

# SİROZLU HASTALARDA ÖZOFAGUS VARİSİNİ PREDİKTE EDEN NON-İNVAZİF, BASİT VE YENİ BİR BELİRTEÇ: TROMBOSİT SAYISI/DALAK BOYUTU ORANI

## A Non-Invasive Simple And New Marker Predicting Esophageal Varices In Cirrhotic Patients: Platelet Count/ Spleen Size Ratio

Buğra Tolga KONDUK<sup>1</sup>(0000-0002-9138-9984), Fikri ŞİRİN<sup>2</sup>(0000-0003-0422-4450), Murat Taner GÜLŞEN<sup>2</sup>(0000-0002-8531-9402)

### ÖZET

**Amaç:** Özofagus varisleri siroz hastalarında portal hipertansiyonun ciddi bir sonucudur. Varisleri değerlendirmede endoskopi en sık kullanılan yöntemdir. Çalışmamızda kronik hepatit B ve/veya hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda özofagus varislerinin varlığı ve derecesinin öngörülmesinde noninvasiv parametreler değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 2009-2015 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen, hepatit B ve/veya hepatit C virüsü nedeniyle karaciğer sirozu tanısı konulan 324 hasta alındı. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik (dalak boyutu, portal ven çapı, portal ven akımı) ve endoskopik bulguları retrospektif olarak dosya taraması ile elde edilerek varis ile ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 324 hastanın 178 (%54.9)'i erkek, 146 (%45.1)'si kadın olup yaş ortalaması 57.4±11.2 (27-87) idi. 164'ü kronik hepatit B, 160'ı ise kronik hepatit C'ye bağlı siroz idi. Hastaların 69 (%21.3)'unda özofagus varisi saptanmazken, 255 (%78.7) hastada özofagus varisi mevcuttu. 255 hastanın 97 (%29.9)'sinde grade 1, 129 (%39.8)'unda grade 2, 29 (%9.0)'unda ise grade 3 özofagus varisi görüldü. Özofagus varisi olan ve olmayan gruplar arasında dalak boyutu, portal ven çapı, trombosit sayısı, trombosit sayısı/dalak boyutu oranı arasında anlamlı fark bulundu (p=0001). Varis varlığını predikte eden trombosit sayısı/dalak boyutu oranı cutoff değeri ≤846 (sensitivite %90, spesifite %91) olarak saptandı. Trombosit sayısı/dalak boyutu oranı 846 ve altındaki değerler için varis varlığını göstermedeki pozitif prediktif değeri %97.4 olup negatif prediktif değeri %71.5 bulundu.

**Sonuç:** Sirozlu hastalarda özofagal varis varlığını yüksek sensitivite ve spesifitesi ile predikte edebilecek bir parametre olarak trombosit sayısı/dalak boyutu oranı yeni ve non-invasiv bir belirteç olarak kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Siroz; Portal hipertansiyon; Özofagus varisi; Non- Invasiv belirteç

### ABSTRACT

**Aim:** Esophageal varices are a serious consequence of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. Endoscopy is the most commonly used method for the evaluation of esophageal varices. The aim of this study is to evaluate non- invasive predictors of presence and size of esophageal varices in chronic hepatitis B or C positive liver cirrhosis patients.

**Material and Methods:** 324 cirrhotic patients with hepatitis B or C who applied to Gastroenterology clinic of Gaziantep University between the years of 2009-2015 were included in the study. Demographic, clinical, laboratory, radiological (spleen size, portal vein diameter, portal flow), and endoscopic (presence and size of esophageal varices) findings were obtained from the patients files as retrospectively. The relationship between presence of varices and laboratory/radiological findings were assessed.

**Results:** A total of 324 patients were included. The mean age was 57.4±11.2 years; 178 (54.9%) were men, and 146 (45.1%) women. 164 patients were chronic hepatitis B related cirrhosis and 160 were chronic hepatitis C related cirrhosis. Esophageal varices were present in 255 (78.7%) patients and in 69 patients (21.3%) had no esophageal varices. Out of 255 patients, 97 (29.9%) had grade 1, 129 (%39.8) grade 2, 29 (%9) grade 3 varices. Spleen size, portal vein diameters, platelet count and platelet count/spleen size ratio had statistically significant difference in varices group when compared with the non-varix group (p=0001). In the estimation of varices; cut off value of platelet count/spleen size ratio was found as ≤846 with sensitivity of 90 %, and specificity of 91 %, positive and negative predictive values of 97.4% and 71.5%, respectively.

