



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

SİROZLU HASTADA ALBUMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe NURANSOY CENGİZ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN**

MALATYA-2020



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

SİROZLU HASTADA ALBUMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ayşe NURANSOY CENGİZ
ORCID ID:**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN**

MALATYA-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer Sirozu.....	3
2.1.1. Etyolojisi.....	3
2.2. Sirozun Sınıflandırılması	3
2.2.1. Etyolojik Sınıflandırma	3
2.2.2. Morfolojik Sınıflandırma.....	4
2.2.3. Klinik Sınıflandırma	4
2.2.4. Fonksiyonel Sınıflandırma	4
2.3. Patogenez	4
2.4. Klinik Bulgular.....	5
2.4.1. Semptomlar.....	5
2.4.2. Fizik Muayene Bulguları	6
2.5. Tanı	7
2.5.1. Laboratuvar.....	7
2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	8
2.5.3. Karaciğer Biyopsisi	8
2.6. Prognoz	9
2.6.1. Child- Pugh-Turcotte Sınıflama Sistemi	9
2.6.2. MELD (Model For End-Stage Liver Disease) Skoru.....	9
2.7. Karaciğer Sirozu Komplikasyonları.....	9
2.7.1. Portal Hipertansiyon.....	10
2.7.2. Asit	10
2.7.3. Hepatorenal Sendrom	12

2.7.4. Hepatik Ensefalopati	12
2.8. Albumin Sentezi, Metabolizması, Dağılımı ve Fonksiyonu	13
2.8.1. Hastalıklarda Hipoalbuminemi.....	13
2.8.2. Sirozda Albümin Fonksiyon Bozukluğu	14
2.8.3. Kritik Hastalarda ve Sirozda HAS Kullanım Kanıtları	15
3. MATERYAL VE METOD.....	20
3.1. Hastalar ve Metod	20
3.2. İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	30
KAYNAKLAR	31

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisas eğitimime başladığım ilk gün bana ‘İç Hastalıkları çok güzel bir bölüm, iyi ki tercih etmişim.’ diyen ve eğitim sürecim boyunca gerek hekimliği gerek müşfikliği ve her türlü desteği ile dahiliyeyi bana sevdiren kıymetli hocam Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN’a, tez konum, çalışma planım ve Gastroenteroloji’ye yaklaşımında bana ışık tutan değerli hocam Prof Dr. Melih KARINCAOĞLU’na, yine Melih hocamın bıraktığı yerden alıp tezimi istikrarla nihayete erdirmeme yardım eden, her zaman desteğini hissettiğim hocam Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN’e ve Gastroenteroloji’de severek çalışmamızın sebeplerinden biri olan Doç. Dr. Yılmaz BİLGİÇ’e ve Nefroloji eğitimimin bel kemiği olan, geçtiğimiz yolları çok iyi bilen ve negatiflerimizi pozitiflere çeviren; gerek bizi bilime yönlendirmesi gerekse eğitimimiz için canla başla çalışması, abi samimiyeti hissettirirken hoca çizgisini ve saygınlığını da koruyarak o hassas teraziye hep dengede tutan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İdris ŞAHİN’e ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı’ndaki her bir kıymetli hocama, asistanlığın zor günlerinde kararlılığı ve bilimsel duruşu ile Uzm. Dr. Sevtap KARAMAN’a; naifliği, pratik zekası ve dostluğu ile Uzm. Dr. Betül GÜNDÜZ’e; neşesi, sempatisi ve net kararları ile Dr. Gülşah AYDIN’a ve tüm çalışma arkadaşlarıma, inişlerimi çıkışa çeviren hayatımdaki Ayşelerim ve dostlarım Dr. Ayşenur ÇÖPÜR, Dr. Ayşenur GÜLNAHAR NALBANT ve Dr. Ayşe GÖKÇE’ye ve Dr. Gül Pelin ODABAŞ’a; en büyük yardımcım ve ablam Ayten ÖZEL’e; ilk öğretmenim ve hayattaki en büyük desteğim, kararlılığım olan Annem’e; ve küçüklüğümde hekimlik tohumunu içime eken ve düştüğüm yerden kaldıran hayattaki pozitif bakış açım Babam’a; neşesi, iş bitiriciliği ve morali ile hayattaki enerjim Nuriş’ime; sakinliği, içtenliği, araştırmacı ruhu ve donanımı ile hayattaki diğer yanımla Suedam’a; meslektaşım, yol arkadaşım ve sırdaşım olan biricik eşim Muhammet CENGİZ’e ve hayattaki en büyük iyikim, hazinem, asistanlık dönemimin en fedakarlıkta bulunmak zorunda kalanı, tatlı kızım İnci Zümra CENGİZ’e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ayşe NURANSOY CENGİZ

ÖZET

Sirozlu Hastada Albumin Tedavisinin Etkinliği

Giriş: Siroz, kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen karaciğer parankiminin kaybolduğu, bağ dokusunun arttığı, rejenarasyon nodüllerinin olduğu kronik diffuz bir karaciğer hastalığıdır. İnsan serum albümini ise karaciğerde sentezlenmektedir ve plazma onkotik basıncından sorumlu ana plazma proteindir. Albümin fonksiyonunun hacim genişlemesinin ötesindeki faydalı rolü gelişen bir alandır ve hastalık süreçlerini modüle etmekteki rolünü anlamak için Sirozlu hastalarda HAS kullanımı, sirozun komplikasyonlarından korunmak için veya tedavi için kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle tezimizde konu olarak HAS'nin sirozlu hastada infüzyon tedavisi ile etkinliğini araştırdık.

Materyal ve Metodlar: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na herhangi bir nedenle yatış yapılarak izlenen ve karaciğer sirozu tanısı olan ve 3 gün arka arkaya 190-210 g/L protein ve bu proteinin %95'i albumin olan ilaçlardan günde 2x1 olacak şekilde alan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Başlangıç serum albumin düzeyi ortalaması 1.8 gr/dl olan 30 hastanın tedavi sonrasında ki albumin seviyeleri ortalama 2.6 gr/dl düzeylerine 7. günde ulaşmış ve 30 gün bu seviyelerde seyretmiştir. Olguların başlangıç değereri ile 7. gün değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,000$). 7. günden daha sonraki takiplerinde albumin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşmediği gözlemlendi ($p=0,42$).

Sonuç: Albumin infüzyonunun sirozlu hastada özellikle hasta grubumuzda (Child skoru yüksek) serum albumin düzeylerine faydası olduğu tespit edilmiştir. Bu açıdan bakınca özellikle transplant bekleyen child skoru yüksek hastalar, HAS tedavisi ile desteklenerek sirozun komplikasyonları azaltılabilir. Çünkü bu hastalar nakil sırası beklerken enfeksiyon gibi komplikasyonlardan dolayı nakilleri gecikmekte ya da exitus olmaktadır.

Anahtar Kelime: Siroz, Human serum albumin; Human albumin solüsyonu, Karaciğer nakli.

ABSTRACT

Effectiveness of Albumin Therapy in Cirrhosis Patient

Introduction: Human serum albumin is synthesized in the liver and is the main plasma protein responsible for plasma oncotic pressure. The beneficial role of albumin function beyond volume expansion is an evolving area. Studies on the use of HAS in patients with cirrhosis, for prevention of cirrhosis complications or for treatment are ongoing. Therefore, we investigated the efficacy of HAS with infusion therapy in patients with cirrhosis as a subject in our thesis.

Materials and Methods: Patients with liver cirrhosis who were admitted to the Gastroenterology Department of İnönü University Turgut Özal Medical Center and followed up were evaluated. The patients who received 3 consecutive days (2x1 per day) 190-210 g / L protein and 95% of this protein, were retrospectively analyzed.

Results: Thirty patients were included in the study. In 30 patients with a mean baseline serum albumin level of 1.8 gr/dl, albumin levels after treatment reached an average of 2.6 gr/dl on the 7th day, and it remained at these levels for 30 days. Findings were statistically significant ($p < 0.000$). After the 7th day, it was observed that Albumin values did not decrease statistically significantly ($p = 0.42$).

Discussion: Albumin infusion was found to be beneficial for serum albumin levels in the patient with child score cirrhosis. From this point of view, complications of cirrhosis can be reduced by supporting HAS treatment, especially in patients awaiting transplant. Because these patients are delayed transmission due to such complications as infection or transmission waiting queue are being died.

Key words: Cirrhosis, Human serum albumin; Human albumin solution, Liver Transplantation.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Anti HBc	: Hepatit B Kapsid Antijenine Karşı Oluşmuş Antikor
Anti HBe	: Hepatit B Kor Antijenine Karşı Oluşmuş Antikor
Anti HBs	: Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Oluşmuş Antikor
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzym Linked Immunosorbent Assay
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
GGT	: Gamaglutamil Transferaz
HAS	: Human Albumin Solüsyonu
HBcAg	: Hepatit B Kapsid Antijeni
HBeAg	: Hepatit B Kor Antijeni
HBIG	: Hepatit B Immunoglobulin
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HDV	: Hepatit Delta Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinoma
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HRS	: Hepatorenal Sendrom
HSA	: Human Serum Albumin
IFN	: İnterferon

IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
INR	: Internatoinal Normalized Ratio
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PCR	: Polimerase Chain Reaction
PTZ	: Protrombin Zamanı
RNA	: Ribonükleik Asit
SAAG	: Serum- Asit Albumin Gradiyenti
SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
TIPS	: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
USG	: Ultrasonografi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Child Skoru ile Ortalama Bilurubin Değerleri.....	22
Şekil 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Child Skoru ile Ortalama INR Değerleri.....	23
Şekil 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Child Skoru ile Ortalama Albumin Değerleri.....	23
Şekil 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Albumin Tedavisi Sonrasında 7.,10. ve 30. Günler Albumin Değerlerinin Düzeyleri.....	24



TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Modifiye Child-Pugh Sınıflaması.....	9
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Diğer Değişkenlerinin Dağılımı.....	21
Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Child Skoru Grubuna Göre Dağılımları	22
Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Total Bilirubin, PT ve Albumin Değerlerinin Dağılımı	24
Tablo 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Albumin Tedavisi Sonrasında 7.,10. ve 30. Günler Albumin Değerlerinin Değerleri.....	25
Tablo 4.5. Çalışmaya Katılan Hastaların Albumin Tedavisi Sonrasında 7.,10. ve 30. Günler Albumin Değerlerinin Değerlerinin Kıyaslanması	25
Tablo 4.6. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Bazı Değişkenlere Göre Nakil Olma Durumlarının Karşılaştırılması	26

1. GİRİŞ

Siroz, kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen karaciğer parankiminin kaybolduğu, bağ dokusunun arttığı, rejenarasyon nodüllerinin olduğu kronik diffuz bir karaciğer hastalığıdır. Sirozda portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetmezlik oluşur (1). Fibrozis ve rejenarasyon nodülleri normal karaciğer dokusunun yerine oluşmuştur. Rejenaratif nodüller, doku fibrozisi, intrahepatik afferent ve efferent damarlar arasında oluşan şantlar, bozulmuş karaciğer lobüler yapısı vardır (2). Prevelansı; tüketilen alkol miktarı, viral enfeksiyon sıklığı gibi farklı sebeplere bağlıdır. Ancak genel olarak 2-3/10.000 kişidir (3).

