

T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

SİROZLU HASTALARIN SAFRA KESESİ  
EJEKSİYON FRAKSİYONLARININ VE SAFRA  
DİNAMİKLERİNİN HEPATOBİLİYER SİNTİGRAFI  
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şinasi ÖZKILIÇ**

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Y. Zeki ÇELEN**

GAZIANTEP -2002

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**SİROZLU HASTALARIN SAFRA KESESİ  
EJEKSİYON FRAKSİYONLARININ VE SAFRA  
DİNAMİKLERİNİN HEPATOBİLİYER SİNTİGRAFI  
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şinasi ÖZKILIÇ**

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Y. Zeki ÇELEN**

GAZİANTEP -2002

## TEŐEKKÜR

Eğitimimde ve uzmanlık tez çalıőmamda büyük emeği geçen, yardım ve desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım sayın Doç.Dr.Y.Zeki ÇELEN ile Doç.Dr. Mustafa YILMAZ'a ve Uz.Dr. Sabri ZINCİRKESER başta olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. şinasi ÖZKILIÇ

## İÇİNDEKİLER

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 1.KISALTMALAR .....       | III   |
| 2.TABLO LİSTESİ.....      | IV-V  |
| 3.ŞEKİL LİSTESİ.....      | VI    |
| 4.GİRİŞ VE AMAÇ.....      | 1-2   |
| 5.GENEL BİLGİLER.....     | 3-14  |
| 6.MATERYAL VE METOD ..... | 15-20 |
| 7.BULGULAR.....           | 21-30 |
| 8.TARTIŞMA.....           | 31-40 |
| 9.SONUÇ VE ÖNERİLER.....  | 41    |
| 10.ÖZET.....              | 42    |
| 11.İNGİLİZCE ÖZET.....    | 43    |
| 12.KAYNAKLAR.....         | 44-52 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

- SKEF Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu
- SKDK Safra kesesi duvar kalınlığı
- SKDZ Safra kesesinin dolma zamanı
- SKVZ Safra kesesinin vizüalizasyon zamanı
- SDUZ Safranın duodenüma ulaşma zamanı
- SAD Serum albümin düzeyi
- PVÇ Portal ven çapı
- SSG Standart sıvı gıda
- Tmax Karaciğerin radyofarmasötiği maksimum ekstrakte etme zamanı
- T1/2 Karaciğerin maksimum ekstrakte ettiği radyoframasötiğin yarısının ekskresyonu için geçen zaman

## TABLO LİSTESİ

|  | Sayfa no |
|--|----------|
| Tablo1: Hasta çekim protokolüne ait bilgiler   | 18       |
| Tablo 2 : Siroz hastalarına ait genel özellikler   | 22       |
| Tablo 3 : Kontrol grubuna ait genel özellikler   | 23       |
| Tablo4 : Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş yönünden karşılaştırılması   | 24       |
| Tablo 5 : Hasta grubu ile kontrol grubunun cinsiyet yönünden karşılaştırılması.  | 24       |
| Tablo 6 : Hasta grubu ile kontrol grubunun safra dinamiklerine ait parametrelerin karşılaştırılması                              | 24       |
| Tablo 7 : Karaciğer sirozlu olguların cinsiyet yönünden safra dinamiğine ait parametrelerinin karşılaştırılması                  | 25       |
| Tablo 8 : Asiti olan ve asiti olmayan siroz olgularının safra dinamiğine ait parametrelerinin karşılaştırılması                  | 26       |
| Tablo 9 : Safra kesesi taşı olan ve safra taşı olmayan siroz olgularının safra dinamiğine ait parametrelerinin karşılaştırılması | 27       |
| Tablo 10 : Sirozlu olguların safra kesesi ejeksiyon fraksiyon değerleri ile diğer parametrelerin korelasyonu.                    | 27       |

|  |    |
|--|----|
| Tablo 11 : Sirozlu olguların serum albümin değerleri<br>ile diğer parametrelerin korelasyonu.                  | 28 |
| Tablo 12 : Sirozlu olgulara ait safra kesesi duvar kalınlığı<br>değerleri ile diğer parametrelerin korelasyonu | 28 |
| Tablo 13 : Siroz olgularına ait tüm parametrelerin<br>birbiriyle korelasyonu                                   | 30 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|  | Sayfa no |
|--|----------|
| Şekil.1 Şematik olarak karaciğer, safra kesesi ve safra yolları anatomisi  | 5        |
| Şekil.2 Başlıca IDA analogları   | 13       |
| Şekil.3 IDA analoglarının hepatobiliyer sistem içindeki fizyolojisi  | 14       |
| Şekil.4 Kontrol grubundan sağlıklı bir bireyde Tmax, T1/2 ve SKEF değerlerinin hesaplandığı hepatobiliyer sintigrafi çalışması | 19       |
| Şekil.5 Karaciğer sirozlu bir olguda Tmax, T1/2 ve SKEF değerlerinin hesaplandığı hepatobiliyer sintigrafi çalışması           | 20       |



## GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz hepatoselüler nekroz, fibrozis ve nodüler degenerasyonla seyreden kronik diffüz bir karaciğer hastalığıdır. Sirozlu hastaların hepatosit fonksiyonlarının ve safra dinamiklerinin bozulduğu bilinen bir gerçek olmakla birlikte safra kesesinin motor fonksiyonları konusunda çelişkili görüşler mevcuttur. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda ağırlıklı görüş safra kesesi fonksiyonlarında azalma olduğudur.

Karaciğer parankimi ve safra kesesi hastalıklarının ortaya konmasında değişik görüntüleme metodları mevcuttur. Bunlar arasında ultrasonografi (USG) başta olmak üzere, oral-intravenöz kolesistografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme(MRG), perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK), endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatikografi (ERCP) sayılabilir. Bunlar daha çok anatomik yapı hakkında bilgi verirler. Yüksek biliübin düzeyinde tetkikin yapılamaması, invaziv olması, maliyet, maruz kalınan radyasyon dozu ve allerji başta olmak üzere gelişebilecek komplikasyonlar gibi dezavantajlar seçilen yöntemin kullanımını sınırlandırabilir. Safra kesesi görüntülenmesi ve fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan diğer bir yöntem hepatobiliyer sintigrafi yöntemidir. Hepatobiliyer sintigrafi metodu safra kesesi motor fonksiyonlarını değerlendirmede daha hassas, daha doğru inceleme imkanı verir. Bu yöntemin uygulanması kolaydır, hastaların maruz kaldığı radyasyon dozu düşüktür, allerjik reaksiyonların görülme riski minimaldir ve yüksek bilirübin düzeylerinde bile tetkik güvenle yapılabilmektedir. Safra kesesi fonksiyonları vizüel ve sayısal parametrelerle değerlendirilebildiği gibi veriler grafiklerle de desteklenebilmektedir. Tüm bu nedenlerle hepatobiliyer sintigrafi safra kesesi motor fonksiyonlarını değerlendirmede daha hassas ve daha doğru inceleme imkanı veren seçkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Biz bu çalışmamızda sirozlu olguların safra kesesi motor fonksiyonlarını hepatobiliyer sintigrafi yöntemiyle incelemeyi, bunun yanı sıra safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu değişikliklerinin, safra kesesi duvar kalınlığındaki artışın, hipoalbumineminin, asitin, portal ven çapındaki artışın ve safra taşlarının safra dinamiği üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Siroz, hepatosellüler nekroz, vasküler yatağı bozan fibrozis ve nodüler dejenerasyonla sonuçlanan kronik diffüz karaciğer hastalıklarının tümünü kapsayan genel bir terimdir. İlk kez 1826 yılında Laennec tarafından tanımlanmıştır. Siroz, yunanca sirrhus kelimesinden köken alır. Otopside karaciğerin sarı kahverengi, portakal görünümü diye tarif edilir. Karaciğerin temel yapısını bozan diffüz kollogen artışı vardır. Kollogen artışının sebeplerinden biri de artmış TGF-beta1'in (cytokine transforming growth factor beta 1) satellit hücrelerini aktive ederek tip 1 kollogen yapımının artışına neden olması gösterilmektedir. Disse aralığında kollogen birikiminin artışı ve endotelial fenestraların büyüklüğündeki azalma sinüzoidlerin kapillerizasyonuna yol açar (1). Sonuç olarak sinüzoidler kapillere dönüşmüştür yani hepatosit membranı ile kan arasındaki metabolik alışveriş sistemi bozulmuştur. Karaciğer sirozu morfolojik ve etyolojik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilir. Morfolojik sınıflandırma mikronodüler, makronodüler ve miks şeklinde olmak üzere üç gruba ayrılır. Mikronodüler siroz nodülleri 3mm den küçüktür. Alkolizm, malnütrisyon gibi sınırlı rejenerasyon durumlarında izlenir. Makronodüler siroz nodülleri 3 mm den büyüktür. Viral hepatit ve Wilson sirozunda izlenir. Miks siroz da ise makro ve mikronodüller bir arada görülür. Zamanla mikronodüler form makronodüler forma dönüşebilir. Etiyolojik sınıflandırma ise klinik uygulamada yaygın kullanılır ve sirozu oluşturan nedenlere dayanır. En sık nedenlerin başında viral hepatitler ( hepatit B, hepatit C ve hepatit B+D ) ve alkol gelmektedir. Hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği, glikojen depo hastalığı sirozun metabolik nedenlerini oluşturur. Siroza neden olan ilaç ve toksinler ise ; metotreksat, metil dopa, izoniazid, amiodaron, sayılabilir. Bazı immünolojik rahatsızlıklar, sarkoidoz, kriptojenik, biliyer siroz, sklerozan kolanjit sirozun diğer nedenleri arasında yer alır. Karaciğer fonksiyon

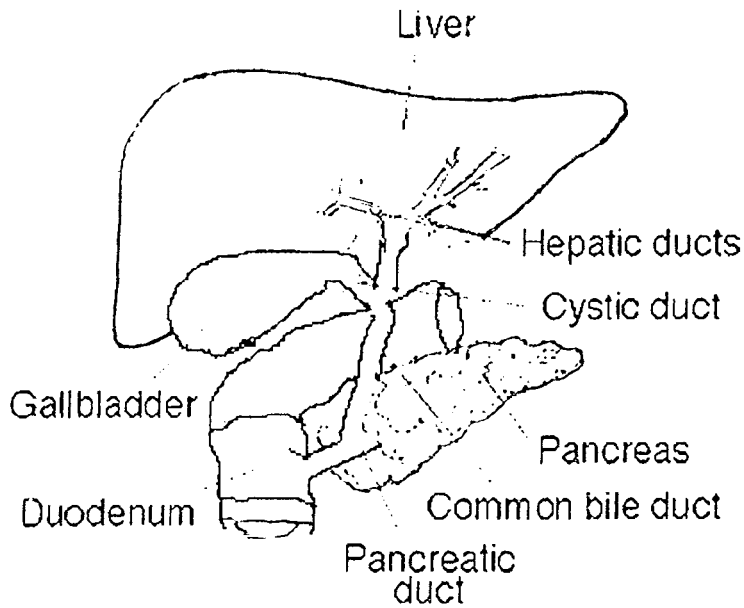
testlerinden AST, ALT yüksekliği, albüminde azalma, protrombin zamanında uzama ve bilirubin artışı görülebilir. Ultrasonografi ile karaciğerin şekli, büyüklüğü, konturu ve parankim değişiklikleri değerlendirilebilir. Ancak kesin tanı biyopsi ile konur. Biyopside fibrozisin yanı sıra rejenerasyon nodüllerinin görülmesi tanı koydurur ( 2 ).

## SAFRA KESESİNİN EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Safra yolları ve karaciğer fetal yaşamın 4. haftasında primitif sindirim tüpünün ventral yüzündeki divertikülden oluşur. Bunun kraniyal bölümünden karaciğer, kaudal kısmından pankreas, ara kısmından safra kesesi meydana gelir. Birinci trimesterden sonra barsaklara safra geçişi başlar ve mekonyum safra ile boyanır (3) .

Safra kesesi armut şeklinde 8-10 cm uzunluğunda, 3-5 cm genişliğinde hacmi 50 ml, duvar kalınlığı 1-2mm kadardır. Safra kesesi anatomik olarak sağ hipokondrium bölgesinde, karaciğerin arka yüzünde sağ ve quadrat lob arasında safra kesesi çukurunda yerleşmiştir. Yukarı yüzü bađ dokusu ile karaciğere yapışır. Alt yüzü ve yan yüzleri karaciğer yüzeyinden devam eden periton ile kısmen örtülüdür. Safra kesesi fundus, ortada korpus ve sistik kanalla devam eden dar bir boyundan meydana gelir. Fundus kısmı genişleyebilen kısımdır. Boyun, peritoneal bir kıvrım olan kolesistoduodenal ligament ile duodenumun birinci kısmına yapışır. Boyunun içini döşeyen mukoza lümen içinde oblik şekilde kıvrılarak spiral valvleri meydana getirir. Safra kesesi mukozası lamina propria üzerine oturan uzun silindirik hücrelerle kaplıdır. Birçok irregüler kıvrımlar ile bölünmüştür ki böylece absorpsiyon yüzeyi artmıştır. Mikrovillus yapıları, safra kesesindeki safradan su ve elektrolit emiliminde rol oynar. Kesedeki safra yoğunlaştırılarak depo edilir. Safra kesesinden çıkan sistik kanal 30-37 mm boyunda ve 3mm çapındadır. Duktus hepaticus kommunis ile birleşerek duktus koledokusu meydana getirir. Bu ana kanal duktus pankreatikus ile birleşerek duodenumun inen kısmında iče oblik bir durumda papilla vateriye açılır ( 4 ) (Şekil 1).

Safra kesesi kanlanması, arteria hepatica propria'nın bir dalı olan arteria sistika sağlar. Kesenin venöz drenajı ise arterlere paralel olarak v. sistika yolu ile portal venöz sisteme dökülür. Safra kesesinin lenf sistemi porta hepaticteki lenf ganglionlarında sonlanır. Safra yolları ve safra kesesi hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi tarafından inerve edilir ( 5 ). Parasempatik inervasyonu n.vagus yolu ile olur. Hayvan çalışmalarında afferent liflerin % 90'ı vagusdan , geri kanlarının ise juguler sinir ve diğer ganglionlardan alındığı saptanmıştır ( 6 ). Vagal sinirlerin çoğu kolinerjik etki gösterir. Vagal sinirlerin küçük bir bölümünün ise somatostatin, substant P, vazoaktif intestinal peptid, nöropeptid Y, enkefalin vb. nöropeptidler içerdiği saptanmıştır ( 7 ). Safra kesesi sempatik inervasyonunu torakal ve lomber bölgedeki prevertebral sempatik ganglionlarından almaktadır. Bunlar çoğunlukla noradrenerjik yapıdadır ( 8 ).



Şekil 1. Şematik olarak karaciğer, safra kesesi ve safra yolları anatomisi (Diseases of the abdomen and pelvis, 31<sup>ST</sup> international diagnostic course Davos-1999, CD-ROM version ).