**Conclusion:**The ratio of platelet count / spleen size as a parameter with high sensitivity and specificity which can predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis, can be used as a new and non-invasive marker.

**KeyWords:** Cirrhosis; Portal hypertension; Esophageal varix; Non-Invasive marker

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

<sup>2</sup>Düziçi Devlet Hastanesi, Osmaniye

Buğra T. KONDUK, Dr.Öğr.Üyesi  
Fikri ŞİRİN, Uzm. Dr.  
Murat Taner GÜLŞEN, Prof. Dr.

### İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Buğra Tolga Konduk  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Üniversite Bulvarı, 27310, Gaziantep, Türkiye  
Tel: 05052760075  
e-mail: konduktol@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 25.01. 2019  
Kabul tarihi/Accepted:28.03. 2019  
DOI: 10.16919/bozoktip.517390

Bozok Tıp Derg 2019;9(3):56-64  
Bozok Med J 2019;9(3):56-64

## GİRİŞ

Karaciğer sirozu, hepatosellüler nekroz ve inflamasyon süreci ile birlikte hücreler arası matriks materyalinin aşırı artmasıyla oluşan, yaygın fibrozis ve nodül oluşumu ile karakterize ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (1). Siroz, klinikte hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon (PHT) bulgularıyla seyreden ölümcül bir tablodur (2). Portal hipertansiyon, portal basıncın 6-10 mmHg üzerine çıkması ya da vena porta-hepatik ven basınç gradientinin 5 mmHg üzerine çıkması şeklinde tanımlanabilir. Yukarıda tanımlanan bu gradientin 10-12 mmHg üzerine çıktığı durumlarda özofagus varis kanaması gibi mortal komplikasyonlar dahil gelişebilmektedir (3).

Endoskopik ve farmakolojik tedavilerdeki gelişmelere rağmen, özofagus varis kanamasına bağlı mortalite oranları %10-20 civarında seyretmektedir (3). Güncel kılavuzlar sirozlu hastalarda tanı anında özofagus varisleri açısından tarama yapılmasını önermekte olup tavsiye edilen güncel yöntem endoskopik değerlendirmedir (4). Özofagus varislerinin değerlendirilmesinde endoskopik inceleme önerilmekle birlikte invaziv karakterde bir işlem olan endoskopi sırasında nadir de olsa minör veya majör bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Endoskopi komplikasyonları hem sedasyon için kullanılan ilaç ve tekniklere hem de endoskopi sırasında endoskopun kendisinin oluşturduğu travmatik etkilere bağlı olarak meydana gelebilir. Sedasyon amacıyla kullanılan intravenöz ilaçların etkisine bağlı flebit, sedasyona aşırı duyarlılık veya anafeksiye bağlı sistemik etkiler veya solunum durması yanında genel anesteziyle yapılan işlemlerde, üst solunum yolunda oluşan travmalar dahil lokal veya sistemik olmak üzere, birçok morbid veya mortal yan etki gözlemlenebilmektedir. Endoskopun kendisine bağlı perforasyon, kanama, aspirasyon, retrofarengeal hematoma gibi komplikasyonlar ise, nadir olmakla birlikte komplikasyonların en korkulanlarından olup önemli bir oranda mortal seyredebilmektedir (5). Üst gastrointestinal sistem endoskopisine ait yukarıda sayılan bu yan etkilere maruziyeti önlemek amacıyla, son zamanlarda klinik, radyolojik ve laboratuvar parametreler gibi non-invaziv yöntemleri kullanarak özofagus varislerinin tespit edilebilmesi için çalışmalar yapılmıştır (6-8). Sunduğumuz bu çalışmada, Gaziantep

Üniversitesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli etiolojide kronik viral hepatit B ve hepatit C olan sirotik evredeki karaciğer hastalarında özofagus varisi varlığının ve derecesinin, laboratuvar ve ultrasonografik bulgularla non-invaziv olarak tespit edilebilirliği amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2009-2015 yılları arasında takip edilen, kronik hepatit B veya kronik hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı almış olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Trombosit sayısını etkileyen ilaç alımı, malignite, ciddi kalp akciğer veya böbrek hastalığı, trombositopeni yapabilecek hematolojik hastalığı (immün trombositopenik purpura, esansiyel trombositoz gibi) olan ve splenektomi yapılmış hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra karaciğer sirozu tanısı histopatolojik inceleme ve/veya klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler kullanılarak konulan 176 erkek, 148 kadın toplamda 324 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, hematolojik ve biyokimyasal değerleri, etiolojik faktörler, portal sistem ultrasonografi bulguları ve üst gastrointestinal sistem endoskopi sonuçları dosya taraması ile elde edildi. Portal ven çapı, Radyoloji Ana Bilim Dalı'nın rutin olarak yaptığı hepatic arter ile portal venin çapraz yaptığı noktada yapılan ölçümle, dalak kranio-kaudal uzunluğu ise saptanan en büyük ölçüm dikkate alınarak milimetre cinsinden, portal ven akım hızının birimi santimetre/saniye olarak belirlendi. Asit derecesi ultrasonografik olarak var (hafif, orta ve yaygın) ve yok olarak iki kategoride değerlendirildi. Özofagusta varis mevcudiyeti ve derecesi Gastroenteroloji Bilim Dalı endoskopi ünitesinde kullanılan Olympus marka özofagogastroduodenoskop ile değerlendirildi ve özofagus varisleri Japon Portal Hipertansiyon Araştırma Derneği'nin (The Japanese Research Society for Portal Hypertension-RSPH) sınıflandırmasına göre derecelendirildi (9). Bu sınıflamaya göre hastaların özofagus varisleri endoskopik olarak renk (beyaz/mavi), kırmızı benek varlığı (yok/orta derece/şiddetli), şekil (düz/büyük ve kıvrımlı/çok büyük) ve lokasyon (alt segment/orta segment/üst segment) açısından kategorize edildi.

Tüm hastalarda asit ve hepatik ensefalopati varlığı ve derecesi, bilirubin, albumin ve uluslararası normalizasyon oranı (INR) değerleri dikkate alınarak Child-Pugh skoru ve sınıflaması belirlendi (10). Milimetre küpteki mutlak trombosit sayısı, milimetre cinsinden dalak boyutuna bölünerek trombosit sayısı/dalak boyutu oranı elde edildi.

Hastaların özofagus varisi, mevcudiyetine göre "var" veya "yok" şeklinde iki gruba ayrılıp, elde edilen veriler iki grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca varis saptanan hastalardaki veriler varis derecesine göre analiz edildi. Çalışma protokolünün amacı, materyal ve metotları, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve Etik Kurallarına uygun olarak tasarlandığına ilişkin Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 10.08.2015 tarihli ve 217 sayılı etik kurul onay belgesi alındı.

#### İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama standart sapma olarak verilirken, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student's t-testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile test edildi. Sayısal değişkenlerin tanı koyma yeterliğini test etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC eğrisi uygulandı. İki'den fazla bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

Çalışmaya karaciğer sirozu tanısı almış toplam 324 hasta alındı. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Hastaların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri (n) (%)

Yaş (Yıl) (Ort±SS)	57.4±11.2
Cinsiyet	
E	178 (%54.9)
K	146 (%45.1)
Etiyoloji	
HBV	164 (% 50.6)
HCV	160 (% 49.4)
Varis	
YOK	69 (%21.3)
GRADE 1	97 (%29.9)
GRADE 2	129 (%39.8)
GRADE 3	29 (%9.0)
Portal Hipertansif Gastropati	
YOK	70 (%21.6)
VAR	254 (%78.4)
Asit	
YOK	221 (%68.2)
VAR	103 (%31.8)
Hepatik Ensefalopati	
YOK	201 (%62)
VAR	123 (%48)
Child Skoru	7.2±2.5
Child Sınıfı	
A	170 (%52.5)
B	94 (%29)
C	60 (%18.5)
Dalak Boyutu (mm)	153.9±27.6
Portal Ven Çapı (mm)	12±2
Portal Ven Akım Hızı (cm/sn)	16.1±3.8
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	5180±2005
Nötrofil (mm <sup>3</sup> )	3189±1544
Lenfosit (mm <sup>3</sup> )	1320±807
Hemoglobin (gr/dl)	12.5±2
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	98120±43840
PT (sn)	16±3.6
INR	1.29±0.26
AST (U/L)	58.2±34.7
ALT (U/L)	41.5±30.3
Total Bilirubin (mg/dl)	1.83±1.91
Albumin (gr/dl)	3.42±0.64

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, PT: protrombin zamanı, INR:International Normalized Ratio, AST: aspartat amino transferaz , ALT: alanin aminotransferaz