İnsan serum albümini ise karaciğerde sentezlenmektedir ve plazma onkotik basıncından sorumlu ana plazma proteindir. İşte bu nedenle klinik uygulamada kullanımının temel nedeni albuminin onkotik basınca olan katkısıdır. Albumin molekülüne yakından bakıldığında, üç spesifik bağlanma bölgesi mevcuttur. Bu alanlar; endojen ve eksojen toksinler, ilaçlar ve ilaç metabolitleridir. Bu sayede anti-oksidan, anti-inflamatuar ve toplayıcı görevler yapar (4). Akut hipoalbuminemi hospitalize hastalarda daha sıktır. Özellikle sistemik inflamasyona sekonder akut organ disfonksiyonuna ve malnutrisyona bağlı albumin sentezi azalır ve transkapiller kaçış başlar (3). Kronik hipoalbuminemi ise, protein kaybettiren enteropatiye, nefrotik sendroma, kronik malnutrisyona ve karaciğer sirozuna bağlı görülebilir. Sirozda, azalmış albümin üretimi ve geri dönüşü olmayan hasarlı izoformların (fonksiyonel hipoalbuminemi) oranının artmasıyla komplike olur (5). Human albumin solüsyonu (HAS), sıklıkla volüm artışı sağlamak amaçlı kullanılır ve özellikle kritik hastalarda kristalloidlere üstünlükleri gösterilememiştir. Bununla birlikte, sirozda albuminin fonksiyonel bozukluğu nedeniyle, HAS kullanımının extra-onkotik mekanizmalarla da dolaşım bozukluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Albümin fonksiyonunun hacim genişlemesinin ötesindeki faydalı rolü gelişen bir alandır ve albüminin başta karaciğer hastalığı ve sepsiste olmak üzere aynı zamanda albümin işlev bozukluğunun görüldüğü diğer hastalıklarda biyolojik fonksiyonları ve hastalık süreçlerini modüle etmekte ki rolünü anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bu nedenle biz de tezimizde konu olarak HAS'nin sirozlu hastada infüzyon tedavisi ile etkinliğini araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Sirozu

Siroz, kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen karaciğer parankiminin kaybolduğu, bağ dokusunun arttığı, rejenarasyon nodüllerinin olduğu kronik diffuz bir karaciğer hastalığıdır. Sirozda portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetmezlik oluşur (1). Fibrozis ve rejenarasyon nodülleri normal karaciğer dokusunun yerine oluşmuştur. Rejenaratif nodüller, doku fibrozi, intrahepatik afferent ve efferent damarlar arasında oluşan şantlar, bozulmuş karaciğer lobüler yapısı vardır (2).

Prevelansı; tüketilen alkol miktarı, viral enfeksiyon sıklığı gibi farklı sebeplere bağlıdır. Prevelansı genel olarak 2-3/10.000 kişidir (3).

2.1.1. Etyolojisi

Siroza bütün kronik karaciğer hastalıkları neden olabilir. Ülkemizde özellikle Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Hepatit delta virüsü (HDV) sirozun başta gelen nedenleridir. Alkol ve kronik HCV ise batı ülkelerinde sirozun başta gelen nedenleridir. Bunları kronik HBV ve nonalkolik karaciğer yağlanması takip eder. Diğer sık görülen siroz nedenleri arasında otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, Wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği, hemakromatozis bulunur (6,7). HCV ile enfekte olanlarda 20-30 yıl içerisinde %20-30 oranında siroz oluşmaktadır. HBV ile dünyada 300-400 milyon kişi enfektedir. HBV taşıyıcılarında da yaklaşık olarak %25 siroz gelişmektedir (1). HBV ve HCV gelişmekte olan ülkelerde diğer siroz nedenlerinden daha yüksek risk oluşturmaktadırlar (8). Avrupa'da sirozun temel nedeni alkoldür ve karaciğer hastalığı nedeni tüm ölümlerin %1.8'inin sebebidir (9).

2.2. Sirozun Sınıflandırılması

2.2.1. Etyolojik Sınıflandırma

Kronik viral hepatitler,

Alkol kullanımı,

Biliyer karaciğer hastalıkları,

Otoimmün hepatitler,
İlaç kullanımı ve toksik madde alımına bağlı gelişen hepatitler,
Kalıtsal metabolik hastalık sebebi ile gelişen sirozlar,
Yağlı karaciğer hastalığı nedeni ile gelişen siroz,
Şistozomiyazis, diabetes mellitus, malnütrisyon sebepli sirozlar.

2.2.2. Morfolojik Sınıflandırma

Makronodüler

Mikronodüler

Miks tip

2.2.3. Klinik Sınıflandırma

Kompanse siroz

Dekompanse siroz

2.2.4. Fonksiyonel Sınıflandırma

Aktif (AST, ALT ve bilirubin seviyesi yüksek)

İnaktif (AST, ALT ve bilirubin seviyesi normal) (4,3).

2.3. Patogenez

Hastalık ilk başladığında etyolojiye bağlı olarak bir hepatosellüler hasar ve buna eşlik eden iltihabi infiltrasyon gelişir. İltihabi infiltrasyon uzun sürerse karaciğerde fibrozise neden olur. Fibrozis sonucu normal karaciğer parankimi ile vasküler yapıların ilişkisi bozulur ve devamında siroz gelişir (10). Fibrozis esas olarak karaciğerde meydana gelen hasarın yol açtığı zararları sınırlandıran doku reaksiyonudur. Bu nedenle vücut karaciğer dokusunun daha da bozulmaması için ekstrasellüler matriksin (ESM) birikmesini sağlar. Hasarlandırıcı etkene bağlı olarak ESM farklı bölgelerde birikir (11). Portal-santral fibrozis kronik hepatitlerde, portal-portal fibrozis kolestatik hepatitlerde görülür (2).

2.4. Klinik Bulgular

Siroz her yaşıta görülebilir. Komplikasyonların ortaya çıkmasından önce asemptomatik seyrederek. Asemptomatik dönemde tesadüf olarak karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerle, karaciğerin radyolojik olarak değerlendirilmesi ya da karaciğerin biyopsisi sonrasında siroz lehine olan bulgularla siroz tanısı alırlar. Yarıdan fazla sirozlu hastaya ise asit ve sarılığın olduğu dekompanse evrede tanı konulur (12). Dekompansasyon evresinde asit, sarılık, hepatik ensefalopati, varis kanaması gelişir. Asit, dekompanseasyonun en sık görülen bulgusudur. Ortalama 6 yılda dekompanseasyon evresine geçilir (13).

2.4.1. Semptomlar

Sirozlu hastalarda halsizlik yaygın görülür. Uzun süre devam eder. Hastalığın tanısından önce uzun yıllar devam edebilir. Kas kitlesi kaybı meydana geldiğinde halsizlik daha da belirgin olur (14).

Sarılık, hepatoselüler hasarın aktif olduğunu gösterir, dekompanse sirozda meydana gelir. Sarılığın prognozu kötüdür.

Nedeni bilinmeyen ateş sirozda yaygın olarak görülür. Yine sirozda karaciğer fonksiyonlarının bozuk olması enfeksiyonlara yatkınlığı artırır (15). Bu sebeple sekonder bakteriyel enfeksiyonlar meydana gelir.

Kaşıntı kolestazla seyreden karaciğer hastalarında, dokularda safra ile sekrete edilemeyen maddelerin birikmesine bağlıdır. Gövdede ve yüzde görülmesine karşın ekstremitelerde daha fazladır.

Dispne, sarılıkla beraber alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozisli pulmoner tutulumu olan hastalarda meydana gelir. Asite bağlı olarak da dispne görülebilir.

İştahsızlık, sarılıklı olgularda sık görülmekle birlikte yaygındır. Tat ve koku bozukluğunun gelişmesi hastalardaki iştahsızlığı artırır (16). Bulantı ve kusma, biliyer ve alkolik sirozlu hastalarda sık görülmekle birlikte tüm hastalarda görülebilir. Kilo kaybı yaygın olarak iştahsızlığa ve gıdaların alımındaki azalma nedeniyledir. Hastalık ilerledikçe kas ve yağ dokusu azalır. Vücut sıvısının artması ile hastalarda kilo alımı olur (17).

İmpotans özellikle alkolik sirozlu hastalarda olmakla birlikte tüm sirozlu hastalarda görülebilir. Karaciğer yetmezliği derecesi arttıkça hipogonadizm de artar. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istek azalır (18).

2.4.2. Fizik Muayene Bulguları

Hepatosellüler yetmezlik veya portal hipertansiyon nedeni ile fizik muayene bulguları gelişir. Kanama diyatezi, sarılık, hormonal bozukluklar, cilt sorunları, protein katabolizma bozukluğu, hematolojik değişiklikler hepatosellüler yetmezlik nedeni ile gelişir. Portal hipertansiyon nedeni ile ise splenomegali, asit, varis kanaması, kollateral dolaşım, pulmoner bozukluklar gelişir.

Spider anjiom, vena cava süperior dağılım bölgesinde en fazla görülür. Santral arteriyolden başlayıp çevresine doğru dağılım gösteren pek çok küçük damar vardır. Bunlar örümcek bacaklarına benzer görüntü verir. Arteriyolün ortasına basınca kaybolur. Östrojen metabolizma bozukluğu sonucu oluşur (19).

Palmar eritemde, avuç içi tenar ve hipotenar alanlarda, parmağın pulpasında ve dorsal alanlarda kızarıklık bulunur. Genel olarak avuç içi orta bölge normaldir. Aynı değişiklikler ayağın tabanında da bulunabilir. Palmar eritemin de spider anjiom gibi östrojen metabolizma bozukluğu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Tırnak yatağının normal pembe rengi kaybolmuş, yerini beyaz renk almıştır. Çomak parmak sık görülebilmektedir. Çoğu zaman hafif derecede çomak parmak gelişmektedir. Oksijen desaturasyonu nedeni ile gelişir ve hipertrofik osteoartropati ile arasında ilişki bulunmaktadır. Palmar fasyanın kısılması ve kalınlaşması sonucu Dupuytren kontraktürü gelişir. Tutulan parmaklarda fleksiyon deformitesi gelişir.

Melanin pigmentinin diffüz artışı PBS kolestaz nedenli diğer siroz olgularında hemokromatozis de gelişir. Vitiligoya PBS'de diffüz pigmentasyona göre daha sık rastlanır.

Parotis bezinin büyümesi, özellikle alkole bağlı siroz vakalarında meydana gelir. Çoğu olguda fark edilmez. Parotis bezlerinde ağrı ve hassasiyet bulunmaz.

Jinekomastide aerola altındaki glandüler yapılarda büyüme ve aerolada pigmentasyon vardır.

Testiküler atrofi ile birlikte vücut kılları dökülür ve feminizasyon bulguları gelişir. Testiküler atrofi hemokromatozis ve alkole bağlı sirozda daha sık görülür.

