



**T.C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B'YE BAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA  
PORTAL HİPERTANSİYONA BAĞLI GELİŞEN FAKTÖRLERİN  
SAFRA KESESİ MOTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Elif Tuğba TUNCEL**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Ender Berat ELLİDOKUZ**

**Manisa, 2012**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübesi ve hoşgörüsüyle daima yol gösterici olan; tezimin hazırlanma aşamasında her türlü desteği sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ender Berat Ellidokuz' a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma aşamasında büyük emekleri olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Yrd. Doç Dr. Elmas Kasap'a ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı başta Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Seyhun Kürşat olmak üzere tüm Dahiliye Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim. Tezimde ultrason değerlendirmesi konusunda emeği geçen saygıdeğer hocam Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Serdar Tarhan' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin bütün hemşire ve personeline teşekkür ederim. Bulduğum noktaya gelmemde, hayatım boyunca her zaman bana destek olan değerli aileme teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
KISALTMALAR	V
RESİM, ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ	VII
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1 Karaciğer.....	2
2.1.1 Anatomi.....	2
2.1.2 Segmental Anatomi.....	3
2.1.3 Karaciğerin Kanlanması.....	6
2.1.4 Karaciğerin histolojisi.....	8
2.2. Safra Yolları Anatomi ve Histolojisi.....	10
2.2.1 Safra Fizyolojisi.....	13
2.2.2 Billurubin Metabolizması ve Atılımı.....	16
2.2.3 Safra Kesesinin İşlevleri.....	17
2.2.4 Safra Salgısının Düzenlenmesi.....	18
2.3 Kronik Hepatit B Enfeksiyonu.....	19
2.3.1 Epidemiyoloji.....	21
2.3.2 Klinik Bulgular.....	23
2.4 Karaciğer Sirozu.....	24

2.5 Portal Hipertansiyon.....	31
2.5.1 Embriyoloji.....	31
2.5.2 Anatomi.....	31
2.5.3 Portal Hipertansiyonda Hemodinamik Değişiklikler.....	34
2.5.4 Portal Hipertansiyon Nedenleri.....	42
2.5.5 Portal Hipertansiyonda Klinik Bulgular.....	44
2.5.6 Portal Hipertansiyon Komplikasyonları.....	47
2.6.Safra Kesesi ve Karaciğerin Görüntülenmesi.....	47
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>51</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>55</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>72</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>83</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>84</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET.....</b>	<b>86</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>89</b>

## KISALTMALAR

<b>A-II</b>	: Anjiotensin-II
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>Cl</b>	: Klor
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>CT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>COX-I</b>	: Siklooksigenaz –I
<b>ET-1</b>	: Endotellin –1
<b>Gr</b>	: Gram
<b>Mlt</b>	: Mililitre
<b>Mm</b>	: Milimetre
<b>HAI</b>	: Histolojik aktivite indexi
<b>HCO<sub>3</sub></b>	: Bikarbonat
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü

<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler karsinomu
<b>İVC</b>	: İnférieur vena kava
<b>Kr</b>	: Kronik
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NE</b>	: Norepinefrin
<b>NO</b>	: Nitrit Oksit
<b>PI</b>	: Pulsalite indexi
<b>PV</b>	: Portal ven
<b>PVÇ</b>	: Portal ven çapı
<b>PHT</b>	: Portal Hipertansiyon
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>PI-3-K</b>	: Fosfatidilinozitol-3-OH-kinaz
<b>RI</b>	: Rezistif index
<b>SMA</b>	: Süperior mezenterik arter
<b>SMV</b>	: Süperior mesenterik ven
<b>US</b>	: Ultrasonografi
<b>UDP-Glukuroniltransferaz</b>	: Üridildifosfoglukuroniltransferaz
<b>UDPGA</b>	: Üridildifosfoglukuroniasit

## TABLO, RESİM VE GRAFİKLER

### TABLULAR

<b>Tablo 1</b>	Karaciğerin anatomik segmentleri ve nomenklatur karşılaştırılması.....	5
<b>Tablo 2</b>	Safra kesesi ve karaciğer safrasının bileşimi.....	14
<b>Tablo 3</b>	HBV'nin bulaşma yolları ve epidemiyolojisi.....	20
<b>Tablo 4</b>	Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyen faktörler.....	21
<b>Tablo 5</b>	Dünya üzerinde HBV genotiplerinin ülkelere göre dağılımı.....	22
<b>Tablo 6</b>	HBV enfeksiyonu için risk grupları.....	23
<b>Tablo 7</b>	Child-pugh sınıflandırması.....	30
<b>Tablo 8</b>	Portal venöz düzenekte değişik yerlerde ölçülen basınç değerleri.....	33
<b>Tablo 9</b>	Hepatik stellat hücreleri üzerinde etkili vazoaktif ajanların etkileri.....	37
<b>Tablo 10</b>	Stellat hücre kontraksiyonunda etkili ajanlar.....	38
<b>Tablo 11</b>	Dışlama kriterleri.....	51



<b>Tablo 12</b>	Test yemeği.....	52
<b>Tablo 13</b>	Test yemeği öncesi ve sonrasında alınan safra kesesi duvar kalınlığı, uzunluk, yükseklik, genişlik ve antrum kalınlığı değerlendirmesi.....	53
<b>Tablo 14</b>	Hastaların demografik özellikleri.....	54
<b>Tablo 15</b>	Kronik HBV ve karaciğer sirozlu hastaların alışkanlıklarının karşılaştırılması.....	55
<b>Tablo 16</b>	Kronik HBV ve karaciğer siroz hastalarının fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.....	56
<b>Tablo 17</b>	Kronik HBV ve karaciğer sirozlu hastaların karaciğer ekojenite bulguları.....	57
<b>Tablo 18</b>	Kronik HBV ve karaciğer sirozlu hastaların portal doppler ultrason bulguları.....	57
<b>Tablo 19</b>	Kronik hepatit B ve karaciğer sirozlu hastaların fizik muayene bulguları.....	58
<b>Tablo 20</b>	Kronik hepatit B ve karaciğer sirozlu hastaların fizik muayene bulguları.....	59
<b>Tablo 21</b>	Kronik hepatit B ve karaciğer siroz laboratuvar bulguları.....	60
<b>Tablo 22</b>	Kronik hepatit B ve sirozlu hasaların child-pugh sınıflandırması.....	61
<b>Tablo 23</b>	Kronik hepatit B ve sirozlularda bazal ve postprandiyal safra kesesi volümleri.....	62
<b>Tablo 24</b>	Kronik hepatit B ve sirozlularda bazal ve postprandiyal safra kesesi volümleri.....	62

<b>Tablo 25</b>	Kronik hepatit B ve sirozlularda safra kesesi ejeksiyon fraksiyonlarının karşılaştırılması.....	64
<b>Tablo 26</b>	Kronik hepatit B ve sirozlularda antrum duvar kalınlık ölçümünün karşılaştırılması.....	65
<b>Tablo 27</b>	Kronik hepatit B ve sirozlularda safra kesesi duvar kalınlık ölçümünün karşılaştırılması.....	66
<b>Tablo 28</b>	Bazal safra kesesi ve antrum duvar kalınlıklarının karşılaştırılması.....	66
<b>Tablo 29</b>	Zamanla safra kesesi duvar kalınlığındaki değişim oranlarının değerlendirilmesi.....	67
<b>Tablo 30</b>	Zamanla antrum duvar kalınlığındaki değişim oranlarının değerlendirilmesi.....	67
<b>Tablo 31</b>	Zamanla safra kesesi hacim değişim oranlarının değerlendirilmesi.....	68
<b>Tablo 32</b>	Zamanla safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu (EF) değişim oranlarının değerlendirilmesi.....	68

## **RESİMLER**

<b>Resim 1</b>	Karaciğerin segmentleri.....	6
<b>Resim 2</b>	Fonksiyonel asini yapısı.....	9
<b>Resim 3</b>	Karaciğer anatomi-Histolojik slide-Histolojik görünüm.....	10
<b>Resim 4</b>	Karaciğer ve safra yolları.....	11
<b>Resim 5</b>	Karaciğer ve safra yolları anatomisi.....	13
<b>Resim 6</b>	Mişel şematik görünüm.....	15
<b>Resim 7</b>	Billurubin ve ürünlerinin oluşumu.....	17

<b>Resim 8</b>	Karaciğerden safra yapımını, safra kesesi kasılmasını ve oddi sfinkterinin gevşemesini uyaran faktörler.....	19
<b>Resim 9</b>	Karaciğer sirozunda dekompanzasyon.....	29
<b>Resim 10</b>	Artmış intrahepatik rezistans mekanizması şematik görünümü-A.....	39
<b>Resim 11</b>	Sinüzoidal endotel hücrelerinde NO sinyal yolu şematik görünümü.....	40
<b>Resim 12</b>	Artmış intrahepatik rezistans mekanizması şematik görünümü-B.....	41
<b>Resim 13</b>	Portal hipertansiyon patofizyolojisi.....	44
<b>Resim 14</b>	Portosistemik şant bölgeleri-kollateral dolaşım bölgeleri.....	46

## **GRAFİKLER**

<b>Grafik 1</b>	Kronik hepatit B ve sirozlularda bazal ve postprandiyal safra kesesi volümleri (elipsoid formül).....	63
<b>Grafik 2</b>	Kronik hepatit B ve sirozlularda bazal ve postprandiyal safra kesesi volümleri (unik silindir formül).....	63
<b>Grafik 3</b>	Kronik hepatit B ve sirozlularda safra kesesi ejeksiyon fraksiyonlarının karşılaştırılması.....	64
<b>Grafik 4</b>	Kronik hepatit B hastalarında 30. dakikada ölçülen safra kesesi duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyonu arasındaki ilişki.....	69
<b>Grafik 5</b>	Kronik hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında 30. dakikada ölçülen safra kesesi duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyonu arasındaki ilişki.....	70

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalığında safra kesesi motilitesi azalır (1,2,3). Kronik karaciğer hastalığında özellikle sirotiklerde safra taşı görülme sıklığı genel popülasyona göre artmıştır (4). Bozulmuş safra kesesi boşalması bu hastalardaki artmış kese taşı sıklığına neden olur (5,6). Fakat bu hastalarda safra kesesi motilitesindeki bozulmanın mekanizması net olarak açıklanamamıştır (7). Karaciğer rezervinin azalması, safra duktuslarının hasar görmesi, intravasküler hemoliz gibi birçok faktör safra taşı oluşumunda ve kese motilitesinin azalmasında önemli rol alır (8,9). Portal hipertansiyon kese duvar kalınlık artışına yol açar (10). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada portal hipertansiyon sonucu kese duvar kalınlık artışı ve bozulmuş kontraktilite izlenmiştir (11). Birçok çalışmada siroz gelişen hastalarda kese hipokontraktilitesi ve boşalma kusuru hastalığın ciddiyetiyle ilişkilidir (12). Yapılan bir diğer çalışmada taşsız sirotik hastalarla normal kişilerde kese duvar kalınlığı ve boşalması karşılaştırılmış, sirozlularda duvar kalınlık artışı olduğu saptanmış, bu durum portal hipertansiyon, ona bağlı gelişen bilier staz ve motilitenin azalması, hipoalbuminemi ile ilişkilendirilmiş (13). Bizim çalışmamızda ise kronik hepatit B hastalarında daha önce sirozlu hastalarda yapılmış çalışmalardan farklı olarak portal hipertansiyona bağlı gelişen faktörlerin (asit, umbilikal ven açıklığı, splenomegali, portal gastropati, varis varlığı, portal ven çapı, portal hemodinamik parametreleri vb.) safra kesesi motilitesi üzerine ve portal gastropatinin mide antrum duvar kalınlığı ve mide

kontraksiyonlarına etkilerine bakılması amaçlandı. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümüne poliklinikten başvuran yada serviste izlenen kronik hepatit B'ye bağlı karaciğer hastalarında portal hipertansiyona bağlı gelişen faktörlerin safra kesesi motilitesi üzerindeki etkilerine bakılması amaçlandı.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.KARACİĞER**

#### **2.1.1.Anatomi**

Karaciğerin British Museum'daki Assyro-Babylonion kil modelleri yaklaşık 4000 yıldan eskidir ve bunda karaciğer segmentleri dikkatli şekilde yazılmıştır. Bugünkü modern angiografik yada postmortem çalışmalarla dikkate değer şekilde benzerdir. Galenic anatomide kalp ve beyin öncelikli olup, karaciğer daha az vurgulanmıştı ve yanlış tanımlamıştı. Galen(129-200)'den bin yıl sonra, Vesalius(1514-1564), Fabrisius(1537-1619) ve William Harvey(1578-1657) ile diğerleri karaciğerin anatomi çalışmalarına önemli katkılar sağladılar. Glison(1598-1677), hepatik damarlanmanın kompleks yapısını önemli şekilde çözdü. Portal ve hepatik venlerin üretimdeki rolleri ile bilier ağacın damarlarla ilişkisini ortaya koydu. Malpighi (1628-1694) ilkel mikroskobu kullanarak karaciğer yapısını tanımladı. Bu daha sonraki çalışmaların sağlam temelini oluşturdu (14). Karaciğer vücudun en büyük iç organı ve aynı zamanda en büyük dış ve iç salgı yapan bezidir. Karın sağ üst kadranda, diafragmanın altında yer alır. Karaciğerin ağırlığı, yetişkin insan ağırlığının ellide biri kadar olup, 1500-1700 gram (gr) kadardır.

Kadınlarda vücuda nazaran ağırlık oranı biraz fazladır. Küçük çocuklarda vücut ağırlığının onsekizde biri kadardır. Uzunluğu 25-30 santimetre (cm) sağ tarafta önden arkaya uzunluğu 14-16 cm, sağ tarafta yüksekliği 8 cm kadardır. Karaciğer anterior, süperior ve sağ lateral yüzeyleri düzgün ve yuvarlaklaşmıştır, diafragma ve abdominal duvar tarafından şekillendirilir. İnférieur ve posterior yüzeyleri komşu damarlar ve organlar tarafından şekillendirilir. Karaciğerin sol inferior basısı mide yoluyla, karaciğer sağ posterior basısı sağ böbrek yoluyla (15,16). Karaciğer, glisson kapsülü denilen ince destek doku tabakası ile örtülüdür. Kapsül karaciğeri tam olarak çevreler ve inferior vena cava (İVC) ile porta hepatis çevresinde kalınlaşır. Porta hepatis, portal ven, proper hepatik arter ve safra kanalından oluşur. Peritoneal katlar arasında hepatoduedonal ligament adını alır (17). Karaciğer İVC, safra kesesi fossası ve diafragmanın posterosüperioru (Bare area) dışında peritonla örtülüdür. Karaciğer diafragma antero-süperioruna falsiform ligament ve posterioruna ise koroner ligamentle bağlıdır. Lateralde süperior ve inferior koroner ligamentler şeklinde birlikte uzanırlar. Gastrohepatik ligament karaciğer ve mideyi birbirine bağlar (18,19).

### **2.1.2.Segmental Anatomi**

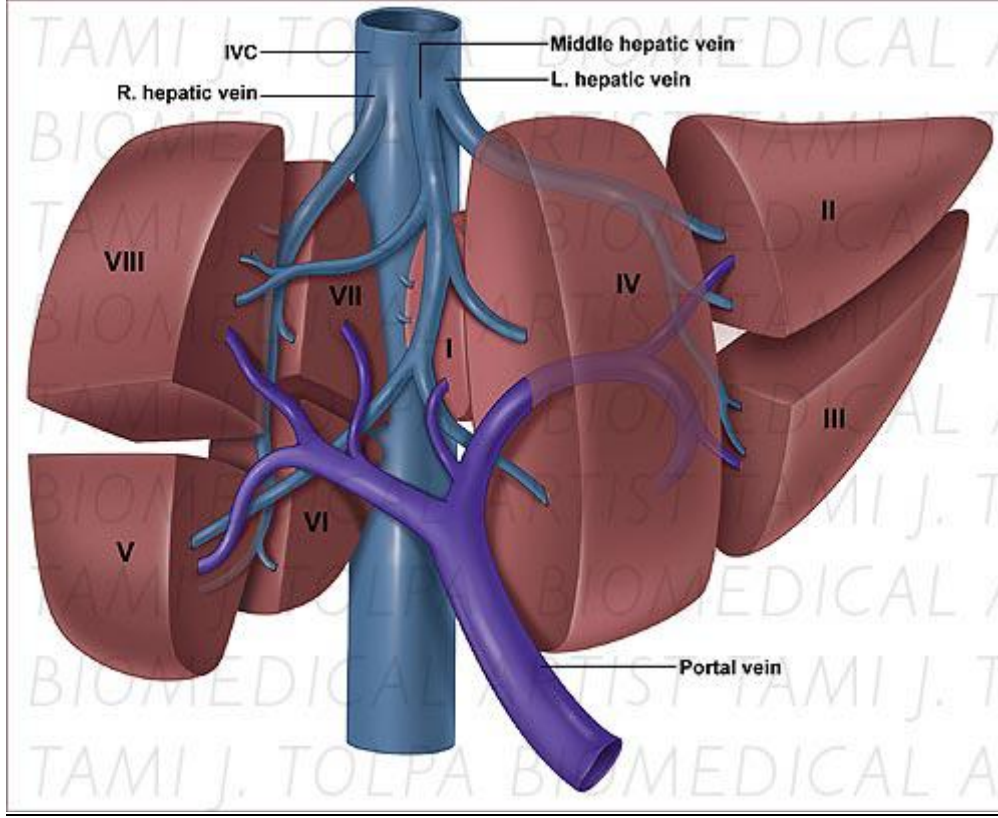
Goldsmith ve Woodburne 1957'de karaciğerin segmental anatomisini hepatik venlerin dağılımını baz alarak önermişlerdir. Goldsmith ve Woodburne'nin şekillendirmesi ile, middle hepatik ven, karaciğeri sağ ve sol loba böler. Sağ lob, sağ hepatik venle anterior ve posterior segmentlere bölünür. Sol lob, sol hepatik venle medial ve lateral segmentlere bölünür. 4 segment vardır; Sağ anterior, sağ posterior, sol medial, sol lateral. Bu tanımlamada kaudat lob ayrılmış segmenttir.

Karaciğerin cerrahi ile ilgili segmental anatomisi, 3 boyutlu kavram şeklinde Couinaud tarafından tanımlanmıştır. Couinaud sınıflandırılmasında, middle hepatic ven, karaciğeri sağ ve sol olarak böler. Her biri sağ ve sol hepatic venler ile medial ve lateral sektörlere bölünür. 4 sektör vardır; Sağ lateral, sağ medial, sol medial, sol lateral. Her biri sağ ve sol portal branchlar doğrultusunda çizilen hayali transvers hat anterior ve posterior segmentleri böler. 8 segment frontal bakışta saat dönüş yönünde numaralandırılır. Bismuth sınıflandırılmasında, karaciğer kaudat lob hariç, 8 segmente bölünür. İki sınıflandırma arasındaki fark, Couinaud sınıflandırılmasındaki sol medial segmentin, Bismuth sınıflandırılmasında sol süperomedial ve sol inferomedial segmentlere ayrılmasıdır (Tablo 1) (Resim 1)(20).

**Tablo 1:** Karaciğerin anatomik segmentleri ve nomenklatür karşılaştırılması (20).

<u>Nomenklatür</u>	<u>Anatomik subsegmentleri</u>	
	<u>Couinaud</u>	<u>Bismuth</u>
<u>Goldsmith and Woodburne</u>		
Kaudat lob	I	I
Kaudat lob		
Sol lateral superior subsegment	II	II
Sol lateral segment		
Sol lateral inferior subsegment	III	III
Sol lateral segment		
Sol medial subsegment	IV	IVa,IVb
Sol medial segment		
Sağ anterior inferior subsegment	V	V
Sağ anterior segment		
Sağ anterior superior subsegment	VIII	VIII
Sağ anterior segment		
Sağ posterior inferior subsegment	VI	VI
Sağ posterior segment		
<u>Sağ posterior superior subsegment</u>	<u>VII</u>	<u>VII</u>
<u>Sağ posterior segment</u>		





**Resim 1:** Karaciğerin segmentleri (20,21).

### 2.1.3. Karaciğerin Kanlanması

Karaciğer kan akımı portal ven, hepatik arter ve hepatik ven tarafından düzenlenir. Karaciğer, portal ven ve hepatik arterin ikisinden birden çift kan alır. Portal ven, intestinal ve dalaktan gelen az oksijenlenmiş (%80) venöz kanı taşımasına rağmen, hepatositlerin oksijen ihtiyacının yarısını karşılar.