201 hastada (%61) hepatik ensefalopati yoktu, 95 hastada (%29.3) evre 1-2, 28 hastada (%8.6) evre 3-4 hepatik ensefalopati saptandı. Erkek ve kadın hastalarda özofagus varis oranı açısından anlamlı düzeyde istatistik farklılık tespit edilmedi ( $p=0.107$ ). HBV ve HCV'li hastalar arasında da özofagus varis varlığı açısından anlamlı düzeyde istatistik farklılık gözlenmedi ( $p=0.573$ ). Varisi olan hastalarda yaş ortalaması  $56.7 \pm 11.3$  yıl, varis olmayan hastalarda ise  $59.9 \pm 10.4$  yıl olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.036$ ). Varisi olan hastaların %36.9'unda asit saptanırken, varis olmayan hastaların %13'ünde asit saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Özofagus varisi, hafif düzeyde asiti olan 8 hastada ve belirgin düzeyde asiti olan 1 hastada saptanmadı. Özofagus varis görülme oranı Child A'da %68.8, Child B'de % 87.2, Child C'de %93.3 olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Özofagus varisi olanlar ve olmayanlarda yaş, cinsiyet, etiyoloji, klinik bulgular ve Child evresinin karşılaştırılması

Demografik ve klinik özellikler n (%)	Özofagus varisi yok (n=69)	Özofagus varisi var (n=255)	P
Yaş (Yıl) (Ort±SD)	59.9±10.4	56.7±11.3	0.036
Cinsiyet			
E	32 (%46.4)	146 (%57.3)	0.107
K	37 (%53.6)	109 (%42.7)	
Etiyoloji			
HBV	37 (%53.6)	127 (%49.8)	0.573
HCV	32 (%46.4)	128 (%50.2)	
Asit			
YOK	60 (%87)	161 (%63.1)	0.001
VAR	9 (%13)	94 (%36.9)	
Ensefalopati			
YOK	63 (%91.3)	138 (%54.1)	0.001
VAR	6 (%8.7)	117 (%45.9)	
Child Skoru (Ort±SD)	5.8±1.5	7.5±2.6	
Child Sınıfı			
A	53 (%76.8)	117 (%45.9)	0.001
B	12 (%17.4)	82 (%32.1)	
C	4 (%5.8)	56 (%22)	
Portal Hipertansif Gastropati			
YOK	42 (%60.8)	28 (%11)	0.001
VAR	27 (%39.2)	227 (%89)	

E: erkek, K:kadın, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, Ort±SD: ortalama ± standart sapma,

Özofagus varisi olan ve olmayan hastalar arasında tam kan sayımı ve bakılan biyokimyasal parametreler arasında lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, MCV, AST, GGT, total bilirubin, albumin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken ( $p<0.05$ ); hemoglobin, MPV, ALT, ALP, total protein düzeyleri arasında ise fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Özofagus varisi olanlar ve olmayanlarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri (Ort±SD)	Özofagus varisi yok (n=69)	Özofagus varisi var (n=255)	P
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	5926±2006	4978±1960	0.001
Nötrofil (mm <sup>3</sup> )	3600±1620	3078±1507	0.001
Lenfosit (mm <sup>3</sup> )	1586±585	1248±803	0.001
Hemoglobin (gr/dl)	12.9±1.9	12.4±2.1	0.074
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	149956±43421	84094±31810	0.001
MCV (fl)	87.6±9.8	91.4±9.1	0.003
MPV (fl)	9.8±1.5	9.9±1.3	0.791
AST (U/L)	50±35	60±34	0.007
ALT (U/L)	36±22	43±32	0.124
Total Protein (gr/dl)	7.4±0.7	7.2±0.8	0.175
Albumin (gr/dl)	3.7±0.6	3.3±0.6	0.001
Total Bilirubin (gr/dl)	1.2±0.8	2.1±1.8	0.001
ALP (U/L)	119±52	128±56	0.220
GGT (U/L)	58±41	75±60	0.015
PT (sn)	14.6±2.5	16.3±3.8	0.001
INR	1.1±0.1	1.3±1.1	0.001

MCV: mean corpuscular volume, MPV: mean platelet volume, PT: protrombin zamanı, INR: International Normalized Ratio, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transpeptidaz

Özofagus varisi olan hasta grubunda; ortalama dalak boyutu, portal ven çapı, portal ven akım hızı, trombosit sayısı/dalak boyutu oranı varis olmayan gruba göre anlamlı derecede farklıydı ( $p=0.001$ ) (Tablo 4). Özofagus varis derecesine göre hasta grupları arasındaki ortalama dalak boyutu; grade 1 varisi olan hasta grubu ile grade 2 varisi olan hasta grubu hariç diğer tüm gruplar arasında farkı saptandı ( $p=0.0001$ ).