Karaciğer fonksiyonlarının azalmasına paralel olarak burun, diş eti kanaması ve ciltte morarmalar gelişebilir.

İleri derecede karaciğer hastalığı olan portosistemik şantların yaygınlaştığı hastalarda, fetor hepaticus denilen nefes ile yayılan şekerimsi bir koku vardır (16).

Splenomegali ve batında kollateraller portal hipertansiyon nedeni ile oluşur.

Asit yavaş yavaş gelişmektedir; ama ateşin geliştiği, hepatik venin tromboze uğradığı durumlar gibi kolaylaştırıcı nedenler olduğunda birden gelişir. Asit nedeni ile intraabdominal basınç arttığı zaman umbilikal, inguinal herniasyonların gelişimi kolaylaşır. Asite zaman zaman plevral effüzyon eşlik edebilmektedir (20,21).

2.5. Tanı

2.5.1. Laboratuvar

Bilirubinler, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) normal düzeylerde veya artmıştır. Primer ve sekonder biliyer sirozlarda bilirubin seviyeleri fazlaca yükselmiştir. Eğer bunların dışında etyolojik neden varsa siroz aktif demektir. Sarılığın geliştiği vakalarda, özellikle direkt bilirubin ve total bilirubin yükselir. AST ve ALT düzeyleri aktif sirozlu vakalarda yükselir. ALP düzeyi ise genel olarak normal seviyelerdedir ve genellikle normalin iki katından daha fazla yükselmez. GGT ise özellikle alkolik sirozlu vakalarda artar. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren serum albümin düzeyindeki azalma ve gama globülin düzeyindeki artış, sirozlu hastalardaki en önemli biyokimyasal değişikliklerdir. Protein elektroforezi yapıldığında albümin düzeyi azalmış, gama globülin düzeyi artmıştır. Poliklonal gamopatiye yol açar. IgG otoimmün hepatitte, IgM ise primer biliyer sirozda artar (22).

Elektrolitler dekompanse sirozda kesinlikle ölçülmelidir. Böbrek hemodinamisinin ve sodyum su dengesinin değişmesine bağlı olarak böbrek yetmezliği, hiponatremi ve hipokalemi gelişir (23). Siroz hastalarında, etyolojik rol alabilecek muhtemel viral sebepleri göstermek için viral serolojik markerler çalışılmalıdır. Alfa-fetoprotein (AFP) hafif yükselebilir. Sürekli artarsa hepatosellüler karsinom (HCC) gelişmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Diğer nadir görülen siroz nedenlerini ortaya koymak için geniş tetkiklere başvurulabilir (24).

Sirozda %75 oranında anemi tespit edilir. Aneminin sebebi ara ara meydana gelen kanamalara, hemoliz durumuna, folat ve B12 vitaminlerinin azalmasına bağlıdır (22). Trombositopeni ve nötropeni portal hipertansiyon sebebi ile gelişen sekonder hipersplenizm sebebiyle oluşabilir. Hipersplenizm ayrıca anemiye artırır. Trombositopeni ayrıca karaciğerde üretilen trombopoetinin eksikliğine bağlı olabilir (25). Protrombin zamanı (PTZ) ve protrombin aktivitesindeki değişimler karaciğer sentez fonksiyonları hakkında fazlaca bilgi verirler. Karaciğerdeki hepatoselüler hasarın ağır olduğunu vitamin K verdikten sonra protrombin zamanının normale gelmemesi gösterir (26,27).

2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Siroz tanısı koymada ultrasonografi (USG) ilk başvuru ve yaygın tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Her yerde yapılabilir, ucuzdur, non-invazivdir. USG bulgularının yapan kişiye bağlı olması nedeni ile kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. USG'de karaciğer büyüklüğü, karaciğerin kenarları, parankimi, dalak, kollateral dolaşım ve asit değerlendirilir. İleri derecede fibrozis geliştiğinde USG tanıyı daha kolayca koyar. Sirotik karaciğerin USG'de boyutları azalmıştır. Parankim ekosunda granülasyon vardır, kenar düzensizliği bulunur. Kaudat lob hipertrofisi görülür. Doppler USG ile portal venin çapı, volümü hakkında bilgi edinilir.

Erken evre sirozda karaciğer bilgisayarlı tomografide (BT) normal değerlendirilebilir. Hastalık ilerlediğinde karaciğer parankim yapısında heterojenite, yüzeyinde nodülasyon ve kaudat lob hipertrofisi görülür. Mezenter ödemi, portal hipertansif gastropatik mide duvarı ödemi ileri evre sirozlu vakalarda görülebilir.

Manyetik rezonansın (MR), sirotik karaciğerin morfolojisi, kenarları, yüzeyleri ve portal hipertansiyon açısından patolojik görüntüleri USG ve BT ile karşılaştırıldığında geri planda kalmasına rağmen, karaciğer nodüllerinin görüntülenmesinde daha etkindir. MR displastik karaciğer nodüllerinden erken HCC gelişmesini gösteren en iyi tanı yöntemidir (28,29).

2.5.3. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi en iyi tanı yöntemidir. Biyopsideki inflamasyon göstergesi olan histolojik aktivite ve fibrozis tedaviye karar vermede ve tedavi yanıtının gösterilmesinde önemlidir. İnvaziv bir işlem olduğu için komplikasyonlar oluşturabilir. İnvaziv bir yöntem olması sebebi ile komplikasyonlar oluşabilir. En sık görülen

komplifikasyon biyopsi yerinde ve omuzlarda görülen kısa süreli hafif bir ağrıdır. Knodell, Ishak ve Metovir gibi skorlama sistemleri fibrozis ve inflamasyonu değerlendirmede kullanılır. Siroz fibrozisin en ileri aşamasıdır. Sirozu köprüleşme fibrozisi ve rejenerasyon nodülleri tanımlar. Köprüleşme fibrozisi ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ile siroz tanımlanır (30,31).

2.6. Prognoz

Sirozun prognozu, hastanın kliniğine, laboratuvar bulgularına, lezyonun histolojik şiddeti ve tedavi imkânlarına bağlıdır. Dekompanse sirozda genel olarak tanı konduktan sonra 3 yıllık sağ kalım oranı %15 iken, 5 yıllık sağ kalım oranı %7 ile % 10 arasındadır. Prognozu belirlemek için modifiye Child- Pugh sınıflaması (KAYNAK) ve MELD skorlama sistemi kullanılır.

2.6.1. Child- Pugh-Turcotte Sınıflama Sistemi

Child A: 5-6 puan, Child B: 7-9 puan, Child C: 10-15 puandır (32). (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Modifiye Child-Pugh Sınıflaması

	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Total bilirubin	<2	2-3	>3
Albümin	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Asit	Yok	Medikal tedavi ile kontrol altında	Kontrol altında değil
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
INR	< 1,7	1,7-2,2	>2,2

2.6.2. MELD (Model For End-Stage Liver Disease) Skoru

$(0,957 \times \text{Logaritma}(\text{kreatinin mg/dl}) + 0,378 \times \text{Logaritma}(\text{bilirubin mg/dl}) + 1,12 \times \text{Logaritma}(\text{INR}) + 0,643) \times 10$ MELD, son dönem karaciğer hastalığı modelidir. 12 ve daha büyük yaşlardaki hastalarda karaciğer transplantı için kullanılır (32).

2.7. Karaciğer Sirozu Komplikasyonları

Siroz sürecinde birçoğu hayatı tehdit edebilen komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bunların başlıcalarından aşağıda bahsedilecektir.

2.7.1. Portal Hipertansiyon

İki ayrı damar sistemi (vena porta, hepatik arter) karaciğeri besler. Superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venler birleşerek portal veni oluşturur. Portal ven basıncı 5-10 mmHg arasındadır, ortalama 7 mmHg'dir. Hepatik ven ise karaciğerin venöz drenajını sağlar.

Portal ven basıncının 12 mmHg üzerine çıkması veya vena porta-hepatik ven basınç gradientinin 5 mmHg üzerinde olması portal hipertansiyon olarak tanımlanır. Portal akıma karşı gelişen rezistans ve portal venöz sistemdeki kan akımı artışı portal hipertansiyonu oluşturur. Fibrozis ve rejenerasyon nodüllerinin basısı gibi sabit faktörler ve hemodinamik vazoaktif faktörlerin oluşturduğu fonksiyonel sebeplerin birleşmesi intrahepatik vasküler rezistansı başlatır. Varis kanaması ve asit oluşumundan direkt olarak portal hipertansiyon sorumludur. Portal hipertansiyon sebepleri prehepatik, intrahepatik, posthepatik alt gruplarına ayrılır. Siroz portal hipertansiyonun en sık nedenidir (33, 34, 35). Portal hipertansiyonun üç major komplikasyonu özofageal varis kanaması, asit ve hipersplenizmdir.

Sirozda portal hipertansiyon sonucu özofageal varisler gelişir. Sirotik hastalarda yaşam boyunca varis oluşma prevalansı yaşam boyunca %60-70'dir. Kompanse sirozu olan hastaların tanı anında %50 civarında varis bulunur (36). Varisler özofagus distalinde meydana gelir. Bazı vakalarda mide fundusunda da varisler gelişir. Splenik venin proksimal trombozunda fundal varisler tek başına gelişebilir. Portal hipertansiyon ayrıca gastrointestinal mukozada gastropatiye neden olabilir (37). Sirotik varisi bulunan hastalarda %30 civarında kanama gelişebilmektedir. Varis kanamaları önemli mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir. Varis kanamasının her bir epizodu %30 ölümlerle sonuçlanır. Daha sonrasında %70 tekrar kanama riski bulunur (38). Primer profilaksi, aktif kanamanın tedavisi ve sekonder profilaksi varis kanaması tedavi yöntemleridir. Varis kanaması henüz oluşmamış iken uygulanan tedaviler primer profilaksiyi içerir. Sekonder profilaksi ise kanama geçiren bir hastada yeni kanama gelişmesini önlemek için yapılan tedavilerdir (36).

2.7.2. Asit

Periton boşluğunda, diğer seröz boşluklardaki gibi miktarı az (<50 cc) ve protein içeriği yüksek (4 g/dl) sıvı bulunur. Asit ise periton boşluğunda normalden fazla miktarda sıvı bulunmasıdır. Karaciğer sirozu olan bir hastada asitin gelişmesi

dekompanzasyonu ve kötü prognozu gösterir. Asit sirozun önemli üç komplikasyonundan sıklığı en fazla olanıdır. Asit gelişmesi nedeni ile hastanede yatan hastaların yaklaşık olarak %40'ı iki yıl içerisinde ölmektedir. Bunun sebebi hastanın yaşam kalitesinin düşük olması, artmış enfeksiyon riskinin bulunması, renal yetmezliğin gelişmesidir. Asit sebebi belirlenerek tedavisine başlanır. Serum- asit albumin gradiyenti (SAAG) etyolojinin bulunmasında çok faydalıdır. Eş zamanlı serumda ve parasetez sıvısında tespit edilen albümin düzeyleri ile hesaplanır. $SAAG = (\text{serum albumini}) \text{ mg/dL} - (\text{asit albumini}) \text{ mg/dL}$ 'dir. Hesaplanan değer 1.1 g/dL ve üzerinde ise ($SAAG \geq 1.1 \text{ g/dL}$, yüksek gradiyentli asit) portal hipertansiyona bağlı asit gelişmiştir ve bununda en sık nedeni sirozdur. $SAAG < 1.1 \text{ g/dL}$ ise nonportal hipertansif asit / düşük gradiyentli asit gelişmiştir. Bunun en sık nedeni peritonitis karsinomatoza ve tüberküloz peritonittir.

