

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZU HASTALARINDA TERAPÖTİK PARASENTEZİN PRO-
BNP VE TROPONİN ÜZERİNE ETKİLERİ**

DR. HAKAN BİLGEN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZU HASTALARINDA TERAPÖTİK PARASENTEZİN PRO-
BNP VE TROPONİN ÜZERİNE ETKİLERİ**

DR. HAKAN BİLGEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MUHARREM KESKİN

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimi ve tez sürecim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini aktaran, değerli tez danışmanım Doç. Dr. Muharrem KESKİN'e,

İç hastalıkları uzmanlığı eğitim-öğretim sürecimde bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan değerli Necmettin Erbakan Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyelerine,

Tez sürecim boyunca yardımcı olan gastroenteroloji kliniğinde çalıőan asistanlara, sağlık personeli ve sekreterine,

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalıőtıęım tüm asistan ve yandal uzmanı meslektaşlarıma,

Ve her zaman yanımda olduğunu bildiğim, tez sürecimde de bana destek olan çok değerli aileme ve bütün arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Hakan BİLGEN

KONYA, 2023

ÖZET

KARACİĞER SİROZU HASTALARINDA TERAPÖTİK PARASENTEZİN PRO-BNP VE TROPONİN ÜZERİNE ETKİLERİ

DR. HAKAN BİLGEN

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2023

Giriş ve Amaç: Karaciğer sirozunun portal hipertansiyona bağlı gelişen en sık karşılaşılan komplikasyonu olan asit, önemli bir morbidite ve hastaneye yatış sebebidir. Yüksek volümlü parasentez dirençli refrakter asitte sık kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Kardiyak musküler yapının gerilimine bağlı salınan BNP ve kardiyak iskemi göstergesi olarak hs-troponin gibi belirteçler günümüzde sıklıkla kullanılmakta olup karaciğer sirozunda yükseldikleri gösterilmiştir. Çalışmamızda yüksek volümlü parasentezle dinamik değişikliklerin kardiyak ön yük ve iskemi üzerindeki etkisini prospektif olarak pro-BNP ve hs-troponin ile değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 33 kompanse sirozlu ve 25 terapötik parasentez ihtiyacı olan dekompanse siroz hastası dahil edilmiştir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü, ileri derece astım-KOAH, hipotiroidi, evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalığı, aktif enfeksiyon veya aktif siroz komplikasyonu olan, transplantasyon öyküsü veya hepatoselüler karsinom dahil malignitesi olan, 18 yaş altı hastalar ve gebe hastalar ölçülen pro-BNP ve hs-troponin değerlerini etkilememesi için çalışmadan dışlanan hasta gruplarıdır. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, pro-BNP, hs-troponin seviyeleri, masif terapötik parasentez (MTP) grubunda parasentez sonrası 6. , 48. saat ve 7. gün pro-BNP değerleri ve rutin biyokimyasal parametreler, MTP sonrası 6.saatte hs-troponin değeri ölçülmüştür. MTP grubunda yapılan parasentez miktarları, albümin kullanımı ve ölçüm saatlerindeki arteriyel tansiyon değerleri de takip edilmiştir. Çalışma BAP desteğiyle etik kurul onayı alınarak yapılmıştır. Çalışma sonuçları değerlendirmesinde ağırlıklı olarak non-parametrik testlerden Wilcoxon signed rank test kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızın sonucunda MTP grubunda asiti olmayan hastalara göre bazal pro-BNP ve hs-troponin değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. MTP grubunda bazal pro-BNP değerleriyle 6. saat, 48. saat ve 7. gün ölçülen pro-BNP değerleri arasında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmamıştır. Parasentez öncesi hs-troponin değeri ile 6.saatte ölçülen hs-troponin değeri arasında da anlamli fark bulunmamıştır.

Sonuç: Pro-BNP ve hs-troponin prognoz göstergesi olarak sirozun şiddeti ile koreledir. Yüksek volümlü parasentezin hastalarda kardiyak ön yük ve kardiyak iskemi üzerinde anlamli etkisi olmadığı ve hem kardiyak hem renal fonksiyonlar açısından güvenli olabileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Yüksek volümlü parasentez, asit, pro-BNP, hs-troponin, siroz

ABSTRACT

THE EFFECTS OF THERAPEUTIC PARACENTESIS ON PRO-BNP AND TROPONIN IN PATIENTES WITH LIVER CIRRHOSIS

DR. HAKAN BİLGİN

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2023

Objective: Ascites, the most common complication of liver cirrhosis due to portal hypertension, is a significant cause of morbidity and hospitalization. High-volume paracentesis is a frequently used treatment option in resistant refractory ascites. Markers such as BNP, which is released due to the tension of the cardiac muscular structure, and hs-troponin as an indicator of cardiac ischemia, are frequently used today and have been shown to increase in liver cirrhosis. In our study, we aimed to prospectively evaluate the effect of dynamic changes with high-volume paracentesis on cardiac preload and ischemia with pro-BNP and hs-troponin.

Method: To our study 33 compensated and 25 decompensated who requires large volume paracentesis cirrhosis patients were included. Patients groups excluded from the study in order not to affect the measured pro-BNP and hs-troponin values: history of cardiovascular disease, advanced asthma-COPD, hypothyroidism, stage 3 and above chronic kidney disease, active infection or active complications of cirrhosis, transplantation history, malignancy including hepatocellular carcinoma, patients under the age of 18 and pregnant. Patients demographic features, laboratory results, levels of proBNP and hs-troponin, in major therapeutic paracentesis (MTP) group 6th, 48th hour and 7th day proBNP levels and routine biochemical parameters were measured and also hs-troponin levels were measured after 6th hours of MTP. In the MTP group, the amount of paracentesis performed, albumin use, and arterial blood pressure at measurement times were also monitored. The study was conducted with the support of BAP and ethical approval was received. Wilcoxon signed rank test, one of the non-parametric tests, was mainly used in the evaluation of the study results.

Findings: As a result of our study, basal pro-BNP and hs-troponin values were found to be significantly higher in the MTP group compared to patients without ascites. In the MTP group, no statistically significant difference was detected between the basal pro-BNP values and the pro-BNP values measured at the 6th hour, 48th hour and 7th day. There was

no significant difference between the hs-troponin value before paracentesis and the hs-troponin value measured at 6th hour.

Result: Pro-BNP and hs-troponin are correlated with the severity of cirrhosis as prognosis indicators. It has been determined that high-volume paracentesis does not have a significant effect on cardiac preload and cardiac ischemia in patients and may be safe in terms of both cardiac and renal functions.

Key words: Large volume paracentesis, ascites, pro-BNP, hs-troponin, cirrhosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞERİN YAPISI VE FONKSİYONLARI	3
2.2. KARACİĞER SİROZU	4
2.2.1. SİROZUN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	4
2.2.2. SİROZUN PATOFİZYOLOJİSİ	5
2.2.3. SİROZUN LABORATUVAR BULGULARI VE TANISI.....	8
2.2.4. SİROZUN KOMPLİKASYONLARI	10
2.2.5.SİROZUN TEDAVİSİNDE GENEL YAKLAŞIMLAR VE PROGNOStİK SKORLAMALAR	14
2.3.PORTAL HİPERTANSİYON	15
2.4.KARACİĞER SİROZUNDA ASİT YÖNETİMİ	17
2.5.PARASENTEZ	19
2.6 PRO-BNP (PRO-B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD).....	19
2.7.YÜKSEK SENSİTİF TROPONİN(HS-TROPONİN)	21
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1 İSTATİKSEL ANALİZ	23
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA.....	31
6.KAYNAKLAR	35

TABLULAR

Tablo 1: Temel karaciğer fibrozis sınıflamaları	6
Tablo 2: West-Haven hepatik ensefalopati grade kriterleri	12
Tablo 3: Hepatorenal sendrom tanı kriterleri	13
Tablo 4: Child-Turcotte-Pugh skorlaması	14
Tablo 5: Portal Hipertansiyonun Sınıflandırılması	16
Tablo-6: Kontrol ve MTP grubunun parasentez öncesi karakteristik özellikleri	24
Tablo-7: Kontrol ve MTP grubundaki hastaların siroz etiyojileri	26
Tablo-8: MTP grubunun parasentez ilişkili demografik özellikleri	26
Tablo-9: MTP grubunda biyokimyasal parametrelerin takipteki ortanca değerleri ve karşılaştırmaları	27
Tablo-10: MTP grubunda sistolik/diastolik tansiyonu, pro-BNP ve hs-troponin ortanca değerleri ve karşılaştırmaları	29
Tablo-11: Pro-BNP, hs-troponin, ve kreatinin değerlerinin parasentez miktarına göre karşılaştırmaları	30

KISALTMALAR

- ALP: Alkalem fosfataz
- ALT: Alanin aminotransferaz
- AMA: Anti mitokondriyal antikor
- ANA: Anti nukleer antikor
- ANP: Atrial natriüretik peptid
- ASMA: Anti düz kas antikor
- AST: Aspartat aminotransferaz
- BAP: Bilimsel araştırma projeleri
- BNP: Beyin natriüretik peptid
- BT: Bilgisayarlı tomografi
- CRP: C-reaktif protein
- CTP: CHILD-TURCOTTE-PUGH
- DKB: Diastolik kan basıncı
- EGD: Özefagogastroduedonoskopi
- FDA: Food and drug administration
- GGT: Gama glutamil transpeptidaz
- HBV: Hepatit B virüsü
- HCV: Hepatit C virüsü
- HGB: Hemoglobin
- HRS: Hepatorenal sendrom
- HSH: Hepatik stellate hücreleri
- HS-TROPONİN: Yüksek sensitif troponin
- HT: Hipertansiyon
- HVGP: Hepatik venöz basınç gradiyenti
- INR: international normalized ratio
- KBH: Kronik böbrek yetmezliği

KKY: Konjestif kalp yetmezliği
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LKM: Liver-Kidney-Mikrozomal
LVP: Yüksek volümlü parasentez
MELD: Model of end stage liver disease
MRCP: Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi
MRI: Magnetik rezonans görüntüleme
MTP: Masif terapötik parasentez
NO: Nitrik oksit
PBK: Primer biliyer kolanjit
PCP: Parasentez sonrası dolaşım bozukluğu
PDGF: Platelet derived growth factor
PH: Portal hipertansiyon
PLT: Platelet
PVT: Portal ven trombozu
ROS: Reaktif oksijen türleri
SAAG: Serum asit-albumin gradienti
SBP: Spontan bakteriyel peritonit
SKB: Sistolik kan basıncı
TA: Tansiyon arteriyel
TGF- β : Transforming growth factor-beta
TIPS: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
TNF- α : Tumour necrosis factor-alfa
TSH: Tiroid stimulan hormon
VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör
WBC: White blood cell

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz, karaciğerin kronik inflamasyonu ve fibrozisi sonucu gelişen karaciğer yetmezliği ile sonlanan klinik hastalık tablosudur. Sirozun klinik bulguları patolojik değişikliklerin sonucu olup karaciğer hastalığının şiddetini yansıtır. Siroz komplikasyonlarıyla birlikte önemli bir morbidite sebebidir ve komplikasyonlarının gelişmesinde portal hipertansiyon oluşması anahtar role sahiptir. Portal hipertansiyon, sistemik ve intrahepatik vasoregülatuar değişiklikler ve fibrozise sekonder oluşur(1,2).

Sirozun en sık görülen komplikasyonu periton içerisinde sıvı birikimi olarak asittir ve asit sirozlu hastalarda hastaneye en sık yatış sebebidir. Asit gelişimi mortalite ile ilişkili olarak görülmüştür. Yüksek volümlü parasentez (LVP) gergin veya dirençli asitte kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Parasentez sonrası dolaşım bozukluğu (PCD), sirozlu hastalarda LVP'nin neden olduğu sıvı kaymalarını takiben ortaya çıkabilecek nörohumoral değişikliklerin ve dolaşım bozukluklarının gelişimini tanımlar. Bu sendrom, intrahepatik vasküler dirençte önemli bir artış, daha yüksek asit nüks oranları, hepatorenal sendrom gelişimi, dilüsyonel hiponatremi ve genel sağ kalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir(3,4). Parasentez sırasında plazma genişleticiler, özellikle albümin takviyesi bu riski azaltabilir; ancak yine de hastaların %16-27'sinde görülür. Günümüzde halen, en yüksek PCD riski taşıyan hasta alt grubunu güvenilir bir şekilde tanımlayabilecek iyi tanımlanmış risk faktörleri bulunmamaktadır.

Beyin natriüretik peptidi (BNP), kalp ventrikülleri tarafından üretilen ve sıvı hacimlerinin düzenlenmesinde ve kardiyovasküler homeostazda yer alan bir hormondur. Plazma BNP'sindeki yükselmeler aşırı sıvı yüklenmesini yansıtırken BNP'deki azalmalar göreceli intravasküler deplesyonu yansıtır. Plazma BNP, konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY), hipertansiyon (HT) ve siroz dahil olmak üzere bir dizi hastalık durumunda artar(5). Serum BNP düzeylerinin daha ileri siroz ile korelasyon gösterdiği ve nakil öncesi ve sonrası ortamda daha kısa sağkalımı bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir(6-8). Ayrıca sirotik hastalarda sinsi kardiyak disfonksiyonun tanısında yararlı bir belirteç olduğu düşünülmektedir(6,8). N-terminal- (NT-) proBNP, ilişkili değişikliklerin daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan daha kararlı ve daha uzun yarı ömre sahip BNP'nin prohormonudur. LVP uygulanan sirotik hastalarda serum NT-proBNP'deki dinamik değişiklikler yeterince incelenmemiştir.