**Tablo 4:** Özofagus varisi olanlar ve olmayanlarda ultrasonografi bulguları ve trombosit sayısı/dalak boyutu oranının karşılaştırılması

Ultrasonografi bulguları (Ort±SD)	Özofagus varisi yok (n=69)	Özofagus varisi var (n=255)	p
Dalak Boyutu (mm)	132.2±12.2	159.8±26.9	0.001
Portal Ven Çapı (mm)	10.3±1.6	12.5±1.8	0.001
Portal Ven Akım Hızı (cm/sn)	17.7±3.6	15.6±3.7	0.001
Trombosit Sayısı/Dalak Boyutu oranı	1138±384	549±254	0.001

Ort±SD: ortalama ± standart sapma

Dalak boyutu grade 1 varisi olan hiçbir hastada 110 mm'nin, grade 2 varisi olan hiçbir hastada 120mm'nin, grade 3 varisi olan hiçbir hastada 130 mm'nin altında değildi. Özofagus varis derecesine göre hasta grupları arasındaki ortalama trombosit sayısı; grade 2 varisi olan hasta grubu ile grade 3 varisi olan hasta grubu hariç diğer tüm gruplar arasında farklı bulundu ( $p=0.0001$ ). Özofagus varis derecesine göre hasta grupları arasındaki ortalama trombosit sayısı/dalak boyutu

oranı; grade 2 varisi olan hasta grubu ile grade 3 varisi olan hasta grubu hariç diğer tüm gruplar arasında farklı bulundu ( $p=0.0001$ ) (Tablo 5).

Özofagus varis varlığında anlamlı olan veriler içerisinde varis varlığını göstermede özellikle trombosit sayısı, dalak boyutu ve trombosit sayısı/dalak boyutu oranının sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu bulundu (Tablo 6). Trombosit sayısı/dalak boyutu oranının 846 ve altındaki değerler için varis varlığını göstermedeki pozitif prediktif değeri %97.4 saptanırken negatif prediktif değeri %71.5 olarak hesaplandı.

Özofagus varis derecesi ile; dalak boyutu, portal ven çapı, portal ven akım hızı, Child skoru, trombosit sayısı, trombosit sayısı/dalak boyutu arasında Spearman korelasyon analizi yapıldı. Varis derecesi ile dalak boyutu ( $r=0.490$ ;  $p<0.001$ ); portal ven çapı ( $r=0.460$ ;  $p<0.001$ ); Child skoru ( $r=0.387$ ;  $p<0.001$ ) arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu. Varis derecesi ile portal ven akım hızı ( $r=-0.292$ ;  $p<0.001$ ); trombosit sayısı ( $r=-0.597$ ;  $p<0.001$ ); trombosit sayısı/dalak boyutu oranı ( $r=-0.625$ ;  $p<0.001$ ) arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı.

**Tablo 5:** Varis Derecesine Göre Dalak Boyutu, Trombosit Sayısı, Trombosit Sayısı/Dalak Boyutu Oranı

Dalak boyutu ve Trombosit sayısı (Ort±SD)(min-max)	VARİS DERECEİ				P
	YOK	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	
Dalak Boyutu (mm)	132.2±17.2 (100-200)	153.1±25.6 (110-260)	161.0±25.5 (120-280)	176.8±29.7 (130-250)	0.0001
Trombosit Sayısı (103/mm <sup>3</sup> )	149±43 (23-278)	98±34 (340-152)	75±27 (230-173)	73±26 (23-125)	0.0001
Trombosit Sayısı/Dalak Boyutu Oranı	1138±384 (115-2306)	670±284 (200-2100)	483±202 (100-1330)	438±201 (104-822)	0.0001

Ort±SD: ortalama ± standart sapma

**Tablo 6.** Özofagus varisi varlığını göstermede non invaziv parametreler için ROC analizi

Non invaziv parametreler	Cut off value	AUC*	%95 CI**	Sensitivite %	Spesifite %	P
Dalak Boyutu (mm)	>145	0.825	0.780-0.865	64	85	0.0001
Trombosit Sayısı(103/mm <sup>3</sup> )	≤125	0.907	0.870-0.937	91	84	0.0001
Trombosit/Dalak Boyutu Oranı	≤846	0.919	0.883-0.946	90	91	0.0001
Portal Ven Çapı (mm)	>11	0.808	0.761-0.849	73	76	0.0001
Portal Ven Akım Hızı (cm/sn)	≤15	0.687	0.633-0.737	56	75	0.0001
Child Skoru	>5	0.701	0.648-0.750	69	62	0.0001