Asit tedavisi; yatak istirahati, diyetle su ve tuzun kısıtlanması, spiranolakton, furosemid, albümin düşük ise albümin verilmesidir. Asit medikal tedaviye dirençli ise parasetez yapılır. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) uygulanabilir.

Maksimum dozdaki diüretik tedavi ile yanıt alınamayan veya tedavi edilse bile 4 haftadan daha kısa sürede tekrar asit gelişmesine refrakter asit denir (35, 39, 40).

Refrakter asit tanı kriterleri:

- En az bir hafta tuzsuz diyet ve maksimum dozlarda diüretik (400 mg spiranolakton+160 mg furosemid) tedavisi veriliyor olması
- Ortalama kilo kaybının 4 günde $< 0.8 \text{ kg}$ olması ve idrar sodyum atılımının az olması
- Tedaviye başladıktan sonraki 4 hafta içerisinde 2. veya 3. derece asitin yeniden oluşması
- Diüretiğe bağlı komplikasyonların gelişmesi. Diüretiğe bağlı komplikasyonlar şunlardır;

Diüretiğe bağlı ensefalopati gelişmesi. Serum kreatinin seviyesinin 2 kat yükselmesi veya 2 mg/dl 'nin üzerine çıkması. Serum sodyum düzeyinin 10 mmol/l düşmesi veya 125 mmol/l 'nin altına inmesi. Serum potasyum düzeyinin 3 mmol/l 'den az ya da 6 mmol/l 'den fazla olmasıdır.

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), asit sıvısında spontan gelişen barsak perforasyonu ya da başka bir enfeksiyon sebebi olmaksızın gelişen enfeksiyondur. Sıklıkla monomikrobiyaldir. Karaciğer hastalığının şiddetli olması, asit sıvısı protein düzeyinin az olması, gastrointestinal sistem kanamaları, idrar sondası takılı olması ve üriner sistem enfeksiyonunun bulunması spontan bakteriyel peritonit riskini artırır. Karın ağrısı, yüksek ateş, mental durum bozukluğu sık rastlanılan klinik bulgularıdır. Tanı koymak için parasetez yapılmalıdır. Parasetez sıvısı nötrofil sayısı $250/\text{mm}^3$ 'ten fazladır. Kültür sonuçları çıkana kadar ampirik antibiyotik tedavisine başlanır. Escherichia Coli, Klebsiella, pnömokoklar, streptokoklar, enterokoklar ve nadiren sıklıkla karşılaşılan enfeksiyon etkenleridir.

2.7.3. Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom (HRS) ileri evre kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda karşılaşılan, renal vazokonstriksiyon sonucu renal kan akımının azaldığı renal yetmezlik tablosudur. HRS'de portal basıncın artmasına bağlı splanknik vazodilatasyon, periferdeki efektif kan volümünün azalması ve renal perfüzyonun bozulması hemodinamik bozukluğun başlıca sebepleridir (41).

Tip 1 HRS'de kreatinin klirensi en az % 50 azalır, kreatinin klirensi 2 haftada 20 ml/dk'nın altına düşer ve kreatinin seviyesi 2 kat artar, kreatinin 2,5 mg/dl'nin üzerine çıkar. Prognozu kötüdür.

Tip 2 HRS daha yavaş seyirlidir. Aylar içerisinde meydana gelir, kreatinin seviyesi 1,5 mg/dl'nin üstünde kreatinin klirensi 40 ml/dk'dan küçüktür.

Günümüzde HRS tedavisinde en geçerli yol Terlipressin+Albümin infüzyonu verilmesidir (39).

2.7.4. Hepatik Ensefalopati

Ciddi karaciğer yetmezliği meydana gelen hastalarda görülen, nörolojik ya da metabolik hastalık olmadan, bir dizi nöropsikiyatrik değişikliklerin görüldüğü bir sendromdur. Bazı sebeplerin klinik tablonun meydana gelmesinden sorumlu tutulmasına karşın tamamen hastalığın patogenezi aydınlatılamamıştır. Amonyanın beyinde toksik etki göstermesi, beyinde gamma-aminobütirik asit seviyesinde yükselme, glutamatın azalması, endojen benzodiazepinlerde ve nörosteroidlerde artış patogeneзде suçlanmaktadır. Ayrıca gastrointestinal kanama, sepsis, hipokalemi, dehidratasyon,

azotemi gibi bazı faktörlerinde hepatik ensefalopati gelişmesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Hepatik ensefalopatide hastaların %90'ında kan amonyak seviyeleri yüksek bulunmuştur. Hiperamonyemi durumlarında hepatik ensefalopatiye benzer klinik bulguların ortaya çıkması (üre siklüsü enzim defektlerinde olduğu gibi), laktüloz ve antibiyotikler ile amonyak konsantrasyonlarında düşme sağlandığında hepatik ensefalopatide iyileşme gözlenmesi, amonyağı arttıracak maddeler aldıklarında sirozlu hastalarda hepatik ensefalopatinin kolaylaşması etyolojide amonyağın önemini gösteren gözlemlerdir(42)

2.8. Albumin Sentezi, Metabolizması, Dağılımı ve Fonksiyonu

Albumin dolaşan plazma proteinlerinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır ve serum konsantrasyonları 3.5-5.0 g / L'dir (43). Bu seviyeler, sentez, metabolizma ve dağılımını yansıtırken fonksiyonunu yansıtmaz (44). Albumin günlük 10-15 g/d hepatositlerden sentezlenir ve portal yoldan salgılanır. Sentez, hepatosit çevresindeki intrasellüler sıvının kolloid osmotik basıncına göre ayarlanır. İn –vivo sentez oranları haberci RNA durumuna göre 2.7 kata kadar yükselebilir. Sentezlenen albuminin çoğu intertisyel aralıkta olduğu için dolaşıma az bir kısmı geçer (45,46). İşaretli albuminler takip edilmiş ve transkapiller kaçışın saatte %4.5 olduğu gösterilmiştir. Transkapiller geçiş, kapiller duvar permeabilitesine, hidrostatik ve onkotik basınç gradiyentine bağlıdır. Bu transfer hızı, HSA'nın uzun zincirli yağ asidi bağlama, katyonizasyon ve glikozilasyonu ile arttırılır. Ekstravasküler albüminin dörtte üçü lenfatik sistemle intravasküler alana geri döner (47).

Albumin yarı ömrü yaklaşık 15 gündür ve böbrek ile karaciğerde yıkılır. Ancak ekstravasküler yıkımın çoğu cilt ve kasta meydana gelir. Değiştirilmiş ve denatüre edilmiş albumin endotel hücre yüzeyine bağlanır. Hücre içi veziküllere alındıktan sonra lizozomlar tarafından füzyon ve parçalanma gerçekleşir. Albuminin fizyolojik yolu kolloid onkotik basıncı 25 mmHg seviyesinde tutmaktır. Bu basıncı %80 albumin sağlar. Yine negatif yüklü bir proteindir ve vücutta tampon işlevi görür. Anyon açığının yaklaşık yarısından sorumludur ve bu nedenle albumin konsantrasyonlarının azalması metabolik alkaloz ile sonuçlanır (48).

2.8.1. Hastalıklarda Hipoalbuminemi

Hastalıklar albumin sentez, dağılım ve yıkılımını değiştirebilirler. Malnutrisyon ve malabsorbsiyonda aminoasit azalmasına bağlı albumin sentezi azalır. Bu nedenle,

albumin beslenme durumunun bir göstergesi olarak kullanılabilir (49). Yine ileri karaciğer hastalıklarında, hepatosit disfonksiyonu ve kaybı albumin sentezinde azalma ile sonuçlanır. Albumin, Child-Pugh-Turcotte sınıflamasının bir bileşenidir (50). Bu sınıflama, hastalık şiddetini belirlemede kullanılan bir skordur. Ancak son dönem karaciğer sirozunda en yeni modeller (MELD gibi) albumin içermemektedir (51). Yine hipoalbuminemi, inflamatuvar durumlarda da sık görülmektedir. Başta IL-6 ve TNF-alfa olmak üzere akut faz pro-inflamatuvar sitokinler albumin sentezini suprese etmektedir. Endotel geçirgenliğinin artması durumunda, albumin intertisyel boşluğa kayar ve vazodilatasyon gerçekleşir. Vazodilatasyon ve artan kılcal kaçak şiddetli sepsisin belirteçleridir ve çoklu organ disfonksiyonuna büyük katkıda bulunur (52).

2.8.2. Sirozda Albümin Fonksiyon Bozukluğu

Albumin konsantrasyonu karaciğer fonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılır ve sirozlu hastalarda hipoalbuminemi sık görülen bir durumdur. Son araştırmalarda, sirozlu hastalarda albuminin fonksiyonunda bozukluk olduğu görülmüştür. Bu fonksiyon bozukluğu, allosterik ve yapısal modifikasyonlara bağlı olabileceği gibi bilirubin ile doygunluğa da bağlı olabilir (53). Güncel yapılan çalışmalarda, sirozlu ve sağlıklı insan albumin kıyaslanmış ve posttranskripsiyonel yapıda bozulma tespit edilmiştir. Bu bozulma ile sirozlu hastada albuminin yedi izoformu görülmüştür. İzofom varlığı karaciğer hastalığının ciddiyeti ile ilişkilidir. Doğal albumin izoformları 1 yıldan fazla sağkalım ile ilişkilidir ve daha iyi bir sağkalım göstergesidir.

HAS, plazma fraksiyonu ile 1941'den beri kullanılmaktadır. Albumin ile HAS formülasyonları arasında ve yine farklı HAS formülasyonları arasında farklılıklar vardır. HAS, insan plazmasına kıyasla hiposmolar olmakla birlikte, daha yüksek sodyum ve klorür içermektedir. Farklı HAS ürünleri arasında oksidasyon ve metal iyonlarında da farklılıklar olabilir ve yine depolama koşulları biyokimyasal farklılıklara neden olabilir. Bu faktörler hacim genişlemesi ile ilgili olmasa da albumin fonksiyonu ile ilgili farklılıklar ortaya çıkartabilir. HAS içindeki oktanoatın kantitatif analizi, test edilen 138 HAS'ın 132'sinde belirtilen ürün etiketi değerinin %20'si seviyesinde gösterilmiştir (54). Oktanoat bir stabilizördür ancak seviyelerindeki değişiklikler embriyo toksisite ile ilişkilidir. Albuminin farklı bağlanma bölgeleri vardır. Farklı HAS

preperatlarında da stabilite ve bağlanma kapasitesi sağlanmış ve bu yönüyle karaciğer destek diyaliz sistemlerinde kullanılmıştır (55).