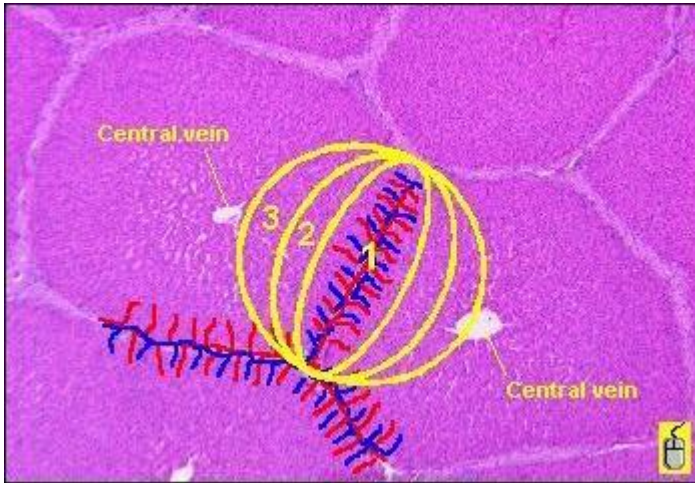
Bu çift kanlanma, hepatik infarktın düşük insidansını açıklar (22). Portal ven, süperior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin pankreas başının arkasında birleşmesinden meydana gelir. Duodenumun arkasından yukarı doğru ilerleyerek ligamentum hepatoduodenalenin içine girer. Vena porta, porta hepatisten karaciğere girdikten sonra sağ ve sol dalları vermek üzere ikiye ayrılır. Portal venin uzunluğu 10-12 cm'dir. Süperior mezenterik ven (SMV); sağ kolon, ince bağırsaklar ve çekumdan, inferior mezenterik ven (İMV) ise sol kolon ve rektumdan gelen kanı taşır (16,19). Bireylerin %38'inde İMV splenik vene boşalır. Alternatif olarak, İMV, splenik ven ve SMV birleşim yerinde (%32) veya SMV'de (%25) sonlanır (18,19). Hepatik arter, abdominal aortadaki çölyak trunkustan köken alır. Çölyak trunkus, common hepatik arter, sol gastrik arter ve splenik arter dallarını verir (18). Common hepatik arter, proper hepatik arter ve gastroduodenal arter dallarına ayrılır. Proper hepatik arter, portal venin önünde ve safra kanalının solunda yukarıya doğru ilerler. Porta hepatisten sonra sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır. Hepatik arter anatomisinin birçok varyasyonu vardır (24,25). Sağ hepatik arterin parsiyel yada tamamıyla süperior mezenterik arter (SMA)'den ayrılması, hepatik arterin tamamının SMA'den çıkması, sol hepatik arterin parsiyel veya total olarak sol gastrik arterden orijin alması ve orta hepatik arterin sol hepatik arterden çıkması normal varyasyonlar arasındadır (26). Karaciğer parankimi içinde sinüzoidler yoluyla perfüze olan kan akımı, terminal hepatik venüller içine girmekte ve daha sonra hepatik venleri oluşturmaktadır (26). İnsanların büyük bir kısmında hepatik venler crow's foot konfigürasyonu şeklinde İVC'ya doğru yönelirler. Yaklaşık 1cm uzakta sağ atriuma açılırlar. Hepatik venlerde kapak yoktur (25). Üç ana hepatik ven vardır. Sağ hepatik ven, sağ hepatik lobun ön ve arka segmentleri arasında koronal düzlemde uzanır. Orta hepatik ven, sağ ve sol hepatik lobların arasında uzanır ve özellikle karaciğerin sagittal ve parasagittal imajlarında izlenir.

Sol hepatik ven sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında seyreder. Bireylerin %96'sında orta ve sol hepatik venler İVC'ya girmeden önce birleşerek ortak bir gövde oluştururlar. Kaudat lobun direkt olarak İVC'ya kendi drenajı vardır. Sol hepatik ven sıklıkla dupliktedir ve hepatik ven anatomisinde birkaç farklı varyasyon bulunmaktadır (19-22). Karaciğerin derin seviyesi lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e gelerek buradaki hepatik lenf düğümlerine ve bursa omentalis çevresindeki lenf nodüllerine açılır. Hepatik lenf nodlarından çıkan lenf damarları da çölyak lenf nodlarından geçerek ductus thoracicus'a açılırlar. Karaciğerin yüzeysel lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e giren derin lenf damarları ile birleşerek hepatic lenf nodlarına buralardan çıkan lenf damarları da sağ truncus lymphaticus ve daha sonrada ductus thoracicus'a açılırlar (18). Karaciğerin innervasyonu medulla spinalis'in T9 ve L1 segmentlerinden gelen sempatik liflerle ve vagus sinirinden gelen parasempatik liflerle olur.

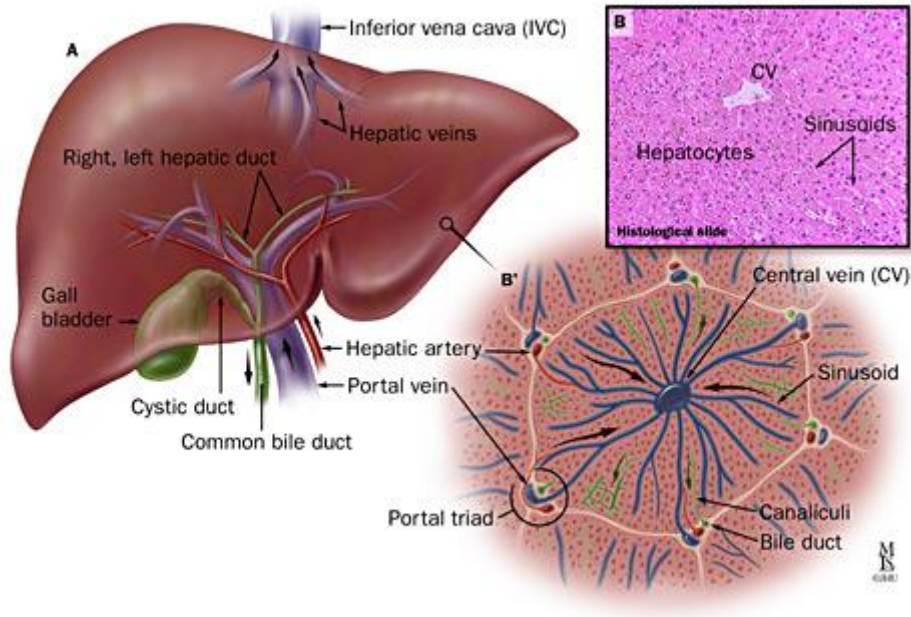
#### **2.1.4.Karaciğer Histolojisi**

Karaciğerin histolojisinde lobül yapısı görülür. Lobül yapısının ortasında bir hepatik ven dalı yani santral ven bulunur. Santral venden perifer'e doğru ışınal tarzda uzanan sinüzoidler ve parankim hücreleri bulunur. Klasik bir lobül altıgen şeklindedir. Bu altıgenin köşelerinde de portal ven, hepatik arter ve safra kanalının bulunduğu portal triadlar yerleşmiştir. Portal ven ve hepatik arterin uç dalları sinüzoidlerle temas halindedir. Sinüzoidler terminal hepatik venüllere drene olurlar. Sinüzoidlerin endotel tabakası ile hepatositler arasında disse aralığı bulunur. Endotel tabakası hücreleri arasında da fagositoz fonksiyonu olan Kupfer hücreleri bulunur (16). Safra yolları kanaliküller olarak başlar. Hepatositler tarafından oluşturulan safra bu kanaliküllere drene olur (22).

Daha sonra safra bu kanaliküller ile intralobüler duktuslara oradan da daha büyük safra kanallarına dökülür. Sağ ve sol hepatik kanallar birleşerek ductus hepaticus communisi oluştururlar. Ductus hepaticus communis, sistik kanal ile birleştikten sonra ductus choledochus olarak uzanır (18). Portal triad (portal alan), portal ven dalları, hepatik arteriol ve safra kanalı ile birkaç yuvarlak hücre ve az miktarda destek dokudan oluşur. Bunlar karaciğer hücrelerini çevreleyen alanla sınırlıdır. Karaciğer fonksiyonel olarak bölündüğünde, geleneksel ünite; santral hepatik ven ve onları çevreleyen karaciğer hücrelerinden oluşur. Rappaport tarafından tanımlanan fonksiyonel asinide; portal ven terminal branşları, hepatik arter ve safra kanalından oluşan portal triad merkezdedir (Zone 1). Komşu asinilerin terminal hepatik venleri ile dikey şekildedirler. Asinilerin periferinde sirküle alan (terminal hepatik venlere komşu alan) (Zon 3) viral, toksik yada anoksi hasarlarından daha fazla etkilenir (Resim 2). Köprüleşme nekrozu bu alanda lokalizedir. Herbir asiner zondaki karaciğer hücrelerinin rejenerasyonunda yardım hasarın asiner lokalizasyonda olmasına bağlıdır. Herbir asiner zondaki karaciğer hücrelerinin rejenerasyonunda yardım hasarın asiner lokalizasyonda olmasına bağlıdır.



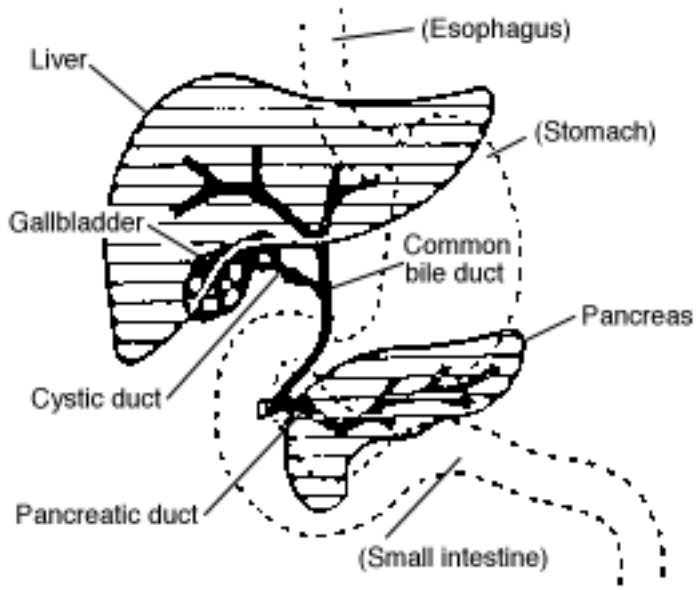
**Resim 2:** Fonksiyonel asini yapısı (24).



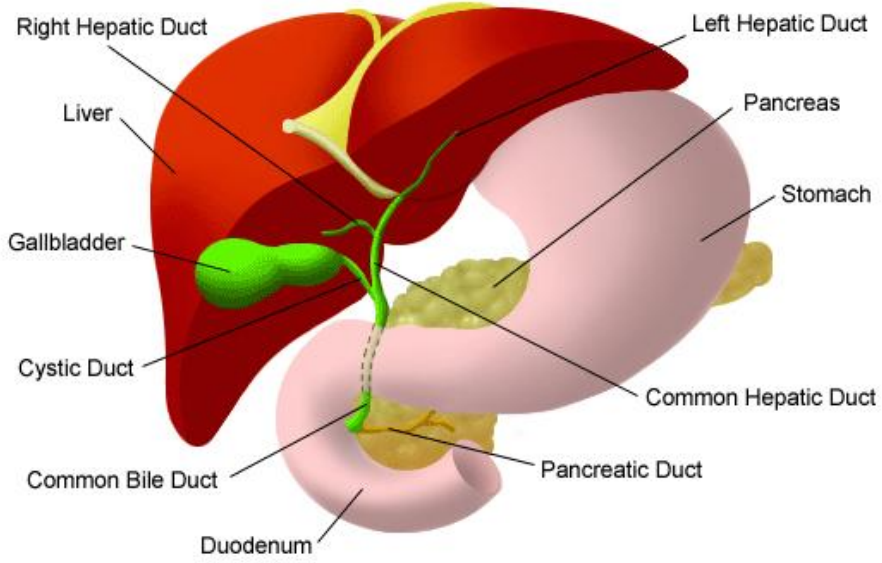
**Resim 3:** A.Karaciğer anatomi B.Histolojik slide C.Histolojik görünüm (27).

Karaciğer hücreleri (hepatositler), karaciğerin %60'ını oluşturur. Bunlar poligonaldır ve yaklaşık olarak 30 mikrometre çapındadır. Karaciğer hücrelerinin yaşamı hayvansal deneylerde 150 gündür. Hepatositlerin üç yüzeyi vardır. Birinci yüzey; sinüzoid ve disse aralığı ile, ikinci yüzey; kanalikuluslar ve üçüncü yüzey; komşu hepatosit yüzeyi ile örtülüdür. Sinüzoidlerin duvarları endotel içerir ve retiküloendotelyal sistemin fagositik hücreleridir. Düz hücre componentleri kupfer hücresi olarak bilinir. Disse aralığı; hepatositler ve sinüzoidal hat hücreleri arasında uzanan destek dokudur (Resim 3) (18,19).

## 2.2.SAFRA YOLLARI ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ



### Biliary System

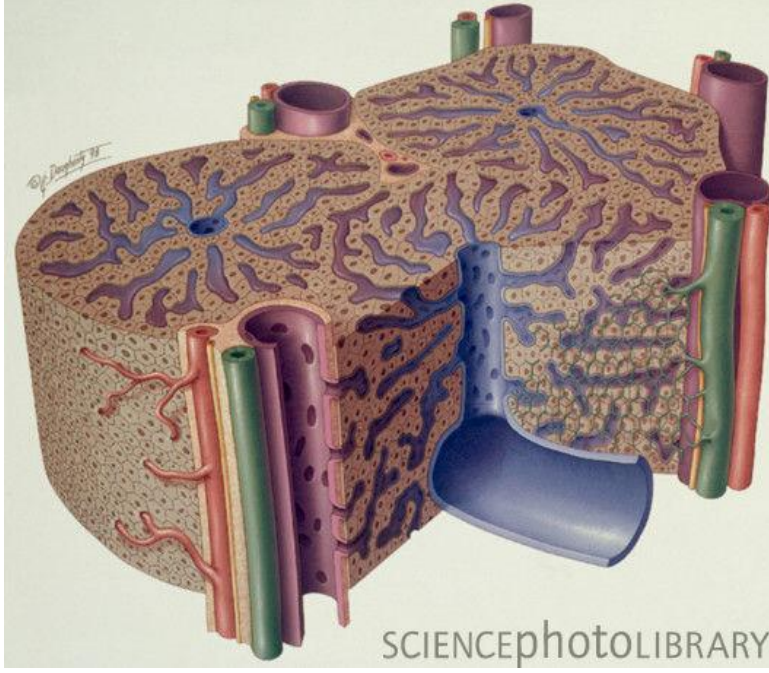


**Resim 4:** Karaciğer ve safra yolları

(web adresi: [mainlinehealth.org](http://mainlinehealth.org))

Portal ven dallarından gelen kan sinüzoidler yolu ile hepatik hücrelerin arasından geçerek her lobülün santral venine doğru akar. Sinüzoidlerin endoteli geniş açıklıklara sahiptir. Plasma karaciğer hücreleriyle sıkı ilişki içindedir. Hepatik arter kanı da sinüzoidlere girer. Santral venler birleşerek İVC'ya dökülen hepatik venleri oluşturur. Kanın portal venülden santral hepatik vene doğru hepatik lobül boyunca ortalama geçiş zamanı yaklaşık 8.4 saniyedir. Sayısız makrofajlar (kupfer hücreleri) sinüzoidlerin endoteline tutunur, lümene doğru sarkar. Kan akımı santralden periferine doğru olur. Bu şekilde santrale en yakın hücreler oksijenlenmiş kandan en iyi faydalanırken asinusun periferindeki hücreler en az oksijenlendirilir. Bundan dolayı periferdeki hücreler anoksik hasara en fazla yatkındır. Herbir karaciğer hücresi aynı zamanda birkaç safra kanalcığı ile de karşı karşıyadır. Kanalcıklar intralobüler safra kanallarına dökülür, bunlarda interlobüler safra kanalları aracılığıyla birleşerek, sağ ve sol hepatik kanalları oluşturur. Bu kanallarda karaciğer dışında birleşerek ortak hepatik kanalı meydana getirir. Sistik kanal safra kesesini boşaltır. Hepatik kanal sistik kanalla birleşerek ortak safra kanalını oluşturur. Ortak safra kanalı dudenuma duodenal papilladan girer, bu girişin etrafı oddi sfinkteri ile çevrilidir. Ve ortak safra kanalı dudenuma girmeden önce genellikle ana pankreatik kanalla birleşir (Resim 4). Karaciğer dışı safra kanallarının ve safra kesesinin duvarları fibröz doku ve düz kas içerir. Müköz zar ve bezler içerir ve silindirik hücre tabakasıyla kaplıdır. Safra kesesinin içinde müköz membran defalarca kat oluşturur buda yüzey alanını artırır (Resim 5) (28).





**Resim 5:** Karaciğer ve safra yolları anatomi

<http://www.sciencephoto.com/image/310278>

### 2.2.1. Safra Fizyolojisi

Hepatositler tarafından yapılan safra bir sindirim salgısı olmasının yanı sıra aynı zamanda metabolik son ürünlerin atıldığı bir sıvıdır. Safra, safra tuzları, safra pigmentleri ve pankreatik sıvıya benzeyen alkali elektrolit çözeltisinde çözülmüş diğer maddelerden yapılmıştır. Safra kesesinin yaklaşık 50 mililitre (mlt) kapasitesi vardır. Hepatositler tarafından yapılan safra salgısı küçük safra kanaliküllerine salgılanır. Sistik kanal ve hepatic kanalın birleşiminden oluşan common safra duktusu yaklaşık 8 milimetre (mm) çapındadır, distalinde daralarak dudenuma dökülür. Günde yaklaşık 500 mlt salgılanır (29,30). Yaklaşık yarısı dudenum içine salınır, kalanı ise safra kesesi içine salınır. Safranın bazı bileşenleri barsaklar tarafından geri emilir ve karaciğer tarafından tekrar salgılanır (Enterohepatik Dolaşım).



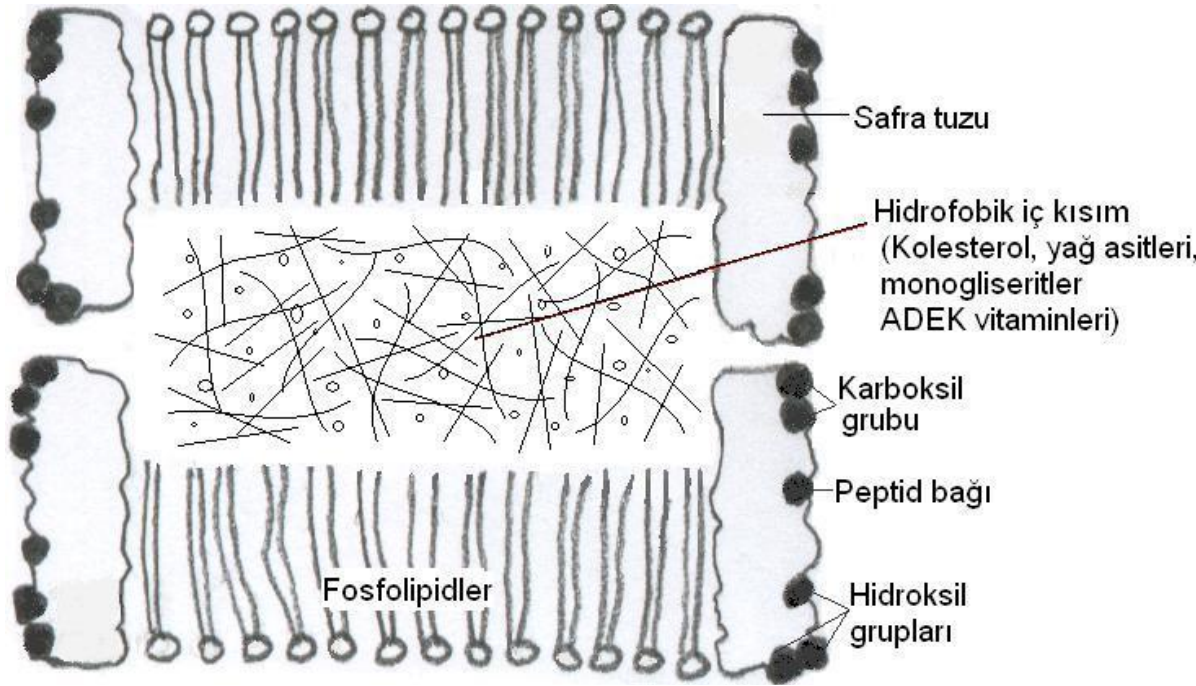
Safra pigmentlerinin glukuronidleri olan billurubin ve biliverdin safranın altın sarısı renginden sorumludur. Bu maddeler hemoglobin yıkım ürünleridir. Safra tuzları bir sistin türevidir olan taurin ve glisinle konjuge olmuş safra asitlerinin sodyum ve potasyum tuzlarıdır. Safra asitleri kolesterolden sentezlenir. Dört safra asidi çeşidi vardır. Kolik asit, kenodeoksikolik asit, deoksikolik asit, litokolik asit, vitamin D, steroidler, kolesterol, digital glikozidlerde olduğu gibi safra asitleri de siklopentanoperhidrofenantren çekirdeği içerir (Tablo 2) (31,32). Karaciğerde oluşturulan iki birincil safra asidi kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Kolonda bakteriler kolik asiti deoksikolikasite ve kenodeoksikolik asiti litokolik asite dönüştürür. Bakteri etkisi ile oluşturulduklarından dolayı deoksikolik asit ve litokolikasite sekonder safra asitleri denir (28,33).