## SAFRA KESESİNİN FİZYOLOJİSİ VE SAFRA DİNAMİĞİ

Karaciğerdeki hepatositler tarafından günde total 700-1200 ml kadar safra salgılanır. Safra karaciğer hücre tabakaları arasında bulunan çok küçük safra kanalcıklarına salgılanır. Perifere doğru akarak interlobüler septumlardaki terminal safra kanalcıklarına dökülür. Küçük safra kanalcıklarından giderek daha büyük kanallarda toplanır. Duktus hepaticus aracılığı ile koledok kanalına ardından duodenuma yada duktus sistikus ile safra kesesine yönelir. Karaciğer tarafından sürekli salgılanan safra, bir kısmı koledok kanalı yolu ile duodenuma boşalırken önemli bir kısmı safra kesesinde depolanır ve gerektiğinde duodenuma akar. Kese içindeki safranın yapısında bulunan su, sodyum, klor ve öteki küçük elektrolitlerin çoğu safra kesesi mukozası tarafından emilerek safra yaklaşık beş kat konsantre edilir. Bu oran maksimum 12-18 katına çıkabilir ( 9 ).

Karaciğerden gelen safranın duodenuma değil ,safra kesesi içine akmasında Oddi sfinkteri önemli rol oynar. Açlık sırasında Oddi sfinkterinde koledoktaki basınca göre 5-10 mmHg daha yüksek bir dinlenme basıncının olması, karaciğerden gelen safranın duodenuma akmasını engeller. Safra duktus sistikusa yönelir ve safra kesesine dolar. Karaciğer 29-39 cm su basıncına karşı safra salgılayabilmektedir. Oddi sfinkter basıncı ortalama 12-15 cm su'dur. Oddi sfinkter yapısının duodenum duvar yapılarından bağımsız olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ( 10 ).

Sanılanın aksine açlık sırasında da safranın küçük bir kısmı safra kesesinin düzenli kontraksiyonları ile duodenuma atılır. Açlık döneminde de safra kesesinin basıncı, hacmi ve tonusu siklik değişiklikler gösterir ( 11 ). Yapılan hayvan deneylerinde mide, ince barsak ve safra kesesine elektrotlar yerleştirilerek elektriksel değişikliklerin kaydedildiği araştırmalarda "Göç ettirici myoelektrik kompleksleri [ Migrating Myoelectric Complexes (MMC)]" denilen siklik kasılmaların olduğu tespit edilmiştir ( 11, 12).

Açlık döneminde görülen kasılmalar ağızdan yemek alınması ile beraber bu MMC siklusları kesilir. Buna karşın safranın büyük bir kısmı yiyecek alımına cevap olarak safra kesesinin kasılması ile atılır. Ağızdan yiyecek alımını takiben MMC durur ve düzensiz yüksek amplitüdü uyarı ve kasılmalar olur. Mide ve bağırsaklarda bu uyarı ve kasılmalar 4-5 saat sürebilir. Bu dönemde safra kesesinin tonik basıncı artar. Kese içeriği sistik kanal, koledok ve Oddi sfinkteri ile duodenuma boşalır. Safra kesesinin yiyecek alımını takiben 40. dakikada maksimum kontraksiyona ulaştığı ve hacminin 2-3 saat değişmeden kaldığı bulunmuştur ( 12 ).

Yemek alımına yanıt olarak oluşan bu mekanizmalar hormonal ve nöral kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılır ( 4 ). Bu iki mekanizma birbirini tamamlayıcı niteliktedir. Bu iki tamamlayıcı mekanizma sayesinde safra kesesi içeriğinin duodenuma boşalması sağlanır.

Safra kesesinin kasılmasını etkileyen bir başka faktör de midenin boşalma zamanı ve dolayısıyla alınan yemeğin içeriğidir. Sıvıların erken ve kısa süreli safra kesesi boşalmasına, katıların ise geç ve uzun süreli safra kese boşalmasına yol açtığı bulunmuştur ( 13 ). Safra kesesinin kasılmasında alınan yiyeceğin katı yada sıvı olması önemli olduğu gibi, yiyeceğin içeriği de önemlidir. Yağlar, özellikle uzun zincirli olanları başta olmak üzere en güçlü safra kesesi uyarıcılarıdır. Bunu metyonin , fenil alanin gibi aminoasitler izler. Karbonhidratların bunlara nazaran etkisi daha düşüktür. Besinler arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda besinlerin safra kesesi üzerine etkileri çoktan aza doğru; karışık, yağlı, proteinli, karbonhidratlı besinler şeklinde olduğu gösterilmiştir ( 14, 15 ).

Safra akışını düzenleyen nöral ve humoral mekanizmaların başında; vagal stimulasyon, kolesistokinin, sekretin, gastrin, glukagon gelir. Bunlar safranın akışını ve safra kesesi kontraksiyonunu arttıırırlar. Bunun dışında bilinen koloretik maddeler ise eksojen safra tuzları, asetilsalisilik asit, plioikarpin, asetilkolin, insulin ve histamindir ( 4 ). Safra kesesinin kasılmasını düzenleyenler arasında en önemli olanı kolesistokinindir. Kolesistokinin ince bağırsakta ( 16 ), plazmada ( 17 ) ve beyinde ( 18 ) değişik sayıda aminoasit içeren, subgrupları bulunan protein yapısında bir hormondur. Kolesistokinin

besinlerin duodenuma geçişi ile beraber ince barsak duvarından salgılanır. Ayrıca safra kesesi duvarında sonlanan n.vagus sinir uçlarından da salgılanmaktadır. Yemek alımından 15 dk sonra kan kolesistokinin seviyesi pik yapar. Bu pik 60. dakikadan sonra yavaş yavaş inişe geçmeye başlar. Bazal kolesistokinin seviyesine göre iki katı kadar yüksek kalabilir. Kolesistokinin kesede kontraksiyon, Oddi sfinterinde gevšemeye neden olur.

Safra kesesi kontraksiyonunu inhibe eden hormonların başında somatostatin gelir. 1975 yılında Creutzfeldt ve arkadaşlarının yayınlanan çalışmalarında somatostatinin safra kesesi kasılması üzerine inhibitör etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Bunun dışında safra kesesinde sonlanan sinir uçlarında salgılanan atropin ( 19 ) ile bağırsaklardan salgılanan vazoaktif intestinal peptid (VIP) de ( 20,21), inhibitör etki gösterir .

Duodenum ile bağırsaklara dökülen primer safra tuzlarının büyük bir kısmı absorbe edilir. Bu emilimin büyük bölümü terminal ileumda aktif transport ile olur. Kolik asit ve kenodeoksikolik primer safra tuzlarının %80'nini oluşturur. Primer safra tuzlarının bir kısmı barsak bakterileri tarafından sekonder safra asitlerine dönüştürülür. Bunlardan deoksikolik asit absorbe edilirken, lithokolik asit dışkı ile atılır. Bu enterohepatik sirkulasyon 6-8 defa tekrarlanır ( 4 ).

## SAFRA KESESİ VE SAFRA DİNAMIĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULANILAN YÖNTEMLER

1-Ultrasonografi

2-Hepatobiliyer sintigrafi

3-Oral ve İntravenöz Kolesistografi

4- Manometri

5-Provokasyon testleri( farmakolojik, standart yemek)



6-Diğer yöntemler Bilgisayarlı tomografi ( BT ), Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Perkütan transhepatik kolanjiografi ( PTK ), Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatikografi ( ERCP ).

Safra kesesi ve safra yollarının dinamiğini değerlendirmede temel yaklaşım kullanılan inceleme yönteminin noninvaziv olması, fizyolojik olması, bilgilerin hem vizüel hem de sayısal olarak elde edilebilir olması, safra kesesi ve safra yolları motilitesi hakkında fonksiyonel bilgi vermesi gerekir.

## ULTRASONOGRAFİ

Safra kesesi ve safra yollarını değerlendirmede öncelikli başvuru yöntemlerinden biridir. Kesenin duvar kalınlığı, kesenin ön-arka çapı, safra yollarının genişliği, obstrüksiyon varsa seviyesi gibi özellikle anatomik yapı hakkında önemli bilgiler verir ( 22 ). Gerektiğinde hasta başında yapılabilmesi, kolay ve sık tekrarlanabilir olması, spesifitesi ve sensitivitesinin yüksek olması, hastanın radyasyona maruz kalmaması önemli özelliklerindedir. Ultrasonografik olarak volüm ölçümleri ve safra kesesi boşalma oranları hesaplanabilmektedir.

Dodds ve arkadaşlarının( 23, 24 ) önerdikleri formüle göre ;

$$\text{Volüm(cm}^3\text{)} = 0.52 \times \text{en(cm)} \times \text{boy(cm)} \times \text{genişlik(cm)}$$

Elipsoid formül kullanarak açlık ve standart yemek sonrası kese volümleri ölçülerek safra kesesinin kontraksiyon yeteneği ( ejeksiyon fraksiyon ) değerlendirilebilir.

## KOLESİSTOGRAFİ

Oral veya i.v. kontrast madde verilerek alınan röntgenogram görüntüleriyle değerlendirilir. Opak maddenin keseye dolduğu saptandıktan sonra hastaya yağlı yemek yedirilerek, yemek sonrası kesenin boşalma gücü

(kasılma yeteneği) değerlendirilir. Kesedeki taşlar doluş defekti olarak izlenir. Küçük taşlar ve safra çamuru ayakta çekilen grafilerde safra içinde yatay bir tabaka oluşturur. Gaz ve gaita süperpozisyonları nedeniyle biliyer sistem iyi görülmeyebilir. Yapılan tetkik esnasında gerek hastanın aşırı dozda radyasyona maruz kalması ve gerekse kullanılan kontrast maddenin yan etkilerinin olması, serum bilirubin düzeylerinin yüksekliğinde ( 2-4 mg ) kullanımının sınırlı olması yöntem için dezavantaj teşkil eder. Günümüzde oral ve intravenöz kolanjiografi yaygın kullanılan bir yöntem değildir ( 25 ).

## MANOMETRİ

Oddi sfinkter başta olmak üzere safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarından alınan manometrik kayıtlarda bazal basınç yani tons ölçülmektedir. Normalde Oddi sfinkterde bazal tons kayıtları 5-35 mmHg ölçülürken, Oddi sfinkter disfonksiyonunda sfinkter bazal basıncı sürekli 40 mmHg üzerinde ölçülür. Dakikada 7'den fazla sıklıkta yüksek frekanslı fazik kasılmaların varlığı, normalde kolesistokinine yanıt olarak gevşemesi gereken Oddi sfinkterinin kasılması ile karşılık verdiği kolesistokinine paradoksal yanıt ve % 50'yi aşan retrograd kasılmalar Oddi sfinkter disfonksiyonu olarak tanımlanır ( 11 ).

## PROVOKASYON TESTLERİ

Provokasyon testi için farmakolojik ajanlar veya hazırlanmış standart sıvı-katı karışımı diyet yemeği kullanılır. Bazal ve provokasyon testi sonrası safra kesesi volümü ölçülürken, safra kesesindeki volüm değişikliği, safra kesesi kontraksiyon gücü değerlendirilir. Farmakolojik ajan olarak kolesistokinin (sincalide ) i.v. yavaş infüzyonu kullanılırken ( 26 ), postprandial kese volümü ölçümünde standart sıvı-katı karışımı diyet yemeği verilir.

## DİĞER YÖNTEMLER

### *Perkütan transhepatik kolanjiografi ( PTK )*

Sağ alt kot ile orta aksiler hattın birleştiği yerden karaciğer dokusu içindeki safra yoluna ince, bükülebilir özel bir iğne ( Chiba iğnesi ) ile girilir ve Fluoroskopi altında buraya opak madde enjekte edilir. PTK işleminde safra yollarının proksimal darlıklarında ve dilate intrahepatik safra yolları olduğu durumlarda başarı şansı yüksektir. Periton içine kanama, kolanjit, septisemi gibi komplikasyonlar kullanımını sınırlar.

### *Endoskopik retrograd kolanji pankreatikografi ( ERCP )*

Duodenoskoptan Oddi sfinkterini geçerek safra yolu içine kanül konmasıyla gerçekleştirilir. Buradan verilen opak madde ile safra yolları ve pankreas kanalı görüntülenir. Anatomik yapı hakkında bilgi verdiği gibi tedaviye yönelik papilla vateri kesilip burası genişletilebilir(endoskopik sfinkterotomi). Koledok içindeki taşlar özel sepet sonda ile çıkarılabilir. Özel tüplerle litolitik maddeler verilebilir. Önemli bilgiler vermesine rağmen invaziv bir girişimdir. Pankreatit, kanama, perforasyon ve enfeksiyon karşılaşılan önemli komplikasyonlardır ( 27 ).

### *Bilgisayarlı tomografi ( BT ) ve manyetik rezonans görüntüleme ( MRG )*

Safra kesesi ve safra yolları dinamiğini değerlendirmede tercih edilen yöntemler değildir. Özellikle safra kesesi kanserinden şüphelenildiğinde BT, tanı ve tümörün yayılma derecesi hakkında bilgi edinmek ve uygulanacak cerrahi girişime yol göstermek amacıyla yapılır. Günümüzde MRG'nin safra kesesi patolojilerinin incelenmesinde diğer radyolojik yöntemlere bir katkısı olmadığı ileri sürülmekle birlikte ( 22 ) manyetik rezonans kolanji pankreatikografi ( MRKP) hızlı gelişen, biliyer ve pankreatik kanallara ait

patolojilerin tanısında yüksek anatomik çözörlüğü sayesinde alternatif bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntemle safra yollarındaki sıvı, safra yolları duvarı ve çevreleyen yumuşak doku görüntölenir ( 28 ).

## HEPATOBİLİYER SİSTEM GÖRÜNTÜLEMEDE KULANILAN RADYOFARMASÖTİKLER

İlk defa George Taplin ve arkadaşları 1955 yılında I-131 ile işaretili rose bengal isimli kırmızı boyanın biliyer sisteme ekskrete edildiğini göstermiştir ( 29, 30 ). Rose bengal boyası i.v. uygulamayı takiben karaciğerde hepatositler tarafından kandan alınır( ekstraksiyon). Metabolik değişikliğe uğramadan safra ile beraber atılır ( ekskresyon ). I-131 beta partikülü yayması, düşük sayım ve rezolüsyonun iyi olmaması gibi fiziksel özelliklerinden dolayı rutin kullanıma girmemiştir.

Daha sonra ki yıllarda I-123 rose bengal, I-123 bromosulfthalein, I-123 indosiyenin gibi radyonüklid ajanlarla çalışmalar yapılmışsa da I-123'ün çok pahalı ve teminin zor olması başta olmak üzere bazı dezavantajlarından dolayı rutin çalışmalara girmemiştir ( 31, 32 ).

Tc-99m ile işaretili ilk hepatobiliyer ajan olan Tc-99m–Pensillamin 1972 yılında Tubin ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir ( 33 ). Daha sonra ki yıllarda thiol deriveleri( Tc-99m-Thioktik asit) başta olmak üzere, Tc-99m–tetrasiklin ve Tc-99m–pidoksin glutamat gibi radyofarmasötikler klinik araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır.

Loberg ve arkadaşları 1975 yılında teknesyum ile işaretili kalp ajanları geliştirmeye çalışırken tesadüfen iminodiasetik ( IDA ) asit türevi lidofenin [(dimetiliminodiasetik asit ( HIDA ))'nin yüksek hepatobiliyer atılım gösterdiği dikkati çekmiştir. Molekül olarak HIDA lidokaine benzer. Daha sonra geliştirilen iminodiasetik asit bileşikleri ile hepatobiliyer sistem görüntölemede önemli mesafe kaydedilmiş ve rutin kullanıma girmiştir ( 34 ).