Rekombinant insan HAS, araştırmalarda farmakokinetik denklik göstermiştir. Ancak yalnızca farmakolojik bir ajan olarak lisanslanmıştır. Çünkü konakçının immünojenik yanıtı ile ilgili endişeler mevcuttur [56]. Rekombinant HAS'ın endüstriyel üretimi şu anda maliyet açısından etkili değildir. Bununla birlikte, antibakteriyel özellikler veya bilirubin afinitesi gibi arzu edilen özelliklere sahip olan HAS genetik izoformlarının potansiyel üretimi gelecekte rekombinant HAS'nın faydasını genişletebilir (48).

2.8.3. Kritik Hastalarda ve Sirozda HAS Kullanım Kanıtları

2.8.3.1. Kritik Hastalar

Kritik hastaların yönetiminde HAS kullanımı tartışmalı bir konudur. 1998'de 30 klinik araştırmanın Cochrane analizi sonucunda hipoalbuminemi, yanık ve hipovolemi nedeniyle HAS kullanılanlar ile kristaloid kullanılan hastalar kıyaslanmış ve HAS uygulamasında %6 ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (57). Bununla birlikte, bu sonucu onaylamak için ileri klinik çalışmalara ve meta analizlere ihtiyaç vardır. Salin ile albumin kıyaslama çalışmasında (çift kör ve randomize) %4 HAS ve normal salin kıyaslanmıştır. 7000 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, mortalite, gelişen organ yetersizliği, yoğun bakımda yatış uzunluğu, hastane yatış uzunluğu, 28. günde renal replasman tedavi ihtiyacı arasında fark gösterilememiştir (58). Başka bir çalışmada, yoğun bakım yatışının ilk yedi gününde %20 HAS verilen hipoalbuminemi hastaları araştırılmıştır. Hipoalbuminemili 100 hasta, %20 HAS alan ve almayan hastalar olarak randomize edilmiştir. Sıralı Organ Yetmezliği Karşılaştırma Skoruna göre değerlendirilmiş ve HAS alan hastalarda organ fonksiyonlarında anlamlı iyileşme gözlenirken 28 günlük mortalitede ve hastane yatış süresinde fark gösterilememiştir (59). 38 çalışmayı içeren bir sonraki meta-analizde, hipovolemi, yanık ve hipoalbuminemi hastalarında HAS ile mortalitede fark gözlenmemiştir. Başka bir meta-analizde, HAS ile kristaloid sıvısı karşılaştıran yirmi dört çalışma analize dahil edilmiştir. İki grup arasında mortalite açısından fark yoktur (60). Yukarıdaki meta-analizlerin sonuçlarına göre, kritik hastalarda HAS yönetimi sağkalım yararı gösterememiştir ve HAS maliyetinin yüksek olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

2.8.3.2. Sirozda HAS Kullanımı

Sirozlu hastalarda HAS kullanımı kritik hastalıklarda yazdığımızın aksine, sirozun komplikasyonlarından korunmak için veya tedavi için kullanımı ile ilgili sağlam kanıtlar vardır. Her ne kadar, başlangıçta HAS'nin onkotik özelliklerinin sirozda büyük fayda sağladığı düşünülse de albüminin bağlayıcı özellikleri ile ilgili gelişen bilgiler ve 'etkili albümin konsantrasyonu' fikri HAS'nin non- onkotik özelliklerine dikkati çekmiştir. Dolaşım bozukluğu sirozun tipik özelliklerindedir. Arteriyel dolaşımında splanknik vazodilatasyon nedeniyle, vasküler rezistans ve efektif intravasküler kan volümü azalırken kardiyak output ve hiperdinamik sirkülasyon artar ki bu sebeplerle dolaşım bozukluğu meydana gelir. Yine, nitrik oksit gibi oluşan vazoaaktif maddeler de bu patolojiye katkı sağlar. Bu değişiklikler renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonuna yol açar ve sempatik sinir sistemi aktive olur. Hemostatik aktivasyon gerçekleşmiş olur. Artan antidiüretik hormon ise sodyum ve su tutulumuna yol açar. Lokal vazokonstriksiyona bağlı renal perfüzyon ve buna bağlı glomerüler filtrasyon hızı azalır (61).

Sirozda HAS kullanımı, temel olarak HAS'nin onkotik özelliği nedeniyle. Amaç efektif intravasküler kan volümünü artırmak ve dolaşım bozukluğunu azaltmaktır. Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu Yönergesi'ne göre aşağıdaki endikasyonlarla sirozlu hastada HAS kullanımını önerilmektedir.

- LVP (büyük volümde parasentez)-parasentezin yol açtığı dolaşım bozukluğundan korunmak için
- HRS tedavisi
- Hipervolemik hiponatremi tedavisi
- SBP 'de renal disfonksiyondan korunmak için
- Sirozlu kritik hastalarda (62).

1.LVP- parasentezi yol açtığı dolaşım bozukluğundan korunmak için:

Siroz hastalarının %10'unda diüretik refrakter asit oluşur ki surveyi kötüdür. LVP ve TIPS, bu hastalar için ana tedavi seçenekleridir. Refrakter asit tedavisinde, TIPS, LVP'ye kıyasla hem daha etkin ve hem de altta yatan portal hipertansiyona etki ettiği için transplantsız sağkalımda daha etkindir (63). Ancak, TIPS'de hepatik ensefalopati insidansı artmaktadır. Dolayısıyla bu hastalarda, yine şiddetli karaciğer

yetmezliği olanlarda veya kalp fonksiyon bozukluğu olanlarda kontraendikedir. Bununla birlikte, damar anatomisi uygun olmayan ya da damar tıkanıklığı olan hastalarda da TIPS uygun değildir (64). Bu tür hastalarda refrakter asit tedavisinde tek tedavi seçeneği LVP'dir. LVP dolaşım bozukluğunu alevlendirebilmekle beraber başka tedavi seçeneği yoktur (65). Parasentezin neden olduğu dolaşım disfonksiyonu ve kan hacmindeki etkili azalma, sirozda zararlı etkilere yol açabilir. Bu kötü etkiler; asitin hızla yeniden birikmesi, dilüsyonel hiponatremi, hepatorenal sendrom, artan portal basınç ve kısalmış sağkalım şeklinde sıralanabilir (66). LVP yapılan hastalarda HAS kullanımı ile ilgili yapılan randomize çalışmada, HAS kullanılmayan grupta böbrek yetmezliği sıklığı yüksektir. Yine, hiponatremi insidansı ve plazma renin aktivitesi daha yüksektir. LVP sonrası dolaşım disfonksiyonununundan korunmak için çeşitli stratejiler test edilmiştir. Bunlardan bazısı, LVP ile eş zamanlı HAS, kolloid sıvı ve vazokonstriktör ajan infüzyonudur. 17 randomize çalışmayı içeren meta analizde LVP ile eş zamanlı HAS kullanımı sonrasında dolaşım bozukluğu insidansı diğer tedavi modalitelerine kıyasla daha düşük insidansa sahiptir (67). LVP sonrası hiponatremi ve mortalite insidansı da yine HAS grubunda daha düşüktür. Güncel kılavuzlarda, her 1 litre asit boşaltımı için 8 g HAS nerilmektedir.

2. HRS tedavisi:

HRS tip 1 ilerleyici böbrek yetmezliği ve artan mortalite ile karakterizedir. HRS tedavisinde, HAS ve vazokonstriksiyon (ilk önce terlipressin ve noradrenalin eğer uygun değilse midodrin ve oktreotid) n plandadır. Terlipressin en sık kullanılan vazopressin analogudur. Yapılan randomize, çift kör, plasebo-kontrol çalışmasında terlipressin ve HAS kullananların %34'nde, sadece HAS ile tedavi edilenlerin %12'sinde HRS tersine dönmüştür. Bu çalışmada, geri dönen HRS hastalarının sağkalımı 6 ay olarak ortaya çıkmıştır (68). Bu sonuçlar farklı bir araştırma grubu tarafından neredeyse aynı anda yayınlanan randomize bir çalışmada doğrulanmıştır (69). Bu çalışmada, renal fonksiyon, terlipressin ve HAS ile tedavi edilen hastaların % 44'ünde, ancak HAS ile tedavi edilenlerin sadece % 9'unda iyileşmiştir. Böbrek fonksiyonundaki iyileşme yine 3 aylık sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olmuştur. HRS tedavisinde HAS'sız terlipressinin etkinliği de değerlendirilmiştir. HRS geri dönüşü, terlipressin ve HAS alan hastaların % 77'sinde ve sadece terlipressin alanların ise % 25'inde sağlanmıştır (70). HRS'de nerilen HAS dozu, 1. günde 1 g/kg vücut ağırlığı, ardından 20-40 g/dL'dir.

3. SBP'de renal disfonksiyonu önlemek:

SBP sirozlu ve asitli hastalarda diğer sık görülen komplikasyonlardan biridir. Sistemik hemodinamideki progresif hızlı ilerleyişe sekonder böbrek yetersizliği gelişebilir (71). SBP ve özellikle böbrek yetmezliği gelişen hastalarda mortalite gelişmeyen hasta grubuna göre daha fazladır. Yapılan randomize bir çalışmada 126 SBP'li hasta taranmış ve antibiyotik ile birlikte HAS alan ve almayan gruba bakılmıştır (72). Tanı anında 1,5 g / kg vücut ağırlığı dozunda, ardından 3 günde 1 g / kg vücut ağırlığı dozunda HAS uygulandı. Böbrek yetmezliği, antibiyotikle tedavi edilen grupta %33 iken HAS grubunda %10 seviyesindeydi ve 3 aylık mortalitede %41'e karşın %22 ile HAS grubu daha başarılıydı. Bu dönüm noktası çalışmasının ardından, SBP tedavisi için antibiyotiklerin HAS ile kombinasyonu oluşturulmuş ve önerilen çalışmada kullanılan HAS dozu kullanılmıştır (62).

4.Hipervolemik hiponatremi tedavisi:

ESM volüm duruna göre sirozlu hastada hponatremi hipervolemik ya da hipovolemik olabilir (74). Hipervolemik ya da dilüsyonel hiponatremi de antidiüretik hormonun artması sonucunda renal su retansiyonu sodyuma göre yüksek şekilde gerçekleşir (75). Hiponatermi yüksek mortalite ile seyreden kötü sağkalım ile ilişkili bir belirteçtir. Tedavi seçenekleri sınırlıdır. Sıkı sıvı kısıtlaması nadiren etkilidir. Kristaloit sıvılar ise sadece hipovolemik hiponatremide endikedir. Önceki çalışmalar, HAS verilen hastalarda serum hacminin artmasına bağlı olarak serum sodyum değerlerinde yükselme olduğunu göstermiştir (76). Güçlü kanıtlar olmasa hiponatremide HAS kullanımı endikedir.

