
69. Troughton RW, ve ark. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355(9210):1126–1130.
 70. Richards AM, ve ark. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(19):1921–1929.
 71. Omland T, ve ark. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93(11):1963–1969.
 72. de Lemos JA, ve ark. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345(14):1014–1021.
 73. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, ve ark. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertension* 2004;22:1597–1604
 74. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's Cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32:1025-33.
 75. Murray JG, Dowson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med.* 1958; 24:358-67
 76. O'Grady JO, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342: 273-275
 77. Scheuer P J. Liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis. *Gut*, 1981;11: 275
 78. Radvan M, Svoboda P, Radvanová J, Stumar J, Scheer P. Hospital Trebič, Czech Republic. martinrad@post.cz *Hepatogastroenterology*. 2009 Jan-Feb;56(89):181-5