## Başlıca IDA Analogları (türevleri) (Şekil 2)

2-6 dimethylacetanilido-IDA ( HIDA , Lidofenin )

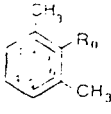
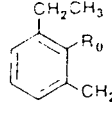
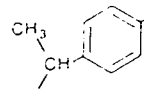

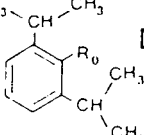
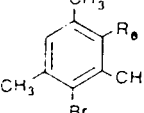
2-6 diethylacetanilido-IDA (DIDA , Etilfenin )

Paraisopropylacetainilido-IDA (PIPIDA , Iprofenin )

Parabutylacetanilido -IDA (BIDA, Butilfenin )

2-6 diisopropylacetanilida-IDA ( DISIDA, Disofenin )

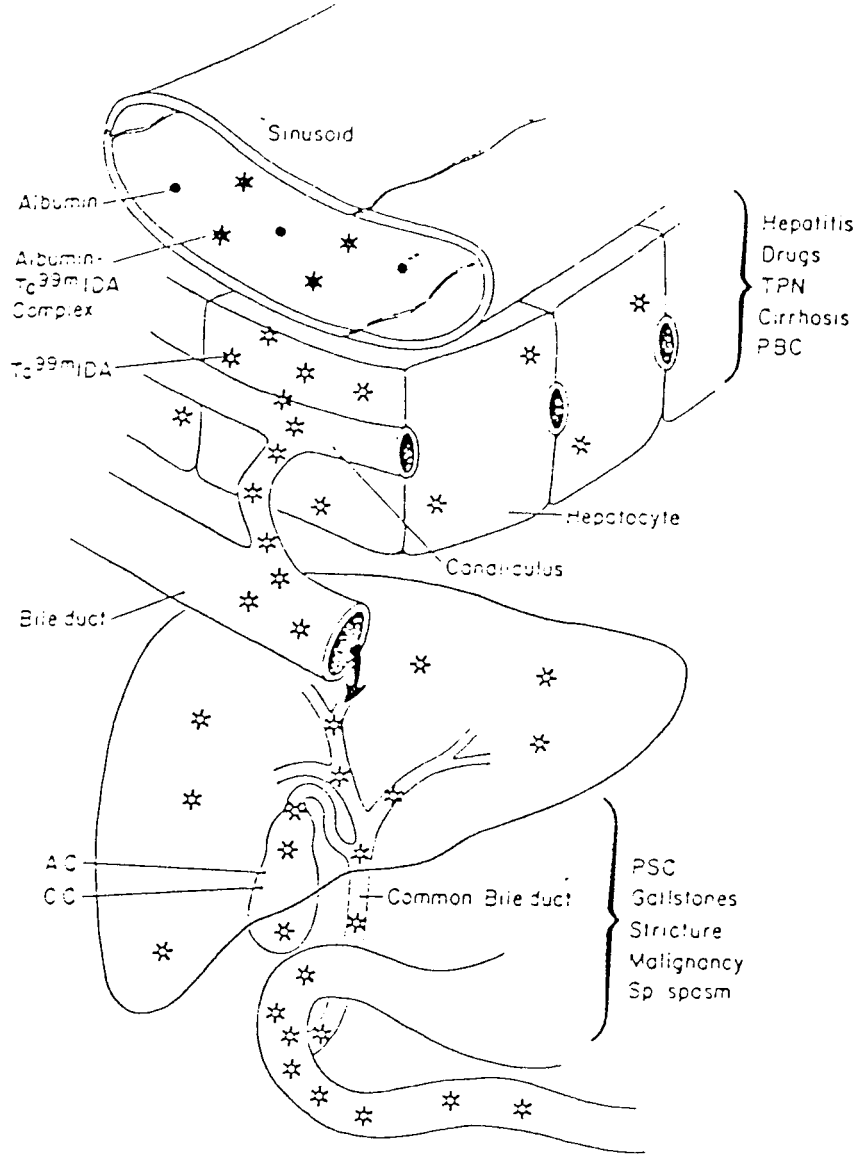
3-bromo-2,4,6-trimethyl-acetanilida-IDA (BROMIDA, Mebrofenin )

| $R_0 = \text{NHCC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{COO}^- \\ \text{CH}_2\text{COO}^- \end{matrix}$                             |   |  |
|---|---|--|
|  <p><b>HIDA</b></p> <p>(o-dimethyl)<br/>LT<sup>1/2</sup> = 42 ± 5 min</p> |  <p><b>EIDA</b></p> <p>(o-diethyl)<br/>LT<sup>1/2</sup> = 37 ± 12 min</p>       |  <p><b>PIPIDA</b></p> <p>(p-isopropyl)<br/>LT<sup>1/2</sup> = 59 ± 5 min</p>               |
|  <p><b>BIDA</b></p> <p>(p-n-butyl)<br/>LT = 107 ± 14 min</p>             |  <p><b>DISIDA</b></p> <p>(o-diisopropyl)<br/>LT<sup>1/2</sup> = 19 ± 3 min</p> |  <p><b>MEBROFENIN</b></p> <p>(m-bromo-o,p-trimethyl)<br/>LT<sup>1/2</sup> = 17 ± 1 min</p> |

Şekil 2. Başlıca IDA analogları (Seminars in nuclear medicine 1990; 20:130-149)

Tc-99m ile işaretli IDA türevleri, hepatositler tarafından kolaylaştırılmış transport (taşıyıcı gerektiren) ile aniyonik reseptörlere bağlanarak, kandan alınırlar. Bilirubin de aynı şekilde aniyonik klirens mekanizması ile hepatositler tarafından kandan alındığından bilirubin ile IDA deriveleri arasında yarışma vardır. Bu nedenle yüksek bilirubin düzeylerinde IDA derivelerinin karaciğer uptake'i azalır. Böbrekler ile atılımı artar. Sağlıklı kişilerde renal ekskresyon oranı % 15'i geçmez. 15-30mg/dl gibi yüksek bilirubin düzeylerinde fiziksel özelliklerinden dolayı DISIDA ve BROMIDA

kullanılır ( 34,35 ). IDA türevleri hepatositlerde hiçbir değişikliğe uğramadan aktif transport ve pasif transport (kolaylaştırılmış diffüzyon) ile safra kanaliküllerine boşaltılırlar ( 36, 37 ) (Şekil 3).



Şekil 3. IDA analoglarının hepatobiliyer sistem içindeki fizyolojisi

( Seminars in nuclear medicine 1990; 20:130-149 ).

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine Ekim 2001 ile Mayıs 2002 tarihleri arasında başvuran, karaciğer sirozu tanısıyla takip edilen, 12'si erkek, 8'i kadın toplam 20 karaciğer siroz olgusu ve 20 gönüllü sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 40 kişi ile yapıldı. Kontrol grubunun 6'sı kadın, 14'ü erkekten oluşmakta idi. Kontrol grubunun gastrointestinal cerrahi girişim öyküsü yoktu. Fizik muayenelerinde, ultrasonografilerinde, özofagus-mide-duodenum( ÖMD ) grafilerinde ve kan analiz sonuçlarında ( AST, ALT, bilirubin, albümin, tam kan sayımı ) patolojik bulgu saptanmadı. Boy, cins ve yaşa göre kiloları normal sınırlarda olmayan, yapılan radyolojik ve kan analizlerinde, safra kesesi (akut veya kronik kolesistit vb.) ve karaciğer hastalığı saptanan kişiler kontrol grubuna dahil edilmedi. Diabetes mellitus, hepatobiliyer sistem ile ilgili operasyon geçirme, safra kesesi motilitesini etkileyebilecek ilaç kullanımı, otonom nöropatisi olanlar, otonom sistemi etkileyebilecek ilaç kullananlar, hipotiroidi, hipertroidi, konjesif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, safra kesesi konjenital anomali ve safra kesesi tümörü bulunması dışlama kriterleri kabul edilip hasta ve kontrol grubundan çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubunun AST, ALT, laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz, total lipid, HDL, LDL, kolesterol, trigliserid, direkt-indirekt bilirubin, açlık kan şekeri serum düzeyleri bakıldı. Ayrıca batın ultrasonografisi ile asit olup olmadığı, karaciğer parankim ekojenitesi, intra ve ekstrahepatik safra yolları, safra kesesi duvar kalınlığı değerlendirildi. Siroz tanısı klinik, biyokimyasal, ultrasonografik ve histopatolojik olarak elde edilen veriler ışığında kondu. Hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların SKEF'leri ve safra dinamikleri hepatobiliyer sintigrafi yöntemi ile değerlendirildi.

Bu çalışma için üniversitemizin yerel etik komitesinden etik standartlara uygun olduğuna dair gerekli onay alındı. Tüm olgulara tetkik öncesi çalışma hakkında bilgi verildi.

#### Radyofarmasötüğün hazırlanması

Çalışmada farmasötik olarak CIS bio international firmasının hazır CHOLECIS ( mebprofenin ) kiti kullanıldı. CHOLECIS kitlerinin bir şişesi 40mgr mebprofenin ve 0.6 mgr stannus chloride dihidrat içermektedir. Her bir şişeye Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Tic.A.Ş. firmasının “ MON-TEK Mo-99/Tc-99m” marka jeneratörden elde edilen 1-5 ml. hacimde 20-40 mCi ( 1110 – 1480 M Bq ) Tc-99m jeneratör solüsyonu steril koşullarda soğuk kite eklendi ve şişenin havası alındı. Oda ısısında 15-30 dk enkübasyondan sonra volüm ve doz kalibrasyonları yapılarak kullanıma hazır hale getirildi. Her bir enjeksiyon dozu 3-5 mCi(111-148 MBq) / 1,0-1,5 cc / kişi olacak şekilde hazırlanarak, brakial venden i.v. bolus tarzında enjeksiyon yapıldı.

#### Hepatobiliyer sintigrafi çalışması

Sırt üstü yatar pozisyonda karaciğer ve safra kesesi ilgi alanından sağ hipokondriumdan iki fazlı anterior dinamik imajlar alındı. 1.faz: 3 sn x 20 frame (perfüzyon fazı), 2.faz: 30 sn x 178 frame (hepatobiliyer faz) safra kesesinin standart sıvı gıdaya yanıtının değerlendirilmesi amacıyla 2. fazın ortalarında (vizüel olarak safra kesesinin doluşunun izlendiği frame de) %16,7 protein, % 53 karbonhidrat içeren 250 ml'lik Ensure Plus solüsyonu standart sıvı gıda ( SSG ) olarak hastaya uygun pipetle içirildi. Bilgisayar programındaki hazır SKEF programı ile dolma ve boşalma dönemlerinde safra kesesindeki sayım değişiklikleri incelenerek SKEF hesaplaması yapıldı. Bilgisayarda SKEF programı ile incelenirken, safra kesesinin dolma ve boşalma fazlarında geri plan aktivite (Background) çıkarma, Tc-99m'in radyoaktif bozulma şemasına göre düzeltme işlemleri yapılarak zaman içinde net safra kesesi sayımlarındaki değişiklik elde edildi. Her iki faza ait zaman-aktivite eğrilerinin çıkarılması için ve safra kesesi ejeksiyon fraksiyon hesaplamasında ICON Siemens bilgisayar yazım programı kullanıldı.



Safra Kesesi ejeksiyon fraksiyonu( SKEF);

**Standart sıvı gıda (SSG) öncesi kese sayımı – SSG sonrası kese sayımı**

$$\text{Safra kesesi EF} = \frac{\text{Standart sıvı gıda (SSG) öncesi kese sayımı} - \text{SSG sonrası kese sayımı}}{\text{SSG öncesi kese sayımı}} \times 100$$

formülü ile hesaplandı. Ayrıca alınan standart sıvı gıda öncesi imajlar ve standart sıvı gıda sonrası imajlar ham projeksiyon, cine imajlardan vizüel bakılarak ve bilgisayar yardımı ile elde edilen zaman-aktivite eğrileri ile birlikte değerlendirilerek, safra dinamiğine ait aşağıdaki parametrelere bakıldı.

1-Safra kesesinin vizüalizasyon zaman ( SKVZ ) : Aktivitenin bolus tarzında i.v. enjeksiyonundan safra kesesinin ilk izlendiği frame kadar geçen süre(dk.)

2-Safra kesesinin doluş zamanı ( SKDZ ) : Safra kesesinin ilk izlendiği frameden safra kesesinden en yüksek sayım alınan frame kadar geçen süre(dk.)

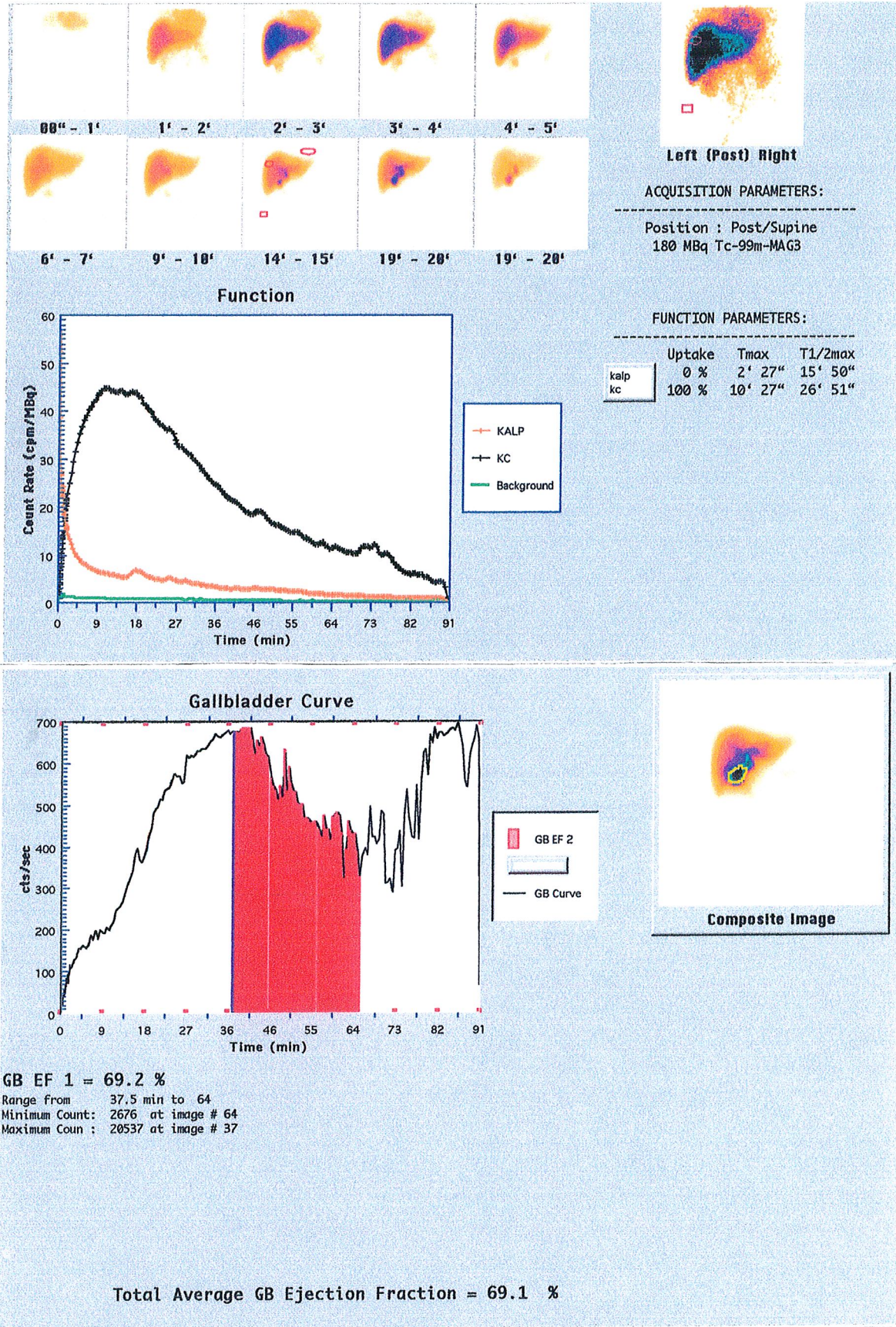
3-Safranın duodenuma ulaşma zamanı ( SDUZ ) : Aktivitenin bolus tarzında i.v. enjeksiyonundan, safranın cine görüntülerde duodenumda ilk izlendiği frame kadar geçen süre(dk)