Hepatik ensafolopatide ise HAS kullanımı ile 3 aylık sağkalımda iyileşme sağlansa da ensefalopatiyi ilerletme riskinden dolayı önerilmemektedir(77).

5. Sirozlu kritik hastalar:

Yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) başvuran sirozlu hastaların mortalitesi yüksektir. Terlipressin ve TIPS iyileşme sağlasa da hala ölüm oranları yüksektir. Bu durumda HAS rolü araştırılmamıştır. HAS kullanımı ile ilgili endikasyonlar YBÜ'de ki hastalar için de geçerlidir. Ancak bu hastalardaki optimal uygun resüsitasyon sıvısı ile ilgili yeterli çalışma yoktur. HAS kullanımı kritik hastalıklarda, SAFE çalışması ve takip eden meta-analizler ve daha yüksek ekonomik maliyet ile göstermesine rağmen sağkalım yararının olmaması ile sınırlıdır. Prospektif randomize çalışmalarda, sirozlu

kritik hastalarda HAS'ların primer resüsitasyon sıvısı olarak etkinliğinin tekrar değerlendirilmesi gerektiği aşıkardır (48).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar ve Metod

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na herhangi bir nedenle yatış yapılarak izlenen ve karaciğer sirozu tanısı olan hastalar Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak ve Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alınarak çalışmamızda retrospektif olarak tarandı (Onay numarası: 2019/09). İlk olarak Gastroenteroloji Bilim Dalı servisinde yatış yapılan hastalar tarandı. Bu hastalar içerisinde albumin tedavisi alanlar ayrıştırıldı. Tedavi alanlar içerisinde de 3 gün arka arkaya 190-210 g/L protein ve bu proteinin %95'i albumin olan ilaçlardan günde 2x1 olacak şekilde alan hastalar ayrıldı ve bu hastalar içerisinde kronik karaciğer sirozu tanısı alan 30 hasta incelendi. Child-Pugh skorları hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi albumin değeri, tedavi sonrası 7. gün, 10. gün ve 30. gün albumin değerleri incelendi. Hastaların nakil durumları ve exitus durumları, hemoglobin ve hematokrit değerleri tespit edildi. Nakil sonrası herhangi bir sebeple albumin alan hastalar dışlandı. Hastalardan nakil olanlar, nakil öncesi dönemde albumin tedavisi almıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken Veriler medyan (min-maks) ve sayı(%) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov- Smirnov testi ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde Pearson Ki- Kare testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji servisinde kronik karaciğer sirozu tanısı olan hastalar tarandı ve 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 30 hastanın yaş ortalaması 63,5'dir (23-86). Bu hastaların %40'ı kadın iken %60'ı erkektir. Hastalar, nakil durumlarına göre incelendi %26,7'sine albumin tedavisi sonrasında herhangi bir zamanda nakil yapılırken %73,3'üne nakil yapılamamıştır. Nakil olmayan hastalardan 5'i ise exitus olmuştur.

Hastaların %43'ü HBV'ye bağlı karaciğer sirozu, %16'sı HCV'ye bağlı, %23'ü kriptojenik, %3'ü otoimmun hepatite bağlı, %6,7'si alkolik hepatite bağlı ve %6,7'si de primer sklerozan kolanjite bağlı kronik karaciğer sirozuydu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Diğer Değişkenlerinin Dağılımı

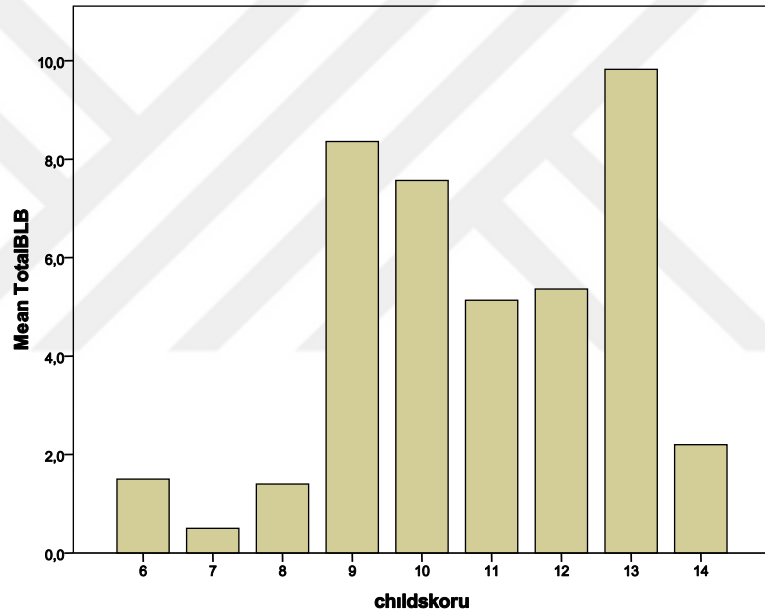
Cinsiyet	N	%
Kadın	12	40%
Erkek	18	60%
Yaş(min-med-max)	63,5 (23-86)	
Etyoloji		
HBV	13	43,3
HCV	5	16,7
Kriptojenik	7	23,3
Alkolik	2	6,7
Sklerozan Kolanjit	2	6,7
Otohepatit	1	3,3
Nakil		
Yok	22	73,3
Var	8	26,7
TOPLAM	30	100

Çalışmaya alınan 30 kronik karaciğer hastasının ortalama child skorları ise şöyleydi: hastaların %73,3'ünün skoru child 10 (C) ve üstü iken %7'sinin skor 9 (B) ve %3,3 hastanın skoru 6-8 (A) idi (Tablo 4.2). Dolayısıyla hastalarımızın çoğunluğunu ileri evre sirozlu hastalar oluşturmaktadır ve pek çoğu transplantasyon adayıdır.

Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Child Skoru Grubuna Göre Dağılımları

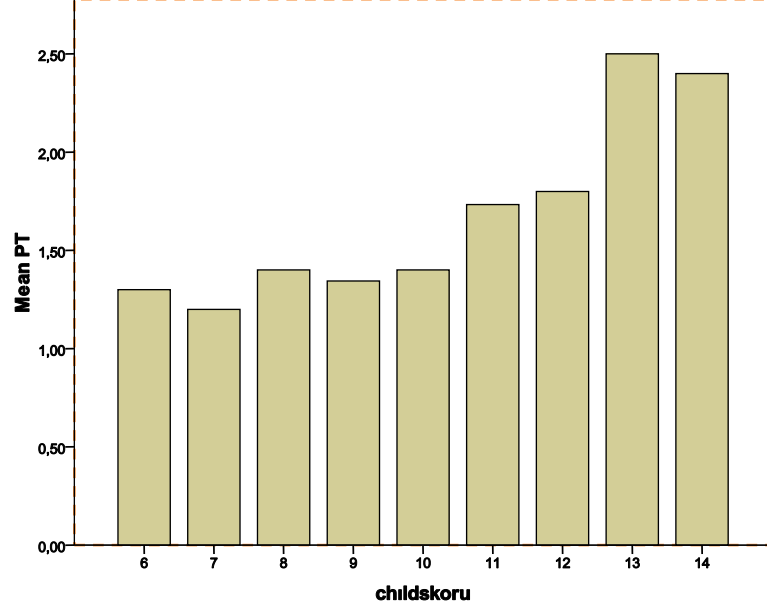
Child Skoru	N	%
A	1	3,3
B	7	23,3
C	22	73,3
TOPLAM	30	100

Hastaların bilirubin değerlerine bakıldığında ise hastaların %63.3'ünün total bilirubini 3 mg/dl ve üstünde iken, 2 mg/dl'nin altında bilirubin değeri olan yalnızca hastaların %5'i idi ve geriye kalan %6 hastanın ise bilirubin değeri 2 ila 3 mg/dl arasında idi (Şekil 4.1 ve Tablo 4.3).



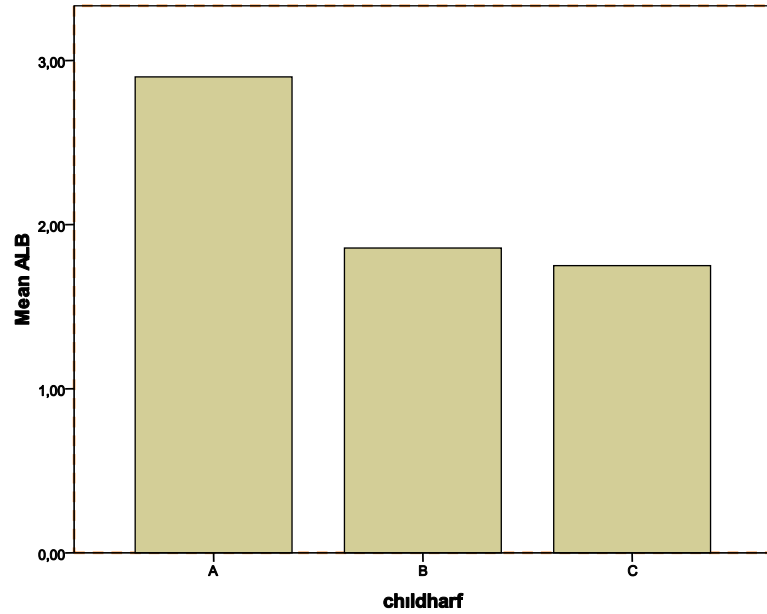
Şekil 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Child Skoru ile Ortalama Bilirubin Değerleri

Hastaların international normalized ratio (INR) değerlerine bakıldığında ise hastaların %20'sinin INR değeri 2.2 ve üzerinde iken, 1.7'nin altında değerleri olan hastalar %53.3 çoğunluğu oluşturmaktaydı ve geriye kalan %26.7 hastanın ise INR değeri 1.7 ila 2.2 arasında idi (Şekil 4.2 ve Tablo 4.3).



Şekil 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Child Skoru ile Ortalama INR Değerleri

Hastaların albumin değerlerine bakıldığında ise; hastaların %6.7'sinin serum albumin seviyesi 2.5 g/dl üstünde iken, %10'unun albumin değeri 2-2.5 g/dl arasında ve geriye kalan hastaların %83.3'ünde ise 2 g/dl nin altında idi (Şekil 4.3 ve Tablo 4.3).