**Tablo 2: Safra kesesi ve karaciğer safrasının bileşimi (34,35)**

safrasının bileşimi		
	Safra kesesi safrası	Karaciğer safrası
Su	% 89	% 97
Katı madde	% 11	% 3
Safra tuzları	6.1 gr/dl	1.1 gr/dl
Bilirubin	0.3 gr/dl	0.05 gr/dl
Kolesterol	0.7 gr/dl	0.14 gr/dl
Lesitin	0.3 gr/dl	0.03 gr/dl
Yağ asitleri	0.8 gr/dl	0.12 gr/dl
Ca <sup>+2</sup>	23 mmol/L	5 mmol/L
Na <sup>+</sup>	130 mmol/L	145 mmol/L
K <sup>+</sup>	12 mmol/L	5 mmol/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10 mmol/L	28 mmol/L
Cl <sup>-</sup>	25 mmol/L	100 mmol/L

Safra tuzlarının görevleri; yüzey gerilimini düşürür, fosfolipidler ve monogliseridlerle konjuge olarak yağları ince barsakta sindirim ve emilime

hazırlamak için emülsiyon haline getirir. Hem hidroforb hem hidrofilik kısımlar içerirler (amfipatikler). Böylece safra tuzları miçel denilen silindirik diskleri (dışta hidrofil yüzeyler içte hidroforbik çekirdek) oluşturur. Miçeller lipidlerin çözültide tutulmasında ve bunların emiliminin gerçekleştiği barsak epitelyum hücrelerinin fırça kenarlarına taşınmasında önemli rol oynar (Resim 6). Safra kesesi mukozası su ve elektrolitlerin %80-90 kadarını absorbe eder. Safra asitleri ve kolesterol ise emilmez.



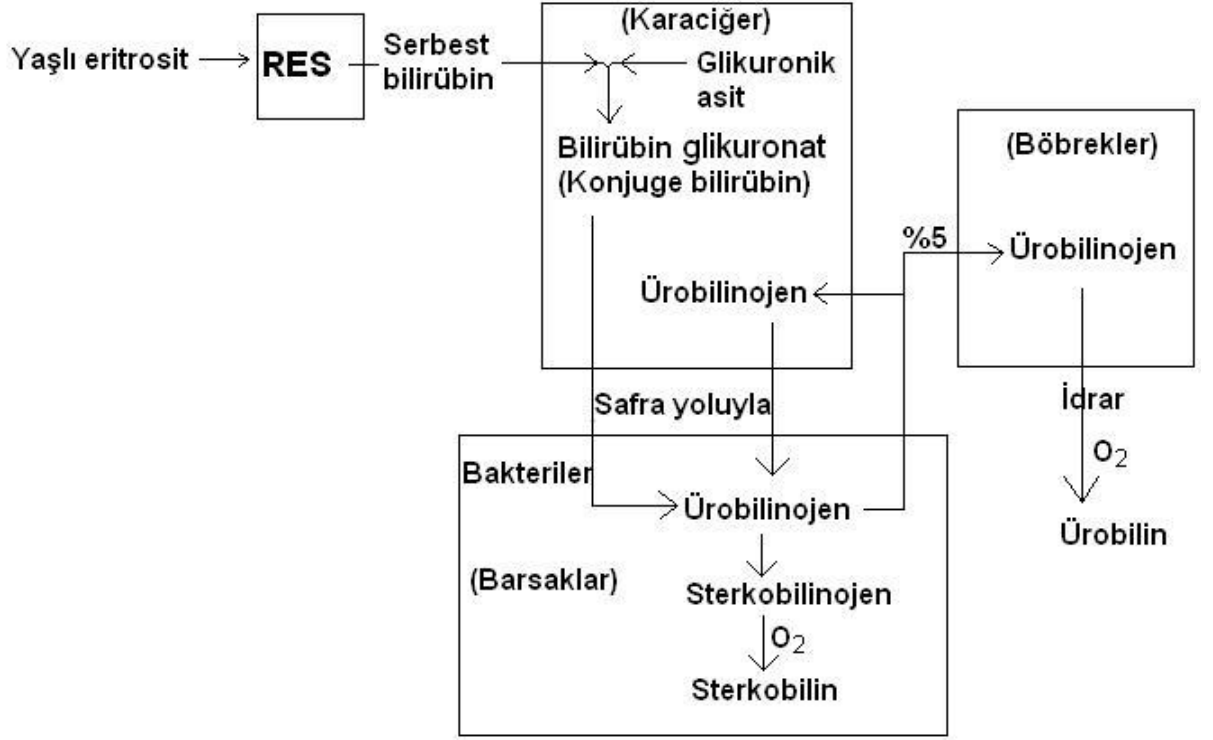
**Resim 6:** Miçel şematik yapısı (35,36).

Safra tuzlarının %90-95 kadarı ince barsaktan emilir. Çoğu terminal ileumdan Na-safra tuzu bazolateral Na-K-ATP az sistemiyle emilir. Geri kalan %5-10 kadarı kolona girer ve deoksikolik asit ve litokolik asitin tuzlarına dönüştürülür.

Litokolik asit oldukça az çözünür, çoğu dışkıyla atılır, yalnızca %1'i emilir. Buna karşın deoksikolat daha fazla emilir, emilen safra tuzları portal venle karaciğere geri taşınır ve tekrar safraya salgılanır (Enterohepatik Dolaşım) (37). Dışkı ile kaybedilenler karaciğerde sentezlenerek karşılanır. Safra tuzunun normal sentezlenme hızı 0.2-0.4 gr/gün'dür. Yaklaşık 3.5 gr olan safra tuzu havuzu tekrar tekrar döngüye girer, her yemekte iki kez olmak üzere toplam 6-8 kez döngüye girdiği hesaplanmıştır. Barsak içeriğinde safra bulunmadığı zaman yemeklerle alınan yağın %50'si dışkıda görülür. Bu durumda yağda eriyen vitaminlerin ciddi malabsorbsiyonu gelişir. Safra karaciğer hücreleri tarafından dudenuma açılan safra kanalına salgılanır (38).

### **2.2.2. Billurubin Atılımı Ve Metabolizması**

Billurubin çoğu hemoglobin yıkımıyla oluşur. Billurubin dolaşımında albumine bağlı olarak bulunur, bir kısmı sıkıca bağlıdır fakat çoğu karaciğerde serbest billurubin haline geçer ve hücre içine girer, endoplazmik retikulumda bulunan UDP-glukuronil transferaz enzimiyle glukuronik asitle birleşir. Her billurubin molekülü iki UDPGA (Üridindifosfolukuronik asit) ile tepkimeye girerek oluşturur. Suda çözünürlüğü daha fazla olan bu glukuronid safra kanaliküllerine taşınır. Kana kaçan az miktarda albumine gevşek olarak bağlanır ve idrarla atılır. Billurubin glukuronidin çoğu safra kanalları yoluyla barsağa geçer. Barsak mukozası konjuge billurubine görece geçirimsizdir. Fakat ankonjuge billurubin ve ürobilinojenlere geçirendir. Sonuç olarak safra pigmentlerinin ve ürobilinojenlerin bir kısmı portal dolaşımdan geri emilir. Geri emilen maddelerin bir kısmı karaciğer tarafından tekrar atılır (entereohepatik dolaşım), az miktarda ürobilinojen ise idrarla atılır (39,40). Safra ile ayrıca kolesterol, alkalen fosfatazın da atılımı gerçekleşir. Adrenokortikal ve steroid hormonlar ve bazı ilaçlar safraya atılır ardından geri emilir (entereohepatik dolaşım) (Resim 7) (35).



**Resim 7:** Billurubin ve ürünlerinin oluşumu (32,35).

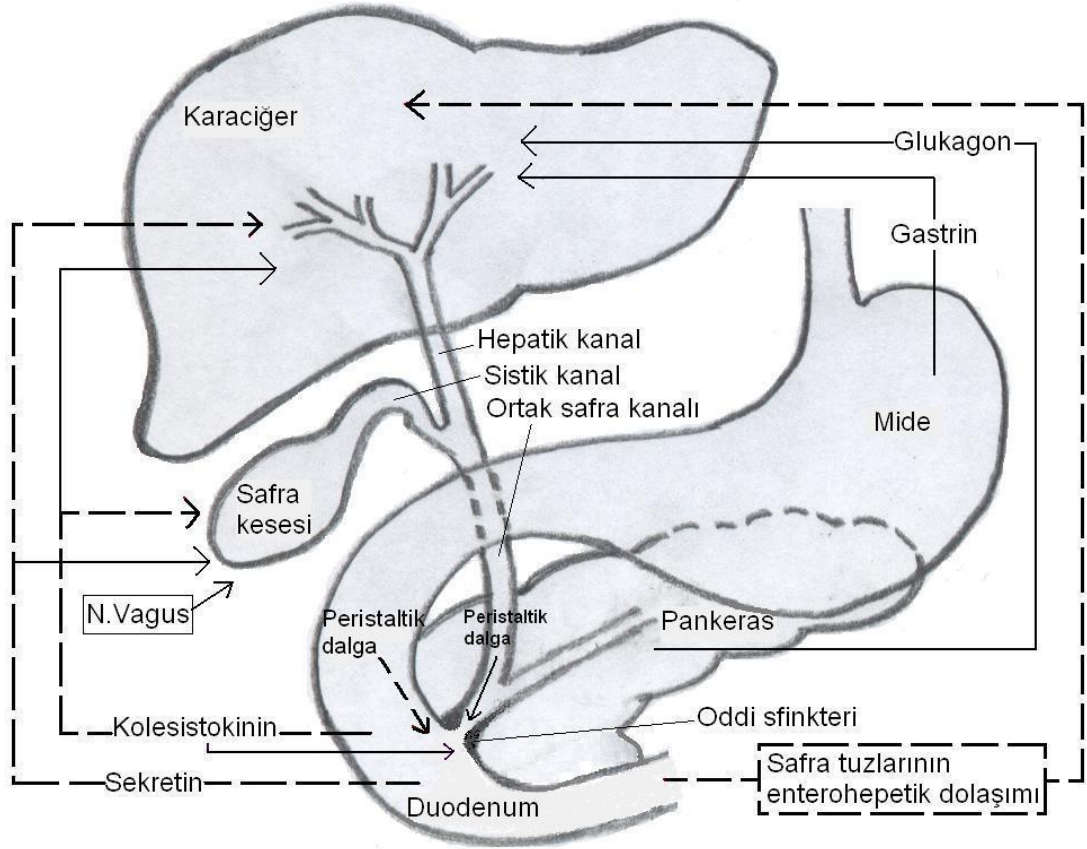
### 2.2.3.Safra Kesesinin İşlevleri

Normalde oddi sfinkteri kapalı olduğunda safra safra kesesine akar, safra kesesinde suyun emilimi ile safra yoğunlaştırılır. Karaciğer safрасının %97'si su iken safra kesesi safрасının %89'u sudur. Safranın asitleştirilmesini sağlar. Karaciğer safрасının pH'ı 8.0-8.6 iken safra kesesi safрасının pH'ı 7.0-7.4'e düşerek asitleşir. Kalsiyum (Ca) haricinde sodyum (Na), klor (Cl) ve bikarbonat (HCO<sub>3</sub>) gibi elektrolitler ise sürekli olarak safra kesesi mukozasından emildiğinden safra kesesi safрасında yoğunlaşmazlar (34,41).

#### 2.2.4.Safra Salgısının Düzenlenmesi

Sindirim ilk bir saati içerisinde safra kesesi, içindeki safranın 2/3'ünü boşaltır ve sindirim boyunca kasılı kalır. Böylece sindirim süresince karaciğer safrası safra kesesinde depolanmaz (35,36). Vagal uyarıyla beraber sekretin, glukagon, kolesistokinin ve gastrin hormonları da barsak lümenine safra salgılanmasında etkilidir (42). Yemekten yaklaşık 30 dakika (dk) sonra özellikle yağlı gıdaların duodenuma girmesiyle safra kesesi boşalması hızlanır. Mide içeriği duodenuma geçtiğinde ise barsak mukozasından salgılanan kolesistokinin (CCK) hormonu safra kesesi kasılmasını sağlar. CCK safra kesesi kontraksiyonlarını başlatan en güçlü uyarandır (30). Ağza yiyecek alındığında oddi sfinkterinin direnci azalır. Safra kesesi kasılmasını sağlayan maddelere kologoglar denir. CCK duodenum ve üst jejunum bölümü mukozasında yer alan I hücreleri adı verilen farklı bir hücre grubundan salgılanır. Proteazların, peptonların uzun zincirli yağ asitlerinin varlığında salgılanır. Mide sıvılarındaki hidroklorik asit de az miktarda salgılanmasına yol açar. CCK safra kesesi kontraksiyonunu, oddi sfinkter relaksasyonunu sağlar. Sekretin gibi CCK de kan yoluyla pankreasa geçer. Asiner hücrelerden esas olarak sindirim enzimleri salgılanmasına yol açar vagal uyarıya benzer etki yapar. Yemek sonrası salgılanan total pankreatik sekresyonun %70 -80'ini oluşturur (28,43). Özellikle safra yapımı vagus sinirinin uyarılması ve safranın su ve HCO<sub>3</sub> içeriğini artıran sekretin hormonu aracılığı ile artırılır. Sekretin salgılanmasına yol açan esas madde hidroklorik asittir, az miktarda ise yağ asitleri de katkıda bulunur. Safranın salgılanmasını artıran maddeler koleretikler olarak bilinir. En önemli fizyolojik koleretikler safra tuzlarıdır. Sekretin, duodenumda asit varlığına bağlı yoğun bikarbonat sekresyonunu uyarır iken CCK ise pepton varlığında yoğun enzim sekresyonunu uyarır (Resim 8).

Yağların varlığında ise her iki hormon ise eşit oranda salınır (33).



**Resim 8:** Karaciğerden safra yapımını, safra kesesi kasılmasını ve oddi sfinkterinin gevşemesini uyaran faktörler. Majör etkili faktörler kesik çizgilerle gösterilmiştir (35,36).

### 2.3.KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Başarılı aşılama programlarına rağmen Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu gerek dünya, gerekse ülkemiz için ciddiyetini korumaya devam eden önemli bir sağlık sorundur. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin bu virus ile enfekte olduğu, 350 milyon kadar kişinin hastalığı kronik olarak taşıdığı ve her yıl yaklaşık 1 milyona yakın kişinin HBV ile ilişkili karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser (HCC) gibi hastalıklardan öldüğü düşünülürse, olayın ne kadar ciddi bir sağlık sorunu olduğu anlaşılabilir (44). Hastaların %75 kadarı Asya ve Batı Pasifik'te bulunur. 1980'lerden itibaren HBV aşısı etkin bir şekilde yapılmaktadır fakat yüksek prevalans bölgelerinde enfeksiyonun esas kaynağı perinatal ve erken yaşam dönemleridir (45). Araştırmalar vücudun immun sisteminin maturasyonunun, immun cevabın şiddetinin ve virüsün özelliklerinin bu süreçte önemli rol oynadığını göstermiştir. Esasında hepatit B virüsü vücuda girdikten sonra immün sistem, hepatosit ve virüs arasında kazananın kim olacağını belli olmadığı bir savaş başlar. Virüs ve konakçı arasındaki mücadelenin iyi anlaşılması; hastalığın doğal seyrinin nasıl olacağını yanında, takip ve tedavinin nasıl yönlendirileceğine karar vermede son derece önemlidir. Bu nedenle HBV enfeksiyonu süresince görülen farklı serolojik ve laboratuvar bulgular iyi anlaşılmalıdır. Virüs ve konakçı arasındaki mücadelenin iyi anlaşılması; hastalığın doğal seyrinin nasıl olacağını yanında, takip ve tedavinin nasıl yönlendirileceğine karar vermede de son derece önemlidir.

**Tablo 3:** HBV'nin bulaşma yolları ve epidemiyoloji (46,47).

HBV'nin bulaşma yolları ve epidemiyoloji.			
	Yüksek	Orta	Düşük
Taşıyıcıların yüzde oranları	≥ 8	2-7	≤ %2
Çoğrafi dağılım	Güney doğu Asya, Çin, Pasifik adaları, Aşağı Sahra Afrika'sı, Alaska ( Eskimolar)	Akdeniz havzası, Doğu Avrupa, Orta Asya, Japonya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	Amerika, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyon yaşı	Perinatal veya erken çocukluk dönemi	Erken çocukluk dönemi	Yetişkin
Enfeksiyonun bulaşma yolu	Anneden-bebeğe, perkutan	Perkutan, cinsel	cinsel, perkutan

**Tablo 4:** Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyen faktörler (46).

: Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyen faktörler
<b>İyi Prognozlu Vakalar</b>
1. HBV bulaşımının ileri yaşta olması
2. İmmünlirens döneminin kısa sürmesi veya olmaması
3. HBeAg kaybının kısa sürede olması
4. Hastalık sırasında HBV DNA' nın düşük düzeylerde seyretmesi
5. Serum ALT düzeyinin normal kalması ve dalgalanma göstermemesi
6. Karaciğer histolojisinin iyi olması
<b>Kötü Prognozlu Vakalar</b>
1. Erken yaşta HBV bulaşımı olması
2. İmmüntoleran fazın uzun sürmesi
3. HBeAg serokonversiyonunun ataklar şeklinde olması veya uzun sürmesi
4. HBeAg serokonversiyonunun olmaması
5. Karaciğer histolojisinin kötü olması
6. Seyir sırasında serum ALT ve HBV-DNA düzeylerinin dalgalanma göstermesi
<b>Prognozda Rol Oynadığı Bilinen Diğer Faktörler</b>
1. Virüsün genotipi (genotip C li vakalar genotip B ye oranla daha kötü)
2. Prekor veya kor-promoter varyantların varlığı
3. HCV, HDV, HIV ile koenfeksiyon olması
4. Alkol ve Sigara kullanımı
5. Diabetes mellitus ve obezitenin olması

### 2.3.1.Epidemiyoloji

HBV yüksek endemik bölgeleri Güneydoğu Asya, Çin, Afrika bölgelerinde popülasyonun %8'den fazlası HBV taşıyıcıdırlar. Bu bölgelerde hayat boyu enfeksiyona yakalanma oranı %60–80 arasında değişir (48). Bu bölgelerde çocuklardaki en önemli geçiş yolu perinatal ve horizontal yayılımdır.



HBV'nin yüksek endemik olduğu bu bölgelerde dünya nüfusunun yaklaşık %60 kadarı yaşar (49). Doğu ve Güney Avrupa, Orta Doğu, Japonya, Hindistan, Sovyetler, Kuzey Afrika orta riskli bölgelerdir. Orta risk bölgelerinde hayat boyu enfeksiyon riski %20-60'tır. Tüm yaş gruplarında görülebilir ancak yüksek riskli bölgelerde enfeksiyonun büyük kısmı bebeklik ve çocukluk dönemlerinde görülür. Düşük prevalans bölgesi Kuzey Amerika Batı Avrupa, Amerika'nın güneyi ve Avustralya'dır. Bu bölgelerde HBV riski %20 den azdır. Geçiş primer horizontal yoldur. Kuzey Amerika ve Avrupada ana geçiş yolu seksüel yoldur. Yeni vakalarda enjeksiyon ve ilaç kullanımı majör bulaşma yoludur (Tablo 3) (50).