Grupların verileri ortalama  $\pm$  standart deviasyon ( SD ) olarak belirtildi. İki grubun ortalamaları arasındaki farkın önemliliği için Unpaired t testi, hasta grubuna ait veriler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için rank korelasyontesti kullanıldı. Her iki istatistiksel analiz bilgisayardaki Med calc. istatistik programı kullanılarak yapıldı.  $P < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

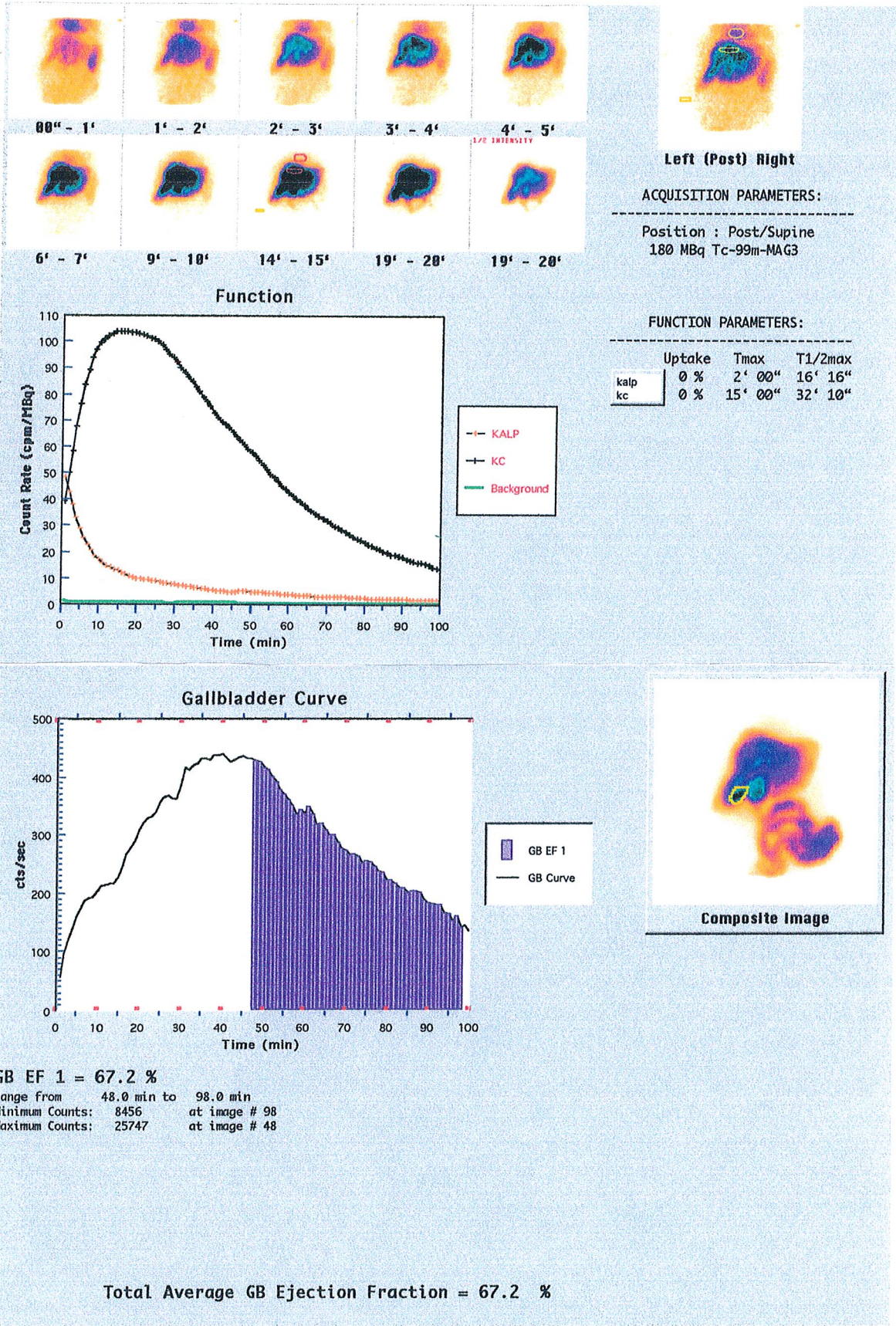
Tablo1: Hasta çekim protokolüne ait bilgiler

## Hasta çekim protokolü

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Kullanılan cihaz                | : Gama Kamera (Siemens-Diacam)  |
| Entegre bilgisayar              | : ICON (Siemens)  |
| Dedektör                        | : Geniş görüş alanlı rektangular  |
| Matriks                         | : 128x128   |
| Pencere açıklığı                | : % 20  |
| Zoom                            | : 1   |
| Enerji piki                     | : 140 keV   |
| Kolimatör                       | : LEAP  |
| Kullanılan radyofarmasötik      | : Tc99m-Mebrofenin  |
| Enjekte edilen aktivite miktarı | : 3- 5 mCi / 1 ml   |
| Hasta hazırlığı                 | : 8 ± 2 saat açlık  |
| Hasta pozisyonu                 | : Supin pozisyon  |
| Görüntü ilgi alanı              | : Karaciğer, safra kesesi ve duodenum                                       |
| Görüntü elde edilmesi           | : 3 sn x 20 frame (perfüzyon fazı)<br>30 sn x 178 frame (hepatobiliyer faz) |
| Sıvı gıda verilme zamanı        | : safra kesesini doluşunun izlendiği frame                                  |
| Çalışma süresi                  | : 90 dk.  |
| Verilen sıvı gıda ve miktarı    | : Ensure plus 250 ml  |



Şekil. 4 Kontrol grubundan sağlıklı bir bireyde Tmax, T1/2 ve SKEF değerlerinin hesaplandığı hepatobilyer sintigrafi çalışması



Şekil.5 karaciğer sirozlu bir olguda Tmax, T1/2 ve SKEF değerlerinin hesaplandığı hepatobilyer sintigrafi çalışması

## BULGULAR

Karaciğer sirozu tanısı almış 20 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü kişiden oluşan toplam 40 kişinin hepatobiliyer sintigrafi yöntemi ile safra ejeksiyon fraksiyonu ve safra dinamikleri değerlendirildi.

Siroz olgularının 2'si ( % 10 ) child A, 7'si ( % 35 ) child B, 11'i ( %55 ) child C idi. 20 kişiden oluşan hasta grubuna ait kişisel özellikler tablo 2' de gösterilmiştir. 6, 14, 20 numaralı hastaların (H.T, M.Ş, H.G) safra keseleri çalışma boyunca vizüalize olmadığı için çalışma dışı bırakıldılar. Çalışmaya alınan siroz olgularının yaş aralığı 35-74 yıl, yaş ortalaması  $55,29 \pm 12,72$  yıl idi. Karaciğer sirozlu olguların 5'i ( % 29,41 ) kadın, 12'si ( % 70,59 ) erkek idi.

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllü kişilerin 6'sı ( % 30 ) kadın, 14'si (%70 ) erkek idi. Kontrol grubunun yaş aralığı 26-71 yıl, yaş ortalaması  $49,70 \pm 14,20$  yıl idi. Kontrol grubuna ait kişisel özellikler tablo 3'de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırması tablo 4' te ve tablo 5'te yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden uyumlu olup, anlamlı bir fark saptanmamıştır (  $p > 0,05$  ).

Çalışma grubunu oluşturan 20 hastanın 17'sinde (%85) safra kesesi vizüalize olmasına karşın, kontrol grubunu oluşturan 20 kişinin tamamında (%100) safra kesesi vizualize oldu. Safra kesesi vizualize olmadığı için üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya kabul edilen 17 siroz olgusunun 5'inde ( %29,41 ) safra kesesi taşı mevcut iken, kontrol grubunu oluşturan 20 kişinin sadece birinde (%5) safra kesesi taşı saptandı. Safra taşı görülme oranı açısından iki grup arasındaki fark anlamlı idi (  $p < 0,05$  ).

Tablo-2 Siroz hastalara ait genel özellikler

| NO | ADI SOYADI | YAŞ (yıl) | CİNSİYET | SKDK (mm) | KOLELİTİ/AZİS | CHILD EVRE | SKVZ (dk) | SDUJZ (dk) | SKDZ (dk) | PV ÇAPI (mm) | SKEF (%) | ASFT | ALBUMİN | T max | T 1/2 |
|----|------------|-----------|----------|-----------|---------------|------------|-----------|------------|-----------|--------------|----------|------|---------|-------|-------|
| 1  | H.K        | 74        | E        | 3,7       | +             | B8         | 13        | 11         | 23        | 9,7          | 66       | ++   | 3,0     | 11    | 27    |
| 2  | N.P        | 35        | K        | 10,9      | +             | B9         | 9         | 12         | 74        | 13,9         | 19,8     | ++   | 2,1     | 14    | 27    |
| 3  | G.D        | 54        | K        | 7,0       | +             | B8         | 17        | 30         | 42        | 17,0         | 59,4     | ++   | 2,0     | 15    | 32    |
| 4  | M.K        | 47        | E        | 11,3      | -             | C12        | 15        | 37         | 91        | 9,4          | 8,5      | ++   | 2,4     | 34    |       |
| 5  | H.K        | 67        | E        | 4,0       | -             | C10        | 38        | 28         | 50        | 11,2         | 45,1     | +    | 2,6     | 29    |       |
| 6  | H.T        | 71        | K        |           | -             | C12        |           |            |           | 16,0         |          | +    | 2,2     | 23    |       |
| 7  | H.T        | 36        | E        | 4,1       | -             | B7         | 17        | 46         | 51        | 20,0         | 62,7     | -    | 1,5     | 26    | 36    |
| 8  | F.E        | 61        | K        | 3,8       | -             | A5         | 20        | 22         | 67        | 9,2          | 15       | -    | 4,2     | 24    |       |
| 9  | R.A        | 50        | E        | 7,3       | -             | A5         | 30        | 46         | 51        | 14,7         | 57       | -    | 3,6     | 26    | 36    |
| 10 | H.K        | 74        | E        | 3,1       | -             | B8         | 30        | 42         | 50        | 11,9         | 78,9     | -    | 3,0     | 23    | 46    |
| 11 | H.P        | 66        | E        | 6,0       | -             | C11        | 31        | 53         | 92        | 13,5         | 23,6     | ++   | 2,4     | 41    |       |
| 12 | I.Ç        | 49        | E        | 5,8       | -             | B8         | 15        | 44         | 47        | 10,0         | 33,2     | +    | 2,7     | 24    | 40    |
| 13 | B.K        | 65        | E        | 21,9      | +             | C10        | 20        | 60         | 24        | 15,6         | 41       | ++   | 0,1     | 17    | 42    |
| 14 | M.Ş        | 63        | K        |           |               | C10        |           |            |           | 15,0         |          | +++  | 2,1     | 31    |       |
| 15 | A.T        | 47        | E        | 9,7       | -             | C10        | 46        | 25         | 61        | 14,6         | 39       | +    | 2,7     | 17    |       |
| 16 | T.B        | 48        | E        | 5,7       | -             | B9         | 13        | 35         | 28        | 12,7         | 28,5     | +    | 3,2     | 16    |       |
| 17 | C.K        | 38        | E        | 7,3       | -             | C11        | 43        | 58         | 51        | 9,0          | 18       | +++  | 1,7     | 46    |       |
| 18 | N.E        | 65        | K        | 12,7      | -             | C11        | 38        | 76         | 63        | 13,6         | 15,6     | +++  | 1,7     | 38    | 52    |
| 19 | T.K        | 64        | K        | 8,9       | +             | C11        | 34        | 53         | 42        | 5,7          | 49,6     | ++   | 2,5     | 37    |       |
| 20 | H.G        | 30        | K        | 6,7       | -             | C12        |           |            |           | 18,0         |          | ++   | 1,7     | 32    |       |

Tablo-3 Kontrol grubuna ait genel özellikler

| ADI SOYADI | YAŞ (yıl) | CİNSİYET | SKDK (mm) | KOLELİTYAZIS | CHILD EVRE | SKVZ (dk) | SDUZ (dk) | SKDZ (dk) | PV ÇAPI (mm) | SKEF (%) | ASİT | ALBUMİN | T max | T1/2 |
|------------|-----------|----------|-----------|--------------|------------|-----------|-----------|-----------|--------------|----------|------|---------|-------|------|
| 1          | M.A       | 56 E     | 2,1       | -            | -          | 9         | 17        | 13        | 6,3          | 38,5     | -    | 3,8     | 10    | 17   |
| 2          | F.S       | 38 E     | 2,8       | -            | -          | 19        | 23        | 26        | 10,6         | 50,7     | -    | 4,1     | 12    | 26   |
| 3          | Ö.A       | 32 E     | 2,9       | -            | -          | 13,5      | 39        | 24,5      | 11,6         | 47,3     | -    | 4,3     | 17    | 22   |
| 4          | H.E       | 63 K     | 2,4       | -            | -          | 12,5      | 30        | 22        | 7,1          | 20,1     | -    | 3,7     | 13    | 22   |
| 5          | S.D       | 26 E     | 2,6       | -            | -          | 13        | 16        | 26        | 8,1          | 61,1     | -    | 4,2     | 10    | 25   |
| 6          | Ş.Ö       | 31 E     | 2,5       | -            | -          | 24        | 13        | 40        | 8,8          | 53       | -    | 4,1     | 11    | 32   |
| 7          | H.D       | 47 E     | 2,8       | -            | -          | 14        | 36        | 35        | 10,3         | 36       | -    | 3,6     | 13    | 19   |
| 8          | İ.B       | 36 E     | 2,2       | -            | -          | 12,5      | 22        | 21        | 7,6          | 35       | -    | 3,9     | 11    | 22   |
| 9          | M.B       | 52 K     | 2,6       | -            | -          | 35        | 20        | 70        | 9,1          | 37       | -    | 3,8     | 11    | 22   |
| 10         | A.A       | 71 K     | 2,3       | -            | -          | 18        | 34        | 30        | 8,2          | 37,3     | -    | 3,5     | 16    | 25   |
| 11         | Z.T       | 55 E     | 2,7       | +            | -          | 17        | 18        | 21        | 6,4          | 38,0     | -    | 3,9     | 10    | 16   |
| 12         | H.O       | 37 E     | 2,4       | -            | -          | 10        | 33        | 39        | 10,5         | 51,2     | -    | 4,0     | 12    | 27   |
| 13         | C.B       | 48 E     | 2,9       | -            | -          | 36        | 22        | 15        | 11,0         | 47,0     | -    | 4,1     | 16    | 21   |
| 14         | D.B       | 59 K     | 2,5       | -            | -          | 18        | 21        | 26        | 7,7          | 20,4     | -    | 3,9     | 14    | 23   |
| 15         | H.M       | 70 E     | 2,1       | -            | -          | 14        | 38        | 24        | 8,2          | 60,0     | -    | 4,3     | 10    | 25   |
| 16         | M.D       | 32 K     | 2,6       | -            | -          | 13        | 31        | 68        | 8,7          | 54,1     | -    | 4,0     | 11    | 31   |
| 17         | H.C       | 52 E     | 2,4       | -            | -          | 9         | 16        | 23        | 10,0         | 36,0     | -    | 3,7     | 13    | 20   |
| 18         | F.K       | 62 E     | 2,5       | -            | -          | 25        | 14        | 35        | 7,9          | 36,0     | -    | 3,5     | 10    | 23   |
| 19         | İ.E       | 58 K     | 2,4       | -            | -          | 12        | 27        | 25        | 9,3          | 38,0     | -    | 3,8     | 12    | 21   |
| 20         | K.A       | 69 E     | 2,9       | -            | -          | 12,0      | 30        | 28        | 8,1          | 40,1     | -    | 3,6     | 16    | 24   |