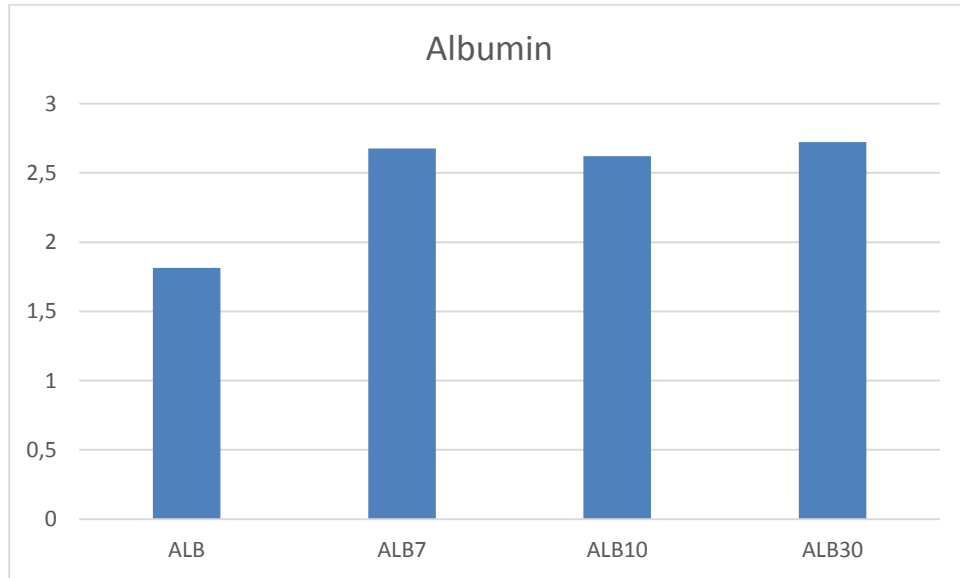


Şekil 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Child Skoru ile Ortalama Albumin Değerleri

Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Total Bilirubin, PT ve Albumin Değerlerinin Dağılımı

Total Bilirubin Değeri	N	%
< 2 mg/dl	5	16,7
2-3 mg/dl	6	20
> 3 mg/dl	19	63,3
INR	N	%
< 1.7	16	53,3
1.7-2.2 arasında	8	26,7
> 2.2	6	20
Albumin	N	%
<2 g/dl	25	83,3
2-2.5 g/dl	3	10
>2.5 g/dl	2	6,7
TOPLAM	30	100

Albumin tedavisi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında, başlangıç serum albumin değeri ortalaması $1,8 \pm 0,38$ gr/dl olarak değerlendirilirken, 3 kez günlük 200 gr albumin replasmanı ile 1 haftanın sonunda serum albumin $2,67 \pm 0,44$ gr/dl, 10. günde $2,62 \pm 0,51$ gr/dl, 30. günde $2,72 \pm 0,65$ olarak bulundu (Tablo 4.4 ve Şekil4.4).



Şekil 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Albumin Tedavisi Sonrasında 7.,10. ve 30. Günler Albumin Değerlerinin Düzeyleri

Tablo 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Albumin Tedavisi Sonrasında 7.,10. ve 30. Günler Albumin Değerlerinin Değerleri

Statistics		ALB	ALB7	ALB10	ALB30
N	Valid	30	30	29	18
	Missing	0	0	1	12
Mean		1,8133	2,6767	2,6207	2,7222
Std. Deviation		0,38213	0,44851	0,51157	0,65848
Minimum		1,20	2,00	1,80	1,60
Maximum		2,90	3,80	3,90	3,90

Çalışmaya katılan hastaların başlangıç değerleri ile 7. gün ve 7. Gün ile 10. gün ve yine 10.gün ile 30. gün değerleri karşılaştırılmıştır. 0-7. günler arasındaki albumin değerleri istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0$) iken 7-10. gün ($p>0,05$) ve 10-30. gün arasında ($p>0,05$) istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışmaya Katılan Hastaların Albumin Tedavisi Sonrasında 7.,10. ve 30. Günler Albumin Değerlerinin Değerlerinin Kıyaslanması

	ALB7 - ALB	ALB10 - ALB7	ALB30 - ALB10
Z	-4,758 ^a	-1,007 ^b	-0,804 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000	0,314	0,421

Hastalarımızın albumin tedavisi sonrası nakil durumlarına bakıldığında, kadınların %58.3'ü nakil olurken %41.7'si nakil olamamıştır ve erkek hastaların %83.3'ü nakil olurken %16.7'si nakil olamamıştır. Burada, birçok tıbbi endikasyonun yanında özellikle canlı vericili nakillerde, ataerkil olan toplumumuzda ailelerin erkek hastalar için daha çok verici buldukları düşünülebilir. Yine albumin tedavisi sonrasında nakil olan hastaların %80'i HCV iken, %69'u HBV'ye bağlı ve %71'i kritojenik karaciğer sirozu ve %10'u alkolik ve %10'u primer sklerozan kolanjit zemininde

karaciğer sirozu idi. Hastaların etyolojilerine göre nakil olma oranları ile ilgili de ileri çalışmalar yapılabilir (Tablo 4.6).

Albumin tedavisi sonrasında nakil olan hastaların yaşları incelendiğinde 50 yaşın altındaki hastaların yarısı nakil olmuştur. 50-65 yaş arası hastaların %70'i nakil olmuş, %30'u olmamıştır. 65 yaş üzeri hastalarda ise hastaların %91.7'si nakil olmuş ve %8.3'i nakil olmamıştır. Sirozlu yaşlı hastalarda albumin tedavisinin nakil öncesi yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Bazı Değişkenlere Göre Nakil Olma Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Nakil olmuş		Nakil Olmamış		p
	N	%	N	%	
Cinsiyet					
Kadın	7	58.3%	5	41.7%	0,21
Erkek	15	83.3%	3	16.7%	
Etyoloji					
HBV	9	69.2	4	30,80	0,65
HCV	4	80	1	20	
Kriptojenik	5	71.4	2	28,60	
Alkolik	2	10	0	0	
Sklerozan Kolanjit	2	10	0	0	
Otoimmün Hepatit	0	0	1	10	
Yaş Grup					
≤50	4	50	4	50	0,12
50-65	7	70	3	30	
≥65	11	91.7	1	8,3	

200 g/ml albumin solüsyonu kullanımından sonra infüze edilen albuminin %10'undan daha azı infüzyonu takiben ilk 2 saat içerisinde intravasküler kompartmanı terk eder. Bunun sonucu olarak kanın dolaşım hacmi uygulamadan 1-3 saat sonra artacaktır. İnfüzyondan sonra albuminin vücuttaki dağılımının intravasküler ve intertisyel alanlar arasında dengeye ulaşması için 48 saat gereklidir. HAS'ın yarılanma ömrü ise 16 saattir ve eliminasyonu 15-20 gün içerisinde gerçekleşir (78). Tüm bu veriler ışığında biz de 30 sirozlu hastada 3 gün arka arkaya 190-210 g/L protein ve bu proteinin %95'i abumin olan ilaçlardan günde 2x1 olacak şekilde HAS infüzyonu sonrasında, 7. gün, 10. gün ve 30. gün serum albumin değerlerini retrospektif olarak değerlendirdik.

Başlangıç serum albumin düzeyi ortalaması 1.8 gr/dl olan 30 hastanın tedavi sonrasında ki albumin seviyeleri ortalama 2.6 gr/dl düzeylerine 7. günde ulaşmış ve 30 gün bu seviyelerde seyretmiştir. Albumin tedavisi ile değişen değerlerin istatistiksel anlamı non parametrik yöntem olan Wilcoxon Signed Ranks Test ile değerlendirildi. Olguların başlangıç değeri ile 7. gün değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,00$). 7. günden daha sonraki takiplerinde albumin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşmediği gözlemlendi. 7. ve 10. gün arası ($p=0,34$), 10. gün ve 30. gün arası ($p=0,42$).

Dolayısıyla, albumin infüzyonunun sirozlu hastada özellikle bizim hasta grubumuzda (child skoru yüksek) serum albumin düzeylerine faydası olduğu tespit edilmiştir. Ancak, serum albumin seviyelerinin yükselmesinin albuminin fonksiyonu ile ilişkisi çalışılmamıştır. Halen bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. TARTIŞMA

Siroz, kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen karaciğer parankiminin kaybolduğu, bağ dokusunun arttığı, rejenarasyon nodüllerinin olduğu kronik diffuz bir karaciğer hastalığıdır (1). Albumin konsantrasyonu karaciğer fonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılır ve sirozlu hastalarda hipoalbuminemi sık görülen bir durumdur (53).

Hipoalbumineminin asit gelişiminde kritik rol oynadığı düşünölmeye başlandıktan sonra sirozlu hastada teröpatik amaçlı HAS kullanımı gündeme gelmiştir. İlk başta özellikle hipoalbumineminin asit oluşumunda öncelikli patofizyoloji olduğu düşünölse de yapılan çalışmalarla splanknik vazodilatasyonun, portal hipertansiyonun ve azalan plazma onkotik basıncının ana faktör olduğu anlaşılmıştır (40). Intravenöz albumin kullanmanın bu süreci düzölteceği düşünölse de yapılan çalışmalar ile splanknik vasköler vazodilatasyonun asit oluşumunda ana faktör olduğu hipoalbumineminin ise asit oluşumunda ana süreçte rol almadığı anlaşılmıştır (61). Diğer yandan yüksek tansiyon ile splanknik yataktaki kan akımının artışı ile sıvı peritoneal kaviteye kaçabilir. Bu da arteriyel hipovolemiye yol açar ve renal reabsorbsiyon mekanizmalarının dolayısıyla renin yolağının harekete geçmesini sağlar. Su ve tuz tutulumu ile sıvı retansiyonu ve asit oluşur. Dolayısıyla, sirozlu hastada volüm durumuna karar vermek oldukça zordur. Ekstravasköler sıvının %50 den fazlası asit ve ödem olarak kendini göstermektedir. Hastaların volumleri artmış gibi görünse de aslında intravasköler alanda sıvı depleasyonu mevcuttur. Bu nedenle HRS gelişme riski mevcuttur ve bu hastaları tedavi etmek oldukça güçtür. Bu noktada, yüzyılın sonlarından itibaren de ileri sirozlu vakalarda kardiyovasköler abnormalitelerin arttığı bilgisi araştırmacılara eksojen HAS kullanarak efektif intravasköler kapasiteyi artırmayı düşöndürmüştür (44).

Bu noktada birçok çalışma yapılmış ve sonuçları ile uluslararası kılavuzlar HAS kullanım önerileri oluşturmuştur. LVP sonrası dolaşım bozukluğu veya renal yetmezlik, SBP, HRS'de albumin kullanımı önerilmiştir. Ancak, bu durumların dışında diğer hastaların HAS ile tedavi edilebilirliği net değildir. Maliyet etkinliği de söz konusudur. Dekompense sirozlu vakalarda dolaşım bozukluğu ya da organ disfonksiyonu durumunda HAS kullanılabilir (62). Ancak kronik hastalık ve sistemik

inflamasyon ve yine oksidatif stres de akut alevlenmelere neden olabilmektedir. Dolayısıyla bu tür kronik hastalarda HAS kullanımını ile ilgili net bir konsensus bulunmamaktadır. Kolloid fonksiyonunun yanında HAS'ın antioksidan olarak çalışmak, endojen ve eksojen substansları bağlamak ve taşımak, endotel fonksiyon regülasyonu, inflamatuvar/immunolojik sisteme katkılar gibi işlevleri de mevcuttur. Yine asit oluşumuna ve akut dekompanzasyona neden olan immun supresif mediatörlerden prostoglandin E2 (PGE2)'yi bağlamak da albuminin görevidir (47,48). Dolayısıyla hipotezimiz kronik sirozlu hastada HAS kullanımının faydalı olup olmadığını araştırmak idi.