**Tablo 5:** Dünya üzerinde HBV genotiplerinin ülkelere göre dağılımı (44,51).

Dünya üzerinde HBV genotiplerinin ülkelere göre dağılımı.	
HBV genotip	Dağılım
A	Brezilya, Orta Afrika, Hindistan, Kuzeybatı Avrupa, Polonya, İspanya, Tunus, Amerika
B	Çin, Hong Kong, Endonezya, Japonya, Filipinler, Tayvan, Tayland, Güneydoğu Asya, Vietnam
C	Avustralya, Brezilya, Çin, Uzakdoğu Asya, Hong Kong, Çin, Endonezya, Hindistan, Japonya, Kore, Polinezya, Solomon Adaları, Tayvan, Tayland, Amerika, Vietnam
D	Afganistan, Arnavutluk, Çek, Brezilya, İran, Hindistan, Akdeniz Bölgesi, Ortadoğu, Rusya, İspanya, Solomon Adaları, Tunus, Türkiye, Amerika
E	Tunus, Batı Afrika
F	Arjantin, Alaska, Bolivya, Brezilya, Santral ve Güney Amerika, Venezuela, Polinezya
G	Fransa, Almanya, Amerika
H	Orta ve Güney Amerika, Meksika

**Tablo 6:** HBV enfeksiyonu için risk grupları (44,52).

HBV enfeksiyonu için risk grupları.
1. Sağlık personeli Doktorlar ( özellikle cerrahlar), diş hekimleri, hemşireler, hasta bakıcılara, laboratuvar çalışanları, kan bankasında çalışanlar, ilk yardım çalışanları
2. Hemofili, aplastik anemi ve talasemi gibi sık kan ve pıhtılaşım faktörü transfüzyonu ihtiyacı olanlar
3. Damar içi uyuşturucu bağımlıları
4. HBV taşıyıcı anneden doğan bebekler
5. Diyaliz hastaları
6. HCV yada HIV ile enfekte kişiler
7. HBV enfeksiyonu olan biriyle aynı ortamı paylaşan aile bireyleri ve özellikle eşleri
8. HBV enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde yaşayanlar
9. HBV enfeksiyonun endemik olduğu bölgelere seyahat yapacaklar
10. Homoseksüel erkekler, HBV taşıyıcıların cinsel partnerleri, genelev kadınları, çok eşli cinsel yaşantısı olanlar
11. Zihinsel özürülüler ve bunlara bakım veren kişiler veya bakım evlerinde çalışanlar
12. Dövme yaptıran kişiler
13. Mahkumlar

### 2.3.2. Klinik Bulgular

Akut hepatitte subklinik, anikterik-ikterik hepatitten fulminana kadar ilerleyen klinik tablolar gelişirken, %5-10 oranında kronikleşme görülür. Kronik hepatitte ise asemptomatik bir taşıyıcıdan kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyen klinik seyir izlenebilmektedir. HCC tüm dünyadaki kanserler arasında 5. sırada yer alır ve her yıl yarım milyon yeni olgu tespit edilmektedir (47).

Asemptomatik hastalar; Karaciğer hastalığının klinik belirti ve bulguları yoktur. Başka herhangi bir nedenle araştırılırken veya aile öyküsü olanlar taranırken transaminazlar yüksek çıkar ve/veya viral göstergelerden biri veya birkaçı (+) bulunur.

Semptomatik hastalar; İleri evre kronik hepatitli hastalarda halsizlik, çabuk yorulma gibi klinik belirtiler olabilir. Hepatomegali ve/veya splenomegali ile birlikte spider anjiom, telenjektazi, palmar eritem gibi bulgular varsa ilerlemiş sirotik evreye girmiş karaciğer hastalığını düşündürür.

Kronik hepatitli hastalar bazen akut hepatiti düşündüren ikter ve çok yüksek ALT (Alaninaminotransferaz) düzeyleri ile karşımıza çıkar.

Bu tablo otoimmün hepatitin ortaya çıkış tablosu olabileceği gibi asemptomatik kronik B hepatiti olan bir hastada kronik B hepatitin alevlenmesi HDV (hepatit D virüsü) süperenfeksiyonu veya diğer virüslerle süperenfeksiyon yada hepatotoksik ilaç kullanımı sonucu oluşur. HBV enfeksiyonu erişkin yaşta kazanıldığında vakaların %10' u, çocukluk çağında kazanıldığında %30-40' ı, neonatal dönemde kazanıldığında ise %90'ından fazlası kronikleşir. Kronik HBV enfeksiyonlarının %40'ında herhangi bir karaciğer hasarı meydana gelmez. Bu kişiler asemptomatik taşıyıcıdır. Geriye kalan %60'ında ise kronik hepatit gelişir. Kronik hepatitlerin %50'si siroza ilerler. Siroza ilerleyen vakaların %10'unda hepatosellüler kanser gelişir (Tablo 4) (53).

## **2.4.KARACİĞER SİROZU**

Kronik hepatit, 6 aydan daha uzun süreli, iyileşme olmaksızın devam eden, karaciğerin kronik enflamatuar reaksiyonu olarak tanımlanır. Siroz karaciğer parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ile karakterize, klinik olarak hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden kronik, diffüz, ilerleyici enflamatuar bir hastalıktır. Sirozun birçok nedeni olsada en önde gelen nedenleri kronik hepatit (B ve C) ve alkole bağlı gelişenlerdir. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde en sık neden kronik viral hepatitlerdir (54,55). Adolesan döneminde kazanılmış HBV enfeksiyonunun %2-5 kadarı kronikleşir. Yaşamın ilk birkaç yılında kazanılan HBV enfeksiyonunun ise ¾ ünde progresif karaciğer hastalığı kr.HBV, hepatosellüler karsinom (HCC) gelişir. Hastaların %15-25 kadarı karaciğer ile ilişkili nedenlerle ölür. Aktif viral replikasyon varlığı ve uzun süredir var olan nekroinflammatuar karaciğer hastalığı siroza progresyona yol açar (56). Hepatit B'nin akut formdan kronik

forma ilerleme oranları enfeksiyon yaşı ile ilişkilidir. Bu oranlar perinatal dönemde alınan enfeksiyon için yaklaşık %90,1-5 yaş arasında alınan enfeksiyonlar için %20-50 ve yetişkinlerde kazanılmış enfeksiyonlar için <%5'tir. Sirozda 5 yıllık yaşam oranı %55, 20 yıllık yaşam oranı ise %25'tir. Nonsiroitk hastalarda ise bu oranlar %97 ve %63 olarak rapor edilmiştir (57). Kompanze ve dekompanze sirozlu hastalarda yaşam surveyleri arasında dramatik olarak fark vardır. Yapılan bir çalışmada kompanze sirozlu hastalarda 5 yıllık yaşam oranı %84 iken, dekompanze sirozlu (asit-ensefalopati-varis kanaması-sarılık olanlar) hastalarda ise %14'tür (58). Yaş asit, hiperbillurubinemi ve diğer ilerlemiş siroz bulguları surveyde bağımsız faktörlerdir (59). Kronik hepatitler önceleri kronik persistan hepatit, kronik lobüler hepatit ve kronik aktif hepatit olarak sınıflandırılırken, artık bu sınıflandırma kullanılmamaktadır. Hepatit B ve Hepatit C virüsleri dünyada kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir (60). Yenidoğan ve özellikle immünosuprese hastalarda diğer viral enfeksiyonlar (örneğin; sitomegalovirüs) kronik hepatit nedeni olabilir. Alkol, ilaçlar (metildopa, isoniazid), wilson hastalığı, alfa1- antitripsin eksikliği de etiyolojide yer alabilir (55). Hepatotoksisitede, inflamasyonda baskın olan hücreler lenfositlerdir. Sıklıkla bu histopatolojik tabloya değişik derecelerde fibroziste eşlik eder (53). Kronik hepatitte hepatosit nekrozu temel histopatolojik tablodur. Bazen buna çeşitli derecelerde fibrozis eşlik etmektedir. Hepatosit nekrozu kısıtlı bir alanda (spotty) olabileceği gibi geniş bir alanda kapsayabilir ve belirli bir alan tümüyle hepatositten yoksun bir hale gelebilir (Konfluent nekroz). Vasküler alanları (hepato-portal veya porto-portal) birleştiren nekrozlara ise köprüleşme nekrozları denmektedir. Bir diğer nekroz türü de güve yeniği (piecemeal) nekrozudur (61). Yaygın olarak kullanılan ilk skorelama sistemi, 1981 yılında yayınlanan Knodell histolojik aktivite indeksidir (HAİ) (62). Modifiye HAİ (hepatik aktivite indeksi), orijinal Knodell sisteminin bir devamı olup, kullanımda ortaya çıkan bazı sorunların aşılmasını amaçlayan bir seri

değişiklik içermektedir. Modifiye HAI, Knodell HAI'den farklı olarak nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis yaygınlığını ayrı kategoriler içinde değerlendirmektedir (63).

Modifiye HAI: (63)

Modifiye HAI derecelendirilmesi:

Nekroinflamatuvar Skorlar

- A. Periportal veya periseptal interface hepatiti(piecemeal nekroz) 0-4
- B. Konfluent nekroz 0-6
- C. Fokal (Spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon 0-4
- D. Portal inflamasyon 0-4

Modifiye HAI evrelendirilmesi:

Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz 0-6

Bianchi'nin Modifiye Knodell Skorlaması (64).

- 1. Portal iltihap 0-4
- 2. Güve yeniği nekrozu 0-6
- 3. Lobuler nekrozlar, iltihap 0-10

Skor 0-6: Hafif aktivite

Skor 7-12: Orta aktivite

Skor 13-18: Ağır aktivite

- 4. Fibrozis 0-4

Kronik hepatitin evresi, hastalığın seyrini belirler. Hepatit nekrozu döneminde kendiliğinden yada tedavi ile gerileme söz konusu olabilir. Ancak fibrozis geliştiğinde artık geriye dönüş söz konusu değildir ve bu grup

tedaviden yarar görmez (65,66). Siroz, birçok etyolojik nedene bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığının ulaştığı nihai evre olarak tanımlanmaktadır. 3 major patolojik mekanizma vardır. Hücre ölümü, fibrozis ve rejenerasyon (67).

Karaciğer sirozu morfolojik ve etyolojik şeklinde sınıflandırılabilir.

#### 1- Morfolojik Sınıflandırma

A) Mikronodüler siroz

B) Makronodüler siroz

C) Mikst siroz

A) Mikronodüler siroz: Alkolizm, malnütrisyon gibi karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olduğu durumlarda görülen nodül boyutlarının 3 mm altında olduğu durumdur.

B) Makronodüler siroz: Nodül boyutlarının 3 mm üstünde olduğu durumdur. Sıklıkla viral hepatit sonucu gelişen sirozlardır.

C) Mikst siroz: Her iki morfolojik görünümün birlikte olması durumudur ve siroz olgularının çoğunluğunu oluşturur. Zaman içinde mikronodüler sirozlar makronodüler forma dönüşebilirler (17,68).

#### 2- Etiyolojik Sınıflandırma

1. Viral hepatit (B,B+D,C)

2. Alkol

3. Metabolik nedenler

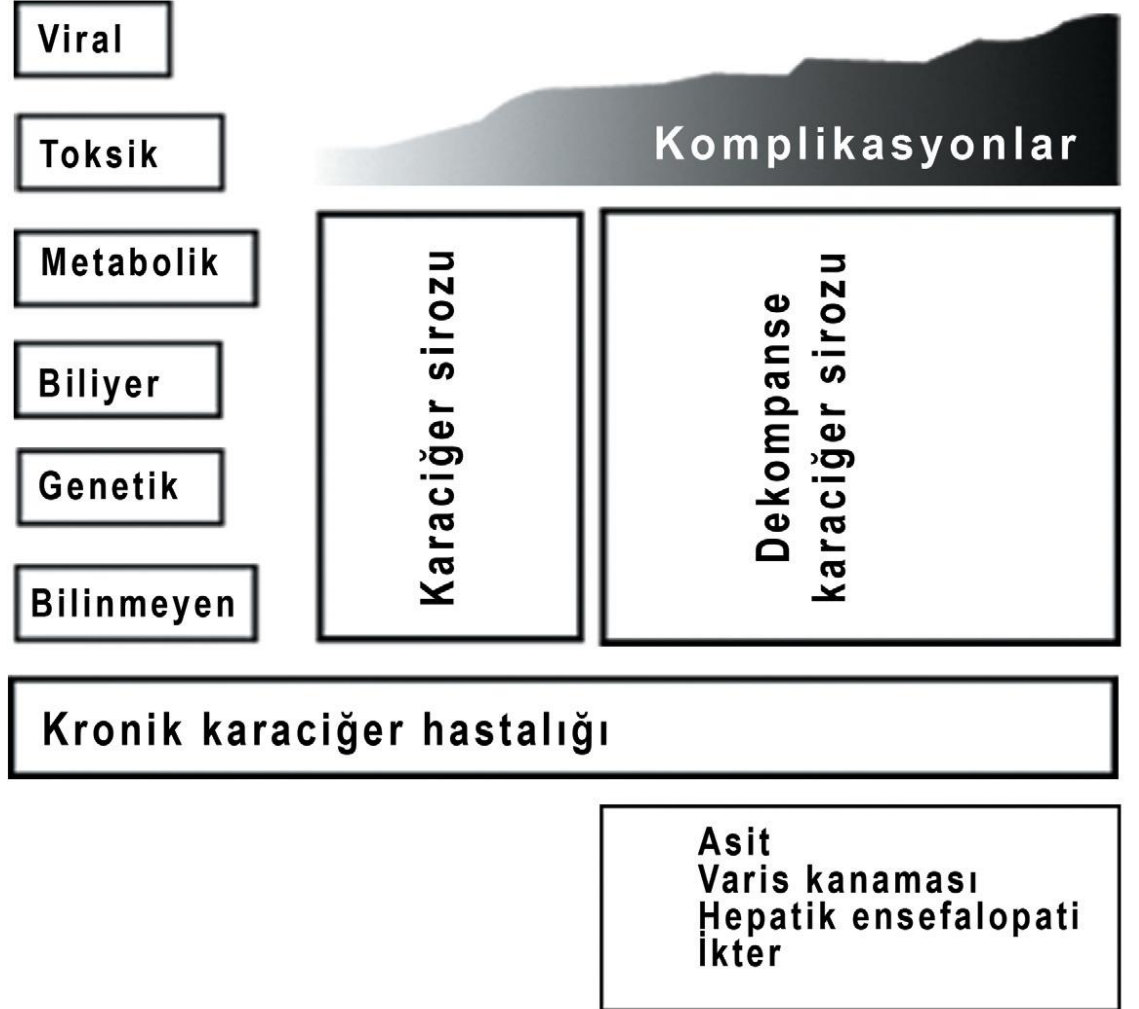
- Hemokromatozis
- Wilson hastalığı
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Tip 4 Glikojenez
- Galaktozemi
- Trizonemi
- 4. Kolestaz (Bilier)
- 5. Venöz akım tıkanıklığı
  - Budd- Chiari Sendromu
  - Kalp hasarı
- 6. İmmünolojik (Lupoid hepatit)
- 7. Toksin ve ilaçlar (Metotreksat, amiodarone, metildopa, İNH, vitamin A..)
- 8. Hindistan çocukluk çağı sirozu
- 9. Malnütrisyon
- 10. Kriptojenik

Kriptojenik siroz etiyoloji bilinmeyen türdür (55,69).

Siroz, fibrozis ve nodül formasyonu ile birlikte olan diffüz bir olaydır. Karaciğer nekrozunun karşılığı sınırlıdır. En önemlisi hepatik nodüllerde kollaps, diffüz fibröz septa formasyonu ve karaciğer hücrelerinin nodüler oluşumudur. Fibrozis, portal-portal fibröz köprüler şeklinde uzanan Zone 1'de piecemeal şeklinde olabilir. Zone 3'teki konfluent nekroz santral-portal köprüleşme ve fibrozis olarak uzanır. Spotty nekrozis, fokal fibrozisi takip eder. Nekrozisi hepatik yapıyı yıkan nodüller takip eder ve siroz gelişir. Siroz 2 major olayın sonucudur. Hepatosellüler hasar ve portal hipertansiyon. Siroz klinik olarak kompanse ve dekompanse olarak ayrılır. Dekompansasyon karaciğer sirozunda;

- Asit
- Varis kanaması

- Hepatik ensefalopati
- İkter bulgularından biri veya birden fazlasının ortaya çıkmış olmasıdır (Resim 9).



**Resim 9:** Karaciğer sirozunda dekompanzasyonu (70,71).

En sık karşılaşılan dekompanzasyon bulgusu asittir. Kilo kaybı, kas zayıflığı ve güçsüzlük görülür. Devam eden ılımlı ateş (37.5-38 derece) sıklıkla gram (-) bakteriyemiye bağlıdır. Buda HCC yada devam eden hepatik hücre nekrozuna bağlıdır. Fotor hepatikus olabilir.



Siroz hepatik ensefalopatinin en yaygın nedenidir (72). Sarılık, karaciğer hücre destrüksiyonu rejenerasyon kapasitesini aşarsa buna bağlı görülür. Deri pigmente olabilir. Çomak parmak, purpura, burun kanaması, vasküler spider, palmar eritem, beyaz tırnaklar ve gonadal atrofi görülebilir. Asit genellikle abdominal distansiyon şeklinde görülür (61). Karaciğer sirozunda hastalığın ağırlığını ifade etmek için CHILD skoru veya MELD skoru gibi indekslerden yararlanılır (Tablo 7).

**Tablo 7:** Child-Pugh sınıflandırması (73).

Puan	1	2	3
Asit	yok	hafif	orta
Ensefalopati	yok	grade 1-2	grade 3-4
Billurubin	1-2 mg	2-3 mg	>3 mg
Albumin	>3.5 g	2.8-3.5	<2.8 g
PT uzaması	1-4 saniye	4-6 saniye	>6 saniye

Child- Pugh Class A: 5-6

Child- Pugh Class B: 7-9

Child- Pugh Class C: 10-15

MELD skorunda ise billurubin, kreatinin, INR değerleri kullanılmakta  $3.78 \cdot \log(\text{Billurubin mg/dl}) + 11.2 \cdot \log(\text{INR}) + 9.57 \cdot \log(\text{kreatinin mg/dl}) + 6.4$  formülü ile hesaplanmaktadır (70). Bu skor <http://www.mayoclinic.org/meld/> web adresinde bulunan sayfa yardımıyla hesaplanabilir. Bu indeksler hastanın prognozunu belirlemek bakımından tek başına yeterli olmayabilir. Asit hepatorenal sendrom, varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi major klinik problemlerin varlığından yararlanılabilir(74). Kompanse hastalar, her yıl %10 oranında dekompanse evreye geçerler.

Dekompanse hastalarda 6 yıllık survi %21'dir. Ölüm riski için önemli işaretler ileri yaş, erkek cinsiyet, ensefalopati, hemoraji, varisler, protrombin zamanı HBsAg pozitifliği ve hepatosellüler karsinomdur.

Komplikasyonları;

a-Portal hipertansiyon ve özofagus varis kanamaları

b-Asit

c-Spontan bakteriyel peritonit

d-Hepatorenal sendrom

e-Hepatik ensefalopati

f-Hepatosellüler karsinom

g-Hepatopulmoner sendrom

## **2.5.PORTAL HİPERTANSİYON**

### **2.5.1.Embriyoloji**

Portal venöz sistem iki vitellin ve iki umblikal venden orjin alır. Vitellin venler yolk sak kanını drene eder. Yolk sak, karaciğer lobül ve sinüzoidlerinin gelişiminde esas rol alan septum transversum ile ilişki içindedir. Ekstrahepatik portal sistem sol vitellin venden köken alır (daha sonra splenik ven ve portal veni oluşturur). İntrahepatik portal sistem ise umblikal venden gelişir. Sol umblikal ven, VCI'a bağlanan sinüs venosus ile ilişki içindedir (fetal sirkülasyonda karaciğer bypass edilir). Doğum sonrası umblikal ven oblitere olur.

### **2.5.2.Anatomi**

Portal ven pankreas boynunun arkasında 2. lumbal vertebra seviyesinde başlar.