Tablo4 : Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş yönünden karşılaştırılması

| Grup          | Olgu sayısı | Yaş aralığı<br>( Yıl ) | Yaş ortalaması<br>( Yıl ) | p değeri |
|---------------|-------------|------------------------|---------------------------|----------|
| Hasta grubu   | 17          | 35-74                  | 55,29±12,72               | p > 0,05 |
| Kontrol grubu | 20          | 26-71                  | 49,70±14,20               |          |

Tablo 5 : Hasta grubu ile kontrol grubunun cinsiyet yönünden karşılaştırılması

| Grup          | Erkek | Kadın | Toplam | p değeri |
|---------------|-------|-------|--------|----------|
| Hasta grubu   | 12    | 5     | 17     | p > 0,05 |
| Kontrol grubu | 14    | 6     | 20     |          |
| Toplam        | 26    | 11    | 37     |          |

Karaciğer sirozlu olgular ile kontrol grubuna ait SKDK, SKVZ, SDUZ, PVÇ, SKEF, SAD, Tmax, T1/2 parametreleri bakılmış ve Tablo 6'da birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Tablo 6 : Hasta grubu ile kontrol grubunun safra dinamiklerine ait parametrelerin karşılaştırılması

| Gruplar       | Parametreler  |                 |                 |                 |                |                 |                |                 |                |
|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
|               | SKDK<br>(mm)  | SKVZ<br>(dk)    | SDUZ<br>(dk)    | SKDZ<br>(dk)    | PVÇ<br>(mm)    | SKEF<br>(%)     | SAD<br>(mg/dl) | Tmax<br>(dk)    | T1/2<br>(dk)   |
| Hasta grubu   | 7,83<br>±4,64 | 25,23<br>±11,70 | 39,88<br>±17,50 | 53,35<br>±20,05 | 12,45<br>±3,48 | 37,55<br>±20,90 | 2,43<br>±0,92  | 25,76<br>±10,40 | 37,55<br>±8,39 |
| Kontrol Grubu | 2,53<br>±0,25 | 16,82<br>±7,72  | 25,00<br>±8,34  | 30,57<br>±14,86 | 8,77<br>±1,50  | 41,84<br>±11,16 | 3,89<br>±0,24  | 12,40<br>±2,30  | 23,15<br>±4,00 |
| P değeri      | <b>0,0001</b> | <b>0,0130</b>   | <b>0,0018</b>   | <b>0,0004</b>   | <b>0,0001</b>  | 0,4328          | <b>0,0001</b>  | <b>0,0001</b>   | <b>0,0001</b>  |



Karaciğer sirozlu olgular ile kontrol grubuna ait arasında SKDK, SDUZ, SKVZ, SKDZ, PVÇ, SAD, Tmax, T1/2 değerleri arasındaki farklar anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Hasta ve kontrol grupları SKEF değerleri yönünden gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Tablo 7 : Karaciğer sirozlu olguların cinsiyet yönünden safra dinamiğine ait parametrelerinin karşılaştırılması

| Gruplar                                       | Parametreler   |                 |                 |                 |                |                 |                |                 |                 |
|---|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
|   | SKDK<br>(mm)   | SKVZ<br>(dk)    | SDUZ<br>(dk)    | SKDZ<br>(dk)    | PVÇ<br>(mm)    | SKEF<br>(%)     | SAD<br>(mg/dl) | Tmax<br>(dk)    | T1/2<br>(dk)    |
| Karaciğer<br>sirozu olan<br>Erkek hastalar    | 7,49<br>±5,15  | 25,91<br>±12,01 | 40,41<br>±14,22 | 51,58<br>±22,23 | 12,69<br>±3,21 | 40,70<br>±21,46 | 2,40<br>±0,93  | 25,83<br>±10,43 | 37,83<br>±6,52  |
| Karaciğer<br>sirozu olan<br>kadın<br>Hastalar | 11,26<br>±6,87 | 20,80<br>±10,61 | 40,00<br>±26,94 | 54,00<br>±20,57 | 13,86<br>±2,94 | 27,56<br>±18,58 | 2,02<br>±1,46  | 21,60<br>±9,96  | 37,00<br>±13,22 |
| p değeri                                      | 0,2308         | 0,4224          | 0,9668          | 0,8379          | 0,4959         | 0,2523          | 0,5173         | 0,4525          | 0,8991          |

Siroz olgularını cinsiyet yönünden kadın ve erkek olmak üzere iki gruba ayırıp SKDK, SKVZ, SDUZ, SKDZ, PVÇ, SKEF, SAD, Tmax, T1/2 değerlerini karşılaştırdığımızda aralarındaki farklar anlamsız bulundu ( $p > 0,05$ , tablo 7) .

Tablo 8 : Asiti olan ve asiti olmayan siroz olgularının safra dinamiğine ait parametrelerinin karşılaştırılması

| Gruplar  | Parametreler  |                 |                 |                 |                |                 |                |                 |                |
|--|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
|  | SKDK<br>(mm)  | SKVZ<br>(dk)    | SDUZ<br>(dk)    | SKDZ<br>(dk)    | PVÇ<br>(mm)    | SKEF<br>(%)     | SAD<br>(mg/dl) | Tmax<br>(dk)    | T1/2<br>(dk)   |
| Karaciğer<br>sirozlu asiti<br>olan<br>Olgular    | 8,83<br>±4,82 | 25,53<br>±13,06 | 40,15<br>±19,36 | 52,92<br>±22,77 | 11,99<br>±3,14 | 32,68<br>±16,96 | 2,23<br>±0,78  | 26,07<br>±11,96 | 36,66<br>±9,83 |
| Karaciğer<br>sirozlu asiti<br>olmayan<br>Olgular | 4,57<br>±1,86 | 24,25<br>±6,75  | 39,00<br>±11,48 | 54,75<br>±8,18  | 13,95<br>±4,61 | 53,40<br>±27,22 | 3,07<br>±1,15  | 24,75<br>±1,50  | 39,33<br>±5,77 |
| p değeri   | 0,1104        | 0,8544          | 0,9126          | 0,8794          | 0,3424         | 0,0823          | 0,1146         | 0,8316          | 0,6833         |

Siroz olgularını asiti olan ve asiti olmayan olmak üzere iki gruba ayırıp SKDK, SKVZ, SDUZ, SKDZ, PVÇ, SKEF, SAD, Tmax, T1/2 değerlerini karşılaştırdığımızda aralarındaki farklar anlamsız bulundu ( $p>0,05$ , tablo 8 ). Ancak asiti olan sirozlu hastalarda SKEF( ortalama: 32.68) ve SAD ( ortalama: 2,23 ), asiti olmayan hasta değerleriyle [ SKEF( ortalama:53,40 ) ve SAD ( ortalama:3,07) ] karşılaştırıldığında asiti olan hastalarda SKEF ve SAD düşüklüğü dikkati çekmektedir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ , tablo 8 ).

Tablo 9 : Safra kesesi taşı olan ve safra taşı olmayan siroz olgularının safra dinamiğine ait parametrelerinin karşılaştırılması

| Gruplar                                  | Parametreler   |                 |                 |                 |                |                 |                |                 |                |
|--|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
|  | SKDK<br>(mm)   | SKVZ<br>(dk)    | SDUZ<br>(dk)    | SKDZ<br>(dk)    | PVÇ<br>(mm)    | SKEF<br>(%)     | SAD<br>(mg/dl) | Tmax<br>(dk)    | T1/2<br>(dk)   |
| Safra kesesi taşı olan siroz olguları    | 10,48<br>±6,91 | 18,60<br>±9,55  | 33,20<br>±22,70 | 41,00<br>±20,63 | 12,38<br>±4,63 | 42,68<br>±19,80 | 1,94<br>±1,10  | 18,80<br>±10,40 | 42,00<br>±6,92 |
| Safra Kesesi taşı olmayan siroz olguları | 8,07<br>±5,32  | 28,41<br>±11,30 | 44,00<br>±15,95 | 56,58<br>±20,59 | 12,95<br>±3,15 | 34,99<br>±21,92 | 2,42<br>±1,08  | 28,08<br>±9,83  | 32,00<br>±7,07 |
| p değeri                                 | 0,4475         | 0,1104          | 0,2775          | 0,1759          | 0,7709         | 0,5095          | 0,4152         | 0,1014          | 0,0704         |

Karaciğer sirozu olan olguları safra kesesi taşı olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayırıp, SKDK, SKVZ, SDUZ, SKDZ, PVÇ, SKEF, SAD, Tmax, T1/2 değerlerini karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (  $p > 0.05$ , tablo 9 ).

Tablo 10 Sirozlu olguların safra kesesi ejeksiyon fraksiyon değerleri ile diğer parametrelerin korelasyonu.

|             |   | Parametreler |              |              |              |             |                |              |              |
|-------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|----------------|--------------|--------------|
|             |   | SKDK<br>(mm) | SKVZ<br>(dk) | SDUZ<br>(dk) | SKDZ<br>(dk) | PVÇ<br>(mm) | SAD<br>(mg/dl) | Tmax<br>(dk) | T1/2<br>(dk) |
| SKEF<br>(%) | r | -0,542       | -0,047       | -0,194       | -0,582       | 0,311       | 0,203          | -0,383       | 0,275        |
|             | p | <b>0,030</b> | 0,852        | 0,439        | <b>0,020</b> | 0,213       | 0,416          | 0,126        | 0,437        |

Karaciğer sirozu olan olgulara ait SKEF değerleri ile SKVZ, SDUZ, PVÇ, SAD, Tmax ve T1/2 değerleri arasındaki korelasyon anlamsız ( $p > 0.05$ , tablo 10), SKEF ile SKDK ve SKDZ arasında korelasyon anlamlı bulundu. ( $p < 0.05$  tablo 10).

Tablo 11 : Sirozlu olguların serum albümin değerleri ile diğer parametrelerin korelasyonu.

|             |   | Parametreler |           |              |           |          |          |           |           |
|-------------|---|--------------|-----------|--------------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|
|             |   | SKDK (mm)    | SKVZ (dk) | SDUZ (dk)    | SKDZ (dk) | PVÇ (mm) | SKEF (%) | Tmax (dk) | T1/2 (dk) |
| SAD (mg/dl) | r | -0,556       | -0,121    | -0,524       | -0,078    | -0,347   | 0,203    | -0,257    | 0,217     |
|             | p | <b>0,026</b> | 0,629     | <b>0,036</b> | 0,756     | 0,165    | 0,416    | 0,304     | 0,540     |

Karaciğer sirozlu olgulara ait SAD ile SKDK ve SDUZ arasında Tablo 11'de korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p < 0.05$ ), diğer parametrelerle SAD arasında korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ , tablo 11).

Tablo 12 : Siroz olgularına ait safra kesesi duvar kalınlığı değerleri ile diğer parametrelerin korelasyonu.

|           |   | Parametreler |           |           |           |          |              |           |           |
|-----------|---|--------------|-----------|-----------|-----------|----------|--------------|-----------|-----------|
|           |   | SAD (mg/dl)  | SKVZ (dk) | SDUZ (dk) | SKDZ (dk) | PVÇ (mm) | SKEF (%)     | Tmax (dk) | T1/2 (dk) |
| SKDK (mm) | r | -0,556       | 0,173     | 0,440     | 0,257     | 0,224    | -0,542       | 0,202     | -0,283    |
|           | p | <b>0,026</b> | 0,489     | 0,078     | 0,304     | 0,371    | <b>0,030</b> | 0,420     | 0,423     |

Karaciğer sirozlu olgulara ait SKDK ile SAD, SKEF değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanırken (  $p < 0,05$  Tablo 12 ), SKDK ile SKVZ, SDUZ, PVÇ, SAD, Tmax, T1/2 değerleri arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (  $p > 0.05$ , tablo 12 ).

Karaciğer sirozlu hasta grubuna ait tüm parametrelerin birbiri ile korelasyonu tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo-13 Siroz olgularına ait tüm parametrelerin birbiriyle korelasyonu (p değerleri ile)

|      | YAŞ   | SKDK  | SKVZ  | SDUZ  | SKDZ  | PVÇ   | SKEF  | SAD   | TMAX  | T1/2  |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| YAŞ  |       | 0,145 | 0,386 | 0,797 | 0,184 | 0,491 | 0,183 | 0,327 | 0,941 | 0,759 |
| SKDK | 0,145 |       | 0,489 | 0,074 | 0,304 | 0,371 | 0,030 | 0,026 | 0,420 | 0,423 |
| SKVZ | 0,386 | 0,489 |       | 0,073 | 0,390 | 0,709 | 0,852 | 0,629 | 0,011 | 0,059 |
| SDUZ | 0,797 | 0,074 | 0,073 |       | 0,920 | 0,743 | 0,439 | 0,036 | 0,006 | 0,022 |
| SKDZ | 0,184 | 0,304 | 0,390 | 0,920 |       | 0,973 | 0,020 | 0,756 | 0,064 | 0,715 |
| PVÇ  | 0,491 | 0,371 | 0,709 | 0,743 | 0,973 |       | 0,213 | 0,165 | 0,163 | 0,572 |
| SKEF | 0,183 | 0,030 | 0,852 | 0,439 | 0,020 | 0,213 |       | 0,416 | 0,126 | 0,437 |
| SAD  | 0,327 | 0,026 | 0,629 | 0,036 | 0,756 | 0,165 | 0,416 |       | 0,304 | 0,540 |
| TMAX | 0,941 | 0,420 | 0,011 | 0,006 | 0,064 | 0,163 | 0,126 | 0,304 |       | 0,168 |
| T1/2 | 0,759 | 0,423 | 0,059 | 0,022 | 0,715 | 0,572 | 0,437 | 0,540 | 0,168 |       |

## TARTIŞMA

Siroz hastalığında normal hepatosit fonksiyonu, başta viral ajanlar ve alkol olmak üzere çeşitli sebeplerden dolayı yetersiz kan akımı, bunu izleyen direkt toksik etki, iltihabi ve metabolik hasar sonucu bozulur. Normal karaciğer parankiminin % 80'nini hepatositler oluşturur. Sirozda hepatosit sayısı azalarak normal lobül yapısının yerini dejenere olmuş hepatosit odakları ve bunu çevreleyen fibröz doku bantları alır.

Sirozda özellikle hepatositler etkilendiğinden klinik tabloda hepatosellüler disfonksiyonu yansıtan sarılık başta olmak üzere çeşitli protein sentez bozuklukları, safra dinamiğine ait değişiklikler, hipoalbüminemi gibi bulgular izlenir.