Pro-BNP erken kardiyak disfonksiyon için hassas bir belirteçtir ve ventriküler miyosit gerilmesi ve aşırı hacim yüklenmesi durumlarında salınır. Troponin T, miyokardiyal hasarın oldukça spesifik bir belirteçidir ve miyokardit, miyokard iskemisi ve miyokard enfarktüsü gibi bazı kalp hastalıklarında salınır. Montreal'deki 2005 Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde artmış beyin natriüretik peptidi (BNP), pro-BNP ve troponin I sirotik kardiyomiyopati için destekleyici kriterler olarak kabul edilmiştir. Çok sayıda çalışma, dekompanse sirozda BNP düzeylerinin sıklıkla yükseldiğini ortaya koymuştur(9). Bununla birlikte, klinik önemi hiçbir zaman belirlenmemiştir ve karaciğer sirozunda hastane içi mortalite ile ilişkisi belirsizliğini korumaktadır. Masif terapötik parasentezin hem kardiyak yük hem de dolaşım üzerine etkilerini göstermeyi amaçlamakla birlikte kompanse sirozlu hastalarla (asiti olmayan) da karşılaştırma yaparak terapötik parasentezin güvenilirliğini de objektif değerlendirmeyi planladık. Burada, kompanse ve dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda pro-BNP ve troponin T-hipersensitivitesinin (TnT-HSST) klinik değerini değerlendirmek için prospektif bir gözlemsel çalışma gerçekleştirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞERİN YAPISI VE FONKSİYONLARI

Karaciğer sağ üst kadranda periton boşluğunda değişken şekil ve boyutlarda bulunabilen yaklaşık 1-1.5 kg ağırlığında olan vücudun en önemli iç organlarından biridir. Karaciğer kanlanmasının yaklaşık %20'sini oksijenden zengin hepatik arterden, %80'ini besinden zengin portal venden alır(1).

Karaciğeri oluşturan hücreler hepatositler, retiküloendotelyal sistem üyesi Kupffer hücreleri, Ito hücreleri (hepatic stellate hücreleri), endotel hücreleri, safra kanalı hücreleri ve destek hücreleridir. Mikroskopik olarak karaciğer, merkezinde santral venin olduğu ve periferinde safra kanalı, hepatik arter ve portal venin bulunduğu portal alanlardan oluşan lobullerden oluşmuştur. Fonksiyonel açıdan ise karaciğer asinuslardan oluşmuş olup portal alanlar zon 1, hepatositlerin yoğunlukta olduğu ara bölüm zon 2, santral venlerin olduğu alanlar zon 3 olarak adlandırılmıştır. Kan akışı portal alanlardan sinüzoidler aracılığıyla santral vene doğru olurken; salınan safra ters yönde zon 3'ten zon 1'e doğru ilerler. Sinüzoidler subepitelyal Disse mesafesinde plazmanın akışını sağlayan değişken boyutlarda fenestreli endotellerle çevrilidir(1).

Hepatositlerin Disse mesafesine bakan tarafında endositoz ve pinositoz aktivitesinden zengin mikrovilluslar bulunur. Apikal yüzeyinde ise safra bileşenlerinin salgılanması gerçekleşir. Ito hücreleri, aktive olduğunda kollajen ve matriks üreten Disse mesafesinde bulunan hücrelerdir(1).

Karaciğer total vücut kanının %10'unu bulundurur. Kalp yetmezliğinde artan basınç nedeniyle hepatik ven ve sinüslerde nadiren 0,5-1 litreye yakın kan depolayabilir. Karaciğerin genişleyebilen yapısı kan rezervuarı olması açısından önemlidir. Vucutta oluşan lenfin yaklaşık yarısı karaciğerden kaynaklanmaktadır ve protein miktarı plazma düzeyine yakındır(10).

Hepatositler; albümin, koagülasyon faktörleri, taşıyıcı proteinler, büyüme faktörü ve hormonal faktörler gibi serum proteinlerinin sentezinde, bilirubin, anyonlar, katyonlar, ilaçlar gibi lipofilik bileşiklerin konjugasyon ve metabolizmasında, glukoz, glikojen, aminoasid, lipidler, kolesterol metabolizmasında, ferritin, A-D-B₁₂ vitaminlerinin depolanmasında rol alır (1,10).

2.2. KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu; kronik karaciğer inflamasyonu sonucu oluşan diffüz hepatik fibrozisle birlikte normal hepatik yapının rejeneratif nodüllere dönüştüğü karaciğer yetmezliğiyle sonlanan hastalık tablosudur(11). Siroz histopatolojik olarak adlandırılrsa da çok sayıda klinik bulgu, semptom ve hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir.

2.2.1. SİROZUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Karaciğer hastalıkları dünyada yaklaşık yılda 2 milyon kişinin ölümüyle sonuçlanmakta ve bunların 1 milyona yakını sirozdan kaynaklanmaktadır(12). Karaciğer hastalıklarına bağlı ölümlerin %60'ından fazlası erkeklerde görülmektedir(13). Siroz 50-74 yaş arası insanlarda 7. tüm yaş gruplarında 15. en yüksek DALY(disability-adjusted life years) sebebidir(14).

Sirozun en sık nedenleri kronik viral hepatitler (hepatit B, hepatit C), alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Diğer sebepleri arasında hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, progressif ailesel intrahepatik kolestaz, lizozomal asid lipaz eksikliği, tirozinemi tip 1, tip IV glukojen depo hastalığı, otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, biliyer atrezi, biliyer darlıklar, Budd-Chiari sendromu, veno-okluziv hastalık, fontan ilişkili karaciğer hastalığı, kardiyak siroz, uzun süreli ilaç kullanımı (metotreksat, amiodoron, metildopa, A vitamini) ve kriptojenik siroz yer alır(2).

Sirozun klinik bulguları patolojik değişikliklerin sonucu olup karaciğer hastalığının şiddetini yansıtır(1). Sirozun klinik bulguları halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlardan sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal sistem kanaması, asite bağlı abdominal distansiyon, konfüzyona kadar değişen hepatik dekompanasyon bulgu ve semptomlarına kadar değişebilir(15). Fizik muayene bulguları olarak ortalama arteryel basınçta azalma, parotis bezinde büyüme, fetor hepaticus, Cruveilheier-Baumgarten üfürümü, sarılık, spider anjiom, asit, splenomegali, jinekomasti, palmar eritem, çomak parmak, tırnak değişiklikleri, Dupuytren kontraktürü, hipertrofik osteoartropati, sekonder seksüel karakteristik bulguların kaybı, kaput medusa, asteriksis sayılabilir(2,15).

2.2.2. SİROZUN PATOFİZYOLOJİSİ

Siroz kronik karaciğer hastalığının son evresidir ancak patofizyolojisi tamamen aydınlatılamamıştır. Birçok moleküler ve hücrel faktör siroz başlangıcında ve ilerlemesinde rol alır. Fibrozis, siroz öncülü olarak, kronik karaciğer hastalıklarının siroza ilerlemesinde anahtar gelişim basamağıdır(16).

Karaciğer fibrozisi, çoğunluğu tip I ve tip III kollajenden oluşan ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimiyle oluşan fibröz iyileşme skarıyla sonuçlanır. Etiyolojiden bağımsız olarak karaciğer fibrozisinde hepatosit ölümü, sitokin salınımı ve kronik inflamasyon, hepatik stellate hücreleri (HSH) aktivasyonu, epitelyal veya endotelyal bariyerlerin bozulması ortak karakteristik mekanizmalardır(17).

Karaciğer fibrozisi başlangıcında ve progresyonunda hepatik parankimal ve parankimal olmayan hücreler (hepatik stellate hücreleri, karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, Kupffer hücreleri) görev alır. HSH, karaciğer fibrozisinde esas sorumlu olan, normalde A vitamini ve diğer retinoidleri depolayan, Disse mesafesinde bulunan sessiz konumda olan hücrelerdir. Birçok hasar verici etken ve transforming growth faktör (TGF)- β , platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), tümör necrosis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1 gibi inflamatuvar sitokinlere maruz kalınca sessiz konumdan aktif konuma geçerler. Karaciğer hasarına yol açan uyarılara karşı HSH, glial fibrillar asidik protein ve peroksizom proliferator-activated receptor gama(PPAR γ) gibi genlerin ekspresyonunu azaltıp lipid depolarını kaybederek miyofibroblastlara dönüşerek aktive olur. Miyofibroblastlar kollajen tip I ve alfa-düz kas aktin gibi fibrojenik genlerin ekspresyonuna başlar. Miyofibroblastlar vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) üreterek HSH proliferasyonunu artırır. Miyofibroblastlar neden olan sebep ortadan kalktığında apoptozise giderek veya inaktif olarak fibrozisin gerilemesini sağlayabilir. Kolestatik hasarda, safra kanalı epitelinin altında lokalize olan portal fibroblastlar miyofibroblast kaynağıdır(16,17).

Kupffer hücreleri karaciğer fibrogenezinde anahtar rol oynayan TGF- β 'nın ana kaynağıdır. TGF- β , HSH aktivasyonunda ve otokrin salınımıyla karaciğer fibrozisinin progresyonunda pozitif geri-bildirimle rol alır. TGF- β , DNA sentezini inhibe ederek hepatosit apoptozunu tetikler. Th17 hücreleri profibrojenik sitokin olarak IL-17 salgılar. Monosit-kemoatraktan protein-1 makrofajlardan salınan başka bir fibrojenik sitokindir. PDGF, makrofajlardan salınan HSH için güçlü bir mitojendir. Nötrofil ve aktive Kupffer

hücrelerinden salınan reaktif oksijen türleri (ROS), HSH aktivasyonunu artırır. Makrofajlar karaciğer fibrozisinin gelişiminde ve miyofibroblast apoptozunu artırarak fibrozis regresyonunda da rol alırlar. Makrofajlar, matriks metalloproteinaz salgılayarak ekstraselüler matriksi yıkarak fibrozis gerilemesini sağlarlar.

Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, nutrisyonel faktörlerin transportunu, sitokin ve büyüme faktörü salgılanmasını, HSH lerin sessiz konumda kalmasını sağlayan fenestralı hücrelerdir. Nitrik oksit üretimi fizyolojik fenotipin korunmasında, HSH aktifleşmesinin önlenmesinde ve aktif HSH'lerin sessiz konuma geçmesinde önemlidir. Kronik karaciğer hasarında karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri nitrik oksit sentezinin azaldığı, fenestraların kaybolduğu kapillarizasyon tablosu gelişir. Endotel hasarı sonrası profibrojenik sitokinler salınarak hasarlı bölgede inflamatuvar hücrelerin toplanması ve HSH aktivasyonu gerçekleşir. Hepatositler pirmer karaciğer parankim hücresidir ve hepatit virüsleri, alkol metabolitleri ve safra gibi birçok hepatotoksik ajan için hedefdir. Hasarlı hepatositler reaktif oksijen türleri ve fibrojenik mediatörler salgılayarak HSH aktivasyonuna yol açar(16,17).

Tablo 1: Temel karaciğer fibrozis sınıflamaları(17)

GENEL SINIFLAMA	Knodell	Batts-Ludwig	Scheuer	Ishak
Fibrosiz Olmayan	0-Fibrozis yok	0-Normal bağ doku	0-Fibrozis yok	0-Fibrozis yok
	Fibrozis, portal uzanım	1-Fibrozis, portal uzanım	1-Genişlemiş, fibrotik portal yapılar	1-Bazı portal alanların fibröz genişlemesi±kısa fibröz septa
Erken fibrozis				2- Çoğu portal alanın fibröz genişlemesi ± kısa fibröz septa
Periportal fibrozis	Köprüleşme fibrozisi	2-Periportal fibrozis±portal-portal septa	2-Periportal fibrozis veya portal-portal septa, mimari korunmuş	3- Çoğu portal alanın fibröz genişlemesi, nadiren portal-portal köprüleşme içeren
				4-Portal alanların belirgin genişlemesi, portal-portal ve portal-santral köprüleşmeyle
Geç köprüleşme fibrozisi				5-Nadiren nodüllerin görüldüğü belirgin köprüleşme (inkomplet siroz)
Siroz	Siroz	4-Fibröz septayla çevrili rejeneratif nodüller	4-Muhtemel veya kesin Siroz	6-Siroz, muhtemel veya kesin

Karaciğer fibrozisi tanısı ve evrelendirmesinde biyopsi altın standarttır. Fibrozis için en sık kullanılan sınıflandırmalar tablo 1’de gösterilmektedir.

Siroz morfolojik olarak mikronodüler, makronodüler ve miks tip olarak sınıflandırılır. Mikronodüler siroz 3 mm’den küçük nodüllerden oluşup, alkol, hemokromatozis, kolestaz, hepatik ven obstrüksiyonunda görülür. Makronodüler siroz kronik viral hepatitlere bağlı görülür. Mikronodüler siroz zamanla makronodüler siroza progrese olur(15).

Fazla miktarda alkol tüketimi alkolik yağlı karaciğer, alkolik hepatit ve alkolik siroz gibi farklı tip kronik karaciğer hastalıklarına sebep olabilir. Kronik alkol, inflamasyon ve/veya nekroz eşlik etmeksizin fibroze yol açabilir. Etanol metabolizması sonucu oluşan asetaldehit hepatosit hasarına yol açar, reaktif oksijen türleri Kuppfer hücrelerini aktive eder. Oluşan bağ doku periportal ve perisantral zonlarda görülür ve sonunda santral venle portal triadı bağlayarak rejeneratif nodülleri oluşturur. Hepatosit kaybı ve artmış kollajen üretimiyle karaciğer kontrakte olur ve küçülür(1).