SMV ve splenik venin birleşiminden oluşur. SMV sağ kolik, orta kolik ve ileokolik venlerin drenajını sağlar. Sol gastroepiploik ven splenik vene katılır. İMV, kolonun sol kısmı ve rektumun drenajını sağlar, sonuçta İMV direkt olarak SMV'e katılır. Sağ gastrik venler ve süperior pankreatikoduodenal venler (sağ gastroepiploik venler) portal vene katılır. Sol gastrik venler (koroner venler) de portal vene katılır. Karaciğer portal sistemi sindirim sistemi ile dalağın venöz kapiller ağı ile başlar. Splenik ve mezenterik venlerin birleşerek oluşturduğu vena porta ile devam eder Normal hepatik kan akımı 1500 ml/dk'dır (75,76). Splanknik dolaşımı karaciğer aracılığıyla drene eder. Kardiyak outputun % 30'una denk gelen hepatik arter ve portal venden kanlanır (77). Portal ven karaciğere gelen kanın %75'ini sağlar, geri kalan kan akımı hepatik arterden sağlanmaktadır. Sistik arter Callot Üçgeninin üst kısmında sağ hepatik arterden ayrılır (78,79). Portal ven karaciğere porta hepatisten sağ ve sol karaciğer loblarına giden iki ana dala girer. Bu dallarda gittikçe incelerek ağaç gibi dallanırlar, kan buradan radyal sinüzoidler yoluyla vena centralise gider (80). V.porta yoluyla gelen kan sinüzoidlerde kısmen arter kanıyla karışır sonra santral venlere oradan da sağ-sol-orta vena hepaticalar aracılığıyla VCI'a drene olur. Hepatik portal sistem karaciğerdeki sinüzoidal bölge ile barsak-dalak-pankreas-mide-özefagus-safra kesesi bölgesi iki kapiller yatak arasındaki bağlantıyı sağlayan tek sistemdir. Portal ven en geniş çapı 5 cm ve yaklaşık 7.5 cm uzunluğundadır. Karaciğer hilusunda safra duktusu ve hepatik arter ile paralel uzanır (79). Karaciğer hilusunda sağ ve sol iki ana dala ayrılır. Umblikal ven sol portal vene drene olurken, sistik ven sağ portal vene drene olur. İMV direk portal vene drene olmaz splenik vene drene olur. Koroner ven olarakta bilinen sol gastrik ven de portal vene drene olur.

Sol gastrik ven portal hipertansiyon (PHT) ve özefajial varis oluşumundan sorumlu portal venin önemli bir dalıdır. Karaciğer hem oksijenli hemde oksijensiz kanı alan tek organımızdır. Bu nedenle parsiyel oksijen basıncı diğer organlara göre daha düşüktür (81). Normal kişilerde portal kan akımı yaklaşık dakikada 1000-1200 ml ve portal ven basıncı 5-10 mmHg'dir. Normalde artmış portal kan akımına karşı karaciğer sirkülasyonunda yüksek komplians düşük direnç vardır (82). Portal ven basıncının 10 mmHg'nin üzerine çıkması ile portal hipertansiyon oluşur. Portal sistemde valv olmadığından sağ kalple splenik damarlar arasında oluşan artmış direnç basıncın geriye doğru yansımasıyla sonuçlanır (83). Portal hipertansiyonda ortaya çıkan komplikasyonlar direk olarak portal ven basıncındaki artıştan çok portal venöz basınç ile vena cava arasındaki basınç farkı ile ilişkilidir. PHT komplikasyonları genellikle portal basınç gradiyenti 12 mmHg'nin üzerine çıktığı zaman ortaya çıkar (84, 85, 86). Artmış wedge hepatik ven basınç gradiyenti ölçülerek portal hipertansiyon tanısı konulur. Wedge hepatik ven basınç gradiyenti portal ven ile inferior jejunal ven basıncı arasındaki farkın >2-6 mmHg olması ile konur. Portal ven basıncı wedge hepatik ven basıncı ve free hepatik ven basıncı arasındaki fark olarak hepatik ven basınç gradiyenti şeklinde anjiyografik olarak ölçülür (Tablo 8) (87).

**Tablo 8:** Portal venöz düzenekte değişik yerlerde ölçülen basınç değerleri

Portal ven basıncı	< 10 mmHg
Dalak pulpa basıncı	<15 mmHg
Serbest hepatik ven basıncı	2 mmHg
Hepatik ven ucu basıncı	5 mmHg
Hepatik venöz basınç farkı	2-6 mmHg

### 2.5.3. Portal Hipertansiyonda Hemodinamik Değişiklikler

Portal basınç gradienti, vasküler rezistans ve portal kan akımına karşı üretilen akımı tanımlar. Ohm's formülü, aşağıdaki eşitlikle tanımlanır (85).

$$\Delta P = Q \times R$$

$\Delta P$  = Portal basınç gradienti

$Q$  = Portal venöz sistemdeki akım

$R$  = Portal venöz sistemdeki vasküler direnç

Portal basınç artışı portal akım ve vasküler dirençte artmayla ilişkilidir. Damar direnci portal ven, karaciğer damar yatağı ve porto-sistemik kollaterallerdeki direncin toplamından oluşmaktadır (71). Artmış vasküler rezistans hepatik ven veya vena cava inferiordaki oklüzyona bağlı akımın bozulması ve portosistemik sirkülasyonun bozulmasıyla ilişkilidir. Hiperkinetik sirkülasyon olarak bilinen artmış portal akım kardiyak output ve sistemik vazodilatasyonla ilişkilidir (88,89). Mekanizmadan esas sorumlu şey portal akıma karşı direncin artması ve splanknik vazodilatasyon kan akımında artmadır. PHT intrahepatik sistemik ve portosistemik kollateral dolaşımdaki değişikliklerle ilişkilidir. Sistemik vazodilatasyondan esas sorumlu olan splanknik vazodilatasyondur (90). Portal basınç >10mmHg olduğunda portosistemik kollateraller oluşur. Kollateral gelişiminde aktif neoanjiogenez rol alır (91). Portosistemik intrahepatik rezistansın artmasına karşı oluşan hiperdinamik sirkülasyon ve kollateral dolaşımdaki artışların görüldüğü vazoreaktif değişimler (vazodilatasyon/vazokonstriksiyon) patogenezen esas sorumlu faktörlerdir. Sonuç olarak siroz da in vivo ve ex vivo reseptör bağımlı yada bağımsız vazokonstriktör maddelerde hiporeaktivite vardır (92,93). NO (Nitrit Oksit), safra asitleri, adenosin, PG (Prostaglandin), glukagon, TNF a, CO (Karbonmonoksit) önemli bir vazodilatatör, endotellin

NE(Norepinefrin), tromboksan, anjiyotensin-II (A-II) önemli vazokonstriktörlerdir. Karaciğerde sinüzoidal bölgedeki endotelial disfonksiyona artmış vasküler tonusa cevap olarak vazodilatör ve vazokonstriktör maddelerin arasındaki dengenin bozulması görülür. Yine vasküler remodellingden sorumlu hepatik stellat hücrelerinin de patogeneizde rolü vardır (94, 95, 96, 97). Karaciğer damar yatağını etkileyen öğeler sinüzoidal veya sinüzoid dışı alanda bulunabilir ve damar düz kas hücrelerini (portal alandaki küçük portal venüller) “hepatik stellate” hücrelerini (ito hücreleri) ve hepatik miyofibroblastları içerir (98). Vazokonstriktörlerin hiperresponsif ve aşırı üretim cevapları ve vazodilatörlerin hiporesponsif ve bozulmuş üretimleri arasındaki dengenin bozulması sonucu sinüzoidal-postsinüzoidal bölge arasındaki vasküler tonusun artmasıyla sonuçlanır (96, 97). Sirotik karaciğerdeki endotelial disfonksiyon ve NO'un azalmasıda karaciğer içi direncin artmasında rol oynamaktadır. NO'in aşırı üretimi portal hipertansif farelerde ve sirozlu hastalardaki sistemik ve splanknik arteriyel değişimlerin patogenezinde esas faktördür (98, 99, 100, 101). Normal koşullarda endotel, kan hacmi-basıncı arttığında yada vazokonstriktif maddeler oluştuğunda vazodilatör yanıt oluşturabilir. Ancak siroz gibi bazı patolojik durumlarda endotele bağlı vazodilatasyonda bozukluk vardır. Buna endotelial disfonksiyon denilmektedir. Bu durum azalmış NO ve artmış vazokonstriktör COX-1 (siklooksigenaz)'den oluşan prostanoidlere bağlıdır (102). Karaciğer içi damar direncinin oluşumunda lobul yapısındaki bozulmanın yanı sıra terminal portal ven dalları, sinüzoidler ve hepatik venüller düzeyinde, rejenerasyon nodulleri, artan bağ dokusu ve iltihabi infiltrasyondan kaynaklanan bazı yapısal değişikliklerde rol oynamaktadır (103,104). Bu yapısal değişiklikler, presinüzoidal alanda portal alandaki bağ dokusu artışı iltihabi infiltrasyon veya granulomatoz lezyonlar; sinüzoidler düzeyinde disse mesafesinde kolajen birikimi, sinüzoidlerdeki deliklerin

daralması veya kapanması (sinüzoidlerin kapillerizasyonu) ve hepatosit hacmindeki artışı, postsinüzoidal alanda ise terminal hepatik venül çevresinde bağ dokusu artışı ve hepatik ven çapında azalma şeklindeki lezyonlardır (71,105). Sirozla ilişkili portal HT kronik hiperkinetik sendromla ilişkilidir. Bu sendrom yükselmiş kardiyak output, düşük arteriyel basınç ve düşük sistemik vasküler rezistans ile ilişkilidir (Resim 13) (106,107,108). Portal kan akımının artması periferik arteriyel vazodilatasyon ve hiperdinamik dolaşım, splanknik arteriyel vazodilatasyon ve plazma hacminin artması işlevsel olarak portal vendeki akımın artmasına yol açarlar (109). Dolaşımdaki endojen vazodilatörler ile vazokonstriktörler arasındaki dengenin vazodilatör etkenler lehine değişmiş olması ve endojen vazokonstriktörlere karşı duyarlılığın azalmasından kaynaklanır. Bunun sonucunda periferik direnç ve sistemik arteriyel basınç düşmekte, plazma hacmi ve kalp debisi artmaktadır (71, 85, 86). Hiperdinamik splanknik dolaşım da PHT'nin önemli bir bileşenidir. Splanknik alanda anjiyogenezise bağlı endotelial büyüme faktörü aracılığıyla yeni damarların oluşmasında (neovaskularizasyon) splanknik kan akımının artmasına yol açmaktadır. Glukagon ve endokannabinoidler, artmış safra asitleri dolaşan vazodilatör maddeler olarak NO, CO ve prostasiklinler yerel parakrin vazodilatör maddeler olarak splanknik kan akımının artmasında rol oynarlar. Periferik vazodilatasyon endojen nörohumoral sistemi aktifleştirerek sodyum tutulmasına ve plazma hacminin genişlemesine neden olmakta, bunun sonucunda da kalp debisi artmaktadır (91, 110, 111). Vitamin A'dan zengin "hepatik stellate" hücrelerin portal kan akımının belirlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hücreler hücre dışı matriksi oluşturan kolajen fibronektin ve diğer bileşenlerin ana kaynağıdır. "Hepatik stellate" hücreler perisinüzoidal alanda bulunup kanın öncelikle hepatik sinüslere doğru akmasını düzenler. Bunların etkinliği de endotelin (portal damar duvarındaki

muskuler hücrelerin kasılmasını sağlar) ve NO gibi endotelial faktörlere bağlıdır, tüm karaciğer hücrelerinin %15'ini oluşturur, myofibroblast rolü vardır (Tablo 9,Tablo 10) (112, 113, 114).

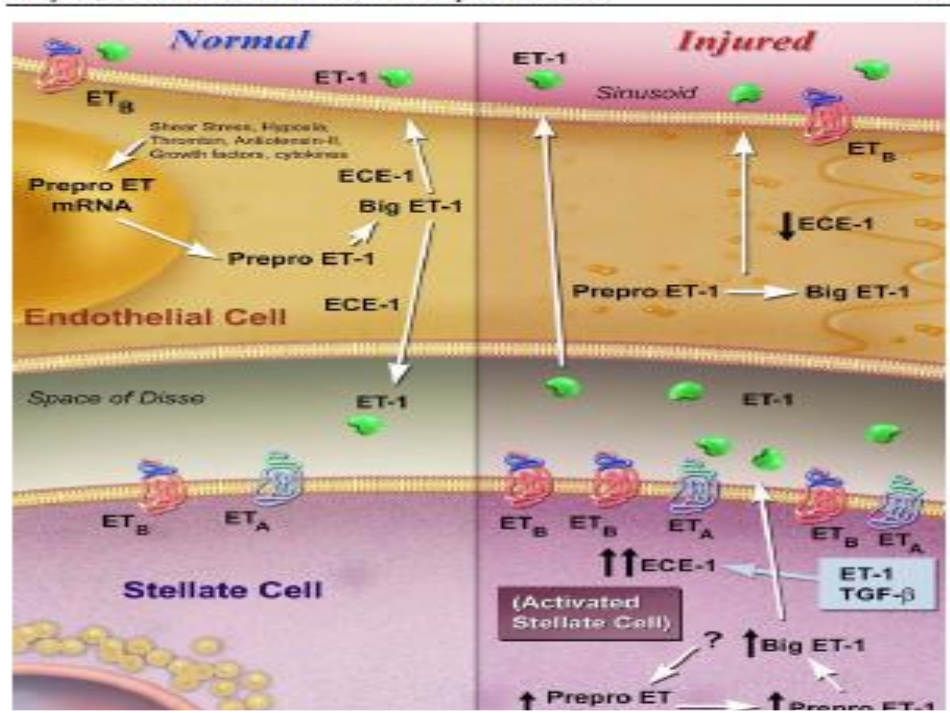
**Tablo 9:** Hepatik stellat hücreleri üzerinde etkili vazoaaktif ajanların etkileri (115, 116, 117).

	Kontraksiyon	Relaksasyon	Ca artışı
Endotellin	++++		+
Trombin	++++		+
Anjiotensin-II	+++		+
Substance-P	++		+
Adenosin	+++		+
Tromboksan	++		+
Vazopressin	++++		+
PAF	+		+
Adrenomedullin		+	
NO		++	
PG E1		+++	
ANP		+++	



**Tablo 10:** Stellat hücre kontraksiyonunda etkili ajanlar (118).

Relaksasyon	Kontraksiyon
Endotellin-1, 2, 3	NO
Vazopressin	CO
Anjiotensin II	PG E2
Trombin	PG E1
PG F2a	PG I2 (prostasiklin)
Tromboksan A2	Adrenomedullin
LPA	
Substance -P	
PAF	
Adenosin	

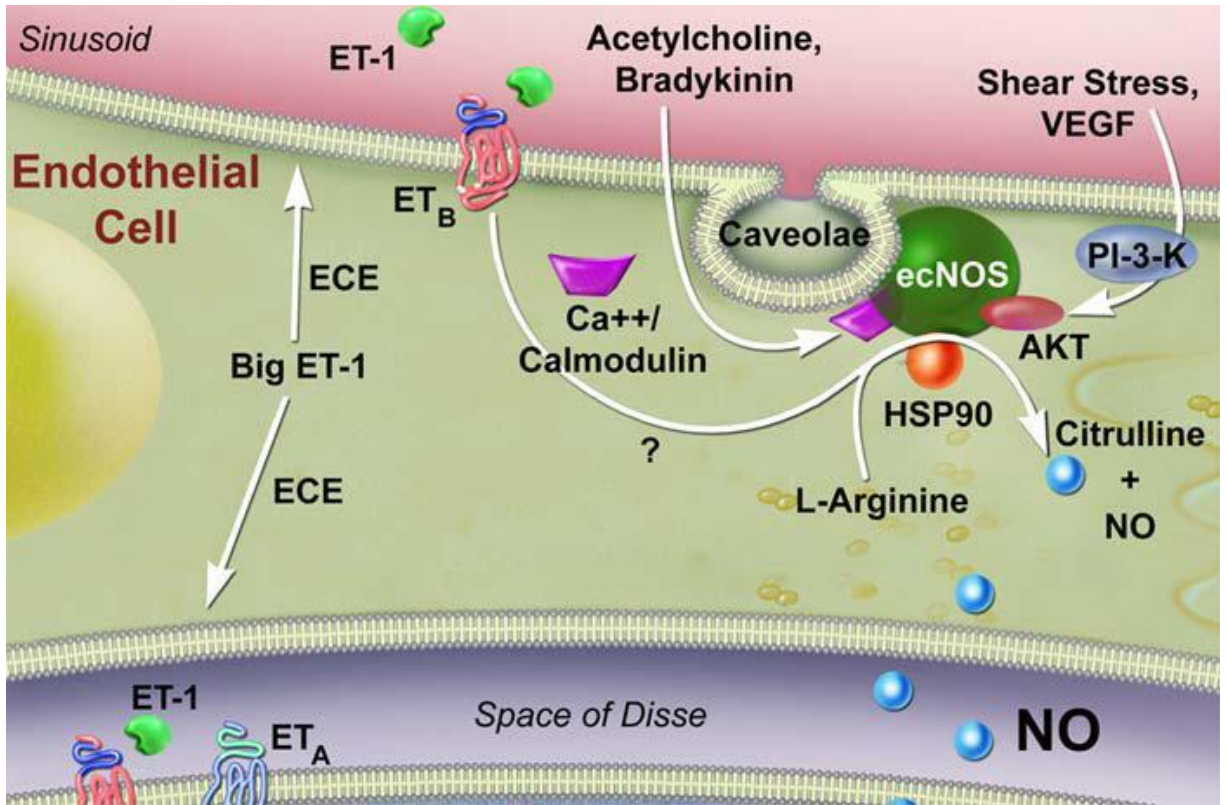


**Resim 10:** Artmış intrahepatik rezistansın şematik görünümü

Normal ve hasarlı karaciğerdeki endotel sentezi normal şartlarda endotelin vasküler alanda sinüzoidlerde sentezlenir. Hormonlar ve diğer vasküler mediatörler endotel hücrelerinde prekürsör endotellin-1 (ET-1) sentezini düzenlerler. Proteolitik süreçlerle prekürsör endotellinden endotellin-1 sentezlenir. Endotellin-1 stellate hücreler üzerinde parakrin fizyolojik etkilere sahiptir. Hasarlı karaciğerde stellat hücre aktivasyonu olur, endotellin sentezi

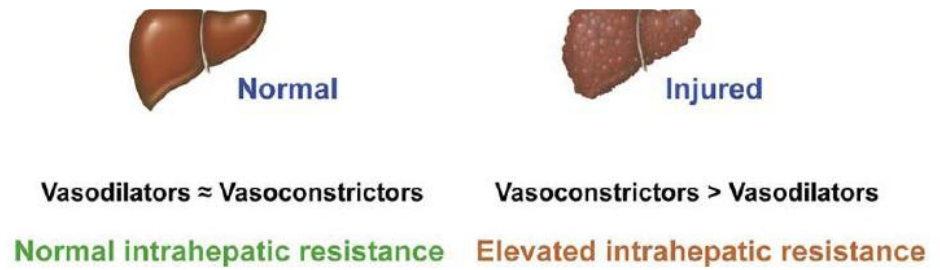
stellate hücre aktivasyonu ile dramatik olarak stellate hücre sentezi yönüne kayar, aşırı endotellin-1 sentezi ile ECE-1 upregülasyonu olur big-ET-1 üretimi artar, hasarlı karaciğerde endotellin dışında TGF-b gibi diğer vazoaaktif mediatörler de rol alır (Resim 10) (118, 119).

**Resim 11:** Sinüzoidal endotel hücrelerinde NO sinyali yolu şematik görünümü



Sinüzoidal endotel hücrelerinde NO sinyal yolu ile NO üretilir. İntrasellüler Ca ve Ca-kalmodulin aktivasyonu ile sentezi aktive edilir. Phosphatidilinositol-3-OH-kinase (PI-3-K) ve serintreonin kinase ile sinyal yolu stimüle olur. Shear stres ve growth faktörlerle stimüle olan AKT fosforilasyonu ile NO sentezi uyarılır, cGMP üretimi artar, myozin defosforilasyonu ve hücrel relaksasyonu sağlar (Resim 11) (119,118). Normal karaciğerde vazokonstriktörler ve vazodilatörler arasındaki denge sonucu düşük bir direnç vardır. Bununla birlikte karaciğer hasarı sonrası stellat hücre aktivasyonu ve artmış stellat hücre kontraksiyonu olur, vazokonstriktörlerde artma olur, sinüzoidal hücrelerdeki NO üretimi azalır. Artmış stellat hücre kontraksiyonu ve sinüzoidal konstrikسیون intrahepatik rezistans artışına yol açar (Resim 12) (118).