Karaciğer sirozunda hepatosellüler disfonksiyonun derecesi, intrahepatik ve ekstrahepatik safra dinamiği ile birlikte safra kesesi motilitesinin sintigrafik yöntemle değerlendirildiği kapsamlı çalışma sayısı çok değildir. Biz bu konuda literatürde sınırlı sayıda ve birbiriyle çelişkili yayınlarla karşılaştık. Çalışmamızda 17 sirozlu olguya ait  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , SKDK, SKVZ, SDUZ, SKDZ, PVÇ, SAD değerlerini kendi aralarında korele ettiğimiz gibi 20 sağlıklı olguya ait parametrelerle de karşılaştırarak incelemeye çalıştık. Hepatosellüler hastalığın şiddeti artıkça, buna bağlı olarak hepatosit ekstraksiyonu azalır ve  $T_{max}$  uzar ( 38 ). Çalışmamızda sirotik olgularımızda  $T_{max}$  süresi  $25,76 \pm 10,40$  dk, kontrol grubunda ise  $12,40 \pm 2,30$  dk bulduk. Siroz olgularımızda maksimum hepatik uptake zamanının kontrol grubuna göre belirgin şekilde uzadığı, aralarındaki farkın oldukça anlamlı olduğu bulundu (  $p < 0.01$  ).  $T_{1/2}$  zamanı siroz olgularımızda  $37,55 \pm 8,39$  dk, kontrol grubumuzda  $23,15 \pm 4,00$  dk idi. Karaciğer sirozlu hasta grubumuzda maksimum hepatik aktivitenin yarılanma zamanı ( hepatosit ekskresyon zamanı ) kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamış bulundu (  $p < 0.01$  ).

Daniel ve arkadaşları ( 38 ) köpeklerin karaciğerlerinde toksik hasar oluşturarak yaptıkları deneysel çalışmada karaciğerin hepatik ekstraksiyonu ile histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikleri analiz etmişlerdir. Çalışmalarında biyokimyasal olarak ALT, AST, AFP, total bilirubin değerlerindeki yükselme ile histopatolojik olarak hepatosellüler nekroz, hemoraji ve inflamasyon bulguları tespit ettikleri denek hayvanlarında hepatosellüler hasarın derecesiyle uyumlu olarak hepatosit ekstraksiyonunun düştüğünü belirtmektedirler. Bu çalışmada Mebrofenin ile hepatosit hasarının daha iyi gösterildiği ileri sürülmüştür. T1/2 hepatosellüler disfonksiyonda uzadığı gibi ekstrahepatik kolestazdan dolayı da uzayabilmektedir. Bu nedenle biliyer hastalık ile hepatosit hastalığının ayırımının T1/2 ile yapılamayacağı dile getirilmiştir.

Bir başka çalışmada ise serum bilirubin seviyesi artıkça hepatik uptake'in azaldığı, renal atılımın arttığı, hepatosit ekskresyon zamanının gecikmiş ve uzamış olduğu belirtilmektedir ( uzamış T1/2 zamanı ) ( 39 ). Brown ve arkadaşları ( 40 ) alkolik siroz, sklerozan kolanjit ve izole ana safra kanalı obstruksiyonu olan üç ayrı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada hepatosit hasarı ön planda olan alkolik siroz olgularında hepatosit ekstraksiyon fraksiyonunun düşük, T1/2 zamanının ise üç hasta grubunda da uzamış bulduklarını bildirmektedirler. Cicala ve arkadaşları ( 41 ) kantitatif kolesintigrafi yöntemi ile koledokoduodenal biliyer akımı değerlendirdikleri çalışmalarında, hepatosellüler hastalıkta, Tmax ve T1/2 zamanın uzadığını rapor etmişlerdir. Kendi çalışmamızda sirozlu hasta grubunda elde ettiğimiz uzamış Tmax ve T1/2 değerleri ile literatür sonuçları uyumluluk göstermektedir.

Hasta ve kontrol grubundaki olgularımıza standart sıvı gıda verilerek safra kesesinin kasılma gücü SKEF hesaplanarak değerlendirildi. Hasta grubunda standart sıvı gıda sonrası SKEF % 37,55±20,90, kontrol grubunda ise SKEF % 41,84±11,16 olarak bulundu. Karaciğer sirozlu olgularımızda SKEF değerleri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ( p>0,05 ).



Siroz hastalarında SKEF ölçümleri ile ilgili literatürlere baktığımızda Baki ve arkadaşları ( 42 ) sirozlu olgularda standart test yemeği sonrası 5., 30., 60. dk'da safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunun aynı zaman dilimindeki kontrol grubuna göre yüksek bulunduğunu, 90. dk baz alındığında sirozlu olgular ile kontrol grubu arasında belirgin bir fark bulmadıklarını bildirmektedirler. Sonuç olarak sirozlu hastalarda safra kesesi motilitesinin bozulmadığı kanısına vardıklarını ileri sürmektedirler. Bir başka çalışmada ise Gürbüz ve arkadaşları ( 43 ) kronik karaciğer hastalarında standart sıvı gıda sonrası 30., 35., 40., 45. ve 50. dakikalarda safra kesesi hacim değişikliklerini ultrasonografi ile ölçerek SKEF'yi hesaplamışlardır. Çalışma sonucunda kronik karaciğer hastalığında, sağlıklı kontrol grubuna oranla safra kesesi ejeksiyon fraksiyonları açısından bir fark bulunmadığını ancak kasılma evresinin kontrol grubuna göre daha uzun sürdüğünü bildirmektedirler. Ersöz ve arkadaşları ( 44 )'nın karaciğer sirozlu olgular ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, postprandial SKEF yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark bulmadıklarını belirtmektedirler.

Pompili ve arkadaşları ( 45 ) sıvı-katı karışımı test yemeği kullanarak yaptıkları çalışmada, kompanse siroz hastalarında safra kesesi kasılmasını normal, plazma CCK konsantrasyonunu ise artmış bulduklarını belirtmektedirler. Buna sebep olarak karaciğerde CCK yıkımının azalması gösterilmiştir.

Davion ve arkadaşları ( 46 ) test yemeği kullanarak alkolik sirozlu erkek hastalarda safra kesesi kontraksiyonunu normal bulduklarını ifade etmektedirler. Lı ve arkadaşları ( 47 ) 80 karaciğer sirozlu olgu ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada 12 saatlik açlık sonrası bazal safra volümlerini ölçmüşler. Daha sonra 355 kcal, 237 ml sıvı gıda içirilerek 15'er dakika ara ile 2 saat boyunca safra kesesi volüm ölçümleri yapmışlardır. Postprandial safra kesesi boşalmasını değerlendirdikleri çalışmalarında siroz olguları ile kontrol grubu arasında safra kesesi boşalması yönünden bir fark bulmadıklarını vurgulamaktadırlar. Ancak tekrar doluş(refilling) fazının karaciğer sirozlu olgularda bozulmuş olduğunu bunun

da özellikle taş etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündüklerini belirtmektedirler.

Siroz hastalarında safra kesesinin kasılma gücü bir başka deyişle SKEF değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı sonucumuz Baki ve arkadaşları ( 42 ), Gürbüz ve arkadaşları ( 43 ), Ersöz ve arkadaşları ( 44 ), Pompili ve arkadaşları ( 45 ), Davion ve arkadaşları ( 46 ), Lı ve arkadaşlarının ( 47 ) literatür sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Kurihara ve arkadaşları ( 48 ) 55 kronik karaciğer olgusu ve 21 sağlıklı olguda hepatobiliyer sintigrafi tetkiki yaparak bunlarda SKEF değerlerini karşılaştırmışlardır. Standart gıda olarak çalışmada 40 gram yağ ve 360 kcal' den oluşan solid yağlı gıda kullanmışlardır. Karaciğer sirozlu olgularda SKEF değerlerinin kontrol grubuna göre düşük bulduklarını ifade etmektedirler. Bir başka çalışmada Kao ve arkadaşları ( 49 ) 45 karaciğer sirozlu olgu ve 15 sağlıklı olgu ile yaptıkları hepatobiliyer sintigrafi çalışmasında , safra kesesi kontraksiyonunu sağlamak için 40 gram yağ içerikli 360 kcal'den oluşan standart solid gıda kullanmışlardır. Siroz olgularını child sınıflamasına göre A, B, C gruplarına ayırıp, bu gruplara ait SKEF değerleri ile sağlıklı olgulara ait SKEF değerlerini karşılaştırmışlardır. A grubunun SKEF  $55,5 \pm 7,4$  B grubu SKEF  $48,5 \pm 5,6$  ve C grubu SKEF  $36,7 \pm 3,9$  iken kontrol grubunun SKEF değeri  $62,7 \pm 7,1$  olarak bulmuşlardır. Siroz olgularında her üç evrede de kontrol grubuna göre SKEF'yi düşük bulduklarını bildirmektedirler. Siroz olgularında SKEF'yi en düşük C evresinde en yüksek ise A evresinde tespit ettiklerini belirtmektedirler. Kaya ve arkadaşları ( 50 ) hepatobiliyer sintigrafi çalışmasında oral kolesistokinetik olarak çikolata kullandıkları karaciğer sirozlu olgularda SKEF değerlerini düşük bulduklarını bildirmişlerdir.

Acalovschi ve arkadaşları ( 51 ) 25 karaciğer sirozlu ve 12 sağlıklı olgunun safra kesesi ve mide boşalmasını ultrasonografi ile değerlendirmişler ve çalışmada 40 gram yağ ve 425kcal oluşan sıvı- katı karışımı test yemeği kullanmışlardır. Çalışma sonucunda siroz olgularında

mide boşalmasının geciktiğini ve safra kesesi boşalmasının sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulduklarını bildirmektedirler.

Kurihara ve arkadaşları ( 48 ), Kao ve arkadaşları ( 49 ), Kaya ve arkadaşları ( 50 ), Acalovschi ve arkadaşları ( 51 )'nın yukarda açıkladığımız çalışmalarında siroz hastalarında SKEF'yi düşük bulduklarını bildirmektedirler. Sirozlularda SKEF ile ilgili bu sonuçlar bizim sonuçlarımız ile uyumlu değildi. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Acalovschi ve arkadaşları sirozlu hastalarda 12 gram yağ, 270 kcal oluşan sıvı test yemeği kullanarak yaptıkları çalışmada SKEF değerlerini normal bulmuşlardır ( 51 ). Ancak daha sonra 14 gram yağ, 425 kcal oluşan sıvı-katı test yemeği kullanarak USG ile mide boşalma ve safra kesesi boşalmasını değerlendirdikleri çalışmalarında safra kesesi boşalmasını düşük, mide boşalmasını gecikmiş bulduklarını bildirmektedirler. Acalovschi mide boşalmasındaki gecikme ile düşük safra kesesi boşalması arasında bir korelasyon bulmadıklarını vurgulamaktadırlar. Sonuç olarak mide boşalması ile safra kesesi boşalması arasındaki koordinasyonun bozulduğu ve düşük safra kesesi kasılmasının sirozda safra taşı oluşumuna katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlar(51). Bu çalışmada belirtildiği gibi üzere kullanılan test yemeğinin katı, sıvı, kat-sıvı(miks) oluşu ile karbonhidrat, yağ ve protein dağılımı yanı sıra volümün de safra kesesinin kasılma etkisi olabileceğini düşünüyoruz.

Safra kesenin kasılmasını sağlamak için 1980 yılında Krishnamurthy ve arkadaşlarının ( 52 ) kullanmaya başladığı i.v. CCK-8 infüzyonu ile safra kesesi motor fonksiyonunu inceleme metodu yaygın kullanım alanı bulmaktadır . Ancak çalışmamızda safra kesesini kasılmaya sevk etmek için standart hacimde, standart kompozisyonda karbonhidrat, yağ ve protein değerleri belirlenmiş standart kaloriye sahip sıvı gıda kullandık. Kolesistokinin bağırsaklarda yapılan polipeptit yapıda bir hormon olup, safra kesesinin kasılmasını ve Oddi sfinkterinin gevşemesini sağlar. Krishnamurthy ve arkadaşları ( 52 ) 10 µgr/kg CCK-8 dozunun 3 dk infüzyon şeklinde yapılmasının fizyolojik CCK dozuna uygun olduğunu belirtmişlerdir. 1985'de Sarva ve arkadaşları ( 53 ) 0,02µgr /kg 1dakikada ve 0,02µgr /kg 1 saatte

i.v. Sincalide ( CCK ) vererek hepatobiliyer sistem rahatsızlığı olmayan erkek olgularda bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonunda 1 dakika infüzyonunda SKEF'nin geniş bir aralık ( %12-%92 ) gösterdiği vurgulanmaktadır. Buna karşın uzun infüzyon süresinde ise ejeksiyon fraksiyonun dar bir aralık ( 65-%96 ) gösterdiğini tespit ettiklerini belirtmektedirler. Hızlı CCK infüzyonunun gastrointestinal semptomlara neden olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde sirozlu olgularda farklı SKEF değerlerinin bildirilmesinde kolesistokinin uygulama dozu ve süresinin katkısı olabileceği düşüncesindeyiz.

Ziessman ve arkadaşları ( 54 ) 0,02 $\mu$ gr /kg 30 dk üzerinde, Yap ve arkadaşları ( 55 ) 0,02 $\mu$ gr/kg 45 dakikada kolesistokinin infüzyonu ile normal SKEF değerinin % 30-40 aralığında değiştiğini belirtmektedirler. Bu değişkenliğin kullanılan spesifik metodolojiye bağlı olduğunu savunulmaktadır. Ziessman hepatobiliyer sintigrafi çalışmasında bolus şeklinde CCK enjeksiyonunun sistik kanalda spazma ve ineffectif kontraksiyona sebep olarak false pozitif düşük SKEF'ye neden olabileceğini belirtmektedir. Bu nedenle kısa süreli infüzyondan kaçınmak gerektiğini savunmakta ve hızlı infüzyonu suprafizyolojik olarak tanımlamaktadır. 1-3 dakika infüzyonun başta karın ağrısı, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkilere neden olduğunu belirtmektedir ( 56,57 ). Bir başka çalışmada hızlı CCK infüzyonunun ( 1-3 dk ) irritable barsak sendromunun semptomlarında artışa neden olduğu belirtilmiştir ( 58 ). Krishnamurthy ve arkadaşları ( 59 ) yaptıkları bir başka çalışmada serum kolesistokinin yarı ömrü sadece 2,5 dakika olduğunu için manuel enjeksiyon ile 1-3 dk'lık infüzyonla serumda uniform doz konsantrasyonunu tutturmanın zor olduğunu bu nedenle infüzyon pompasını tercih ettiklerini vurgulamaktadırlar. Safra kesesinde kolesitokinin yanı sıra asetikolin ve substans-P kasıcı, VIP ve somatostatin gevşetici etki göstermektedir. CCK infüzyonu ile sadece safra kesesinin CCK yanıtının değerlendirilmiş olunacağını diğer faktörlerin ise göz ardı edilmiş olunacağını düşünerek kolesistokinini tercih etmedik. Safra kesesi birbirini tamamlayan nöral ve humoral mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Safra kesesinin yanıtı; sefalik faz, gastrik faz, intestinal ve absorpsiyon sonrası fazlarla tamamlanır ( 60 ). Bu nedenle fizyolojik cevabı daha iyi

gösterdiğine inandığımız, temini kolay, CCK'ya göre daha ucuz ve yan etkisinin olmaması gibi başlıca avantajları nedeniyle safra kesesinin kasılmasını değerlendirmek için standart sıvı gıdayı tercih ettik. Standart sıvı gıda kullanımı fizyolojik olsa da, mide boşalma zamanının değiştiği ve CCK salınışının etkilendiği bağırsak hastalıklarında safra kesesinin kasılma gücü normal olmasına rağmen standart sıvı gıdaya yanıt anormal ölçülebilir. Böyle bir durum ile karşı karşıya kalmamak için rahatsızlığı olmayan siroz olgularını çalışmaya kabul ettik. İntestinal sistem rahatsızlığının bulunması, intestinal sistem motilitesini etkileyen ilaç kullanımını çalışmamızda dışlama kriterleri arasında belirttik.