Siroz hastalarındaki majör morbidite ve mortalite nedeni portal hipertansiyonun gelişmesidir. Portal hipertansiyon, sistemik ve intrahepatik vasoregülatuar değişiklikler ve fibroze sekonder oluşur. Sirotik karaciğerde sinüzoidal endotel hücreleri daha az miktarda nitrik oksit (NO) üretir ve azalan bu üretim portal basınçta artışa yol açan hepatik direncin artmasına neden olur. Artmış intrahepatik vasküler direnç nedeniyle gelişen portal basınç artışı öncelikle splanknik arteriyel vazodilatasyon gibi dolaşım değişikliklerine neden olur. Splanknik dolaşımında hepatik dolaşımın zıttı olarak endotel hücrelerinde NO sentezi artar. Splanknik dolaşımdaki vasodilatasyona bağlı artmış portal kan akımı ve artmış intrahepatik vasküler direnç portal hipertansiyona neden olur. Splanknik dolaşım total sistemik vasküler direncin %25’ini oluşturur. Gelişen vasodilatasyon efektif arteriyel kan hacmini azaltarak, hipotansiyon ve nörohumoral vasokonstriktif sistemin aktivasyonuna yol açar. Vazokonstriktif sistemin aktivasyonu su ve tuz tutulumu olur ve plazma hacmi artar. Artan plazma hacmi peritonda asit oluşumu olarak gözlenirken, artan vazokonstriksiyon renal dolaşımı etkileyerek hepatorenal sendromun gelişmesine yol açar. Artmış portal basınç aynı zamanda sistemik ve portal dolaşımın bir araya geldiği kollateral yolların dilatasyonuna yol açar(2).

2.2.3. SİROZUN LABORATUVAR BULGULARI VE TANISI

Sirozda görülen laboratuvar bulguları değişken olmakla birlikte hastalığın tanısında ilk ipucu olabilir. Serum aminotransferaz anormallikleri, artmış bilirubin, alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT) değerleri, uzamış INR (international normalized ratio), hiponatremi ve trombositopeni sık karşılaşılan laboratuvar sonuçlarıdır.

Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) hafif-orta düzeyde yükselir ancak normal olması sirozu dışlatmaz. Birçok kronik hepatit türünde AST/ALT oranı 1 in altındayken sirozda tersine döner. ALP düzeyi üst sınırın 2-3 katın altında yükselir. Daha yüksek seviyelerde ALP değerleri primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz gibi kolestatik hastalıklarda görülebilir. GGT değerleri ALP ile korele seyreder ancak alkole bağlı sebeplerde daha fazla yükselir. Serum bilirubin düzeyi kompense sirozda normal olabilir ancak sirozun progresyonuyla artar. Albuminin karaciğerden sentezlenmesi nedeniyle miktarının azalması, karaciğerin sentez fonksiyonunun azalması sirozun kötüleştiğini gösterir. Birçok koagülasyon proteini karaciğerde sentezlendiğinden hepatik disfonksiyonla birlikte INR uzar. Serum albümin ve protrombin zamanı karaciğerin fonksiyonunu gösteren en önemli testlerdir. Trombositopeni en sık karşılaşılan hematolojik anormallikken, hastalığın ilerleyen seyrinde anemi ve lökopenide gelişebilir. Trombositopeni, portal hipertansiyon ve konjestif splenomegali nedeniyle oluşur. Aneminin gelişmesi multifaktöryeldir. Lökopeni ve nötropeni splenik marjinyasyonla birlikte hipersplenizmden kaynaklanır. Asiti olan siroz hastalarında hiponatremi yaygın bulgudur. Sirozun ilerlemesiyle gelişen hepatorenal sendromda kreatin artışı olur. Immunglobulin düzeyleri artmıştır, koagülasyon faktörlerinin azalmasıyla değişken derecede dissemine intravasküler hemoliz bulguları görülebilir(15,18).

Etiyolojiye yönelik viral hepatit serolojileri (HBsAg, anti-HBs, anti HBcIgG, antiHBcIgM, anti-HCV, anti-HDV), PCR testleri (HCV RNA, HBV DNA), otoimmün hepatit markerları (ANA, ASMA, LKM, AMA), serum ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır ölçümü, alfa-1 antitripsin düzeyi, HFE gen mutasyon analizi gibi tetkiklere bakılabilir.

Sirozdan şüphelenildiğinde karaciğer parankimi ve sirozun ekstrahepatik bulgularının değerlendirilmesi için abdominal görüntüleme yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisi, kesin

tanyu koydurur ancak laboratuvar, klinik, görüntüleme sonuçları sirozu destekliyorsa hasta yönetimini değiştirmeyeceğinden genellikle gereksizdir. Siroz düşünülen hastada tanının araştırılması hastalığın evresi ile ilişklidir. Kompanse sirozlu bir hastada hedef fibrozisin derecesinin ölçülmesi, portal hipertansiyonun varlığının değerlendirilmesi ve hastalığın etiyolojisinin bulunması olmalıdır. Fibrozisin değerlendirilmesinde biyokimya ve ultrason düşük sensivite ve spesifisiteye (%60 dan az) sahiptir(19). Ancak hepatik fibrozisin ilk olarak değerlendirilmesinde Fibrozis-4 indeks, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı fibrozis skoru, FibroTest gibi paneller kullanılabilir. İndirek fibrozis testleri dışında genişletilmiş fibrozis testi ve elastografi hepatik fibrozisin derecesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Elastografi karaciğer sertliğini ölçerek inflamasyon, biliyer obstrüksiyon, hepatik konjesyon olmadığı durumlarda fibrozisin derecesiyle uyumlu değerler verir(2).

Abdominal radyolojik görüntüleme karaciğer değerlendirilmesi dışında asit, varis, splenomegali, hepatoselüler karsinom, hepatik veya portal ven trombozunun tespiti için önemlidir. Ultrason yaygın, non-invaziv, kolay uygulanabilir olması nedeniyle karaciğer sirozunda ilk sırada kullanılan görüntüleme yöntemidir. İlerlemiş sirozda karaciğer boyutu küçülür ve nodüler görünür. Sirozda yüzey nodlaritesinde artış, kontur düzensizliği ve artmış ekojenite görülmekle birlikte hepatik steatozda da görülebilir. Sağ lobda atrofi ve kaudat ve sol lobda hipertrofi görülebilir. Kontrastlı BT ve MRI ile hepatoselüler karsinom ve vasküler lezyonlar tespit edilebilir. MRI, hemokromatoziste demir depolanmasını, steatozda lipid depolanmasını gösterebilir. MRCP biliyer obstrüksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir(15,18).

2.2.4. SİROZUN KOMPLİKASYONLARI

Karaciğer sirozunda gelişen komplikasyonlar portal hipertansiyonun sonucu olarak gelişmektedir. Komplikasyonlar asit gelişimi, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati, hepatopulmoner sendrom, hepatik hidrotoraks, sirotik kardiyomyopati, portopulmoner hipertansiyon olarak sıralanabilir.

Sirozun en sık görülen komplikasyonu periton içerisinde sıvı birikimi olarak asittir. Portal hipertansiyon, splanknik vasodilatasyon, su ve tuz tutulumuna yol açan renin-angiotensin-aldosteron sistemin aktivasyonuna yol açar. Portal hipertansiyonu olmayan hastada asit ve ödem gelişimi beklenmez. Asit oluşması hastalığı dekompanse aşamasına taşır ve 2 yılda tahmini mortalite %50'dir. Medikal tedaviye dirençli asit olarak tanımlanan refrakter asit hastaların %20'sinden azında gelişir ve 1 yıl içinde yüksek mortalite değerlerine sahiptir(20). Refrakter asiti olan hastalar transplantasyon açısından değerlendirilmelidir. Asitin tanısında fizik muayenede batının distandü, bombe görünümü, perküsyonda açıklığı yukarı bakan matite saptanması yardımcı olabilir. Asit derecelendirilebilir: Grade 1 (hafif) sadece ultrasonda tespit edilebilen, grade 2 (orta) abdominal rahatsızlık ve yer değiştiren matite içeren, grade 3 (ciddi) gerginlik ve fluktuasyon oluşturacak düzeyde asit varlığı olmasıdır. Enfeksiyon veya akut böbrek hasarı olmaksızın sodyum kısıtlaması ve diüretiklerle kontrol edilebilen asit komplike olmayan asit olarak tanımlanır(2). Asitin nedenine yönelik değerlendirme parasetez aracılığıyla sıvının analizidir. Asit sıvısının değerlendirilmesinde serum albümin-asit albümin (SAAG) gradienti hesaplanmalıdır. SAAG ≥ 1100 mg/dl tespit edilmesi portal hipertansiyonu gösterir(20). Asitin tedavisinde sprinolakton, furosemid gibi diüretiklerle sodyum kısıtlaması yer alır. Bazı hastalar tekrarlayan terapötik parasetez ve TIPS (transjuguler intrahepatik portosistemik şant) yapılmasına ihtiyaç duyarlar(15).

Varis portal hipertansiyon nedeniyle özofagus veya midede belirginleşen variköz venlerdir. Sirozlu hastaların yaklaşık %50'sinde gastroözofageal varis bulunur ve portal hipertansiyonun şiddetiyle orantılıdır. Gastroözofageal varis gelişme riski hepatik venöz basınç gradiyenti (HVGP) ≥ 10 mmHg olduğunda artar. Gastrik varis portal hipertansiyonu olan siroz hastalarının yaklaşık %20 sinde bulunur(20). Gastrointestinal kanama en sık ikinci olarak görülen siroz komplikasyonudur ve en sık özofagus varis kanamasından kaynaklanır(2).Aktif varis kanaması siroza bağlı ölümlerin üçte birini oluşturur(21). Varisin tanısında altın standart özofagogastroskopi'dir. Özofagogastroskopi ile varis

genişliği ve yüksek risk stigmatalarına göre risk sınıflandırmasında yapılabilir(22). Portal basınçta artış varislere doğru olan kan akımını artırır ve kanama riskini arttırır. Randomize kontrollü bir çalışmada HVGP <12 mmHg olan hastalarda varis kanaması görülmezken, HVGP>20 mmHg hastalarda mortalite riski yüksek bulunmuştur(23,24). Varis kanaması, submukozal varislerin yüzeysel olması nedeniyle en çok özofagus distal 2-3 cm'de görülür(21). Siroz tanısı alındığında hastalara özofagogastroduodenoskopi (EGD) yapılmalı ve varisi olmayan kompanse sirozlu hastalarda takipte 2-3 yılda bir tekrarlanması önerilmekteyken dekompanse hastalarda yıllık EGD önerilmektedir(25). Tedavi primer profilaksi, akut kanamaya yönelik müdahale ve sekonder profilaksiden oluşur. Primer profilakside karvedilol, propranolol gibi selektif olmayan beta blokörler ve endoskopik band ligasyonu yer alır. Hastanın kompensasyon durumuna, beta blokörleri tolerasyonu ve yüksek riskli varis varlığına göre primer profilaksi seçenekleri değişmektedir. Kompense sirozda ilk tercih edilecek beta blokör karvediloldür(26). Selektif olmayan beta blokörler β_1 blokajıyla kardiyak output'u azaltırken β_2 blokajıyla splanknik vazokonstriksiyon yapar. Endoskopik band ligasyonu beta blokörleri tolere edemeyen veya kontraendikasyonu olan, yüksek riskli kompanse sirozlu hastalara önerilmektedir. Akut özofagus varis kanaması olan hastalarda hemodinamik resüstasyon sağlanmalı, risk sınıflaması yapılmalıdır. Medikal tedavide somatostatin, oktreotid gibi vazoaktif ajanlar ve antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. Endoskopik tedavide endoskopik varis ligasyonu, skleroterapi, doku yapıştırıcıları ve hemostatik tozlar kullanılabilir. Refrakter kanamalarda balon tamponadı, stent, TIPS, cerrahi seçenekler arasındadır. İlk özofagus varis kanama sonrası takip ve sekonder profilakside rekürren kanamayı önlemek için selektif olmayan beta blokörler ve endoskopik band ligasyonu kombinasyonu uygulanır. Rekürren asiti olan veya kombinasyon tedavisinden fayda görmeyen hastalarda TIPS uygulanabilir(22).

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), intaraabdominal kaynak olmaksızın abdomen içindeki asitte enfeksiyon gelişmesidir. Tanı asit sıvısında pozitif kültür sonucu ve polimorfonükleer hücre sayısı ≥ 250 hücre/mikroL olmasıyla konur. En sık karşılaşılan patojenler Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Streptococcus pneumoniae dir. Asiti olan siroz hastalarında yeni başlayan ateş, abdominal ağrı, hepatik ensefalopati veya başka enfeksiyon semptom veya bulgusu olması halinde SBP açısından araştırılmalıdır. Tedavide geniş spektrumlu antibiyotik başlanması, renal yetmezlik gelişme riski yüksek hastalarda albümin replasmanı önerilen tedaviler arasındadır(27).

Hepatik ensefalopati dikkat, bilişsel, uyku, koordinasyon, ekstrapiramidal fonksiyonlar, ruh hali veya davranışta geri dönüşümlü psikiyatrik ve nörolojik anormalliklerle karakterizedir. Hepatik ensefalopati, akut karaciğer yetmezliğinde (Tip A), hepatoselüler hastalık olmaksızın porto-sistemik bypass durumlarında (Tip B), portal hipertansiyonu olan siroz hastalarında (Tip C) görülür(28). Hepatik ensefalopati derecelendirmesinde kullanılan West-Haven kriterleri tablo 2’de özetlenmiştir. Tedavide amonyak üretimini ve atılımını hedefleyen absorbe edilmeyen disakkaritler, rifaksimin, dalı zicirli aminoasitler, L-ornitin L-aspartat, probiyotikler kullanılabilir(29).