**Resim 12:** Artmış intrahepatik rezistans mekanizması şematik görünümü-B



Fibrozis ve portokaval şantlar hepatik hemodinamiğin bozulmasından sorumludur. Normalde portal akımda azalma intrahepatik basınçta azalmayla sonuçlanacaktır. Azalmış hepatik kan volümünde azalmayla sonuçlanan vasküler yatak içinde azalmış basınç kardiyak output ve venöz dönüşte artmaya yol açar. Artmış kardiyak output splanknik akımı artıracaktır. Artmış kardiyak akım splanknik kan akımını artıracaktır. Bu durumdan esas sorumlu olan fibrozis ve portokaval şantlardır. Portokaval şantların neden olduğu azalmış portal hepatik akım hepatik hücre atrofisine yol açar. Portal akım ve hepatik hücre kitlesi arasında ilişki vardır. Vasküler stres ile salınan NO portal akımı düzenler. Portokaval şantlar, adenosin artışı intrahepatik arteriyel dilatasyon, hepatorenal refleks aktivasyonu, su-tuz retansiyonu hepatik atrofi ve hepatosit hücre kitlesinde azalmaya yol açarlar. Vücut kan akımının yaklaşık %25'si karaciğere geçer (119,120).

#### **2.5.4. Portal Hipertansiyon Nedenleri**

##### **1. Prehepatik portal hipertansiyon**

- Portal venöz akımın artışı (splenik arteriovenöz fistül), portal ven trombusü, portal venin kavernöz oluşumu, splenik ven trombusü, dışardan bası, idiyopatik tropikal splenomegali

##### **2. İntrahepatik portal hipertansiyon**

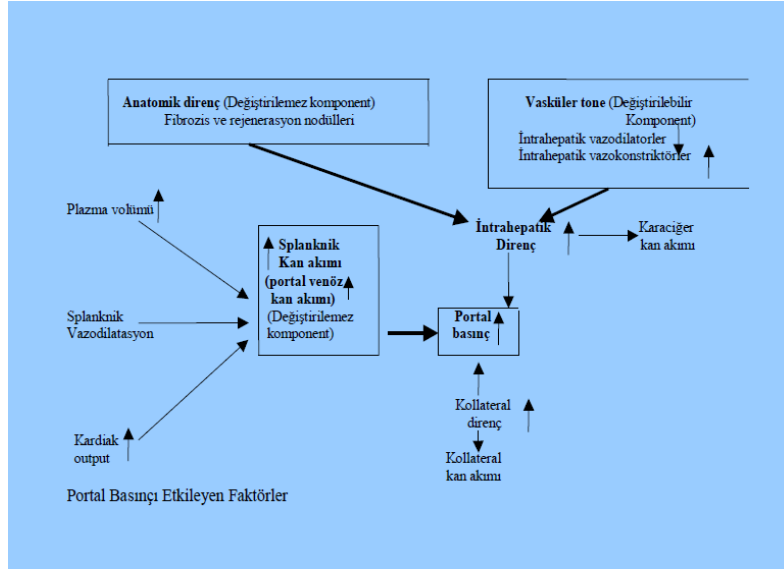
- Presinüzoidal: Schistosomiasis, kronik viral hepatitler (HBV, HCV) konjenital hepatik fibroz, hepato-portal skleroz, gaucher hastalığı fokal noduler hiperplazi, sarkoidoz, tüberküloz, wilson hastalığı miyeloproliferatif hastalıklar, idiyopatik portal hipertansiyon
- Sinüzoidal: Karaciğer sirozu
- Postsinüzoidal: Venookluzif hastalık

### 3. Posthepatik portal hipertansiyon

- Hepatik ven trombozu (Budd-Chiari hastalığı), vena cava inferior trombozu, vena cava inferior'da darlık veya bası, kronik sağ kalp yetersizliği, kronik konstriktif perikardit, triküspit yetersizliği, birincil pulmoner hipertansiyon (121).

PHT, portal venöz basınçta patolojik artış ve portosistemik kollateral dolaşım gelişimi ile portal kanın karaciğeri bypass ederek sistemik dolaşıma katılması ile karakterize klinik sendromdur. Portal basınç artışında ilk evrede sorumlu faktör portal kan akımına karşı olan vasküler dirençteki artıştır (122). Daha sonraki evrede splanknik vazodilatasyon ile artmış portal venöz kan girişi PHT'nun devamına ve şiddetlenmesine katkıda bulunur. Portal HT'da karaciğerin devre dışı kalması sonrasında kolleteral dolaşım ile portal bölgede biriken kanın direk sistemik dolaşıma geçmesi görülür. Hepatofugal kan akımı kolaylaşır. Böylece karaciğerde metabolize edilmesi gereken toksinler direk genel dolaşıma geçerler. Portosistemik kolleteraller barsaklardan beyne kadar uzanarak GABA, benzodiazepin reseptörleri aracılığıyla hepatik ensefalopatiden esas sorumlu amonyağın taşınmasından sorumludur. Ayrıca renal sodyum retansiyonu ve asit oluşumunu sağlar (123).

**Resim 13:** Portal hipertansiyon patofizyolojisi (85).



### 2.5.5. Portal Hipertansiyonda Klinik Bulgular

-Asit

-Splénomegali

-Kolleteral oluşum-portal gastropati (mide fundus ve gastro özefajial varisler hepatic ensefalopati) (124). Sinüzoidal portal hipertansiyon asit patogeneğinde anahtar rol oynar. Geleneksel izah tarzına göre asit oluşumunda ilk patoloji, portal hipertansiyon sonucu splanknik damar yatağının genişlemesi ve burada kanın göllenmesidir. Lenfin normal akışı da engellenir. Karaciğerden periton boşluğuna proteinden zengin lenfin sızmasına yol açar. Böylece peritonun ekstrasellüler ortamı, bol proteinli yüksek hidrostatik basınçlı hale dönüşür. Yüksek hidrostatik basınçlı damar yatağından sızan suyun damar yatağına dönmesine engel olur. Etkif plazma volümünde azalma görülür. Volüm reseptörleri uyarılır. Sempatik sistemin uyarılması, renin – anjiotensin – aldosteron sistemini uyararak renal

tubuluslarda aşırı Na ve H<sub>2</sub>O emilimini başlatır. Böylece su ve tuz itrahi bozulur. Ortaya çıkan kısır döngü, peritonda gittikçe artan sıvı toplanmasına neden olur. Portal kolleteral oluşum bölgeleri VCI ve VCS'a drene olan venlerle portal sisteme drene olan venlerin karşılaştığı alanlarda oluşur. Portal hipertansiyonda kollateraller en sık mezenterik-rektal venler arasında, umbilikal-superfisyel epigastrik ven arasında, arka peritonda gastro-diafragmato-adrenal ve gastro-diafragmatorenal dolaşım arasında en önemlisi gastro-özofageal kardiya bölgesinde oluşurlar (Resim 14).

1-Sol gastrik venlerin kanlandığı ve azygos ve vena cava süperiora drene olan özefagial submukozal venler arasında

2-Paraumbilikal venler ve epigastrik venler arasında oluşan caput medusa oluşumundan sorumlu anastamoz

3-İliaka internaya drene olan middle rektal venler ile inferior mesenterik vene drene olan süperior rektal venler arasında

4-Splenorenal şantlar (gastrik, pankreatik, difragmatik venler sol renal vene drene olur)

5-Sol gastrik venler ile özefagial pleksusun karşılaşma bölgesi (125).

4 ayrı zon tanımlanmıştır.

1-Gastrik zon; gastroözefagial bileşkenin alt 2/3'ünde yerleşirler, lamina propria ve submukozada lokalize longitudinal venlerdir, kısa gastrik ve sol gastrik venler drene olur, mide kardiyasının üzerinde sonlanır.

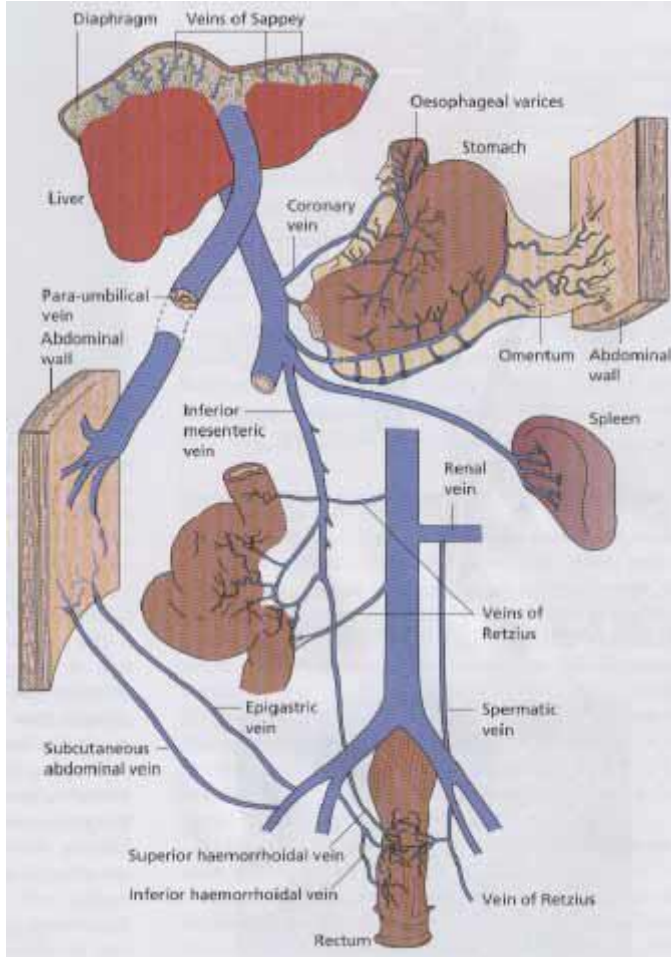
2-Palızad zon; gastrik zonun proksimal 2/3 kısmında bulunur, venleri mukozada longitudinal ve paralel uzanır, portal ve sistemik sirkülasyon arasındaki dominant kanlanma bölgesidir.



3-Perforasyon zonu; özefajial submukozal ve mukozal venleriyle ilişki halinde olan bölgedir.

4-Trunkal zon; yaklaşık 10 cm ile en uzun zondur, özefagus proksimalinde yerleşir. Periözefajial venler azigos sisteme drene olur, sonuç olarak portal HT'da azigos sistemde kan akımı artmıştır. Özefagus alt ucunu mide kardiyasının drene olduğu koroner venlere drene olur, koroner venlerde portal vene boşalır. Mide fundusu (splenik vene drene olan) kısa gastrik vene drene olur (71).

**Resim 14:** Portosistemik şant bölgeleri-kollateral dolaşım bölgeleri (140).



Bundan böyle portal HT'da gastrik fundusta varisler görülebilir, yine splenik ven trombozunda da isole gastrik fundal varisler görülebilir. Renal vene splenik venin yakınlığından dolayı spontan splenorenal şantlar dahi oluşabilir (126,127).

### **2.5.6.Pulmoner Hipertansiyon Komplikasyonları**

Özefagus ve gastrik varis kanamaları

Asit ve spontan asit enfeksiyonları (spontan bakteriyel peritonit)

Hepatik ensefalopati

Konjestif splenomegali - hipersplenizm

Hepatopulmoner sendrom

Hepatorenal sendrom

### **2.6.SAFRA KESESİ VE KARACİĞERİN GÖRÜNTÜLENMESİ**

Safra kesesinin görüntülenmesi ve safra taşlarının belirlenmesi açısından en yaygın kullanılan yöntemler USG (Ultrasonografi) ve CT (Bilgisayarlı Tomografi)'dir. Oral kolesistografi ve nükleer kolesintigrafi de kullanılabilir. Safra kesesinin kasılmasını görüntüleyebilmek için yağlı yemek verilebilir. Bu durumda CCK serbestleşir ve kese kasılır. X ışınının görüntüsünün boyutu 30 dk (dakika) içinde başlangıç boyutunun 1/3 ünden azına düşer.

Kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyolojik yöntem USG olmasına rağmen değeri sınırlıdır. Siroz gelişen hastalarda semptomlar ortaya çıkmadan biyokimyasal değerlerde değişiklikler gelişmeden ve görüntüleme yöntemleriyle normal olarak değerlendirilebilen kişilerde bile hemodinamik değişiklikler gelişmiş olabilir Doppler USG bize bu değişiklikleri tespit etme olanağı sağlar. Değişikliklerin tespiti hastalığın erken tanısına, tanı almış hastalarda hastalığın takibine olanak sağlar. Doppler USG ile kronik karaciğer hastalıklarında, hepatik vasküler sistemdeki akım varlığı, yönü, portosistemik kollateraller, lümen içi patolojileri değerlendirmek mümkün olabilir. Ayrıca kantitatif olarak vasküler sisteme ait debi, hız, çap ve çeşitli indekslerin ölçümleri yapılabilir. Karaciğerin üst sınırı yaklaşık olarak midklavikular hatta 5. interkostal seviyesine ulaşır. Aşağı sınırı, kostal marjinin hafif aşağısına kadar uzanır. Normal karaciğer homojen iyi sınırlı ekojenite içerir. Normal renal korteks ile karşılaştırıldığında izoekoik ya da minimal hiperekoik bulunurlar. Karaciğer dalak ile karşılaştırıldığında hipoekoiktir (128). Hepatomegali varlığında hastaların %75'inde karaciğer uzunluğu 15.5 cm'den daha fazladır. Akut hepatitte sonografide karaciğer parankiminde diffüz ekojenite azalması izlenebilir. Vakaların çoğunda karaciğer normal görünümündedir. Kronik hepatitin USG bulguları; karaciğerin eko örneğinde kabalaşma ve progresif periportal fibroze bağlı olarak portal dallanmanın duvar ekojenitesinin kaybıdır (129).

Sirozda izlenen sonografik paternler;

Boyut değişikliği: Sirozun erken dönemlerinde, karaciğer büyüyebilir. İlerlemiş durumlarda ise, karaciğer sıklıkla küçüktür. Sol lob, kaudat lob yada ikisi birden, sağ lobla karşılaştırıldığında rölatif olarak büyür. Çeşitli çalışmalarda, kaudat lob genişliğinin/sağ lob genişliğine oranı sirozda işaretleyici olarak değerlendirilmiştir. Normalde 0.37 civarındadır. Bu değer 0.65 olması sirozun işareti olarak olarak görülebilir. Spesifitesi yüksek (%100) fakat sensivitesi düşüktür(%84-%43) (130,131).

Budd-Chiari sendromunda kaudat lob hipertrofisi izlenebilir. Klinik pratikte bu oran nadiren kullanılır. Karaciğer parankim ekosunda kabalaşma, artan ekojenite, diffüz karaciğer hastalıklarında sıklıkla gözlenir. Karaciğerin attenüasyonu, fibrozis yokluğu ve yağ varlığı ile koreledir (128). Yüksek parankimal ekojenite ve belirgin ultrason atenüasyonu karaciğer yağlanması işaretleridir. Bu durum sirotik değişikliklerin üzerine binebilir ancak sirozun bir göstergesi değildir (132).

Nodüler yüzey: Rutin tarama esnasında, özellikle asit varlığında karaciğer yüzeyindeki irregülerite, siroz için işaret olarak değer taşır. Yüzey nodülaritesi incede olsa normal değildir ve siroz tanısını destekler (133). Rejenerasyon nodülleri, fibrotik septa ile çevrili rejeneratif hepatositleri gösterir. Displastik nodüller, adenomatöz hiperplastik nodüller, rejenerasyon nodüllerinden daha geniştir. Çapı  $\geq 10$ mm ve premalign özellik gösterir. Bunlar iyi diferansiye hepatositler içerirler, portal venöz kandan ihtiyacını karşılar ve atipik ya da belirgin malign hücrelerdir (128).

Portal hipertansiyonun sonografik bulguları;

Splenomegali, asit ve portosistemik venöz kollaterallerdir. Portal ven çapı sağlıklı insanlarda 1,3 cm altında olup portal hipertansiyonda başlangıçta çap artabilir ( $\geq 1.3$  cm) (134). Portosistemik shunt gelişimi ile portal ven çapı azalır. Splenik ven çapı, sağlıklı kişilerde 15mm'den az iken sirotik hastaların %70'inde 15 mm'den fazladır. Dalak boyutu arttıkça splenik ven çapında artma görülür. Kollateral damarlar portal hipertansiyonlu hastalarda %88'in üzerinde sonografik olarak gösterilebilir. Ligamentum teres içinde uzanan umbilikal ven rekanalize olabilir. Umbilikal ven ve diğer kollaterallerin izlenmesi portal hipertansiyon için önemli bir işarettir. Özefagial varislerin varlığını direkt ultrason ile göstermek zor olabilir. Fakat özefagial duvarda kalınlaşma ve lümende düzensizlik varlığını düşündürebilir. Kollateraller daha az yaygın olarak safra kesesi duvarında izlenebilir (135).

Doppler ultrasonografi, kan akımının niteliğini değerlendirmede ve niceliğini saptamada temel yöntem konumundadır. Karaciğer hemodinamisini ortaya koymak için portal ven, hepatik arter ve hepatik venlerde ölçümler yapılır. Normal kişilerde portal venöz sistemdeki kan akımı karaciğere doğrudur (hepatopedal) ve hafif dalgalanmalar gösteren devamlı akım deseni görülmektedir. Portal hipertansiyonda hepatopedal akım deseni genellikle varlığını korumaktadır. Portal basınç arttıkça portal ven akımı tersine (hepatofugal akım) dönebilir. Beraberinde splenik venede de akımın tersine dönüşü görülebilir. Bu durum değişken bir bulgudur. Çünkü bu damarlarda akım yönü kollateral gelişiminden etkilenir. Örneğin, splenorenal kollateraller birincil yol durumundaysa portal vendeki akım tersine dönebilir. Yapılacak ölçümde portal ven çapı 13 mm'yi geçmez. Portal ven çapının 13 mm'yi aşması yüksek özgüllük (%100), fakat düşük duyarlılıkla (%45-50) portal hipertansiyonu gösterir (132, 136). Derin inspirasyonda portal venin çapında %20'den daha az bir artış %81 sensitivite ve %100 spesifite ile portal hipertansiyonu işaret eder. Portal ven debisi, portal ven ortalama akım hızı ile damarın kesitsel alanının çarpılması sonucu elde edilir. Portal hipertansiyonda portal ven debisinde azalma izlenir (134,137). Sağlıklı kişilerde beslenmeyi takiben portal venöz akım artar, superior mezenterik arter RI (Rezistivite indeksi) değerlerinde azalma, hepatik arter RI değerlerinde artış izlenmektedir. Beslenme sonrası hepatik arter RI değerlerindeki artışın yokluğu anormal karaciğer fonksiyonunu işareti olabilir. Hepatik fibrozisin derecesine bağlı olarak beslenme sonrası hepatik arter RI değerlerinde cevap azalır. Sirozu, kronik hepatitten ayırt etmede faydalı bir parametredir (138). Hepatik arterde yüksek RI, son dönem karaciğer hastalığı olan kişilerde görülür. Bununla birlikte hastaların çoğunda hepatik arter akımı normal kalır (139).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümünde kronik hepatit B tanısıyla izlenen ve dışlanma kriterleri olmayan toplam 30 hasta alındı. Portal hipertansiyon bulguları olmayan 10 hasta kontrol, portal hipertansiyon gelişmiş olan 20 hasta olgu grubu olarak çalışmaya alındı. Diabetes mellitüs, obezite, hiperlipidemi, gastrik ya da ileal rezeksiyon, kalp yetmezliği, pankreatit, safra kesesinde taş-malformasyon ve polip olanlar, karaciğer dışı organ yetmezliği olanlar, kanser tanısı olanlar çalışmaya alınmadı (Tablo 11).

**Tablo 11:** Dışlama kriterleri

DM
Obezite
Hiperlipidemi
Gastrik ya da ileal rezeksiyon
Kalp yetmezliği
Pankreatit
Safra kesesinde taş-malformasyon ve polip olanlar
Karaciğer dışı organ yetmezliği olanlar
Kanser tanısı olanlar

Safra kesesi motilitesi 3.5 MHz convex probe LOGIQ 200 (Penta elektronik medikal sistemler A.Ş.)

(CBÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalında hibe olarak alınmış, gerekli durumlarda herhangi bir ücret alınmaksızın kullanılan ultrasonografi cihazı kullanıldı). Tüm olgulara çalışma amacıyla batın USG uygulandı. Batın USG ile sağ üst kadranda subkostal, vertikal ve horizontal pozisyonlarda safra kesesi volümleri, kese duvar kalınlığı, uzunluğu, genişliği, derinliği ölçüldü. Ultrasonografi ile hacim hesaplamasında 4 yöntem kullanılabilir. Bu yöntemler:

1-L(length) x D(depth) x W(width) Metodu

2-Elipsoid Metodu

3-Trace Metodu

4-Silindir Metodu

Bu yöntemler içinde en fazla kullanılan yöntemler, silindir ve elipsoid metodur. Safra kesesi volümü görüntü ekranda dondurulduktan sonra unik silindir formülü ile hesaplandı (141).