SKEF değerleri ile ilgili farklı sonuçların bildirilmesinde gerek kullanılan test yemeğinin içeriği ( katı/ sıvı oranı ile karbonhidrat, yağ, protein dağılımı ) gerekse CCK'nın uygulama dozu ve süresi önemlidir. SKEF değerlerinde farklı sonuçların bildirilmesinde mide boşalma zamanı, CCK salgılanmasının etkilendiği barsak hastalıkları ve kişiden kişiye değişen maksimum serum CCK düzeyine ulaşma zamanın gibi nedenlerin katkısı olabileceğini düşünüyoruz.

Karaciğer sirozunda safra taşı insidansı normal populusyona göre belirgin olarak artmıştır ( 61 ). Ülkemizde yapılan çalışmalarda normal populusyonda safra kesesi taşı sıklığı % 5,25 ( 61 ) olmasına karşın karaciğer sirozlu vakalarda safra kesesi taşı sıklığını, Aksöz ve arkadaşları %7,1 ( 63 ), Sarıtaş ve arkadaşları % 30.3 olarak bulmuşlardır ( 64 ). Bizim çalışmamızda bu oran %29,41 ( 17 olgunun 5'inde ) idi. Yurt dışında ise çeşitli araştırmacılar tarafından %14,3 - %34,7 arasında değişen oranlar bildirilmektedir. Karaciğer sirozunda safra kesesi taşı sıklığı açısından bizim çalışmamız ile diğer çalışmalar arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Safra kesesi motiliyeti ile safra taşı bulunması arasındaki ilişki tartışmalıdır ( 65 ). Fisher ve arkadaşlarının ( 66 ) yaptığı çalışmada, safra taşı olan hastalarda safra kesesi boşalma oranlarının geniş ölçüde değişkenlik gösterdiği ve bir çoğunun normal safra kesesi boşalma fonksiyonuna sahip olduğu bildirilmektedir. Bir başka çalışmada Kao ve arkadaşları ( 67 ) safra taşı bulunan 14 olgu, safra çamuru bulunan 13 olgu

ve safra kesesi normal 24 sağlıklı olgu üzerinde yaptıkları çalışmada SKEF değerlerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada standart yağlı gıda olarak 40 gram yağ, 360 kcal kullanmışlar ve safra çamuru bulunan olgularda SKEF'nin en düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak üç olgu grubu arasında SKEF yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır. Ancak bir başka çalışmada safra taşı varlığında SKEF'nin azaldığı bildirilmektedir ( 68 ). Fornari ve arkadaşları ( 69 ) ise 410 sirotik olgu ile 414 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada sirozlu olgularda safra taşı prevalansının yüksek olduğu, kadın/erkek oranınının 1:1'e yaklaştığını bulmuşlardır. Bu nedenle erkeklerde safra kesesi taşı oluşumu açısından sirozun bir risk faktörü oluşturduğunu ileri sürmektedirler. Hamilelerde olduğu gibi sirozlu erkek hastalarda da artmış östrojen düzeyinin safra kesesi boşalmasında bozulmaya neden olduğunu belirtmektedirler. Li ve arkadaşları ( 47 ) ise sirozlu olgularda safra kesesi tekrar doluş(refilling) fazının bozulmuş olduğunu ve bunun özellikle taş etyopatogenezinde rol oynadığını düşündüklerini bildirmektedirler. Bir başka çalışmada alkol etyolojisi olan siroz hastalarında safra kesesi taşı insidansının artmış olduğu bildirilmektedir ( 70 ). Görüldüğü gibi safra kesesi motilite değişikliklerinin safra taşı oluşumuna katkısı bulunup bulunmadığı tam net değildir. Bu konuda farklı farklı nedenler ortaya konmaktadır.

Biz çalışmamızda sirozlu 17 olguyu safra taşı bulunan ( 5 olgu ) ve safra taşı bulunmayan ( 12 olgu ) olmak üzere iki alt gruba ayırdık. İki alt grup arasında T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>, SKDK, SKVZ, SDUZ, SKDZ, PVÇ, SAD değerlerini karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir fark saptamadık ( p>0,05 ).Bizim sonuçlarımız, Fisher ve arkadaşları ( 66 ) ile Kao ve arkadaşlarının ( 67 ) yaptığı çalışmalarla uyumlu idi. Karaciğer sirozundaki safra taşları sıklıkla pigment taşları olup ( 71,62 ) hipersplenizm, otoimmün hemolitik anemi, alkole bağlı eritrosit membran değişikliğinden kaynaklanan kronik hemolize sekonderdir. Sonuç olarak sirozda safra taşının bulunup bulunmamasının safra dinamiğinde belirgin bir değişiklik oluşturmadığı kanısına vardık. Ancak safra kesesi taşının sayısı, tipi, lokalizasyonu ile birlikte büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmaların yeni katkılar sunacağını düşünüyoruz.

Karaciğer sirozunda safra kesesi motilite değişikliğinin sebeplerinden biri de artmış safra kesesi duvar kalınlığıdır. Normal safra kesesi duvar kalınlığı 3 mm den azdır ( 72 ). Safra kesesi duvar kalınlığı artışı nonspesifik bir bulgu olup safra kesesi ile ilgili bir patoloji olmadan da olabilir. Örneğin konjesif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hipoalbüminemi, asit, portal hipertansiyon, alkolik hepatit, multiple myeloma, akut myeloblastik lösemi , brusellozis, sistemik venöz hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, siroz, graft versus host hastalıklarında da görülebilmektedir ( 72 ). Karaciğer sirozunda safra kesesi duvar kalınlığının artışının sebebi olarak hipoalbüminemi, asit, portal hipertansiyon başlıca sebepler olarak öne sürülmüş, ayrı ayrı yada birlikte duvar kalınlaşmasının sebebi olarak gösterilmiş ve bu konuda farklı görüşler öne sürülmüştür. Biz çalışmamızda ortalama SKDK karaciğer sirozlu olgularda  $7,83\pm 4,64$  mm, sağlıklı kontrol grubumuzda  $2,53\pm 0,25$  mm idi. Karaciğer sirozlu hasta grubumuz ile sağlıklı kontrol grubunu SKDK yönünden karşılaştırdığımızda sirozlu olgularımızda safra kesesi duvar kalınlığı belirgin artmış bulundu (  $p<0.05$  ).

Karaciğer sirozlu olgularımızı asit var, asit yok şeklinde iki alt gruba ayırıp SKDK yönünden incelediğimizde asiti olan olgularda SKDK  $8,83\pm 4,82$  mm iken asiti olmayan siroz olgularında ise SKDK  $4,57\pm 1,86$  mm idi. Asit olan olgularda asiti olmayanlara göre safra kesesi duvar kalınlığı daha fazla olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (  $p>0.05$  ). Malign asitlerde SKDK artışının olmadığı bununla birlikte genelde literatürde hipoalbüminemi ve portal hipertansiyona bağlı oluşan asit durumlarında SKDK artışı saptandığı bildirilmektedir ( 73,74 ). Siroz hastalarında SKDK artış nedeninin hipertansiyon olduğunu öne süren yayınlarda bu olayın fizyopatolojik mekanizması şöyle açıklanmaktadır. Safra kesesi venöz drenajı vena sistika yoluyla portal vene olur. Portal vendeki basınç artışı safra kesesi duvarında konjesyon ve ödeme yol açarak duvar kalınlığında artışa neden olabilmektedir ( 73,74 ). Portal hipertansiyonun ultrasonografik bulguları; asit, splenomegali, portosistemik venöz kolleteraller ile portal ven çapı artışıdır ( 75 ). Çalışmamızdaki 17 siroz olgusunun 8'inde portal ven çapı 13 mm' nin üzerinde idi. Siroz olgularımızda safra kesesi duvar kalınlığının artışı ile portal ven çapı artışı arasında anlamlı korelasyon

saptanmadı. Bu konudaki literatürlere baktığımızda sirozlu olgularda SKDK artışı ile portal ven çapı arasında korelasyonu inceleyen çalışmaya rastlamadık. Ralls ve arkadaşları ( 76 ) ile Shlaer ve arkadaşlarının ( 77 ) yaptığı çalışmalarda SKDK artışının nedeni olarak hipoalbüminemi ön plana çıkmaktadır. Sonuçlarımız safra kesesi duvar kalınlığı artış nedeninin albümin düşüklüğü olduğunu savunan yayınlar ile uyumluydu ( 76,77 ).

Saverymuttu ve arkadaşları ( 78 ) portal hipertansiyonu olan alkolik sirozlu hastalara propranolol vererek tedavi sonrası portal basınçta azalma ile beraber safra kesesi duvar kalınlığının azaldığını ve bu sonuçtan yola çıkarak safra kesesi duvar kalınlığının artışında dominant faktörün portal hipertansiyon olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bir başka yapılan çalışmada Sezgin ve arkadaşları ( 79 ) sirozda safra kesesi duvar kalınlığı artışında major faktör olarak portal hipertansiyonu düşündüklerini, hipoalbüminemi, asit ve inflamasyonun ise destekleyici faktör olduklarını bildirmektedirler. Bu çalışmaların ışığında edindiğimiz izlenim temelde suçlanan faktörlerin aynı olduğudur. Safra kesesinin duvar kalınlığı artışının patolojik temeli tam açık olmasa da sorun dominant faktör ve aditif faktörler üzerine kilitlenmektedir. Bizim çalışmamızda hipoalbüminemi ön plana çıkmakla birlikte asiti olan siroz olgularımızda SKDK'nın daha fazla olduğunu görmekteyiz. İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte duvar kalınlığı artışında asitin pozitif katkısı olduğunu düşünüyoruz. Bir başka önemli faktör portal hipertansiyon olmakla birlikte biz bu açıdan değerlendirme yapmadık. Ancak portal ven çapı artışı ile SKDK artışı yönünden yaptığımız değerlendirme anlamlı değildi. Sirozlu olgularda SKDK artışı ile portal ven çapı arasındaki korelasyonla ilgili çalışmaya literatürde rastlamadığımızı daha önce belirtmiştik.



## SONUÇ

1. Karaciğer sirozlu olgularda hepatosellüler fonksiyonların bozulduğu ve bozulmanın şiddetine bağlı olarak Tmax ve T1/2 zamanlarının uzadığı gözlemlendi.
2. Karaciğer sirozlu olguların safra kesesi ejeksiyon fraksiyonlarında anlamlı bir düşüş bulunmadı.
3. Karaciğer sirozlu olgularda safra kesesi taşı insidansının belirgin arttığı saptandı.
4. Safra taşı bulunan siroz olguları ile safra taşı bulunmayan siroz olguları arasında safra dinamikleri açısından belirgin bir fark olmadığı izlendi.
5. Karaciğer sirozunda safra kesesi duvar kalınlığı artışı ile safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif bir korelasyon saptandı.
6. Karaciğer sirozlu hastalarda hepatosit rezervi ve safra dinamiklerinin değerlendirilmesinde hepatobiliyer sintigrafinin fizyolojik, noninvaziv ve kolay uygulanabilir güvenli bir yöntem olduğu düşünüldü.

## ÖZET

**Amaç:** Karaciğer sirozlu olgularda hepatosit fonksiyonlarında, safra kesesi motor fonksiyonlarında ve safra dinamiğinde meydana gelen değişiklikleri hepatobiliyer sintigrafi yöntemi ile değerlendirmek.

**Materyal metod:** Çalışma, hasta ve kontrol grubunu oluşturan toplam 37 kişi üzerinde yapıldı. Hasta grubu klinik ve histopatolojik olarak karaciğer siroz tanısı konmuş 17 olgudan (12 erkek, 5 kadın, ort. yaş: 55,29), kontrol grubu ise 20 olgudan (14 erkek, 6 kadın, ort. yaş: 49,70) oluşmaktaydı.

Tüm olgulara hepatobiliyer sintigrafisi tetkiki yapıldı. Bu amaçla ortalama 8 saat açlık sonrası 3-5 mCi Tc-99m-Mebrofenin i.v. yapıldıktan sonra 90 dakika süreyle dinamik imajlar alındı. Vizüel olarak safra kesesi doluşu izlendiği görüntüde hastaya 250 ml standart sıvı gıda içirildi. Tüm görüntülerin bilgisayar yardımıyla incelenmesi sonucunda her olgu için Tmax, T1/2max, safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu (SKEF), safra kesesi dolma zamanı (SKDZ) ve safranın duodenuma ulaşma zamanı (SDUZ) değerleri belirlendi.

**Bulgular:** Tmax, T1/2, SKDZ ve SDUZ değerlerinin ortalamaları hasta grubunda sırasıyla 25.76 dk, 37.55 dk, 53.35 dk, 39.88 dk. kontrol grubunda ise 12.40 dk, 23.15 dk, 30.57 dk, 25.00 dk olarak bulundu. Bu değerlerin siroz olgularında anlamlı derecede uzadığı görüldü ( $p<0.05$ ). Ortalama SKEF değerleri hasta grubunda % 37.55, kontrol grubunda % 41.84 bulundu ve her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Safra taşı görülme sıklığı hasta grubunda %29.41, kontrol grubunda % 5 olup aradaki fark anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Karaciğer sirozu olgularında hepatosit fonksiyonlarının azaldığı, safra taşı insidansının arttığı ve safra dinamiğinin bozulduğu ancak safra kesesi motor fonksiyonlarında anlamlı değişiklik olmadığı kanısına varıldı.

*Anahtar kelimeler:* Siroz, Hepatobiliyer sintigrafi, Safra kesesi motor fonksiyonu.

## SUMMARY

**Purpose:** The aim of this study is to determine the changes in hepatocyte functions, gallbladder motor functions and bile dynamics in patients with hepatic cirrhosis.

**Material and method:** Thirty seven persons were enrolled to the study. The patient group was consisted of 17 patients with liver cirrhosis (12 male, 5 female, mean age 55.29) who were initially diagnosed clinically and histopathologically. Control group was consisted of 20 healthy persons (14 male, 6 female, mean age 49.70). Hepatobiliary scintigraphy was performed in both groups. After approximately 8 hours of fasting, 3-5 mCi Tc 99 m-Mebrofen in was injected intravenously and 1 minute image per frame dynamic images were obtained for 90 minutes. The patients were given 250 ml standard liquid meal after visualisation of gallbladder filling. All imagings were evaluated quantitatively. Tmax, T1/2 max, gallbladder filling time (GBFT) gallbladder ejection-fraction (GBEF) and the transit time of bile to duodenum (TTBD) were determined for each case.

**Results:** In the patient and control group, the mean values of Tmax, T1/2, GBFT, TTBD, were 25.76 vs. 12.40 min, 37.55 vs. 23.15 min, 53.35 vs 30.57 min, 39.88 vs 25.00 min, respectively. These values increased significantly in the patient group ( $p < 0.05$ ). Mean GBEF values were 37.55 % in the patient group and 41.84% in the control group and there was no significant difference ( $p > 0.05$ ). The incidence of gallbladder stone was 29.41% in the patient group and 5% in the control group and the difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In patients with hepatic cirrhosis hepatocyte function decreased, the incidence of gallbladder stone increased, the bile dynamics deteriorated but no significant changes were observed in gallbladder motor functions.