Tablo 2:West-Haven hepatic ensefalopati grade kriterleri(30)

GRADE	Bilinç Düzeyi	Nörolojik Fonksiyon	Psikiyatrik semptomlar
0	Hafif psikometrik anormallikler	Normal	Normal veya hafif ruh hali değişikliği
1	Hafif konfüzyon	İnkordinasyon, tremor ± asteriksis	Öfori/Depresyon
2	Orta düzeyde konfüzyon, zaman dezoryantasyonu	Konuşma bozukluğu, asteriksis, el yazısında bozulma	Kişilik değişiklikleri, inhibisyonda azalma, irritabilite
3	Dezoryante, letarjik, belirgin konfüze	Konuşma bozukluğu, asteriksis, nistagmus, hipo/hiper refleksler, ataksi	Uygunsuz davranış, anksiyete, apati, öfke, paranoya
4	Komutlara yanıtız	Dilate pupiller, kraniyal reflekslerin kaybı, fleksör veya ekstansör duruş	Koma

Hepatorenal sendrom (HRS), ilerlemiş karaciğer hastalığı veya akut karaciğer yetmezliği gibi ciddi karaciğer hastalıklarında böbrek fonksiyonlarının bozulmasıdır. HRS dışlama tanısı olup geleneksel olarak iki grup şeklinde sınıflandırılır. Tip-1 HRS böbrek fonksiyonlarının hızla kötüleşerek, serum kreatinin değerinin 2 hafta içinde ikiye katlanarak 2,5 mg/dL üzerine çıkmasıdır. Tip-2 HRS ise daha yavaş ilerleyen kreatin değerinin 1,5 mg/dL üzerinde olduğu tiptir(31). Hepatorenal sendrom tanı kriterleri Tablo 3’te gösterilmiştir. Tedavide vazokonstriktörler ve albümin kullanılır. Vazopressin analogları (terlipressin, ornipressin) düz kas vazokonstrüksiyonuyla portal basınçta azalma, alfa adrenerjik agonistler (norepinefrin, mitodrin) düz kas vazokonstrüksiyonu ve sistemik vasküler rezistans artışı, somatostatin analogları (oktreotid) sistemik vazodilatör salınımını inhibisyonu yoluyla etkinliklerini gösterir(32). Vazokonstriktör ajanlar günde 20-40 gr albümin dozuyla kombine edilmelidir(33). Karaciğer transplantasyonu HRS ve karaciğer hastalığı olan hastalarda kalıcı tedavi seçeneğidir(31).

Tablo 3: Hepatorenal sendrom tanı kriterleri

İleri derece karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyona yol açacak akut veya kronik hepatik yetmezlik olması
Akut böbrek hasarı; serum kreatin değerinde 48 saat içinde 0,3 mg/dL ve üzerinde artış veya 7 gün içinde bazal serum kreatin değerinin %50 ve üzerinde artması, serum kreatin değerinin günler haftalar içerisinde 1,5 mg/dl üzerinde olması
Akut böbrek hasarının diğer bulgularının olmaması: şok, nefrotoksik ilaç öyküsü, ultrasonda obstrüksiyon veya parankim hasarı bulgusu
Protein atılımı <500 mg/gün, mikroskopide idrar eritrosit sayısı 50'nin altında olması
Diüretikler kesildikten ve en az 2 gün boyunca intravenöz albüminle volüm genişletilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarının düzelmemesi

Portopulmoner hipertansiyon, portal hipertansiyon nedeniyle pulmoner arter basıncındaki direnç artışıdır(34).

Hepatopulmoner sendrom intrapulmoner vasküler dilatasyonlar ve sağdan sola şantlar nedeniyle gaz değişiminin bozulmasıyla karakterizedir. Patogenezinde endotelin-1 ilişkili vasküler relaksasyon, bakteriyel translokasyon, endotoksinemi, pulmoner inflamasyon, angiogenez, intrapulmoner şant formasyonu ve alveolar disfonksiyon rol oynar. Tanı kriterleri 1) Karaciğer hastalığı ± portal hipertansiyon, 2) İntrapulmoner venöz dilatasyon varlığı ± şant, 3) Alveolar-arteryel oksijen gradiyenti ≥ 15 mmHg olmasıdır(35).

Hepatik hidrotoraks, karaciğer sirozu olan hastada başka nedenlere bağlı olmaksızın plevral efüzyon olmasıdır.

Sirotik kardiyomiyopati, önceden kalp hastalığı olmayan siroz hastalarında kardiyak disfonksiyon şeklinde tanımlanır.

Sirozlu hastalarda hepatoselüler kanser gelişme riski artmıştır. Hepatoselüler karsinom tüm primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmakla birlikte sirozlu hastaların %1-4 ünde 1 yıl içinde hepatoselüler kanser gelişecektir(36).

2.2.5.SİROZUN TEDAVİSİNDE GENEL YAKLAŞIMLAR VE PROGNOSTİK SKORLAMALAR

Karaciğer sirozunda en sık kullanılan prediktif modeller CHILD-TURCOTTE-PUGH (CTP) sınıflaması ve MELD (Model for end stage liver disease) skorlamasıdır. CTP, başlangıçta Child ve Turcotte tarafından portal dekompresyon cerrahisinden fayda görecek hasta grubunun belirlenmesi için oluşturulmuş ve hastalar üç kategoriye ayrılmış: A- iyi hepatik fonksiyon, B- orta derecede bozulmuş hepatik fonksiyon, C- ileri hepatik disfonksiyon. Orjinalinde serum bilirubini, serum albümin, asit, nörolojik bozukluk ve klinik nutrisyonel durumdan oluşurken Pugh ve arkadaşları klinik nutrisyon durumu yerine protrombin zamanıyla değiştirmiş(37,38). Sınıf A hastalar elektif cerrahi olabilirken sınıf B hastalar optimal medikal tedaviye rağmen artmış riske sahiptir. Elektif cerrahi sınıf C'de kontrendikedir.

Tablo 4:Child-Turcotte-Pugh skorlaması

Parametre/Puan	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta-Fazla
Bilirubin	<2 mg/ml	2-3 mg/ml	>3 mg/ml
Albümin	3,5 mg/ml	2,8-3,5 mg/ml	<2,8 mg/ml
Protrombin zamanı(INR)	<1.7	1.7-2.2	>2.2

Sınıf A: 5-6 Puan Sınıf B: 7-9 Puan Sınıf C: 10-15 Puan

MELD, kronik karaciğer hastalığında serum bilirubin, serum kreatin, INR laboratuvar değerlerini kullanarak hesaplanan 3 aylık sağkalım skorlamasıdır. Sodyumun hesaplama eklenmesiyle modifiye skorlama olarak MELD-sodyum skorlaması oluşturulmuştur(39). MELD skorlaması son dönem karaciğer hastalığında mortalitenin değerlendirilmesinde ve organ nakil önceliğinin belirlenmesinde kullanılmak üzere hastalık şiddetinin belirlenmesinde güvenilir bir ölçüdür(40). Karaciğer sirozu olan hastalarda MELD skoru yükseldikçe hepatik disfonksiyon şiddeti ve 3 aylık mortalite riski artar.

Sirozlu hastanın yönetiminde majör hedeflerimiz karaciğer hastalığının progresyonun yavaşlatılması, yapılabiliyorsa regresyonu, karaciğeri hasar verecek ek risk faktörlerinin elemine edilmesi, kullanılan ilaçların dozlarının karaciğer hastalığına göre düzenlenmesi, semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin yönetimi, sirozun komplikasyonlarının tespiti, önlenmesi, yönetimi, karaciğer nakli için değerlendirilmesidir.

Kronik viral hepatitlerde başarılı tedaviler uzun dönemde olumlu sonuçlar gösterir ve hepatik fibrozisi etkileyebilir. Bir çalışmada elastografi ile anlamlı fibrozisi olan hepatit C li hastalarda tedavi sonunda karaciğer sertliğinde gerileme olduğu görülmüştür(41).

Siroz hastalarında süperenfeksiyona bağlı hasarlanma olmaması için immün olmayan kişilerde hepatit A, hepatit B aşısı önerilir. Yıllık influenza aşısı da önerilmektedir.

Malnütrisyon dekompanse sirozlu hastaların %50'sinden fazlasında mevcuttur ve hepatik ensefalopati ve enfeksiyonlar gibi komplikasyonlar ve artmış mortaliteyle ilişkilidir(42,43). Prognosa etkisi ve sık görülmesi nedeniyle malnütrisyon riski yüksek dekompanse sirozlu tüm hastaların nutrisyon ve sarkopeni açısından değerlendirilmesi önerilir.

Karaciğer nakli dekompanse sirozu olan hastada küratif tedavidir. Transplantasyon açısından hastanın uygunluğunun değerlendirilmesi ve nakil yapılabilecek merkeze yönlendirilmesi önemlidir.

Sirozu olup majör komplikasyonu olmayan hastalar kompanse siroz olarak sınıflandırılır. Kompanse sirozlu hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi 12 yıldan fazladır(44). Varis kanama, asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatoselüler karsinom, hepatorenal sendrom veya hepatopulmoner sendrom gibi komplikasyonları olan hastalar dekompanse siroz olarak kabul edilirler ve beklenen yaşam süreleri kompanse olanlara göre kısadır. Bir çalışmada dekompanse sirozlu Child-Pugh ≥ 12 ve MELD ≥ 21 olan hastalarda ortalama beklenen yaşam süresi 6 aydan azdır(45).

2.3.PORTAL HİPERTANSİYON

Portal hipertansiyon (PH), en sık karaciğer hastalığında karşılaşılan portal ven ile inferior vena kava arasındaki basınç gradient artışı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanır. Normalde portal basınç gradienti 1-5 mmHg'dır. 6 mmHg ve üstü değerler PH'ı gösterir. PH'ın klinik önemi sirozlu hastalarda komplikasyonları nedeniyle temel ölüm ve karaciğer transplantasyonu sebebi olmasıdır(46,47). Portal basınç gradiyenti 10 mmHg üzerine yükseldiğinde komplikasyonlar görülmeye başlar ve klinik olarak anlamlı PH olarak adlandırılır.

Sirozda PH, fibrozis nedeniyle hepatik mikrovasküler mimarinin bozulması ve vazoaaktif faktörler tarafından portal venden gelen akıma karşı artmış hepatik direnç

nedeniyle oluşur. Endojen vazodilatörlerin (esas olarak NO) azalması ve vazokonstürüktörlerin (endotelin-1, prostosiklin, anjiotensin) salınımı intrahepatik vasküler tonusu artırır. Gelişen splanknik vazodilatasyon efektif arteriyel kan hacmini azaltarak nörohumoral patofizyolojik yanıtı tetikler. Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktive olarak tuz ve su tutulumuyla plazma hacmi genişler, sonunda hiperdinamik dolaşım tablosu ortaya çıkar ve portal vene gelen akımı ve portal basıncı amplifiye eder(48). Sirozda hiperdinamik dolaşım splanknik ve sistemik vazodilatasyon, plazma hacmi genişlemesi ve artmış kardiyak indeksle karakterizedir. Dekompanse sirozda kompanse edilemeyen mekanizmalar splanknik vasküler hipokontraktilite nedeniyle etkisizdir. İlerlemiş sirozlu hastalarda sirotik kardiyomiyopati gelişebilir ve bu da kardiyak output'ı artırmayı sınırlar(49,50).

Portal hipertansiyon portal kan akımına engel olan anatomik düzeye göre sınıflandırılır: Prehepatik, intrahepatik, posthepatik. Portal hipertansiyonun tipi ve bulguları arasında korelasyon mevcuttur. Pre-sinüzoidal PH'da asit ve hepatik ensefalopati nadirken sinüzoidal veya post-sinüzoidal PH'da asit daha sık görülür. Gastrik fundal varisi olan hastalarda splenik ven veya portal ven trombozu açısından tetkik edilmelidir.

Tablo 5: Portal Hipertansiyonun Sınıflandırılması(46)

TİP		ETİYOLOJİ
Prehepatik		Ekstrahepatik portal ven oklüzyonu (tromboz, tümör, pankreatit)
İntrahepatik	Pre-sinüzoidal	Şistozomiazis, Tüberküloz, Sarkoidoz, Lepra, PBC evre 1, idiyopatik portal hipertansiyon ve rejeneratif nodüler hiperplazi
	Sinüzoidal	Siroz, Alkolik hepatit, Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
	Post-sinüzoidal	Hepatik ven trombozu
Posthepatik		Sağ kalp yetmezliği, Konstriktif perikardit

2.4.KARACİĞER SİROZUNDA ASİT YÖNETİMİ

Asitin tedavisinde hedef intravasküler volüm deplesyonuna yol açmadan batın içi biriken sıvı miktarını minimize etmek ve periferik ödemi azaltmaktır. Fazla olan sıvı yükünün tedavisinin yaşam süresi üzerine katkısına yönelik kesin veriler olmamakla birlikte hastalar daha az sıvı miktarıyla daha rahat hareket edebildikleri, daha rahat yemek yiyebildiklerini, daha az nefes darlığı yaşadıklarını belirtmektedir. Sıvı miktarı azaldıkça asit içerisindeki opsoninler konsantre olarak spontan bakteriyel peritonit gelişme riskini azaltabilir(51,52). Tans asitte görülebilen selülit riski, abdominal herni veya diyafram rüptürü ve hepatic hidrotoraks gelişme olasılığı azalır.

Tedavide öncelikle sebep olan karaciğer hastalığının yönetimi yer alır. Alkol ilişkili karaciğer hastalığında, otoimmün hepatitte, viral hepatitlerde uygulanan tedavilerle hepatic dekompanseasyonun geri -döndürülebilir komponentleri tedavi edilerek asit oluşumu ve miktarı azaltılabilir. Alkolik sirozlu hastalarda alkolün bırakılması histolojik düzeyde fibrozis ve inflamasyonu geriletebilir, portal basıncı azaltarak asitin kaybolmasına veya kolay tedavi edilmesini sağlar(53–56).

Sirozlu hastalarda arteriyel basıncın düşmesi yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir ve kan basıncını düşüren ilaçlar bu açıdan değerlendirilmelidir(57). Refrakter asitli hastalarda propranolol yaşam süresini kısaltabilir(58). Anjiyotensin reseptör blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri hipotansiyon riski nedeniyle kesilmeli veya dikkatli kullanılmalıdır. Prostaglandin inhibitörlerinin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, idrar sodyum atılımını azaltması ve azotemi riski nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır(59).