\*Eğri altında kalan alan, \*\*Güven aralığı

## TARTIŞMA

Karaciğer sirozunda, portal hipertansiyona bağlı olarak asit, splenomegali, portal sisteme ait kollateral vasküler oluşumlar ve portal hipertansif gastropati gelişebilir (11). Özofagus varisi, portal hipertansiyonun bulgularından bir tanesidir. Karaciğer sirozlu hastalarda yıllık özofagus varisi insidansı yaklaşık olarak %5-8, prevalansı %60-80 ve varis kanaması mortalitesi %17-57 arasındadır (12-14). Dolayısıyla özofagus varis kanaması siroz hastalığının en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir (15).

Özofagus varislerinin tanısında üst gastrointestinal sisteme ait endoskopik inceleme en sık kullanılan yöntemdir. Siroz hastalarında özofagus varislerinin %25-35'inde kanama gelişir ve diğer gastrointestinal sistem kanama sebeplerine göre daha mortal bir seyir gösterir (16,17). Her bir aktif varis kanaması, 6 haftalık dönemde %20'nin üzerinde ölüm ile sonuçlanırken ilk kanama döneminden itibaren 1 yıl içinde %70 tekrar kanama riski vardır (3). Tüm siroz hastalarına ilk tanı aldıklarında üst gastrointestinal endoskopik inceleme önerilmekte ve varis saptanan hastalarda kanama gelişmeden önce profilaktik olarak non-selektif betabloker kullanımı ve/veya endoskopik bant ligasyonu uygulanmaktadır (18-20). Bununla birlikte Child A sirozda gastroözofageal varis varlığı %45 civarındayken, Child C'de %85-90 civarındadır (21). Bu nedenlerle siroz tanısı anında yapılması önerilen endoskopilerin bir kısmında varis

saptanmayacağından endoskopi ünitelerinin iş gücü ve hasta bakım maliyetlerinde artış görülebilmektedir. Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı özofagus varisi varlığı ve derecesi açısından endoskopiye alternatif tanı yöntemleri araştırılmış ve sadece kanama için yüksek risk grubundaki hastalar endoskopiye referans edilmeye çalışılmıştır (22,23). Çeşitli çalışmalarda klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları gibi non-invaziv testler kullanılarak özofagus varislerinin varlığı ve derecesinin prediktif değerleri araştırılmıştır (6,7,8,24,25,26).

## Çalışmamızda etyolojide HBV veya HCV'nin ol

duğu 324 siroz hastasında özofagus varislerinin klinik, laboratuvar, ultrasonografik bulgularla tespit edilebilirliği araştırıldı. Varis olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. HBV veya HCV etiyolojisine sahip sirozlu hastalardaki varis varlığı birbirinden farklı değildi. Farklı etiyolojideki kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olan siroz bir kez oluştuktan sonra klinik veya patolojik tablolar neredeyse birbirinin aynısı olarak karşımıza gelmektedir. Bu nedenle çalışmamıza sadece HBV ve/veya HCV'ye bağlı sirozlu hastalar dahil edilmiş olmakla beraber diğer etiyolojilere sahip siroz hastalarında da varis varlığı açısından diğer etiyolojik nedenlere bağlı sirozlulardan farklılık göstermeyeceği öngörülebilmektedir. Konu ile ilgili literatürde, portal hipertansiyonun non-invaziv tanısının araştırılması için Cales ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, portal hipertansiyon ve