**Key words:** Cirrhosis, Hepatobiliary scintigraphy, Gallbladder motor functions.

## KAYNAKLAR

1. Bonis PAL, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible ? . N Engl J Med 2001; 344: 452-54
2. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları 1.cilt .Ankara, Güneş Kitabevi, 1996:1145.
3. Odar İV, Anatomi Ders Kitabı.2.cilt.7.Baskı, Ankara, Sistem Ofset,1986 : 4-21.
4. William A, Sodeman JR, Sodeman TM. Sodeman's Fizyopatoloji ( Çev. NA Kama ) 2.cilt 1.baskı. Ankara, Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1992: 992-993.
5. Sayek İ. Temel Cerrahi . 2.cilt. 2.baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 1996: 1280-1291.
6. Davison JS. Innervation of the gastrointestinal tract. In: Christensen J, Wingate PL, ( eds ) A Guide to Gastrointestinal Motility. vol.1 New York: Wright, 1983;47.
7. Lundberg JM, Hokfelt T, Nilsson G, Terenius L, Rehfeld J, Elde R, Said S. Peptide neurones in the vagus, splanchnic and sciatic nerves. Acta Physiol Scand.1978 ;104: 499-501.
8. Usubakunov EU, Kalikhevich VN, Missiul' BV. Interaction of gastrointestinal peptides and the autonomic nervous system in the contractile function of the gallbladder. Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova 1983;69:547-53
9. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji ( Çev. N Gökhan, H Çavuşoğlu ) 2.Cilt. 3.baskı. İstanbul, Nobel Kitabevi,1989: 1122.

10. Ryan JP. Motility of the Biliary Tree. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE. Textbook of Gastroenterology vol. 1. Philadelphia J.B. Lippincott Company. 1991: 196-212.
11. Malagelada JR, Go VL, DiMango EP, Summerskill WH. Interactions between intraluminal bile acid and digestive products on pancreatic and gallbladder function. *J Clin Invest.* 1973 ;52:2160-2165.
12. Takahashi I, Kern MK, Dodds WJ, Hogan WJ, Sarna SK, Soergel KH, Itoh Z. Contraction pattern of opossum gallbladder during fasting and feeding . *Am J Physiol.* 1986 ;250: 227-235.
13. Dönerici Ö. Safra Yolları ve Safra Kesesinin Fonksiyonel Bozuklukları. *Gastroenteroloji Dergisi.* 1992; 3:802.
14. Nealon WH, Upp JR, Alexander RW, Townsend CM Jr, Thompson JC. Intravenous amino acids stimulate human gallbladder emptying and hormone release. *Am J Physiol.* 1990; 259: 173-178.
15. Fisher RS, Rock E, Malmud LS. Effects of meal composition on gallbladder and gastric emptying in man. *Dig Dis Sci* 1987 ; 32:1337-44.
16. Mutt V. Further investigations on intestinal hormonal polypeptides. *Clin Endocrinol* 1976;5 :175-183
17. Johnson AG, Mc Dermott SJ. Sensitive bioassay of cholecystokinin in human serum. *Lancet* 1973 15;2(7829):589-591
18. Docray GJ. Immunochemical evidence of cholecystokinin-like-peptides in brain. *Nature* ;1976; 264:568-570.
19. Gullo L, Bolondi L, Priori P, Casanova P, Labo G. Inhibitory effect of atropine cholecystokinin-induced gallbladder contraction in man. *Digestion* 1984;29:209-213.

20. Ryan JP, Ryave S. Effect of vasoactive intestinal polypeptide on gallbladder smooth muscle in vitro. *Am J Physiol* 1978; 234 : 44-46.
21. Strah KM, Melendez RL, Pappas TN, Debas HT. Interactions of vasoactive intestinal polypeptide and cholecystokinin octapeptide on the control of gallbladder contraction. *Surgery* 1986 ;99: 469-473.
22. Tuncel E. *Klinik Radyoloji (1.baskı )*, Bursa, Güneş&Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:313
23. Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RM, Lawson TL, Kern MK, Sonographic measurements of gallbladder volume. *AJR Am J Roentgenol* 1985 ; 145:1009-1011.
24. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound. Volume One*. Philadelphia, Mosby.1998 :176.
25. Telatar H, Şimşek H. *Gastroenteroloji Kitabı . 2 cilt ,1988: 231.*
26. Mettler FA, Jr, Guiberteau MJ. *Essentials in Nuclear Medicine Imaging, 4<sup>th</sup> Edition*. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1998: 267
27. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management:an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991 ;37:383-393
28. Ağıldere M. Biliyer sistem hastalıklarında MR ve MR kolanjiopankreatikografi. *TRD* 1999; 34: 329-343.
29. Freeman LM. *Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging ;The liver and biliary tract*. Orlando, Grune&Stratton Inc 1984: 879-1050.
30. Talin GV, Meredith OM, Dade H. The radioactive (I-131 tagged) rose bengal uptake for liver funtion using external gamma-ray scintillation counting techniques. *J Lab Clin Med.*1955 ; 45:665-687.

31. Serafini AN, Smoak WM, Hupf HB, Beaver JE, Holder D, Gilson AJ. Iodine 123 rose bengal: An Improved hepatobiliary imaging agent. *J Nucl Med* 1975 ; 16:629-632
32. Goris ML. I123I-Iodo-bromosulfthalein as a liver and biliary scannig agent. *J Nucl Med* 1973 ;14:820-825
33. Tubis M, Krishnamurthy GT, Endow JS, Blahn WH. 99m Tc-penicillamine, a new cholescintigraphic agent. *J Nucl Med* 1972 ; 13:652-654.
34. Ryan J, Cooper M, Loberg M, Harvey E, Sikorski S. Technetium-99m-labeled n-(2,6-dimethylphenylcarbamoylmethyl) iminodiacetic acid (tc-99m-HIDA): a new radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging studies. *J Nucl Med* 1977 ; 18:997-1004
35. Hernandez M, Rosenthal L. A cross-over study comparing the kinetics of Tc-99m-labeled diethyl-and diisopropyl-IDA. *Clin Nucl Med* 1980 ;5:352-358
36. Fritzberg NW, Whitney WP, Klingensmith WC. Hepatobiliary Transport Mechanism of Tc-99m-Diethyl -IDA. Sorenson JA (Ed) *Radiopharmaceuticals II*, New York, Society of Nuc. Med. 1979: 577-579.
37. Kim KC, Yun M, Machac J. Liver and biliary tract. In: Elgazzar A (ed) *The pathophysiologic basis of nuclear medicine*. Berlin, Springer-Verlag 2001: 258-279.
- 38-Daniel G, DeNova R, Scultze E, Schmidt D, Smith G. Hepatic extraction efficiency of technetium-99m-mebrofenin in the dog with toxic-induced acute liver disease. *The J Nucl Med* 1998;39:1286-1292.
- 39-Doo E, Krishnamurthy GT, Eklem MJ, Gilbert S, Brown P. Quantification of hepatobiliary function as an Integral part of imaging with technetium-99m-mebrofenin in health and disease. *J Nucl Med* 1991;32:48-57.

- 40-Brown PH, Juni JE, Lieberman DA, Krishnamurthy GT. Hepatocyte Versus Biliary Disease : A Distinction by Deconvolutional Analysis of technetium – 99m IDA Time-Activity Curves. *J Nucl Med* 1988;29:623-630.
- 41-Cicala M, Scopinaro F, Corazziari E, Vignoni A, Viscardi A, Irene F, et al. *Gastroenterology* 1991;100;1106-1113.
- 42-Baki AH, Arslan M, Sengün A, Cihanyurdu N, Uzun Y, Kapıcıoğlu S. Sirozlu hastalarda postprandial safra kesesi motilitesinin ultrasonografik değerlendirilmesi. *Endoskopi Dergisi* 1997; 8:65-68.
- 43- Gürbüz A K, Öztürk R, Yazgan Y, Özel AM, Demirtürk L, Özdoğan O ve ark. *The Turkish J of Gastroenterology* 1999;10:221-226.
- 44-Ersöz G, Özütemiz Ö, Tekeşin O, Akarca U, İlter T, Batur Y. Sirozlu Hastalarda Sıvı Test Yemeğinin Safra Kesesi Boşalmasına Etkisi. IX. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi. Kongre Özet Bildiri Kitabı. Doruk Matbaası-Ankara 1995:102.
- 45- Pompili M, Rapaccini GL, Caturelli E, Curro D, Montuschi P, D'Amato M, et al. Gallbladder emptying, plasma levels of estradiol and progesterone, and cholecystokinin secretion in liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995 ;40:428-34.
- 46- Davion T, Capron JP. Biliary lithiasis in cirrhosis: yes, but why? *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:37-38.
- 47-Li CP, Hwang SJ, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Lu RH, et al. Evaluation of gallbladder motility in patients with liver cirrhosis: relationship to gallstone formation. *Dig Dis Sci* 2000;45:1109-1114.
- 48-Kurihara N, Ide H, Omata T, Yonamine S, Mashima Y, Tanno M, et al. Evaluation of gallbladder emptying in patients with chronic liver disease by 99mTc-EHIDA hepatobiliary scintigraphy. *Radioisotopes*1989;38:269-274.
- 49-Kao CH, Hsieh JP, Tsai SC, Ho YJ, Chen SD. Eviences of impaired gallbladder function in patients with liver cirrhosis by quantitative radionuclide



cholescintigraphy. *The American Journal of gastroenterology* 2000;95:1301-1304.

50-Kaya H, Göral V, Yıldız M. Sirozlu hastalarda karaciğere ve safra kesesi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hepatobiliyer sintigrafinin yeri. *Gastroenteroloji* 1994;5:624-626.

51-Acalovschi M, Dumitrascu DL, Csakany I. Gastric and gall bladder emptying of a mixed meal are not coordinated in liver cirrhosis--a simultaneous sonographic study. *Gut* 1997;40:412-417.

52-Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT. Gallbladder ejection fraction: A decade of progress and future promise. *J Nucl med* ; 1992;32:542-544.

53- Sarva RP, Shreiner DP, Van Thiel D, Yingvorapant N. Gallbladder function: methods for measuring filling and emptying. *J Nucl Med* 1985;26:140-144.

54- Ziessman HA, Fahey FH, Hixson DJ. Calculation of a gallbladder ejection fraction: advantage of continuous sincalide infusion over the three-minute infusion method. *J Nucl Med* 1992;33:537-541.

55- Yap L, Wycherley AG, Morphett AD, Toouli J. Acalculous biliary pain: cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy. *Gastroenterology* 1991;101:786-793.

56-Ziessman HA. Cholecystokinin Cholescintigraphy: Victim of Its Own Success?. *The journal of Nuclear Medicine* 1999;40:2038-2042.

57-Ziessman HA. Cholecystokinin cholescintigraphy: clinical indications and proper methodology. *Radiol Clin North Am* 2001;39:997-1006

58- Harvey RF, Read AE. Effect of cholecystokinin on colonic motility and symptoms in patients with the irritable-bowel syndrome. *Lancet* 1973; 6:1-3.

- 59-Krishnamurthy G, Bobba V, McConnell D, Turner F, Mesgarzadeh M, Kingston E. Quantitative Biliary Dynamics : Introduction of a new noninvasive scintigraphic technique. *J Nucl Med* 1983;24:217-223.
- 60- Vu MK, Oostayen JA, Biemond I, Masclee AM. Effect of somatostatin on postprandial gallbladder relaxation. Blackwell Science Ltd. *Clinical Physiology* 2001;21: 25-31.
- 61-Castellano L, De SI, Silvestrino F, Marmo R, Del VBC. Cholelithiasis in patients with chronic active liver disease. Evaluation of risk factors *Ital. J Gastroenterol* 1995; 27:425-429.
- 62-Beyler AR, Uzunalimoğlu Ö, Gören A, Özden A, Sipahi N, Kesim E ve ark. Türkiyede normal popülasyonda safra kesesi taşı prevalansı. *Gastroenteroloji* 1993;4: 434-437.
- 63-Aksöz MK, Ünsal B, Önder G, Yazıcıoğlu N, Karadağ M, Gönenç U, ve ark. Karaciğer sirozunda kolelityazis. *Turk J Gastroenterol* 1995;6:208-209.
- 64-Saritaş Ü, Dağlı Ü, Oğuz P ve ark. Sirozda kolelityazis:293 vakanın analizi. *Gastroenteroloji* 1994;1:32-34
- 65-Sylwestrowicz TA, Shaffer EA. Gallbladder function during gallstone dissolution. *Gastroenterology* 1988; 95:740-748.
- 66- Fisher RS, Rock E, Malmud LS. Cholinergic effects on gallbladder emptying in human. *Gastroenterology* 1985;89:716-722.
- 67- Kao CH, Wang SJ, Chen GH, Yeh SH. Evaluation of gallbladder function by quantitative radionuclide cholescintigraphy in patients with gallbladder sludge or stones. *Nucl Med Commun.* 1994;15:742-745.
- 68-Pomeranz IT, Shaffer EA. Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstone. *Gastroenterology* 1988;88:787-791.

69- Fornari F, Civardi G, Buscarini E, Cavanna L, Imberti D, Rossi S, et al. Cirrhosis of the liver. A risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci.* 1990 ;35:1403-1408

70- Benvegna L, Noventa F, Chemello L, Fattovich G, Alberti A. Prevalence and incidence of cholecystolithiasis in cirrhosis and relation to the etiology of liver disease. *Digestion* 1997;58:293-298.

71-Ökten A, Beşışık F, Ağan F. Ülkemizde karaciğer sirozunda safra kesesi taşı sıklığı. *Türkiye klinikleri gastroenterohepatoloji* 1992; 3:241-244.

72-Dahnert W. *Radiology Review Manual* (2<sup>nd</sup> ed). Baltimore , Williams and Wilkins, 1993: 420-423.

73-Marti-Bonmati L, Andres JC, Aguado C. Sonographic relationship between gallbladder wall thickness and the etiology of ascites. *J Clin Ultrasound.*1989 ; 17:497-501.

74-Tsujimoto F, Miyamoto Y, Tada S. Differentiation of benign from malignant ascites by sonographic evaluation of gallbladder wall. *Radiology.* 1985;157:503-504.

75-Withers C, Wilson S. Portal Hypertension. In: Rumack C, Wilson S ( ed ), *Diagnostic Ultrasound*( 2 th ed). Philadelphia, Mosby, 1998:115-123.

76- Ralls PW, Quinn MF, Juttner HU, Halls JM, Boswell WDGallbladder wall thickening: patients without intrinsic gallbladder disease. *Am J Roentgenol.* 1981 ;137:65-68.

77-Shlaer WJ, Leopold GR, Scheible FW. Sonography of the thickened gallbladder wall: a nonspecific finding. *Am J Roentgenol.* 1981;136:337-339.

78-Saverymuttu SH, Grammatopoulos A, Meanock CI, Maxwell JD, Joseph AE. Gallbladder wall thickening (congestive cholecystopathy) in chronic liver disease: a sign of portal hypertension. *Br J Radiol.* 1990;63:922-925.

79- Sezgin O, Bahar K, Uzunalimoğlu Ö. Karaciğer sirozunda safra kesesi duvar kalınlaşması ve kese boşalma fonksiyonu. Turk J Gastroenterology 1997;8:397-401.