Asitin tedavisinde temel nokta sodyum alımının 2 gr ile sınırlandırılmasıdır(60). Sirozlu hastalarda üriner sodyum atılımı beslenmeyle alından az olduğunda denge bozularak sodyum ve tuz tutulumuyla asit ve periferik ödeme yol açacaktır. Karaciğer disfonksiyonu ilerledikçe negatif sodyum dengesi oluşur ve tedaviye diüretiklerde eklenmelidir(61,62). Sirotik asit tedavisinde en başarılı diüretik kombinasyonu olarak spironolakton 100 mg ve furosemid 40 mg dozunda başlanmalıdır(63). Klinik olarak başladıktan 3-5 gün sonra yanıt alınamaması veya istenilen düzeyde kilo kaybı olmaması durumunda dozları artırılabilir ve önerilen maksimum dozlar spironolakton için 400 mg, furosemid için 160 mg dir. Diüretik dozları hastanın kilosuna, yaşına, diğer

ek hastalıklarına göre modifiye edilebilir. Sadece batın içi asiti olan hastalarda 300-500 ml/gün sıvı kaybı önerilir, diüretiklerle 750 ml üzerinde kilo kaybı intravasküler volüm depleasyonu azotemiye neden olabilir. Pretibial ödemi olan hastalarda 1 kg/gün kilo kaybını geçmeyecek şekilde tedavi önerilir(64). Diüretikler rekürren ensefalopati, serum sodyumu<120 mEq/L, serum kreatin>2 mg/dL olduğunda kesilmelidir. Diyetle tuz kısıtlaması ve diüretiklerle tedavi asitli siroz hastalarının yaklaşık %90'ında etkilidir fakat zamanla hastalar diüretik dirençli hale gelebilir(65). Diüretik dirençli hastalarda sodyum kısıtlamasına uyum mutlaka değerlendirilmelidir. Sodyum kısıtlamasına uyum değerlendirilmesi için 24 saatlik idrarda sodyum bakılabilir. Seri geniş volümlü parasentez transplantasyon adayı olan veya olmayan diüretik rezistan hastaların tedavisinde temel tedavi noktasıdır.

Geniş volümlü parasentez (LVP) 5 litre üzerindeki parasentezi tanımlar ve tens asitli hastalarda önerilir(66). Geniş volümlü parasentez yapılan hastalarda parasentez ilişkili dolaşım bozukluğundan korunma amacıyla 6-8 gr/her litre için albümin replasmanı önerilir(67). Geniş volümlü parasentez sonrası intraabdominal basınç düşer ve tekrarlayan parasentez ihtiyacını azaltmak için diüretikler başlanmalıdır. Refrakter asit mobilize edilemeyen veya erken rekürrensi medikal tedavilerle önlenmeyen asit olarak tanımlanır ve LVP önerilen ilk tedavidir.

Parasentez ilişkili dolaşım bozukluğunun patofizyolojisi efektif arteriyel hipovolemi ve azalmış sistemik vasküler rezistansı kapsar(68). Parasentez sonrası, kardiyak ön-yük artar, atım hacminde artışa neden olur. Artmış kardiyak output nedeniyle refleks olarak sistemik vasküler rezistansda azalma olur ve bu da renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanır. Hemodinamik değişiklikleri kompanse edemeyen hastalarda parasentez ilişkili dolaşım bozukluğu olur. Hastalarda hızlı tekrarlayan asit oluşumuna neden olur. Böbrek yetmezliği, hepatik ensefalopati, hiponatremi gelişme riski ve azalmış yaşam beklentisi ile ilişkilidir(64,67).

TIPSS, portal ve hepatik ven arasında yapay bir bağlantı sağlayarak portal basıncın düşmesini sağlar. TIPSS kısa dönemdesistemik vasküler rezistansı azaltır ve kardiyak output u artırır(69). TIPSS uygulanacak refrakter asitli hastalar fayda-zarar hesabı yapılarak dikkatli seçilmelidir(70). Otomatize düşük akımlı asit pompası(ALFApump), abdomene subkutan yerleştirilmiş olup mesaneye subkutan kateter aracılığıyla

bağlanarak asit sıvısını aspire ve transport eden batarya destekli cihazdır. Günde 4 litreye kadar sıvıyı taşıyabilir ancak başarılı sonuçlar için hasta seçimi önemlidir(64).

2.5.PARASENTEZ

Abdominal parasentez yatakbaşı veya klinik prosedür olarak yapılan peritoneal boşluktan iğne aracılığıyla asit sıvısının boşaltılmasıdır(71). Tanısal parasentez az miktarda sıvının test edilmesi amacıyla yapılır. Terapötik parasentez, intraabdominal basıncı düşürmek ve dispne, abdominal ağrı, erken doyma gibi semptomları rahatlatmak amacıyla yapılan 5 litre ve üzeri sıvı boşaltımıdır(27). Abdominal parasentez endikasyonları; yeni tespit edilen asit, hospitalize edilen asitli hasta, tens veya diüretik dirençli asitin tedavisinde, asiti olan ateş, abdominal ağrı, abdominal gerginlik, hepatik ensefalopati, periferik lökositöz, renal fonksiyonlarda kötüleşme, asidoz durumlarıdır.

2.6 PRO-BNP (PRO-B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD)

BNP (Brain Natriuretic Peptide) ilk olarak 1988’de domuz beyninden izole edilmiş ve ‘brain natriuretic peptide’ olarak adlandırılmış ancak günümüzde bilinen sentez ve sekresyon yeri ventrikül myositleridir(72). 134 aminoasitten oluşan preproBNP sinyal peptidinin ayrılmasından sonra 108 aminoasitten oluşan proBNP ye dönüşür. Enzimatik reaksiyon sonrası BNP ve N-terminal proBNP oluşur ve yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 20 dakika ve 90-120 dakikadır. BNP artmış basınç veya volüm fazlalığı ile ventrikül duvarının gerilmesi sonucu salgınır(73,74). Büyüme faktörleri, adrenarjik reseptör agonistleri, tiroid hormonu, kalsiyum gibi birçok uyaran kardiyak hipertrofi, iskemi, hipoksik hasar yaparak BNP promoter elementlerini sinyal yollarıyla etkileyebilir(75).

Natriüretik peptidlerin kan basıncı ve sıvı hacminin düzenlenmesinde görev alan diürez, natriürez, vazodilatasyon, aldesteron sentezi ve renin sekresyonunun inhibisyonu gibi etkileri vardır. Miyokard gerilmesiyle salgınan natriüretik peptidler, vasküler tonusta azalma, böbreklerden elektrolit ve su, atılımı ve kalp üzerinde antifibrotik ve antihipertrofik etkilere neden olur. Atrial natriüretik peptid (ANP) ve BNP, hücrel büyüme, hücrel proliferasyon ve vasküler geçirgenliği düzenleyerek kardiyovasküler homeostazın sağlanmasına katkıda bulunur. Artmış kan hacminin uzun dönemdeki etkilerinden kaçınmak ve konjestif kalp yetmezliği gibi kalp hastalıklarının progresyonunun önlenmesi için kardiyak remodelling ve hipertrofiyi azaltırlar(76).

Kardiyak valvüler disfonksiyon, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, persistan aritmi, kardiyomyopati gibi kalp yetmezliği ilişkili patolojilerin natriüretik peptidleri artırdığı bilinmektedir(77,78). Kronik böbrek hastalığı gibi glomerular filtrasyon hızının düştüğü renal patolojilerde de artmış kan hacmi nedeniyle BNP artar(79). ANP ve BNP progresif artışı yaşlanmayla birlikte görülür. Yaşlanmayla birlikte glomerular filtrasyon hızının azalması, sistolik disfonksiyon, kardiyak hipertrofi, azalmış diastolik disfonksiyon ANP ve BNP nin artışının nedenlerindedir(80,81). Kardiyak amiloidoz, septik şoka sekonder miyokard depresyonu, core-pulmonale ilişkili, pulmoner emboli ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında da ANP, BNP yüksekliği gösterilmiştir(77).

BNP, NT-proBNP seviyeleri siroz hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek tespit edilmiştir(7,82). Bazı gözlemsel çalışmalarda BNP seviyesi ile MELD ve Child-Pugh skorlarında korelasyon görülmektedir(6,7,83,84). Yüksek natriüretik peptid düzeyleri asit oluşum hızı, spontan bakteriyel peritonit ve diğer komplikasyonlarla ilişkilidir(85,86). Bir çalışmada sistolik kalp yetmezliği olmayan siroz hastalarında yüksek BNP düzeyi olanların mortalite hızı ve 90 gün içinde terapötik parasentez ihtiyacının daha fazla olduğu gösterilmiştir(87). Başka bir çalışmada asitli siroz hastalarında geniş volümlü parasentezle anlamlı NT-proBNP değişiklikleri tespit edilmiştir(88).

FDA konjestif kalp yetmezliğinde BNP cut-off değerini 100 pg/ml olarak kabul etmiştir. NT-proBNP de sınırlar konjestif kalp yetmezliğinde sınırlar 50 yaş altında 450 pg/ml, 50-75 yaş arasında 900 pg/ml, 75 yaş üzerinde 1800 pg/ml olarak belirlenmiştir. Kardiyojenik akut dispne de tüm yaş gruplarında 300 pg/ml altı değer dışlama limiti olarak karar verilmiştir(89).

2.7.YÜKSEK SENSİTİF TROPONİN(HS-TROPONİN)

Troponinler iskelet ve kalp kası ince filamentlerinde bulunan yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi troponin I, C, T subunitlerinden oluşur ve kas kontraksiyonunda kalsiyumla birlikte rol alırlar. Troponin C iskelet ve kalp kasında bulunurken, troponin I ve T ağırlıklı olarak kalp kasında bulunması nedeniyle kardiyak troponin olarak adlandırılır. Troponin büyük oranda sarkomerde bulunmakla birlikte yaklaşık %5'i sitoplazmada bulunur ve hasar durumunda ilk olarak sitoplazmadaki serbest kısım salınır(90).

Avrupa kardiyoloji cemiyeti 2018'de miyokard enfarktüsünde tanı için belirteç olarak yüksek sensitif kardiyak troponinler kullanılmasını önermiştir. Kardiyak troponin yüksekliği miyokard hücre hasarını yansıtsada altta yatan patofizyolojik mekanizmayı göstermez. Normal kalpte de fizyolojik stres veya ön-yük nedeniyle oluşmuş mekanik gerilimle yükselebilir(91). Miyokard iskemisi dışında yükselten sebepler arasında kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, miyokardit, kateter ablasyon sepsis, kronik böbrek hastalığı, inme, subaraknoid kanama, amiloidoz, sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar, kemoterapötik ajanlar, ağır egzersiz, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, kritik hastalıklar bulunur. Sağlıklı kişilerde bile kardiyak troponinler düşük konsantrasyonlarda kardiyomiyosit turn-over'ı nedeniyle tespit edilmektedir. Yüksek sensitif troponin tetkikleri, klasik troponin ölçümlerine göre daha düşük konsantrasyonları tespit eder ve akut miyokard enfarktüsü tanısının daha erken değerlendirilmesini sağlar(92).

1999 yılında yapılan bir çalışmada sirozu olan hastalarda serum kardiyak troponin I seviyesi yüksek bulunmuş ve sublinik sol ventrikül miyokard hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür(93). Akut karaciğer yetmezliğinde de troponin yüksekliği görülmüştür(94). Başka bir çalışmada hs-troponin yüksekliğinin sirozlu hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(95). Ayrıca troponin yüksekliği sirotik kardiyomiyopatinin destekleyici kriterlerindedir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran klinik, görüntüleme veya patoloji ile siroz tanısı almış olan poliklinik ve yataklı servis hastaları arasında kriterlere uygun 33 kontrol grubu hastası ve 25 MTP (masif terapötik parasentez) hastası bilgilendirilip onamları alındıktan sonra dahil edilmiştir. Kontrol grubuna karaciğer sirozu tanısı olup güncel görüntülemelerde asiti olmayan, kardiyovasküler hastalık öyküsü, evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalığı, ileri evre astım-KOAH'ı, hipotiroidisi, transplantasyon öyküsü, aktif siroz komplikasyonları (spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom), gebeliği olmayan 18 yaş üzeri hastalar alınmıştır. MTP grubuna ise kardiyovasküler hastalık öyküsü, evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalığı, hepatoselüler karsinom dahil malignitesi, aktif enfektif semptomları, transplantasyon öyküsü, hipotiroidisi, ileri evre astım-KOAH'ı, aktif siroz komplikasyonları, gebeliği olmayan, 18 yaş üzeri masif asiti nedeniyle terapötik parasentez yapılması planlanan dekompanse karaciğer sirozu hastaları alınmıştır.

Çalışma prospektif olarak düzenlenmiş olup 3 litre ve üzeri parasentez masif terapötik parasentez olarak kabul edilmiştir. Parasentez işlemi asepti sağlanarak alt abdominal kadrandan 18 G enjektör ile yapılmış olup derecelendirilmiş ölçüm kaplarında biriktirilerek takip edilmiştir. Parasentez sıvısından hücre sayımı ve kültür çalışılmış ve SAAG (serum asit albümin gradienti) hesaplanmıştır. İşlem sırasında albümin kullanımı not alınmıştır. Kontrol grubunda başvuru sırasında, MTP grubunda parasentez öncesi, parasentez sonrası 6. saat, 48. saat ve 168. saat (7.gün) pro-BNP ve biyokimyasal tetkikleri (hemogram, ALT, AST, kreatinin, üre, sodyum, potasyum, INR, total bilirubin, albumin) değerlendirilmiş ek olarak parasentez öncesi ve sonrasında 6. saatte hs-troponin düzeyi de bakılmıştır. Belirlenen saatlerde hastaların sistolik ve diastolik tansiyonları ölçülmüş ve günlük ağırlık takibi yapılmıştır. Hastane otomasyon sistemi, hasta anamnezleri ve hasta günlük takip çizelgelerinden hastaların demografik verileri, hastalık öyküsü, diüretik kullanımı öyküsü, biyokimyasal test sonuçları ve görüntülemelerine ulaşılmıştır. Çalışmada formül hesapları kullanılarak Child skoru ve MELD-Na değerleri hesaplanmıştır. Pro-BNP düzeyleri ≥ 600 ng/L olan hastalardan kardiyak değerlendirme için kardiyoloji konsültasyonu istenmiştir.

Pro-BNP ve hs-troponin elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak biyokimya laboratuvarı tarafından çalışılmış, normal aralıkları proBNP için 0-125 ng/L, HS-Troponin I için 3-14 ng/L olarak belirlenmiştir.

Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 07.10.2022 tarihinde aldığı 2022/4010 sayılı kararıyla onay alınmıştır.

3.1 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel analizler SPSS versiyon 29 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılımı gösteren değişkenler için ortalamalar ve standart sapma kullanılarak verildi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verilmiştir. BNP değerleri normal dağılmadığından non-parametrik testlerden ağırlıklı olarak Wilcoxon signed rank testi, Chi-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmış ve p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar anlamlı değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya 33'ü kontrol grubu 25'i MTP grubu olmak üzere toplamda 58 hasta dahil edilmiştir. Hastaların temel karakteristikleri tablo-6 da gösterilmiştir.

Tablo-6: Kontrol ve MTP grubunun parasentez öncesi karakteristik özellikleri

	KONTROL(n=33)	MTP(n=25)	p
Yaş(Yıl)	60 (54-65)	58 (44.5-68.5)	0.89
Kadın Cinsiyet (n/%)	16 (%48.5)	14 (%56)	
Erkek cinsiyet (n/%)	17 (%51.5)	11 (%44)	
Siroz Süresi (Yıl)	2 (1-8)	1 (1-4.5)	0.19
Varisi olanlar (n/%)	18 (%54.5)	19 (%76)	
PVT olanlar (n/%)	3 (%9.1)	2 (%8)	
Child skoru	5(5-5)	9 (8-10)	
MELD-Na skoru	8 (7-9.5)	14 (10-19.5)	<0.001
Hgb (mg/dl)	14.1 (12.8-15.9)	11.7 (9.95-12.9)	<0.001
Wbc (10³/uL)	5.9 (3.85-7.9)	6.1 (4.46-8.09)	0.48
Plt (10³/uL)	144 (79-206)	159 (94.5-217)	0.46
Üre (mg/dL)	32 (23.45-37.45)	32.8 (23.3-48.7)	0.22
Kreatinin (mg/dL)	0.8 (0.6-1)	0.8 (0.62-1.07)	0.34
Sodyum (mmol/L)	140 (138-141)	134 (132-137)	<0.001
Potasyum (mmol/L)	4.3 (4.115-4.575)	4.2 (3.7-4.56)	0.32
Total Bilirubin (mg/dL)	0.8 (0.55-1.25)	1.3 (1.01-2.6)	0.001
Albumin (g/dL)	4.2 (3.85-4.5)	2.78 (2.275-3.280)	<0.001
INR	1.1 (1.055-1.165)	1.4 (1.265-1.560)	<0.001
TSH² (mU/L)	1.8 (1.095-3)	1.74 (1.1775-2.2225)	0.89
CRP³ (mg/L)	2.7 (0.965-5.15)	31.3 (19.6-44.335)	<0.001
Pro-BNP (ng/L)	64 (29.1-112.5)	217 (114.5-348)	<0.001
HS-Troponin¹ (ng/L)	4.35 (3-7.625)	13.1 (8.13-21)	0.004

¹ HS-Troponin I değeri kontrol grubunda verileri olan 11 hastadan hesaplanmıştır.

²TSH değeri MTP grubunda 22 hastanın verisine göre hesaplanmıştır.

³ Mann-Whitney testi kullanılmıştır.

Dahil edilen hastalardan kontrol grubundaki hastaların %48.5'i (n=16) kadın, %51.5'i (n=17) erkekti. MTP grubunda ise %56'sı (n=14) kadın %44'ü (n=11) erkekti ve iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (p=0.6).

Hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda 60 (54-65), MTP grubunda 58 (44.5-68.5) idi ve istatikselsel olarak iki grup arasında fark yoktu(p=0.89). Siroz süresi yıl olarak karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edilmedi(p=0.19). Varisi olan hastalar kontrol grubunun %54.5'ini (n=18), MTP grubunun ise %76'sını (n=19) oluşturuyordu. Portal ven trombozu ise kontrol grubunda %9.1 (n=3) ve MTP grubunda %8 (n=2) bulunuyordu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hemoglobin değerlerine bakıldığında kontrol grubunda ortanca değer 14.1 (12.8-15.9) mg/dl bulunurken MTP grubunda 11.7 (9.95-12.9) mg/dl olarak bulunmuş olup her iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$). WBC değerlerine bakıldığında kontrol grubu ortancası 5.9 (3.85-7.9) ve MTP grubu ortancası 6.1 (4.46-8.09) olarak sonuçlanmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır ($p=0.48$). Platelet değerlerine bakıldığında kontrol grubu ortancası 144 (79-206) iken MTP grubunun 159 (94.5-217) dur ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.46$).

Kontrol grubunda üre değeri ortancası 32 iken MTP grubunda 32.8 olarak bulunmuştur ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.22$). Kreatinin değerleri ortancası kontrol grubunda 0.8, MTP grubunda da 0.8 bulunmuş ve anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.34$). Sodyum değeri ortancası kontrol grubunda 140, MTP grubunda 134 bulunmuş olup her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$). Potasyum değeri ortancası kontrol grubunda 4.3, MTP grubunda 4.2 tespit edilmiş olup anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.32$).

Hastaların total bilirubin değerleri kontrol grubunda 0.8, MTP grubunda 1.3 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$). Albumin değeri ortancası kontrol grubunda 4.2, MTP grubunda 2.78 olarak bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). INR değeri ortancası kontrol grubunda 1.1 iken MTP grubunda 1.4 bulundu ve anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$).

Tsh değerleri ortancası kontrol grubunda 1.8, MTP grubunda 1.74 tespit edilmiş olup iki grup arasında fark yoktu ($p=0.89$) ve normal laboratuvar değerleri arasındaydı. Kontrol grubunun CRP ortanca değeri 2.7 iken MTP grubunun ortancası 31.3 saptandı. Child skoru ortancası kontrol grubunda 5 (5-5) iken MTP grubunda 9 (8-10) tespit edilmiştir. MELD-Na skoru ortancası kontrol grubunda 8 (7.5-9.5), MTP grubunda 14 (10-19.5) olarak bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Hastaların pro-BNP düzeyleri ortancası kontrol grubunda 64 iken MTP grubunda 217 olarak tespit edildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Hs-Troponin düzeyleri ortancası kontrol grubunda 4.35, MTP grubunda 13.1 olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.004$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar etiyolojilerine göre değerlendirildiğinde çoğunluğu oluşturan etiyoloji kontrol grubundaki hastalarda %39.4 (n=13) ile hepatit B iken MTP grubundaki ise %44 (n=11) ile kriptojenik karaciğer sirozu olarak bulundu. Her iki gruptaki diğer etiyolojiler yüzdeleriyle birlikte tablo-7 de gösterilmiştir.

Tablo-7: Kontrol ve MTP grubundaki hastaların siroz etiyolojileri

ETİYOLOJİ	KONTROL(n=33)	MTP(n=25)
Hepatit B	13(%39.4)	2(%8)
Hepatit C	1(%3)	0
NASH	2(%6.1)	1(%4)
Kriptojenik	8(%24.2)	11(%44)
Etilik	1(%3)	6(%24)
Otoimmün	6(%18.2)	0
Wilson	1(%3)	2(%8)
PBK	0	1(%4)
Diğer	1(%3)	2(%8)

MTP grubunun parasentez ilişkili demografik özellikleri tablo-8 de gösterilmiştir. MTP grubunda ortanca parasentez miktarı 3 litre olarak tespit edilmiş, parasentez sıvısında WBC sayısı ortanca değeri 236 olarak bulunmuştur.

MTP grubunda parasentez öncesi ortanca Child skoru 9 iken parasentez sonrası yedinci günde de 9 bulunmuştur. MTP grubunda parasentez öncesi MELD-Na skoru ortanca 14 iken parasentez sonrası yedinci günde 17 bulunmuştur.

Tablo-8: MTP grubunun parasentez ilişkili demografik özellikleri

	*
Child skoru MTP öncesi	9(8-10)
Child skoru MTP 7. Gün	9(8-10.5)
MELD skoru MTP öncesi	14(10-19.5)
MELD skoru MTP 7. Gün	17(10-21)
Parasentez miktarı(litre)	3(3-4)
Parasentez sıvısında WBC($10^3/uL$)	236(110-430)
Parasentez sıvısında nötrofil sayısı($10^3/uL$)	0-(0-54)

* Ortanca ve çeyrekler arası değerler gösterilmiştir.

Tablo-9: MTP grubunda biyokimyasal parametrelerin takipteki ortanca değerleri ve karşılaştırmaları

(n=25)	MTP ÖNCESİ*	MTP 48.SAAT*	MTP 7. GÜN*
Albümin (g/dL)	2.78 (2.275-3.28)	2.7 (2.5-3.12)	2.99 (2.445-3.31)
Üre (mg/dL)	32.8 (23.3-48.7)	32.6 (24.3-49.6)	41.8 (26.85-55.3)
Kreatinin (mg/dL)	0.8 (0.62-1.07)	0.9 (0.74-1.145)	0.92 (0.76-1.12)
Total Bilirubin (mg/dL)	1.3 (1.01-2.605)	1.13 (0.82-2.055)	0.96 (0.78-2.225)
Sodyum (mmol/L)	134 (132-137)	134 (132-136)	133 (131.5-136)
Potasyum (mmol/L)	4.2 (3.7-4.56)	4.4 (4.04-4.805)	4.42 (4.04-4.8)
Hgb (mg/dl)	11.7 (9.95-12.9)	11 (8.95-12.95)	10.5 (8.8-12.7)
WBC (10 ³ /uL)	6.1 (4.46-8.09)	6 (4.4-7.38)	5.62 (4.39-7.4)
Plt (10 ³ /uL)	159 (94.5-217)	137 (102-175-5)	137 (89-183.5)

		p ¹
Kreatinin MTP öncesi(mg/dL)	Kreatinin MTP sonrası 48.saat(mg/dL)	0.011
Kreatinin MTP öncesi(mg/dL)	Kreatinin MTP sonrası 7. gün(mg/dL)	0.053
Kreatinin MTP sonrası 48.saat(mg/dL)	Kreatinin MTP sonrası 7. gün(mg/dL)	0.374
Hemoglobin MTP öncesi	Hemoglobin MTP sonrası 48.saat	0.022
Hemoglobin MTP öncesi	Hemoglobin MTP sonrası 7. gün	0.005
Hemoglobin MTP sonrası 48.saat	Hemoglobin MTP sonrası 7. gün	0.325
Potasyum MTP öncesi	Potasyum MTP sonrası 48.saat	0.041
Potasyum MTP öncesi	Potasyum MTP sonrası 7. gün	0.044
Platelet MTP öncesi	Platelet MTP sonrası 48. saat	0.021
Platelet MTP öncesi	Platelet MTP sonrası 7. gün	0.014
MELD skoru MTP öncesi	MELD skoru MTP sonrası 7.gün	0.361
Child skoru MTP öncesi	Child skoru MTP sonrası 7.gün	0.837

* Ortanca ve çeyrekler arası değerler gösterilmiştir.

¹ Wilcoxon signed ranks test ile hesaplanmıştır.

MTP grubunda biyokimyasal parametrelerin takipteki ortanca değerleri ve karşılaştırmaları Tablo 9’da verilmiştir.

MTP grubunda MTP öncesi albümin değeri sırasıyla MTP sonrası 48.saat ve 7.gün değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.668, p=0.501). MTP sonrası 48.saat albümin değeri ve MTP sonrası 7.gün albümin değeri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.466).

MTP öncesi üre değeri sırasıyla MTP sonrası 48.saat ve 7. gün değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.628, p=0.076). MTP sonrası 48.saat ve 7. gün üre değeri arasında da anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.083). MTP öncesi kreatinin değeri ve MTP sonrası 48.saat değeri arasında anlamlı fark

saptanmıştır (p=0.011). MTP öncesi kreatinin değeri ve 7. gün değeri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.053).

MTP öncesi hemoglobin değeri ile sırasıyla MTP sonrası 48.saat ve 7.gün hemoglobin değeri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.022, p=0.005). MTP sonrası 48.saat hemoglobin değeri ve MTP sonrası 7. gün değeri arasında fark bulunmamıştır (p=0.325). MTP öncesi WBC değerleri sırasıyla MTP sonrası 48.saat ve 7. gün değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.647, p=0.095). MTP sonrası 48.saat WBC değeriyle MTP sonrası 7. gün değeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.253). MTP öncesi platelet değeri sırasıyla MTP sonrası 48.saat ve 7. gün değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.021, p=0.014). MTP sonrası 48.saat platelet değeri ve 7.gün değeri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.945).

MTP öncesi sodyum değeri sırasıyla MTP sonrası 48.saat ve 7. gün değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.180, p=0.265). MTP öncesi potasyum değeri sırasıyla MTP sonrası 48.saat ve 7. gün değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.041, p=0.044). MTP sonrası 48.saat ve 7. gün potasyum değeri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.710). MTP öncesi total bilirubin değeri ile MTP sonrası 48.saat değeri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.008). MTP öncesi total bilirubin ile MTP sonrası 7. gün arasında da anlamlı fark bulunmuştur (p=0.026).

MTP öncesi hematokrit değeri ile MTP sonrası hematokrit değerleri sırasıyla karşılaştırıldığında arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.012, p=0,004). MTP sonrası 48.saat hematokrit değeriyle MTP sonrası 7. gün hematokrit değeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.360).

MTP grubundaki sistolik/diastolik tansiyon, pro-BNP ve hs-troponin ortanca değerleri ve karşılaştırmaları tablo-10'da gösterilmiştir. MTP ortanca değerleri sırasıyla parasentez öncesi 217, MTP sonrası 6.saatte 175, MTP sonrası 48.satte 205, MTP sonrası 7.günde 160 olarak hesaplanmıştır. MTP grubunda hs-troponin ortanca değerleri parasentez öncesi 13.1 ve parasentez sonrası 6.saatte 14.5 olarak bulunmuştur.