Hacim= $0.196 \times (\text{Anteroposterior çap} + \text{derinlik})^2 \times \text{maksimum uzunluk}$

Safra kesesi volümü elipsoid formül kullanılarak hesaplandı. 12 saatlik açlık sonrası önce 0. dakika da USG ile bazal ölçümler yapıldı.

FV: Açlık hacmi

Minimal rezüel volem (RV): Test yemeği sonrası en küçük volüm

Ejeksiyon fraksiyon (EF):  $1 - (\text{RV}/\text{FV}) \times 100$

Boşalan kısmın altındaki alan(AUC) ( % 90.dk daki FV)

Elipsoid formulle safra kesesi hacmi:  $(\pi / 6) \times L \times H \times W$

(L:length H:height W:width)

Test yemeği olarak 375 kcal, %26 karbohidrat, %19 protein, %55 yağ içeren gıdalardan oluşan yemek verildi (Tablo 12) (Tablo 3.2).

**Tablo 12:** Test yemeği

2.5 dilim Uno Light ekmek
4 adet Pınar sade tam yağlı peynir
5 gr (1/2 paket) tereyağı
3 adet zeytin
1 adet pınar kutu meyve suyu

Standart test yemeği sonrası 15.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk safra kesesi duvar kalınlığı, uzunluk, yükseklik, genişlik ve mide duvar kalınlıkları ölçüldü (Tablo 13) (142).

**Tablo 13:** Test yemeği öncesi ve sonrasında alınan safra kesesi duvar kalınlığı, uzunluk, yükseklik, genişlik ve antrum kalınlığı değerlendirmesi

	SK Duvar Kalınlığı	L	H	W	Antrum Duvar Kalınlığı
0.dakika					
15.dakika					
30.dakika					
60.dakika					
90.dakika					
120.dakika					

Portal sistem ve karaciğer hastalığı ile ilişkili parametrelerine arşiv yada gastroenteroloji polikliniğinden alınan hasta dosyalarının taranmasıyla elde edildi. Siroz tanısı klinik biyokimya, ultrasonografik değerlendirme ile konulmuş olan hastalar çalışmaya alındı. Portal hipertansiyon tanısı ise özofagogastrodedonoskopi ile özofogastrik varisler, fizik muayane veya



doppler ultrasonografi ile portal HT, asit, splenomegali varlığı ile konuldu. Lökosit, hemoglobin trombosit, kreatinin, lipit profili (kolesterol, trigliserit), AST, ALT, GGT, ALP, LDH, tot. protein, albumin, billurubin, AFP, anti HBe, HBV DNA gibi dosyadan elde edilen labaratuvar sonuçları kaydedildi. Siroz hastalığının sınıflaması fonksiyonel etiyolojik ve klinik evreye göre yapıldı. Karaciğer hastalığının şiddeti child-pugh skorlama yöntemi ile değerlendirildi. Karaciğer hastalığının klinik evresinde asit durumu ve ensafalopati öyküsü dikkate alındı. Çalışmaya alınan herkese çalışma öncesinde bilgi verildi ve gönüllü onam formu imzalatıldı. 25/01/2011 tarihli anabilimdalı kurul kararı çalışma etik kurul onay numarası 2011/03 idi. Veriler SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 15.0, Chicago, IC, USA) paket programı ile analiz edildi. Ölçümler hasta supin veya yan dekübitus pozisyonlarında yapıldı. Yaş, cinsiyet değişkenleri kullanıldı. İstatistik analizinde kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçları Ort±SD olarak belirtildi. P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 30 hasta alındı. Hastaların 10 (%33,3)'u portal HT bulgusu olmayan kronik hepatit B, 20 (%66,7)'si ise portal HT gelişmiş karaciğer siroz hastasıydı. Tüm hastaların 21 (%70)'i erkek, 9 (%30)'u kadındı. 10 kronik hepatit B hastasının 5 (%50)'i erkek, 5 (%50)'i kadın, 20 karaciğer siroz hastasının ise 16 (%80)'sı erkek, 4(%20)'ü kadındı. Hastalar demografik özelliklerine göre seçilemediği için yaş ve cinsiyet dağılımı gözetmeksizin çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması 51±13 yıl arasında, 10 kronik hepatit B hastası, yaşları 27-62 (yaş ortalaması: 40±12 yıl) arasında, 20 siroz hastası yaşları 37-76 (yaş ortalaması: 56±11 yıl) idi (Tablo 14). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001).

**Tablo 14:** Hastaların demografik özellikleri

		Kronik HBV hastaları		Toplam
		Grup 1	Grup 2	
Yaş ortalaması		40±12	56±11	51±13
Cinsiyet (n)	Kadın	5	4	9
	Erkek	5	16	21

Grup 1: Portal hipertansiyon gelişmemiş hastalar

Grup 2: Portal hipertansiyon gelişmiş hastalar

Her iki gruptaki hastaların fizik muayene bulguları ve alışkanlıkları Tablo 15 ve Tablo 16'da verilmiştir. Kronik HBV hastalarının 6 (%35)'si sigara, 2 (%29)'si alkol kullanmaktaydı. Karaciğer sirozlu hastaların ise 11 (%65)'i sigara, 5 (%71)'i alkol kullanmaktaydı. Her iki grup arasında sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p>0,05) (Tablo 15).

**Tablo 15:** Kronik HBV ve karaciğer sirozlu hastaların alışkanlıklarının karşılaştırılması

	Grup		P*
	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	
Sigara	6 (%35)	11 (%65)	0,79
Alkol	2 (%29)	5 (%71)	0,76

\*: Ki-kare testi

**Tablo 16:** Kronik HBV ve karaciğer siroz hastalarının fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

	Grup		P*
	Grup 1	Grup 2	
Boy (cm)	169±8	172±8	0,17
Ağırlık (kg)	73 ±8	75±12	0,58
Sistolik TA (mm/Hg)	115±7	103±10	0,22
Diyastolik TA (mm/Hg)	72±4	112±12	0,46

\*: Ki-kare testi

Kronik HBV ve karaciğer sirozlu hastalar batın ultrason ve portal doppler ultrason bulgularıyla karşılaştırıldı (Tablo 17 ve Tablo 18). Kronik HBV hastalarının hiçbirinde asit saptanmadı, karaciğer sirozu grubunda ise 9 (%100) hastada asit saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu gösterildi (p=0,01). Kronik HBV hastalarında dalak boyutu 108±10 cm, karaciğer siroz hastalarında ise dalak boyutu 151±14 cm olarak ölçüldü. Kronik HBV hastalarında portal ven çapı 11,2±1,6 mm, karaciğer siroz hastalarında portal ven çapı 13,4±1,8 mm; sol gastrik ven çapları sırasıyla 7±0,4 mm, 8,6±1,3 mm; İMV çapları sırasıyla 7,6±0,6 mm, 8,8±0,9 mm; SMV çapları sırasıyla 8,1±0,8 mm, 9,4±0,9 mm olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu gösterildi (p=0,001).

**Tablo 17:** Kronik HBV ve karaciğer sirozlu hastaların karaciğer ekojenite bulguları

		Grup		P*
		Grup 1	Grup 2	
	Normal	8 (%47)	9 (%53)	0,17
Karaciğer	Artmış	2 (%17)	10 (%83)	0,17
ekojenitesi	Azalmış	0 (%0)	1 (%100)	0,17
<b>Asit</b>		<b>0 (%0)</b>	<b>9 (%100)</b>	<b>0,01</b>

\*: Ki- kare testi

**Tablo 18:** Kronik HBV ve karaciğer sirozlu hastaların portal doppler ultrason bulguları

	Grup		Toplam	P*
	Grup 1	Grup 2		
<b>Dalak (cm)</b>	<b>108±10</b>	<b>151±14</b>	<b>136±24</b>	<b>0,001</b>
Karaciğer (cm)	143±13	138±16	140±15	0,21
<b>Portal ven (mm)</b>	<b>11,2±1,6</b>	<b>13,4±1,8</b>	<b>12,7±2</b>	<b>0,001</b>
<b>Sol gastrik ven</b> (mm)	<b>7±0,4</b>	<b>8,6±1,3</b>	<b>8,1±1,3</b>	<b>0,001</b>
<b>İMV (mm)</b>	<b>7,6±0,6</b>	<b>8,8±0,9</b>	<b>8,4±1</b>	<b>0,001</b>
<b>SMV (mm)</b>	<b>8,1±0,8</b>	<b>9,4±0,9</b>	<b>9,1±1,2</b>	<b>0,001</b>
Splenik ven (mm)	7,2±1,3	8,4±1,7	8±1,7	0,06

\*: Mann-Whitney U testi

Kronik HBV ve karaciğer sirozlu hastalar fizik muayene bulguları açısından karşılaştırıldı. Tablo 19 ve Tablo 20'de gösterilmiştir. Her iki grupta splenomegali, palmar eritem, asit, düzensiz karaciğer, keskin karaciğer varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark olduğu saptandı (P<0,05).

**Tablo 19:** Kronik hepatit B ve karaciğer sirozlu hastaların fizik muayene bulguları

	Grup		Toplam n (%)	P*
	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)		
Malnutrisyon	0 (%0)	1 (%100)	1 (100)	0,47
<b>Splenomegali</b>	<b>0 (%0)</b>	<b>17 (%100)</b>	<b>17 (%100)</b>	<b>0,001</b>
<b>Palmareritem</b>	<b>0 (%0)</b>	<b>7 (%100)</b>	<b>7 (%100)</b>	<b>0,03</b>
Tremor	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)	0,30
<b>Asit</b>	<b>0 (%0)</b>	<b>9 (%100)</b>	<b>9 (%100)</b>	<b>0,01</b>
Kollateral	0 (%0)	5 (%100)	5 (%100)	0,08
Sert karaciğer	4 (%24)	13 (%76)	17 (%100)	0,19
Sarılık	0 (%0)	3 (%100)	3 (%100)	0,19
Spider anjiom	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)	0,30
Telenjipektazi	0 (%0)	5 (%100)	5 (%100)	0,08
Jinekomasti	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)	0,30
<b>Düzensiz kc</b>	<b>0 (%0)</b>	<b>15 (%100)</b>	<b>15 (%100)</b>	<b>0,001</b>
Feminizasyon	0 (%0)	4 (%100)	4 (%100)	0,12

\*: Ki-kare testi

**Tablo 20:** Kronik hepatit B ve karaciğer sirozlu hastaların fizik muayene bulguları

	Grup		Toplam n (%)	P*
	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)		
Pigmentasyon	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Ç. Parmak	1 (%17)	5 (%83)	6 (%100)	0,33
D.Kontrakturu	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)	0,30
F. Hepatikus	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)	0,4
Purpura	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Keskin KC</b>	<b>3 (%100)</b>	<b>0 (%0)</b>	<b>3 (%100)</b>	<b>0,01</b>
Hassas KC	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	0,60
Kalın KC	4 (%24)	13 (%76)	17 (%100)	0,19
Beyaz tırnak	1 (%17)	5 (%83)	6 (%100)	0,33
Ödem	2 (%18)	9 (%82)	11 (%100)	0,18
Ensefalopati	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)	0,30

\*: Ki-kare testi

Ç. Parmak: Çomak parmak

D. Kontrakturu: Dupuytren kontrakturu

F. Hepatikus: Fötor hepatikus

Kronik HBV ve karaciğer sirozu hastalarının laboratuvar bulguları Tablo 21’de karşılaştırıldı. Lökosit (wbc), hemoglobin (hb), hematokrit (hct) , trombosit (plt), kolesterol, AFP, billurubin, total protein, albumin değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı (P<0,05).

**Tablo 21:** Kronik hepatit B ve karaciğer siroz laboratuvar bulguları

	Grup		Toplam	P*
	Grup 1	Grup 2		
Wbc (10e3/UL)	7090±1632	5920±1954	6310±1909	0,12
<b>Hb (g/dL)</b>	<b>14,4±1,5</b>	<b>12,3±1,8</b>	<b>13±2</b>	<b>0,001</b>
<b>Hct (%)</b>	<b>42,7±4,2</b>	<b>3,9±5,9</b>	<b>38,2±6</b>	<b>0,001</b>
MCV (fL)	87,2±6,6	89,4±20,4	88,7±17	0,11
<b>Plt (10e3/UL)</b>	<b>219,2±68,7</b>	<b>94,4±31,8</b>	<b>136±75,5</b>	<b>0,001</b>
Kreatinin(mg/dL)	0,8±1	0,8±1	0,78±0,2	0,63
<b>Kolesterol(mg/dL)</b>	<b>173,7±28,4</b>	<b>131,4±42,7</b>	<b>145,5±43</b>	<b>0,01</b>
TG (mg/dL)	139±74,8	117,8±57,7	125±63	0,53
<b>AST (U/L)</b>	<b>58,5±95,3</b>	<b>57,2±33</b>	<b>57,5±59,5</b>	<b>0,02</b>
ALT (U/L)	43,3±44,3	53,2±45,3	50±44	0,58
GGT(U/L)	39,9±40,5	70,9±86,1	60,6±74,8	0,24
ALP (U/L)	91±34	95±47	93,6±42,2	0,80
LDH (U/L)	159±46	168±28	165±35	0,08
<b>AFP (ng/ml)</b>	<b>2,6±1,1</b>	<b>10,2±16,9</b>	<b>7,6 ±14,1</b>	<b>0,001</b>
<b>T.bil (mg/dL)</b>	<b>0,7±0,3</b>	<b>2,1±2,6</b>	<b>1,72±2,2</b>	<b>0,001</b>
<b>D.bil (mg/dL)</b>	<b>0,14±0,07</b>	<b>0,93±1,5</b>	<b>0,67±1,2</b>	<b>0,01</b>
<b>T.protein (g/dL)</b>	<b>7,3±0,4</b>	<b>6,5±1</b>	<b>6,8±0,9</b>	<b>0,02</b>
<b>Albumin (g/dL)</b>	<b>4,2 ±0,1</b>	<b>2,9±0,7</b>	<b>3,4±0,88</b>	<b>0,001</b>
HBVDNA (IU/ml)	10,1±31,5	30±112,4	23,3±93,3	0,98
AntiHBe (S/CO)	0,7±0,4	0,95±0,22	0,87±0,34	0,062

\*: Mann-Whitney U testi



Klinik, histopatolojik ve laboratuvar değerlerine göre kronik kc hastalığı tanısı almış hastalar, modifiye child-pugh skorlamasına göre Grade A, Grade B ve Grade C olarak evrelere ayrıldı. 15 grade A (%50), 10 grade B (%35), 5 grade C (%15) hastası alındı (Tablo 22).

**Tablo 22:** Kronik hepatit B ve sirozlu hastalarının child-pugh sınıflandırması

	n	%
Child A	15	%50
Child B	10	%35
Child C	5	%15
Toplam	30	%100

Çalışmaya katılan hastaların bazal safra kesesi volümleri Tablo 23 ve Tablo 24’de gösterildi. Safra kesesi volümlerinin hesaplanmasında unik silindir ve elipsoid formül kullanıldı. Safra kesesi volüm değerleri açısından yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 23:** Kronik hepatit B ve sirozlularda bazal ve postprandiyal safra kesesi volümleri

Volüm (ml) (Unik silindir formülü)	Grup		P*
	Grup1	Grup 2	
0.dk	35±17,5	43,5±21,7	0,29
15.dk	32,3±16,6	40,4±21	0,30
30.dk	28,5±17	34,9±20,3	0,40
60.dk	21,9±15,2	26,4±18,3	0,50
90.dk	18,3±13,8	22±15,3	0,52
120.dk	15,5±12,9	20,3±14	0,36

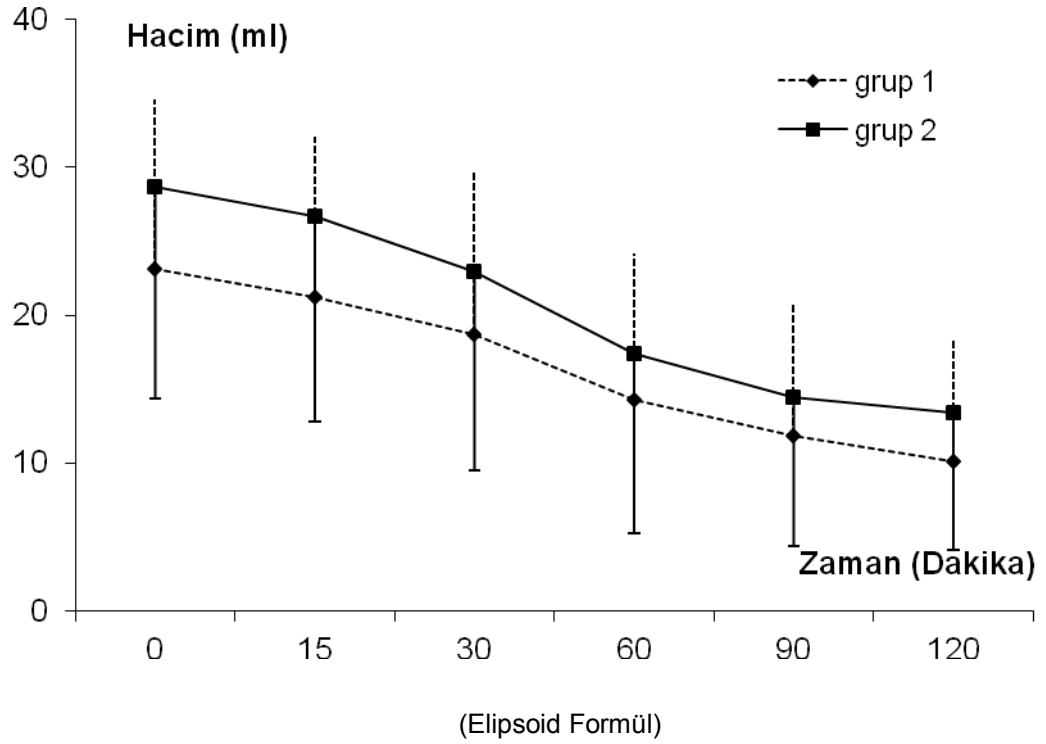
\*: T testi

**Tablo 24:** Kronik hepatit B ve sirozlularda bazal ve postprandiyl safra kesesi volümleri

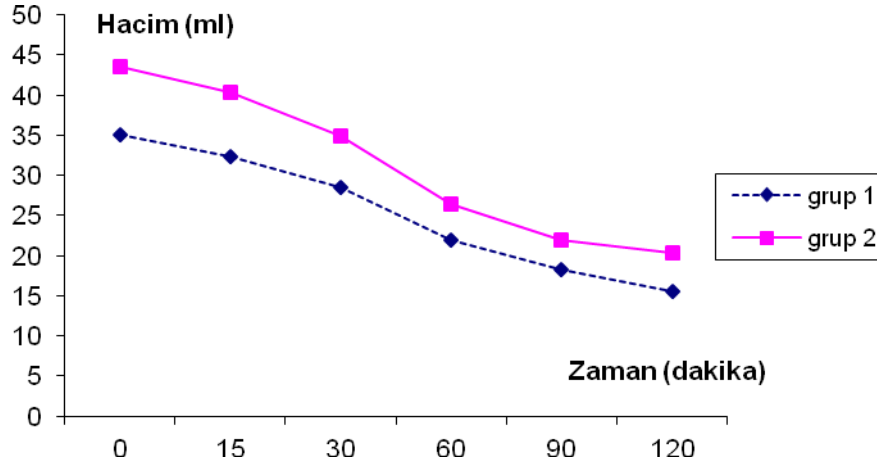
Volüm (ml) (Elipsoid formül)	Grup		P*
	Grup 1	Grup 2	
0.dk	23,1±11,5	28,7±14,3	0,29
15.dk	21,2±10,9	26,7±13,9	0,25
30.dk	18,7±11	23±13,5	0,37
60.dk	14,3±9,9	17,4±12,1	0,59
90.dk	11,9±8,8	14,5±10,1	0,42
120.dk	10,1±8,4	13,4±9,3	0,23

\*: Mann-Whitney U testi

Zamanla safra kesesi volümlerindeki değişim oranları Grafik 1 ve Grafik 2’de gösterildi. Her iki grupta safra kesesi volümlerinde zamanla lineer şekilde azalma olduğu ancak bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı.