özofagus varislerinin indirekt göstergeleri olan asit, portal ven çapı, dalak uzunluğu, ortalama ve maksimum portal ven akımı ölçümlerinin faydalı olabileceğini öne sürülmüş ve bu parametrelerden dalak çapına ait ölçümlerin özofagus varisleri için bağımsız bir prediktif marker olduğunu yayınlanmıştır(28). Yaptığımız çalışmada dalak boyutu ile özofagus varis varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş olup özofagus varis derecesi ile dalak boyutu arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon dikkati çekmiştir. Varis varlığını predikte etmede, dalak boyutu cut-off değeri >145 mm olarak belirlenmiş olup bu cut-off değerinin sensitivitesi %64, spesifitesi ise %85 olarak bulunmuştur. Dalak boyutu, grade 1 varisi olan hiçbir hastada 110 mm'nin, grade 2 varisi olan hiçbir hastada 120mm'nin, grade 3 varisi olan hiçbir hastada 130 mm'nin altında kalmamıştır. Sarwar ve arkadaşları, siroz tanısı almış hastalarda özofagus varislerinin ultrasonografik, biyokimyasal ve hematolojik prediktörlerini tanımlamak amacı ile yaptıkları bir çalışmada serum albumin düzeyinin 2,95 gr/dl'den, trombosit sayısının 88.000/mm<sup>3</sup>' ten düşük olması ve portal ven çapının 11 mm üzerinde olmasının, bu hastalarda yüksek dereceli varis mevcudiyeti ihtimali açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (29). Prihatini ve arkadaşları, noninvaziv parametreleri kullanarak özofagus varislerinin araştırılması amacı ile varis kanama öyküsü olmayan 47 sirotik hastada yapmış oldukları bir çalışmada, hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve hastaların %76,6'sında özofagus varisi varlığını ortaya koymuşlardır (30). Hematolojik ve ultrasonografik parametreler değerlendirildiğinde, trombosit sayısı 82000/mm<sup>3</sup> (%90,9 sensitivite; %41,7 spesifite), portal ven çapı 11.5 mm (%75 sensitivite; %54,5 spesifite) ve anteroposterior dalak çapı 10.3 cm (%83,3 sensitivite; %63,6 spesifite) değerlerinin karaciğer sirozunda özofagus varisleri için prediktif faktörler olduğunu ve bu verilerin sonucunda trombosit sayısı, portal ven çapı ve dalak uzunluğunun özofagus varislerinin saptanmasında noninvaziv parametreler olarak kullanılabilmesi sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda siroz hastalarında özofagus varis varlığını predikte eden trombosit sayısı cut-off değeri ≤125000/mm<sup>3</sup> olarak belirlenmiş olup bu değerinin sensitivitesi %91, spesifitesi ise %84 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda varis derecesi ve trombosit sayısı arasında

korelasyon analizi yapıldığında, özofagus varis derecesi ile trombosit sayısı arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon varlığı olduğu dikkati çekti. Vasküler akım hızları açısından yapılan analizde ise, varisi olan ve olmayan hastalar arasında, portal ven çapı ve portal ven akım hızı açısından anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi. Varis varlığını göstermek açısından portal ven çapı cut-off değerinin >11 mm olduğu durumlarda %73 sensitivite ve %76 spesifite ile, portal ven akım hızı cut-off değeri ≤15 cm/sn olduğu durumlarda ise, %56 sensitivite ve %75 spesifite ile varis varlığının tespit edilebileceği ortaya kondu.

Mangone ve arkadaşları, 87 kompanse sirozlu hastada yaptıkları çalışmada trombosit/dalak oranı <936 değerinin varis varlığını göstermede %64.5 sensitivite, %64.3 spesifiteye sahip olduğunu, pozitif prediktif değerinin %50 ve negatif prediktif değerinin ise %76.6 olduğunu bildirmiştir(25). Başka bir çalışmada, siroz tanılı 125 hastada trombosit sayısı/dalak boyutu oranının 1010'dan küçük olması %72 sensitivite ve spesifite ile özofagus varislerinin varlığını gösterdiği bildirilmiştir (31).

Sunduğumuz çalışmamızda, varisi olan ve olmayan hastalar arasında ortalama trombosit sayısı/dalak boyutu oranı, anlamlı olarak farklılık göstermekteydi. Trombosit sayısı/dalak boyutu oranının özofagus varisini predikte etmedeki cut-off değeri, ≤846 olarak hesaplanmış olup, belirlediğimiz bu parametrenin yukarıda verilen değerde özofagus varis varlığını göstermedeki sensitivitesi %90, spesifitesi ise %91 olarak bulundu. Ayrıca trombosit sayısı/dalak boyutu oranının 846 ve altındaki değerler için varis varlığını göstermedeki pozitif prediktif değerinin %97,4 negatif prediktif değerinin ise %71,5 olduğu saptanarak bu parametre ile özofagus varis derecesi arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur.

## SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada, siroz hastalarında özofagus varislerinin varlığını endoskopi gibi invaziv bir yöntem kullanmadan yüksek sensitivite ve spesifite ile predikte ettiren yeni bir belirteç olarak trombosit sayısı/dalak boyutu oranının kullanılabilmesini, belirlediğimiz cut-

off değeri ile birlikte kullanıldığında özofagus varis varlığının araştırılmasında endoskopik değerlendirme ihtiyacının, maliyetin ve bunlarla ilişkili zaman kaybının azalıp hasta konforunun artacağını düşünmekteyiz.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı hazırlayan yazarlar arasında çıkar çalışması yoktur ve çalışmanın yapılması sırasında herhangi bir kişi veya kurumdan finansal destek veya bağış alınmamıştır

## KAYNAKLAR

1. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. *Am J Pathol.* 1977;87(1):228-264.
2. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: *Disease of the liver disease and biliary system.* 2th ed, London, Blackwell scientific pub. 2002;371.
3. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80:800-809.
4. De Franchis R, on behalf of the Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53:762-768.
5. Wyllie R, Kay M. Esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy and related techniques. In: *Pediatric gastrointestinal disease.* Wyllie R, Hyams JS (eds). Philadelphia, Saunderscompany. 1993;966-998.
6. Giannini E, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, et al. Platelet count/ spleen diameter ratio for the non invasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2511-2519.
7. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol.* 2006;45:230-235.
8. Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL, Fletcher JG, Talwalkar JA, Stadheim L, et al. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology.* 2008;47:1587-1594.
9. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, Kobayashi M. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1981 Nov;27(4):213-8.
10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646-649
11. Schuppan D, Afdhal NH, Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371:838-851.
12. Giannini E, Botta F, Borro P, Rizzo D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut.* 2003;52:1200-1205.
13. Garceau AJ, Chalmers TC. The Boston Inter-Hospital Liver Group. The natural history of cirrhosis: I. Survival with oesophageal varices. *N Eng J Med.* 1963;268:469-473.
14. Graham D, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1981;80:800-809.
15. Memik F, Dolar E. Karaciğer sirozu. *Klinik gastroenteroloji Nobel & Guneş Tıp Kitabeveleri* 2005; 626-33.
16. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cincigrani M, et al. Which patients should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection? *Hepatology.* 2001;33:333-338.
17. Mifune H, Akaki S, Ida K, Sei T, Kanazawa S, Okada H. Evaluation of esophageal varices by multidetector-row CT: correlation with endoscopic 'red color sign'. *Acta Med Okayama.* 2007;61(5):247-254.
18. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology.* 2004;40(3):652-659.
19. Patriquin H, Lafortune M, Burns P, Dauzat M. Duplex doppler examination in portal hypertension: technique and anatomy. *AJR* 1987;149:71-77.
20. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Cale's P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, et al. Diagnosis of portal hypertension: How and when. In: De Franchis R, ed. *Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies.* Oxford: Blackwell-Science, 2001:36-63.
21. Berzigotto A, Gilibert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1159-1167.
22. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. The Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46:922-938.
23. D'Amico G, de Franchis R and a cooperative study group: Upper digestive bleeding in cirrhosis: post-therapeutic outcomes and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003;38:599-612.
24. Tarzamni MK, Somi MH, Farhang S, Jalilvand M. Portal hemodynamics as predictors of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2008;14(12):1898-1902.
25. Mangone M, Moretti A, Alivernini F, Papi C, Orefice R, Dezi A, et al. Platelet count/ spleen diameter ratio for non-invasive diagnosis of oesophageal varices: is it useful in compensated cirrhosis? *Dig Liver Dis.* 2012;44(6):504-507.
26. Shastri M, Kulkarni S, Patell R, Jasdwanala S. Portal vein Doppler: a tool for non-invasive prediction of esophageal varices in cirrhosis. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(7):12-25.
27. Sheth S, Flamm SL, Gordon FD. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:44-48.
28. Dib N, Konate A, Oberti F, Cales P. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis. Application to the primary prevention of varices. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:975-987.
29. Sarwar S, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafiqat F, Malik K, et al. Non-endoscopic prediction of presence of esophageal varices in cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005;15:528-531.



- 30.** Prihatini J, Lesmana LA, Manan C, Gani RA. Detection of esophageal varices in liver cirrhosis using non-invasive parameters. *Acta Med Indones.* 2005;37:126-131.
- 31.** Mangone M, Moretti A, Alivernini F, Papi C, Orefice R, Dezi A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive diagnosis of oesophageal varices: is it useful in compensated cirrhosis? *Dig Liver Dis.* 2012;44(6):504-507.