Tablo-10: MTP grubunda sistolik/diastolik tansiyonu, pro-BNP ve hs-troponin ortanca değerleri ve karşılaştırmaları

	MTP ÖNCESİ	MTP 6. SAAT	MTP 48.SAAT	MTP 7.GÜN
Sistolik TA (mmHg)*	100 (100-110)(n=11)	100 (92.5-110)(n=13)	100 (100-110)(n=10)	100 (97.5-110)(n=11)
Diastolik TA (mmHg)*	60 (60-70)(n=11)	60 (60-67.5)(n=13)	60 (60-70)(n=10)	60 (60-70)(n=11)
Pro-BNP (ng/L)	217 (114.5-348)	175 (100.4-376.5)	205 (84.75-457)	160 (87.75-428)
HS-TROPONİN (ng/L)	13.1 (8.13-21)	14.5 (6.585-21.95)		
				p ¹
Pro-BNP MTP öncesi(ng/L)		Pro-BNP MTP sonrası 6.saat(ng/L)		0.264
Pro-BNP MTP öncesi(ng/L)		Pro-BNP MTP sonrası 48.saat(ng/L)		0.737
Pro-BNP MTP öncesi(ng/L)		Pro-BNP MTP sonrası 7. gün(ng/L)		0.572
Pro-BNP MTP sonrası 6.saat(ng/L)		Pro-BNP MTP sonrası 48.saat(ng/L)		0.767
Pro-BNP MTP sonrası 6.saat(ng/L)		Pro-BNP MTP sonrası 7. gün(ng/L)		0.619
Pro-BNP MTP sonrası 48.saat(ng/L)		Pro-BNP MTP sonrası 7. gün(ng/L)		1.000
HS-Troponin MTP öncesi(ng/L)		HS-Troponin MTP sonrası 6.saat(ng/L)		0.537

*Ortanca değerleri hesaplanırken kayıp verilerden dolayı ulaşılan hasta sayıları gösterilmiştir.
¹ Wilcoxon signed ranks test ile hesaplanmıştır.

Yapılan çalışmaya göre MTP grubunda parasentez öncesi ve sonrası 7. gün MELD-Na değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.361). MTP grubunda sistolik ve diastolik tansiyon ölçümlerinin parasentez öncesi, 6.saat, 48. Saat ve 7. günde ölçülen değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

MTP grubunda parasentez öncesi hs-troponin değerleri ve MTP sonrası 6.saat arasındaki değeri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.537). MTP grubunda parasentez öncesi pro-BNP değerleri sırasıyla ayrı ayrı parasentez sonrası 6.saat, 48.saat ve 7. gün değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı değişim saptanmamıştır (p=0.264, p=0.737, p=572).

MTP sonrası ölçülen 48.saat ve 7. gün pro-BNP değerleri arasında anlamlı fark yoktur (p=1.000). Benzer şekilde MTP sonrası 6.saat ölçülen pro-BNP değeriyle MTP sonrası 48.saat ve 7. gün değerleri karşılaştırıldığında anlamlı değişim bulunamadı (p=0.767, p=0.619).

MTP grubunda alt analizler yapıldığında parasentez miktarı ile pro-BNP, kreatinin ortanca değerleri ve karşılaştırmaları tablo-11'de verilmiştir.

MTP grubunda 3 litre parasentez yapılan hastalarda MTP öncesi pro-BNP değeri ve MTP sonrası 7. Gün değeri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.033). 3,5 litre ve 4-5 litre parasentez yapılan grupta MTP öncesi ve MTP sonrası 7. gün pro-BNP değerleri arasından fark saptanmamıştır (p=0.273, p=0.091). 4 ve 5 litre parasentez yapılan grupta MTP sonrası 6.saat ve MTP sonrası 7. gün arası pro-BNP değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur (p=0.028). 3 litre parasentez yapılan grupta MTP öncesi ve MTP sonrası 48.saat kreatinin değeri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.003).

Tablo-11: Pro-BNP, hs-troponin, ve kreatinin değerlerinin parasentez miktarına göre karşılaştırmaları

		<i>p*</i>		
		<i>3 litre</i>	<i>3,5 litre</i>	<i>4 ve5 litre</i>
HS-Troponin MTP öncesi	HS-Troponin MTP sonrası 6.saat	0.239	0.465	0.249
Pro-BNP MTP öncesi	Pro-BNP MTP sonrası 6.saat	0.975	0.273	0.236
Pro-BNP MTP öncesi	Pro-BNP MTP sonrası 48.saat	0.875	0.465	0.612
Pro-BNP MTP öncesi	Pro-BNP MTP sonrası 7. gün	0.033	0.273	0.091
Pro-BNP MTP sonrası 6.saat	Pro-BNP MTP sonrası 48.saat	0.258	1.000	0.310
Pro-BNP MTP sonrası 6.saat	Pro-BNP MTP sonrası 7.gün	0.065	0.144	0.028
Pro-BNP MTP sonrası 48.saat	Pro-BNP MTP sonrası 7.gün	0.055	0.273	0.91
Kreatinin MTP öncesi	Kreatinin MTP sonrası 48.saat	0.003	0.068	0.866
Kreatinin MTP öncesi	Kreatinin MTP sonrası 7. gün	0.139	0.068	0.499
Kreatinin MTP sonrası 48.saat	Kreatinin MTP sonrası 7. gün	0.132	0.273	0.499

* Wilcoxon signed ranks test ile hesaplanmıştır.

5.TARTIŞMA

Dekompanse karaciğer sirozunda en önemli morbidite sebeplerinden birisi olan asitin parasentezle terapötik palyasyonu, klinik pratikte önemli bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda, yüksek volümlü parasentezin karın içi basınç ve vasküler dolaşımında değişikliklere neden olarak kardiyak ön yük üzerindeki sonuçlarını ve buna bağlı ortaya çıkabilecek renal ve kardiyak yanıtın biyokimyasal olarak değerlendirilmesi için parasentez sonrası belirli zamanlarda ölçülmüş pro-BNP ve hs-troponin düzeyleri ve seyrine bakılmıştır. Literatürde bu şekilde tasarlanmış bir çalışma bulunmamıştır.

Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak asiti olan siroz hastalarında asiti olmayanlara göre pro-BNP ve hs-troponin seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur. MTP grubunda, kontrol grubuna göre serum albümin, kreatinin, total bilirubin, sodyum, INR, hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı farklar bulunmuştur. MTP grubunda Child ve MELD-Na skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Henriksen ve arkadaşları 2003 yılında siroz hastalarının proBNP değerlerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığında anlamlı yüksek bulmuş ve hiperdinamik dolaşım değişikliği yerine kardiyak disfonksiyondan kaynaklanabileceğini önermiştir(7). Mihailovici ve arkadaşları da siroz hastalarının pro-BNP değerlerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Ekokardiyografi yapılan hastalarda asitli, Child Pugh ve MELD skoru yüksek olanlarda daha yüksek pro-BNP değerleri gösterilmiştir. Asiti olan hastalarda troponin-I değeri asiti olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur(96). Bizim çalışmamızda pro-BNP değeri literatürle uyumlu olarak asiti olmayan kontrol grubu hastalarına göre MTP grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Benzer şekilde MTP grubunda asiti olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek MELD ve Child skoru değerleri mevcuttur ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Asiti olan hastalarda prognostik değerlerin daha yüksek ölçülmesi, ciddi asitin Child skorlamasında +3 puan getirmesi, yine benzer şekilde skorlamalarda hesaplanan değerlerin her iki grup arasındaki anlamlı farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

MTP grubunda kontrol grubuna göre daha düşük serum albümin, sodyum değerleri bulunmuş, daha yüksek total bilirubin, INR değerleri bulunmuştur. Asitin dekompanasyon bulgusu olması ve ilerlemiş karaciğer hastalığını göstermesi nedeniyle karaciğer yapım fonksiyonunu gösteren albüminin azalması ve koagülasyon faktörlerinin azalmasına bağlı INR uzaması, artmış volüm yükü ve diüretik kullanımına bağlı azalmış sodyum değerleri beklenen sonuçlardır.

Çalışmamızda pro-BNP değerleri daha yüksek olan MTP grubunda prognoz skorlamaları olan Child ve MELD-Na skorlarında yüksek olması ve iki grup arasında anlamlı fark olması pro-BNP'nin sirozun prognozu konusunda önemli bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Araujo ve arkadaşları retrospektif olarak 413 kalp yetmezliği, aritmisi veya pulmoner hipertansiyonu olmayan hastanın sonuçlarını değerlendirmişler, BNP \geq 300 pg/ml olan 53 hastada, BNP<300 pg/ml olan hastalara göre anlamlı olarak artmış serum kreatinin, INR, bilirubin değerlerine ulaşmışlar ve 90 günlük takipte BNP daha yüksek olan grupta mortalitenin ve terapötik parasentez ihtiyacının anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca BNP'nin sirozun ciddiyetini göstermede güvenilir ve pratik bir belirteç olabileceğini son dönem hastalarda potansiyel olarak prognoz hesaplamalarının içinde değerlendirilmesini önermişlerdir(87).

Zhao ve arkadaşları retrospektif olarak 151 sirozlu hastaların biyokimyasal parametrelerini değerlendirmişler, pro-BNP ve hs-troponin değerlerinin karaciğer disfonksiyonunun ciddiyetiyle ve hastane içi mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu göstermişlerdir(86).

Çakın ve arkadaşları da sirozlu hastaların başlangıç ve 3 ay sonraki pro-BNP ve USG değerlendirmeleriyle ile asit miktarlarını değerlendirmiş, siroz hastalarında asit miktarıyla plazma BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. Asit miktarı azalan hastalarda BNP değerlerinde de azalma görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(97).

Çalışmamızda 3 litre ve üzeri parasentez miktarları yüksek volümlü parasentez olarak kabul edilmiş olup parasentez öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında pro-BNP değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. MTP öncesi pro-BNP değerlerinin 6.saat, 48.saat ve 7. gün değerleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı farklılığa ulaşılamamıştır. Nguyen ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı asitli hastalarda yüksek volümlü parasentezle NT-proBNP değişimi çalışması literatürdeki parasentezle pro-BNP deki dinamik değişimin gösterildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada siroza bağlı ve maligniteye bağlı asitli hastalar iki grup şeklinde değerlendirilmiş, parasentezin 2. litresi sonunda ve parasentez sonunda pro-BNP değerleri ölçülmüş, 2. litre sonunda siroz grubunda pro-BNP değerinde anlamlı düşüş gösterilmiş, KKY olan hastalarda ise bu düşüş daha belirgin görülmüş(88). Bizim çalışmamızda ise parasentez sonrası 6. saatte bakılan pro-BNP ortanca değeri parasentez öncesine göre daha düşük ölçülmüş ancak aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bir haftalık takipte de anlamlı fark bulunmaması yapılan yüksek volümlü parasentezin kardiyak ön yük üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Sadece 3 litre parasentez yapılan hasta grubunda MTP öncesi ve 7. gün arasında anlamlı fark tespit edilmiş ancak az sayıda hastada inceleme yapıldığından klinik olarak anlamlı yorumlanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarında MTP öncesi hs-troponin ve 6.saat hs-troponin arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Bu sonuç yapılan geniş volümlü parasentezin kardiyak iskemi bakımından negatif etkisi olmadığını gösterebilir ve işlemin güvenilirliğini detekleyebilir ancak hasta sayısının az olması ve yapılan parasentez hacimlerinin ortalamasının düşük olması bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir. Dolayısıyla kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda yüksek volümlü parasentezle farklı sonuçlara ulaşılabilir.

MTP öncesi Child ve MELD-Na skorları MTP sonrası 7. gün ile karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Bu yüksek volümlü parasentez sonrası hastaların prognozu üzerinde anlamlı değişikliğe neden olmadığını ve işlemin güvenilirliğini desteklemektedir.

MTP sonrası 48.saatte kreatinin değerinde MTP öncesine göre anlamlı artış tespit edilmiş ancak 7. güne gelindiğinde fark gösterilememiştir. Bu durum, parasentezin intravasküler dolaşım hacmi üzerinde renal perfüzyonu etkileyerek akut dönemde etkili olduğunu ancak uzun dönemde kendini sınırlayarak gerilediğini ve yüksek volümlü parasentezin hepatorenal sendrom riski veya akut böbrek hasarı açısından da güvenli olabileceğini düşündürmektedir. Ancak hasta sayısının fazla olduğu veya dışlama kriterlerinde yer alan diğer hasta grupları da dahil edildiğinde farklı sonuçlara ulaşılacağı de unutulmamalıdır.

Çalışmamızda parasentez yapılan hasta grubunda, klinik takip süresince hipotansiyon ve/veya medikal tedavi gerektiren taşikardi veya hemodinamik instabilite gelişmemiş olması, kreatin değerlerinde de anlamlı değişim olmaması parasentez ilişkili dolaşım bozukluğu tanısından uzaklaştırmış olup, yüksek volümlü parasentezin güvenli olabileceğini göstermektedir.

MTP grubunda kontrol grubuna göre hemoglobin değerinde anlamlı fark tespit edilmiştir. İlerlemiş karaciğer sirozunda anemi beklenen bir bulgu olup refrakter asiti olan hastalarda aneminin eşlik etmesi kardiyovasküler dolaşım üzerinde etkili olarak daha yüksek pro-BNP değerlerine katkısı olabilir.

MTP grubunda parasentez öncesi ve 7. gün arasında hemoglobin ve platelet değerleri arasında anlamlı azalma görülmüştür. Hasta sayılarının az olması, ilk alınan tetkiklerde hemokonsantrasyon varlığından veya parasentezle birlikte intravasküler dolaşım hacminin genişlemesinden kaynaklanmış olabilir.

MTP grubundaki hastaların parasentez hücre sayımları ve kültür sonuçları değerlendirildiğinde peritonit tespit edilmemiştir. Parasentez yapılan hastaların son 2 hafta içinde parasentez öyküsü olmayıp hiçbirinde parasentez kateteri de yoktur. Pro-BNP ≥ 600 ng/L olan hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir ve sistolik kalp yetmezliği olmadığı doğrulanmıştır.