Bizim çalışmamızda, başlangıç serum albumin düzeyi ortalaması 1.8 gr/dl olan 30 hastanın tedavi sonrasında ki albumin seviyeleri ortalama 2.6 gr/dl düzeylerine 7. günde ulaşmıştır. Dolayısıyla, albumin infüzyonunun sirozlu hastada özellikle bizim hasta grubumuzda (child skoru yüksek) serum albumin düzeylerine faydası olduğu tespit edilmiştir. Bu açıdan bakınca özellikle transplant bekleyen child skoru yüksek hastalar, HAS tedavisi ile desteklenerek sirozun komplikasyonları azaltılabilir. Çünkü bu hastalar nakil sırası beklerken enfeksiyon gibi komplikasyonlardan dolayı nakilleri gecikmekte ya da exitus olmaktadır. Çalışmamızda ki 30 hastanın 5'i albumin tedavisi sonrasında herhangi bir zamanda exitus olmuşken diğer 25 hasta ise hayattadır ve 8'i nakil olmuştur. Bu tür durumlarda albumin tedavisi iyi bir destek ve geçiş tedavisi olarak kullanılabilir.

Sirozun komplikasyonlarını yönetmekte HAS kullanımını destekleyen çalışmalar bulunduğu gibi desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Albumin infüzyonunun maliyetli olması ve surveye ispatlanmış bir katkısı olmaması nedeniyle karşıt görüşler de mevcuttur. Bu görüş karşıtlıklarına rağmen albumin kullanılması en azından kanıtlanmıştır. Ancak dozu ile ilişkili bir konsensus bulunmamaktadır. Standart tedavi dozu verdiğimiz hastalarda serum albumin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde fayda görülmüştür. Ancak bireyselleştirilmiş dozlarla ilgili yeterince veri mevcut değildir. Bireyselleşmiş tedavi dozları gündeme gelmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Albumin infüzyonunun sirozlu hastada özellikle bizim hasta grubumuzda (child skoru yüksek) serum albumin düzeylerine faydası olduğu tespit edilmiştir. Bu açıdan bakınca özellikle transplant bekleyen child skoru yüksek hastalar, HAS tedavisi ile desteklenerek sirozun komplikasyonları azaltılabilir. Çünkü bu hastalar nakil sırası beklerken enfeksiyon gibi komplikasyonlardan dolayı nakilleri gecikmekte ya da exitus olmaktadır. Çalışmamızda ki 30 hastanın 5'i albumin tedavisi sonrasında herhangi bir zamanda exitus olmuşken diğer 25 hasta ise hayattadır ve 8'i nakil olmuştur. Bu tür durumlarda albumin tedavisi iyi bir destek ve geçiş tedavisi olarak kullanılabilir.

Ancak dozu ile ilişkili bir konsensus bulunmamaktadır. Standart tedavi dozu verdiğimiz hastalarda serum albumin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde fayda görülmüştür. Ancak bireyselleştirilmiş dozlarla ilgili yeterince veri mevcut değildir. Bireyselleşmiş tedavi dozları gündeme gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, Bacon BR. Cirrhosis and Its Complications, Chapter 308. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19.edition*. 2015: 1-23.
2. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011, 25: 281-290.
3. Susuzlu M. Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda, Malnütrisyon, Vücut Bileşimi, Enerji Ve Besin Öğeleri Alımının Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyetetik Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2013.
4. Peters T. Serum albumin: recent progress in the understanding of its structure and biosynthesis. *Clin Chem* 1977; 23: 5-12.
5. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014, 383: 1749-61.
6. Guadalupe GT, Joseph L. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: Recommendations from the department of veterans affairs hepatitis C resource center program and the national hepatitis C program. *Gastroenterol* 2009; 104: 1802-29.
7. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3:928.
8. Perz JF, Armstrong GL, Frington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology* 2006, 45: 529-538.
9. Askgaard G, Gronbaek M, Kjaer MS, Tjonneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology* 2015, 62: 1061-1067.
10. Sonsuz A. Karaciğer Sirozunun Etyolojisi ve Patogenezi, Hepatobiliyer Sistem Ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, 2002: 87-91.
11. Değertekin B. Tözün N. Sirozda patogenez ve patoloji. *Türkiye Klinikleri* 2013, 6: 5-12.
12. Schuppan D, Afdhal N. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008, 371: 838-851.
13. Özdemir S. Karaciğer sirozunun kliniği. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-bilier sistem ve pankreas hastalıkları, sempozyum dizisi 2002, 1: 93-6.

14. Sanchez W, Talwalkar JA. Liver cirrhosis. *American College of Gastroenterology* 2012, 301: 269-290.
15. Franciscus A, Sypmtoms & Complications of Cirrhosis, *HCSP Fact Sheet* 2012, 378-400.
16. Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis? *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:669.
17. Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of live cirrhosis. *Journal Clinical Gastroenterology* 1986, 669-72.
18. Van Thiel DH, Gavalier JS, Spero JA. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology* 1981; 1:39.
19. Dolar E. Karaciğer Sirozu. Klinik Karaciğer Hastalıkları, Bursa, Nobel Güneş Tıp Kitapevi 2002; 343-361.
20. Karagöz İ, Haktanır A. Kronik karaciğer hastalıkları. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004, 2: 33-40.
21. Bongard FS, Sue DY, Vintch JRE. Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi M.Güven, R. Coşkun (Çeviri editörleri). Current diagnosis and treatment serisi. 3.Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2005: 720.
22. Uygun A, Sirozun Laboratuar Tanısı, *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2007, 3(16): 28-33.
23. D 'Amino, Malazia G, Cirrhosis of the liver. In: Wenstein WM, Hawkey CJ, Bosch J (eds). *Gastroenterology* Chicago 2007: 2(15): 452-480.
24. Heneghan MA, James P. Clinical manifestation of liver disease. *Comperhensive Clinical Hepatology* 2006, 191-202.
25. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Doley J, Lok A, Burroughs AK (eds). *Disease of the liver disease and biliary system* 2nded, London, Blackwell scientific pub. 2002: 365-377.
26. Martini A. Extrahepatic manifestations of cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology* 1975, 4: 439.
27. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Changes of laboratory variables with time in cirrhosis; prognostic and therapeutic significance. *Hepatology* 1985, 5: 843-53.
28. Kayhan M. Kayhan B. Siroz tanısında görüntüleme yöntemleri, *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi* 2013, 6: 13-18.
29. Taouli B, Goh JS, Lu Y, Qavyum A, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Growth rate of hepatocellular carcinoma: evaluation with serial computed tomography or magnetik resonance imaging. *Journal Computer Assist Tomography* 2005, 29: 425-429.

30. Beddosa P, Carrat F. Liver biopsy: the best not the gold standart. *Journal of Hepatology* 2009, 50:1-3.
31. Al-Ghamdi A. Complications of liver biopsy. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2011, 363-370.
32. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646.
33. Sonsuz A. Nonalkolik karaciğer yağlanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. No:58.2007:91-8.
34. Korkmaz M, Ünal H. Portal hipertansiyon fizyopatolojisi ve güncel yenilikler. *Güncel Gastroenteroloji* 2013, 3(1): 163-6.
35. Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982; 82:968.
36. Göral V. Özofagus varis kanamalarında primer profilaksi. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2008, 1: 47-50.
37. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2005; 9: 887-883.
38. Grace ND. Diagnosis and treatment of intestinal bleeding secondary to portal hypertension. *American Collage of Gastroenterology* 1997, 92: 1081-91.
39. Sonsuz A. Karaciğer sirozu hasta takibi ve klinik sorunlar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri, 2007: 99-112.
40. Özdemir S. Sirotik asit. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2013, 9: 1-7.
41. Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome, *Lancet* 2003, 362: 18.
42. Katayama K, Saito M, Kawaguchi T. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: A preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition* 2014, 30: 1409-1414.
43. Peters T Jr. All about albumin. *Amsterdam: Elsevier*, 1995.
44. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M. Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013, 58: 1836–1846.
45. Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 313: 405-409.
46. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005, 41: 1211-1219.

47. Barle H, Januszkiewicz A, Hållström L, Essén P, McNurlan MA, Garlick PJ, Wernerman J. Albumin synthesis in humans increases immediately following the administration of endotoxin. *Clin Sci (Lond)* 2002, 103: 525-531.
48. Valerio C, Theocharidou E, Davenport A, Agarwal B. Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: Beyond simple volume expansion. *World J Hepatol* 2016, 8(7): 345-354.
49. Kirsch R, Frith L, Black E, Hoffenberg R. Regulation of albumin synthesis and catabolism by alteration of dietary protein. *Nature* 1968, 217: 578-579.
50. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973, 60: 646-649.
51. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001, 33: 464-470.
52. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987, 79: 1635-1641.
53. Leckie P, Davies N, Jalan R. Albumin regeneration for extracorporeal liver support using prometheus: a step in the right direction. *Gastroenterology* 2012, 142: 690-692.
54. Yu MW, Finlayson JS. Quantitative determination of the stabilizers octanoic acid and N-acetyl-DL-tryptophan in human albumin products. *J Pharm Sci* 1984, 73: 82-86.
55. Leonard PH, Charlesworth MC, Benson L, Walker DL, Fredrickson JR, Morbeck DE. Variability in protein quality used for embryo culture: embryotoxicity of the stabilizer octanoic acid. *Fertil Steril* 2013, 100: 544-549.
56. Otagiri M, Chuang VT. Pharmaceutically important pre- and posttranslational modifications on human serum albumin. *Biol Pharm Bull* 2009, 32: 527-534.
57. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008, 134: 1360-1368.
58. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004, 350: 2247-2256.
59. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimiouille S, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006, 34: 2536-2540.

60. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 2: 567.
61. Adebayo D, Morabito V, Davenport A, Jalan R. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney Int* 2015, 87: 509-515.
62. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010, 53: 397-417.
63. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a metaanalysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007, 133: 825-834.
64. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 4889.
65. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jiménez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodés J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997, 113: 579-586.
66. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, Torres M, Humbert P, Rimola A, Llach J. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988, 94: 1493-1502.
67. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a metaanalysis of randomized trials. *Hepatology* 2012, 55: 1172-1181.
68. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008, 134: 1360-1368.
69. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008, 134: 1352-1359.
70. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002, 36: 941-948.
71. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003, 38: 1210-1218.

72. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-delArbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999, 341: 403-409.
73. Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, Arroyo V, Ginès P. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012, 57: 759-765.
74. Davenport A, Argawal B, Wright G, Mantzoukis K, Dimitrova R, Davar J, Vasianopoulou P, Burroughs AK. Can non-invasive measurements aid clinical assessment of volume in patients with cirrhosis? *World J Hepatol* 2013, 5: 433-438.
75. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008, 48: 1002-1010.
76. Nguyen MK, Ornekian V, Kao L, Butch AW, Kurtz I. Defining the role of albumin infusion in cirrhosis-associated hyponatremia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014, 307: 229-232.
77. Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 2013, 59: 1184-1192.
78. China L, Muirhead N, Skene SS. ATTIRE: Albumin To prevent Infection in chronic liver failure: study protocol for a single-arm feasibility trial. *BMJ Open* 2016, 6:e010132.