Çalışmamızın geliştirilmesi gereken yönleri arasında hasta sayısının kısıtlı olması, rutin olarak hastaların ekokardiyografi ile değerlendirilmemiş olması, işlem sırasında beraberinde kullandıkları diüretik dozlarının net bilinmemesi yer almaktadır. Çalışmamızın güçlü yanları ise pro-BNP yüksekliği yapabilecek ek hastalıkların büyük oranda dışlandığı hasta grubunun seçilmesi, pro-BNP ve hs-troponin'in yüksek volümlü parasentez işlemi sonrasında belirli aralıklarla değerlendirildiği dinamik değişikliğin yanıtının gözlenmesi planlanan ilk çalışmadır.

Pro-BNP ve hs-troponin'in asit varlığının tespitinde ve kardiyovasküler sistem üzerinde oluşturduğu yükün ciddiyetinin belirlenmesi ve prognozla ilişkisinin gösterilebilmesi için daha fazla sayıda hasta sayısı ve asit miktarının objektif ölçülebileceği çalışmalar yapılabilir ve sınır veya eşik değerler belirlenmesinde faydası olabilir. Pro-BNP ve hs-troponin değişiminin daha iyi incelenebilmesi için daha sık ölçümler ve parasentezin dolaşım üzerindeki etkisinin değerlendirilebilmesi için renin düzeyleriyle birlikte değerlendirilmesi ileriki çalışmalarda yapılması bakımından değerlidir.

Sonuç olarak dekompanasyon bulgusu olarak asit varlığında pro-BNP ve hs-troponin düzeyleri daha yüksek tespit edilmektedir ve MELD, Child skorlamalarıyla korele seyretmektedir. Yüksek volümlü parasentez yapılması, seçilmiş ve uygun hastalarda, 7 günlük takip sürecinde Pro-BNP, hs-troponin, kreatinin düzeylerinde anlamlı olumsuz değişikliğe neden olmamaktadır. Refrakter asitli hastalarda yüksek volümlü parasentez, uygun hastalarda güvenle yapılabilir ancak daha net güvenilir sonuçlar için yüksek hasta volümlü çalışmaların yapılması daha uygun olacaktır.

6.KAYNAKLAR

1. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.), (2018). Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. McGraw Hill.
2. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* [Internet]. 2021 Oct;398(10308):1359–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362101374X>
3. Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2008 Feb;28(1):43–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18293276>
4. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* [Internet]. 2010 May 21;30(7):937–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2010.02272.x>
5. 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* [Internet]. 1997 Oct;57(6):529–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9350073>
6. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 Jul;20(7):1115–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15955223>
7. Henriksen JH. 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* [Internet]. 2003 Oct 1;52(10):1511–7. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.52.10.1511>
8. Kim YK, Shin WJ, Song JG, Kim Y, Kim WJ, Kim SH, et al. Evaluation of intraoperative brain natriuretic peptide as a predictor of 1-year mortality after liver transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2011 Jun;43(5):1684–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693258>
9. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* [Internet]. 2008 Feb;57(2):268–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18192456>
10. Hall, John E. Guyton, Arthur C, Guyton ve Hall Tibbi Fizyoloji, 2013.; 2013:859-864.
11. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2014 Mar;14(3):181–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566915>
12. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzad S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis.

- BMC Med [Internet]. 2014 Sep 18;12:145. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242656>
13. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Mar;5(3):245–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31981519>
 14. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* [Internet]. 2020 Oct;396(10258):1204–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309259>
 15. Eric Goldberg M, Sanjiv Chopra M, MACP. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. 2017.
 16. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jun 21;20(23):7312–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24966602>
 17. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis* [Internet]. 2021 Jan;13(1):e1499. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32713091>
 18. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. [Updated 2022 Oct 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419>.
 19. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does This Patient With Liver Disease Have Cirrhosis? *JAMA* [Internet]. 2012 Feb 22;307(8):832. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.186>
 20. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2015 May 4;31(5):925–37. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2015.1021905>
 21. Tayyem O, Bilal M, Samuel R, Merwat SK. Evaluation and management of variceal bleeding. *Dis Mon* [Internet]. 2018 Jul;64(7):312–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29525376>
 22. Pallio S, Melita G, Shahini E, Vitello A, Sinagra E, Lattanzi B, et al. Diagnosis and Management of Esophagogastric Varices. *Diagnostics* [Internet]. 2023 Mar 8;13(6):1031. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/6/1031>
 23. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* [Internet]. 1990 Nov;99(5):1401–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2210246>
24. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garci A-Pagán JC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Feb;48(2):229–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18093686>
 25. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* [Internet]. 2017 Jan;65(1):310–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27786365>
 26. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2022 Apr;76(4):959–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827821022996>
 27. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* [Internet]. 2009 Jun;49(6):2087–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19475696>
 28. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* [Internet]. 2002 Mar;35(3):716–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870389>
 29. García-Martínez R, Díaz-Ruiz R, Poncela M. Management of Hepatic Encephalopathy Associated with Advanced Liver Disease. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2022 Jun 10;42(S1):5–13. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40261-022-01146-6>
 30. Frontera JA. Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2014 Jun 9;16(6):297. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11940-014-0297-2>
 31. Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, Castro-Narro G, Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol* [Internet]. 2021 May;22:100236. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665268120301411>
 32. Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Mar;45(5):593–603. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13912>
 33. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney

- injury. *Liver Int* [Internet]. 2018 Nov;38(11):1891–901. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13893>
34. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N. Portopulmonary hypertension: an update. *Liver Transpl* [Internet]. 2012 Aug;18(8):881–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22674534>
 35. Raevens S, Boret M, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *JHEP Reports* [Internet]. 2022 Sep;4(9):100527. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589555922000994>
 36. Kamath PS, Shah V. Overview of cirrhosis. In: Qayed E, Shahnava N, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: review and assessment, 11th edn*. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020: 1164–71.
 37. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* [Internet]. 1964;1:1–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4950264>
 38. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* [Internet]. 1973 Aug;60(8):646–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4541913>
 39. Londono M-C, Cardenas A, Guevara M, Quinto L, Heras D d. I., Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* [Internet]. 2007 Apr 5;56(9):1283–90. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2006.102764>
 40. Kamath P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2001 Feb;33(2):464–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2001.22172>
 41. Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Sep;34(6):656–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752038>
 42. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 Aug 15;24(4):563–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16827812>
 43. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Feb;10(2):166–73, 173.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893129>
 44. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Jan;44(1):217–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298014>

45. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *Am J Med* [Internet]. 2012 May;125(5):512.e1-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22030293>
46. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int* [Internet]. 2018 Feb 24;12(S1):1–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-017-9827-9>
47. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2014 May 17;383(9930):1749–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480518>
48. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP reports Innov Hepatol* [Internet]. 2021 Aug;3(4):100316. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34337369>
49. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020 Oct 28;26(40):6111–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33177789>
50. Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2010 Aug;53(2):273–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570385>
51. Runyon BA, Van Epps DE. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* [Internet]. 1986;6(3):396–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3710428>
52. Runyon BA, Antillon MR, McHutchison JG. Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* [Internet]. 1992 Mar;14(2–3):249–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1500689>
53. Powell WJ, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec’s cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* [Internet]. 1968 Mar;44(3):406–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5641303>
54. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc’h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* [Internet]. 2002 Jan;36(1):93–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11804670>
55. REYNOLDS TB, GELLER HM, KUZMA OT, REDEKER AG. Spontaneous decrease in portal pressure with clinical improvement in cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1960 Oct 13;263:734–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13741112>

56. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* [Internet]. 1997;17(3):163–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308122>
57. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* [Internet]. 1988 Feb;94(2):482–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3335320>
58. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou P-E, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* [Internet]. 2010 Sep;52(3):1017–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20583214>
59. Boyer TD, Zia P, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1979 Aug;77(2):215–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/447034>
60. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2021 Aug;74(2):1014–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33942342>
61. Wensing G, Lotterer E, Link I, Hahn EG, Fleig WE. Urinary sodium balance in patients with cirrhosis: relationship to quantitative parameters of liver function. *Hepatology* [Internet]. 1997 Nov;26(5):1149–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362355>
62. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltrán J, Kravetz D, Estrada L, Rivera F, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* [Internet]. 1981 Feb;94(2):198–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7008667>
63. Fogel MR, Sawhney VK, Neal EA, Miller RG, Knauer CM, Gregory PB. Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 1981;3 Suppl 1:73–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7035545>
64. Singh V, De A, Mehtani R, Angeli P, Maiwall R, Satapathy S, et al. Asia–Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease. *Hepatol Int* [Internet]. 2023 May 26; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12072-023-10536-7>
65. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, Nemchausky BA, Greenlee HB, Allen JI, et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. Veterans Administration Cooperative Study on Treatment of Alcoholic Cirrhosis with Ascites. *N Engl J Med* [Internet]. 1989 Dec

- 14;321(24):1632–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586565>
66. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* [Internet]. 1987 Aug;93(2):234–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3297907>
 67. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* [Internet]. 1996 Oct;111(4):1002–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8831595>
 68. Saló J, Ginès A, Ginès P, Piera C, Jiménez W, Guevara M, et al. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 1997 Oct;27(4):645–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365040>
 69. Quiroga J, Sangro B, Núñez M, Bilbao I, Longo J, García-Villarreal L, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* [Internet]. 1995 Apr;21(4):986–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705810>
 70. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* [Internet]. 2021 Jan;70(1):9–29. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-321790>
 71. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Diseases*, 8th edition, Feldman M, Friedman L, Brandt LJ (Eds), Elsevier, 2010. p.1517.
 72. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* [Internet]. 1988 Mar;332(6159):78–81. Available from: <https://www.nature.com/articles/332078a0>
 73. Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain Natriuretic Peptide and Its Biochemical, Analytical, and Clinical Issues in Heart Failure: A Narrative Review. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Jun 5;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.00692/full>
 74. Cao, Jia, Zhu. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Apr 12;20(8):1820. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/8/1820>
 75. Sergeeva IA, Christoffels VM. Regulation of expression of atrial and brain natriuretic peptide, biomarkers for heart development and disease. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 Dec;1832(12):2403–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851052>

76. NISHIKIMI T, MAEDA N, MATSUOKA H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2006 Feb 1;69(2):318–28. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1016/j.cardiores.2005.10.001>
77. Samad M, Malempati S, Restini CBA. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2023 Mar;96(1):137–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37009194>
78. Parmley WW. Pathophysiology and current therapy of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1989 Mar 15;13(4):771–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2647811>
79. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2001 Nov;76(11):1111–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702899>
80. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2002 Apr;40(4):371–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12059078>
81. Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M. Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly inpatients greater than normal? *Coron Artery Dis* [Internet]. 1999 Oct;10(7):537–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10562924>
82. Tsai S-H, Lin Y-Y, Chu S-J, Hsu C-W, Cheng S-M. Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings. *Yonsei Med J* [Internet]. 2010;51(2):151. Available from: <https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2010.51.2.151>
83. Shi LY, Jin R, Lin CJ, Wu JS, Chen XW, Yu Z, et al. B-type natriuretic peptide and cirrhosis progression. *Genet Mol Res* [Internet]. 2015 May 18;14(2):5188–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26125712>
84. Kumbasar A, Navdar M, Ataoglu E, Uzunhasan I, Ergen K, Poturoglu S, et al. N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels are Linked with Modified Child-Pugh Classification in Patients with Nonalcoholic Cirrhosis [NT-ProBNP and Liver Cirrhosis]. *Cell Biochem Biophys* [Internet]. 2017 Mar;75(1):111–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914003>
85. Licata A, Corrao S, Petta S, Genco C, Cardillo M, Calvaruso V, et al. NT Pro BNP Plasma Level and Atrial Volume Are Linked to the Severity of Liver Cirrhosis. Vinciguerra M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 5;8(8):e68364. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068364>

86. Zhao J, Li S, Ren L, Guo X, Qi X. Pro-Brain Natriuretic Peptide and Troponin T-Hypersensitivity Levels Correlate With the Severity of Liver Dysfunction in Liver Cirrhosis. *Am J Med Sci* [Internet]. 2017 Aug;354(2):131–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864370>
87. Araujo T, Vohra I, Palacios P, Katiyar V, Flores E, Randhawa T, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts 90-day mortality and need for paracentesis in cirrhotic patients without systolic heart failure. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Jan 18;11(1):1697. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33462246>
88. Nguyen V, Zielinski R, Harnett P, Miller K, Chan H, Vootakuru N, et al. NT-proBNP Changes in Patients with Ascites during Large Volume Paracentesis. *ISRN Hepatol* [Internet]. 2013 Sep 22;2013:1–7. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/959474/>
89. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 Feb;27(3):330–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293638>
90. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2017 May;54(3):143–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457177>
91. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Oct;72(18):2231–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718369419>
92. Lazar DR, Lazar F-L, Homorodean C, Cainap C, Focsan M, Cainap S, et al. High-Sensitivity Troponin: A Review on Characteristics, Assessment, and Clinical Implications. *Dis Markers* [Internet]. 2022;2022:9713326. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35371340>
93. Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 1999 Mar;29(3):640–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10051461>
94. Audimoolam VK, McPhail MJW, Sherwood R, Willars C, Bernal W, Wendon JA, et al. Elevated troponin I and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care* [Internet]. 2012 Nov 28;16(6):R228. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190744>
95. Wiese S, Mortensen C, Gøtze JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, et al. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int* [Internet]. 2014 Jul;34(6):e19–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12428>

96. Mihailovici AR, Donoiu I, Gheonea DI, Mirea O, Târtea GC, Buşe M, et al. NT-proBNP and Echocardiographic Parameters in Liver Cirrhosis - Correlations with Disease Severity. Med Princ Pract [Internet]. 2019 Apr 16;28(5):432–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30995644>
97. ÇAKIN Ö, YILDIRIM B. THE PLACE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN ASCITES MONITORING AND TREATMENT FOR CHRONIC LIVER DISEASES. Cumhur Med J [Internet]. 2020 Oct 26; Available from: <https://dergipark.org.tr/en/doi/10.7197/cmj.vi.801340>