**Grafik 1:** Kronik hepatit B ve sirozlularda bazal ve postprandiyal safra kesesi volümleri



(Unik Silindir Formül)

**Grafik 2** Kronik hepatit B ve sirozlularda bazal ve postprandiyal safra kesesi volümleri

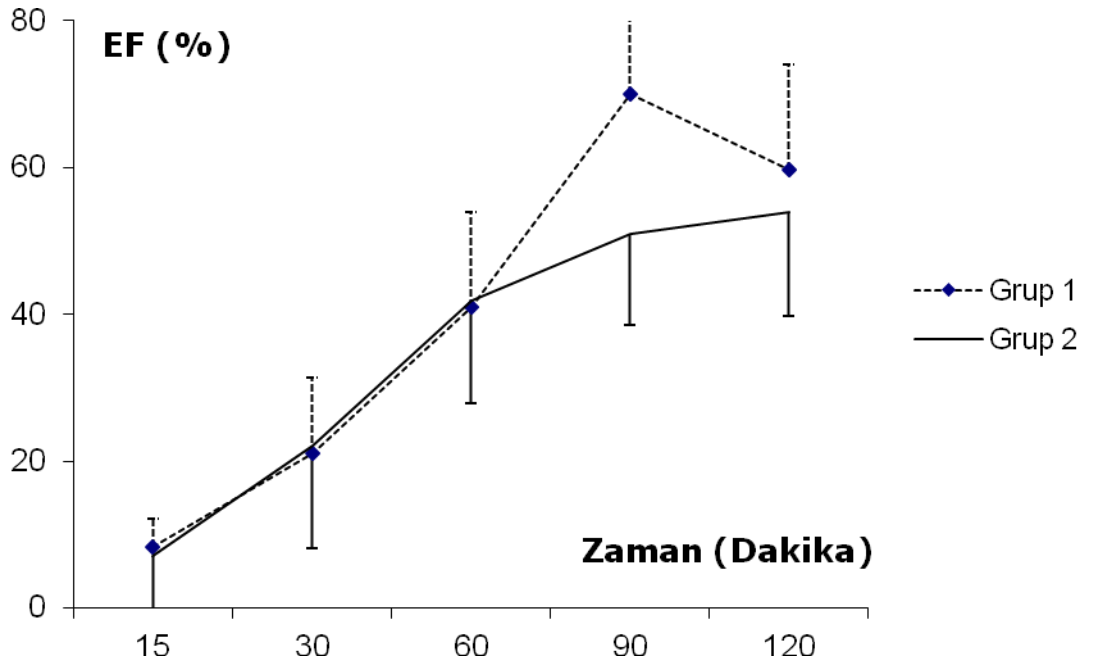
Zamanla safra kesesi ejeksiyon fraksiyon(EF) değışim oranları açısından her iki grup karşılaştırıldı.  $EF(\%) = \frac{(\text{Açlık safra kesesi volumu} - \text{Tokluk safra kesesi volumu})}{(\text{Açlık safra kesesi volumu})} \times 100$  formülüyle hesaplandı. Her iki grupta zamanla EF oranlarının arttığı gösterildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 25). Zamanla EF değerlerindeki değışim Grafik 3' te gösterildi. Her iki grupta EF değerlerinde 15, 30, 60. dk'larda benzer oranda artma olduğu saptandı. 60-90. dakikalar arasında EF değerlerindeki artış oranının grup 1'de grup 2'ye göre belirgin olduğu saptandı. Her iki grup arasında EF değerleri arasındaki en fazla farkın

90. dk'da olduğu saptandı. 90-120. dk'lar arasında ise EF değerlerinde grup 1'de grup 2'ye göre daha fazla azalma olduğu saptandı.

**Tablo 25:** Kronik hepatit B ve sirozlularda safra kesesi ejeksiyon fraksiyonlarının karşılaştırılması

Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) (%)	Grup		P*
	Grup 1	Grup 2	
15.dk	8,3±3,8	7,1±8,9	0,21
30.dk	21±10,4	22,2±14	1,0
60.dk	41±13	41,8±14	0,89
90.dk	51,7±12,9	51±12,5	0,79
120.dk	59,7±14,4	54±14,2	0,23

\*: Mann-Whitney U testi



**Grafik 3:** Kronik hepatit B ve sirozlularda safra kesesi ejeksiyon fraksiyonlarının karşılaştırılması

Sirozlu hastaların antrum duvar kalınlık değişim oranlarının kontrol grubuna göre test yemeğinden sonra 15, 30, 120. dk'larda istatistiksel anlamlı ölçüde arttığı gösterildi (Tablo 26). 60 ve 90. dk.'larda ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 26:** Kronik hepatit B ve sirozlularda antrum duvar kalınlık ölçümünün karşılaştırılması

$\Delta$ Antrum (ml)**	Grup		P*
	Grup 1	Grup 2	
<b>15.dk</b>	<b>0,12±0,16</b>	<b>-0,02±0,06</b>	<b>0,03</b>
<b>30.dk</b>	<b>0,35±0,22</b>	<b>0,19±0,14</b>	<b>0,05</b>
60.dk	0,67±0,53	-0,41±3,67	0,16
90.dk	0,83±0,5	0,57±0,33	0,26
<b>120.dk</b>	<b>1,06±0,47</b>	<b>0,68±0,39</b>	<b>0,03</b>

\*: Mann-Whitney U testi

\*\* : Antrum duvar kalınlığındaki değişim

Sirozlu hastaların safra kesesi duvar kalınlık değişimi kontrol grubuna göre test yemeğinden sonra 30 ve 90. dk' larda istatistiksel anlamlı ölçüde arttığı gösterildi ( $P < 0,05$ ) (Tablo 27). 15, 60 ve 120. dk' larda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Bazal safra kesesi ve antrum duvar kalınlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $P > 0,05$ ) (Tablo 28).

**Tablo 27:** Kronik hepatit B ve sirozlularda safra kesesi duvar kalınlık ölçümünün karşılaştırılması

$\Delta$ SK (mm)**	Grup		P*
	Grup 1	Grup 2	
15.dk	0,04±0,08	-0,02±0,1	0,34
<b>30.dk</b>	<b>0,36±0,3</b>	<b>0,13±0,2</b>	<b>0,04</b>
60.dk	0,87±0,56	0,46±0,4	0,06
<b>90.dk</b>	<b>1,08±0,46</b>	<b>0,63±0,47</b>	<b>0,01</b>
120.dk	1,1±0,49	0,78±0,54	0,08

\*: Mann-Whitney U testi

\*\* : Safra kesesi duvar kalınlığındaki değişim

**Tablo 28:** Bazal safra kesesi ve antrum duvar kalınlıklarının karşılaştırılması

	Grup		P*
	Grup 1	Grup 2	
Antrum 0.dk	3,95	3,68	0,99
SK 0.dk	2,42	4,34	0,99

Ki kare testi, p>0,05

Safra kesesi ve antrum duvar kalınlık değişim oranları açısından değerlendirildiğinde her iki grupta kendi içinde zamanla istatistiksel anlamlı derecede artış olduğu saptandı (p=0,0001) (Tablo 29, Tablo 30).

**Tablo 29:** Zamanla safra kesesi duvar kalınlığındaki değişim oranlarının değerlendirilmesi

	Volüm (ml) (Mean Rank)		
	Grup 1	Grup 2	Toplam
SK0	2,60	2,88	2,78
SK15	2,80	2,90	2,87
SK30	4,00	3,73	3,82
SK60	5,00	5,03	5,02
SK90	6,15	5,95	6,02
SK120	6,45	6,53	6,50

Friedman test, p=0,0001

**Tablo 30:** Zamanla antrum duvar kalınlığındaki değişim oranlarının değerlendirilmesi

	$\Delta$ Antrum (mm) (Mean Rank)		
	Grup 1	Grup 2	Toplam
Antrum 0	6,70	6,08	6,28
Antrum 15	6,05	6,35	6,25
Antrum 30	5,10	4,68	4,82
Antrum 60	3,90	4,00	3,97
Antrum 90	2,95	3,00	2,98
Grup	1,00	1,40	1,27

Friedman test, p=0,0001

Safra kesesi volüm değişim oranları açısından değerlendirildiğinde her iki grupta kendi içinde zamanla istatistiksel anlamlı derecede azalma olduğu saptandı (p=0,0001) (Tablo 31).

**Tablo 31:** Zamanla safra kesesi hacim değişim oranlarının değerlendirilmesi

	Volüm (ml) (mean rank)		Toplam
	Grup 1	Grup 2	
V0	6,00	5,90	5,93
V15	5,00	5,10	5,07
V30	4,00	3,95	3,97
V60	3,00	2,85	2,90
V90	2,00	1,83	1,88
V120	1,00	1,38	1,25

Friedman test, p=0,0001

Safra kesesi ejeksiyon fraksiyon değişim oranları açısından değerlendirildiğinde her iki grupta kendi içinde zamanla istatistiksel anlamlı derecede artış olduğu saptandı (p=0,0001) (Tablo 32).

**Tablo 32:** Zamanla safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu (EF) değişim oranlarının değerlendirilmesi

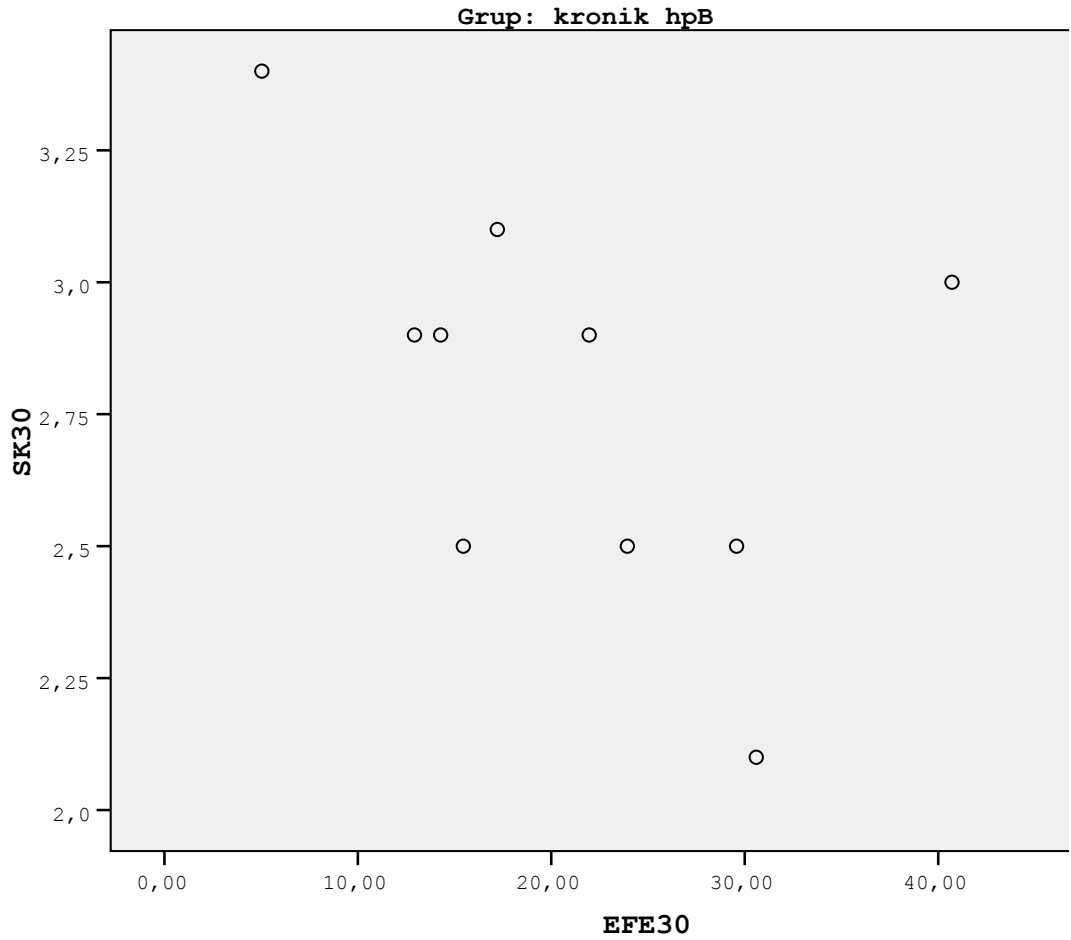
	Ejeksiyon fraksiyonu (mean rank)		
	Grup 1	Grup 2	Toplam
EFE15	1,00	1,00	1,00
EFE30	2,00	2,10	2,07
EFE60	3,00	3,15	3,10
EFE90	4,00	4,15	4,10
EFE120	5,00	4,60	4,73

Friedman test, p=0,0001

Her iki grup safra kesesi duvar kalınlığı, antrum duvar kalınlığı, safra kesesi volümü, ejeksiyon fraksiyonlarının zamanla değişim oranları arasında korelasyon olup olmadığı açısından karşılaştırıldı.

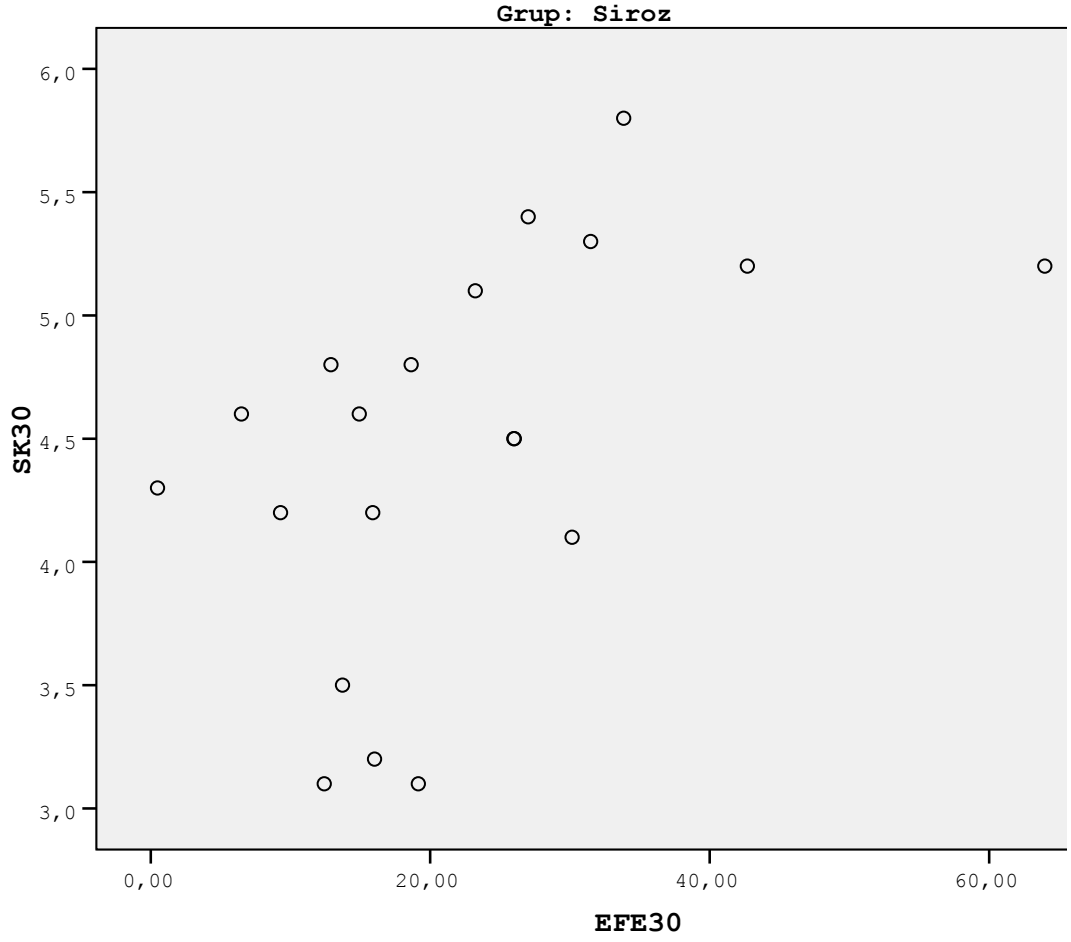


Kronik hepatit B grubunda istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı, sirotik grupta ise 30. dakika safra kesesi duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyon değişim oranları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ( $p=0,002$ ). 15-60-90-120. dakikalarda ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (Grafik 4, Grafik 5).



Nonparametrik spearmans korelasyon testi,  $p>0,005$

**Grafik 4:** Kronik hepatit B hastalarında 30. dakikada ölçülen safra kesesi duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyonu arasındaki ilişki



Nonparametrik spearmans korelasyon testi, P= 0.02

**Grafik 5:** Kronik hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında 30. dakikada ölçölen safra kesesi duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyonu arasındaki ilişki

## 5.TARTIŞMA

Kronik hepatit, 6 aydan daha uzun süreli, iyileşme olmaksızın devam eden, karaciğerin kronik enflamatuvar reaksiyonu olarak tanımlanır. Siroz karaciğer parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ile karakterize, klinik olarak hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden kronik, diffüz, ilerleyici enflamatuvar bir hastalıktır. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde en sık neden kronik viral hepatitlerdir (54,55). Adolesan döneminde kazanılmış HBV enfeksiyonunun %2-5 kadarı kronikleşir. Yaşamın ilk birkaç yılında kazanılan HBV enfeksiyonunun ise  $\frac{3}{4}$  ünde progresif karaciğer hastalığı kr.HBV, hepatosellüler karsinom (HCC) gelişir. Karaciğer sirozunda karaciğer hemodinamik değişikliklerinin tesbiti erken tanı konmasında ve hastalık progresyonunun izlenmesinde önemli yeri vardır.

Çalışmamıza alınan tüm hastaların yaş ortalaması  $51\pm13$  yıl arasında, 10 kronik hepatit B hastası, yaşları 27-62 (yaş ortalaması:  $40\pm12$  yıl) arasında, 20 siroz hastası yaşları 37-76 (yaş ortalaması:  $56\pm11$  yıl) idi. Sirotik grupta yaş ortalamasınının daha ileri olduğu saptandı. Kronik hepatit B'nin bir komplikasyonu olan portal HT gelişimi için hastalığın başlangıcından itibaren belirli bir sürenin geçmesi gerektiği aşikardır. Daha önceden yapılmış çalışmalarla benzer olduğu teyit edildi.

Kronik karaciğer hastalığında safra kesesi motilitesi azalır (1,2,3). Bozulmuş safra kesesi boşalması bu hastalardaki artmış kese taşı sıklığını aşıl原因an faktörlerden biridir (5,6). Kronik karaciğer hastalığında özellikle sirotiklerde safra taşı görülme sıklığı genel popülasyona göre artmıştır (4). Fakat bu hastalarda safra kesesi motilitesindeki bozulmanın mekanizması

net olarak açıklanamamıştır (7). Portal HT primer olarak siroz sonucu gelişen bir komplikasyon olmasının yanı sıra siroz dışı nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Vanigella ve ark. yaptığı çalışmada köpeklerde ana safra kanal ligasyonu uygulanmış ve kolestaz sonucu ileriki dönemde siroz geliştiği izlenmiş. Kolestaz süresi uzadıkça portal ven çapı ve akımının azaldığı gösterilmiş (143). Chavla ve arkadaşları intrahepatik ve extrahepatik safra yolları bozukluklarında ekstrahepatik ven obstruksiyonunda sekonder portal HT geliştiği izlenmiş (144, 145).

Kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyolojik yöntem USG olmasına rağmen değeri sınırlıdır. Çalışmamıza alınan hastalar karaciğer boyut ve ekojeniteleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmese de sirotik grupta karaciğer ekojenitesinin arttığı ve karaciğer boyutlarının azaldığı gösterildi. Bu durum daha önce yapılmış çalışmalarla benzer olarak yorumlandı. Kronik hepatit de karaciğer ekosunda kabalaşma olduğu ve siroza ilerlemesi durumunda sıklıkla karaciğerin küçüldüğü saptanmıştır (128,129).

Siroz gelişmiş hastalarda asit, karaciğer hücresel yetmezliği ve portal HT' un bulgusudur. Child sınıflamasının parametrelerinden biri olan asit varlığı ve derecesi sirozun dekompanse devreye geçişinin bir işaretidir (146). Çalışmamıza alınan hastalar portal HT bulguları açısından doppler usg bulguları ile karşılaştırmasında portal HT gelişmiş sirotik grupta asit ve splenomegali varlığı, portal ven, sol gastrik ven, İMV ve SMV çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlendi. Aynı şekilde fizik muayene bulguları açısından kıyaslandığında sirotik grupta splenomegali, palmar eritem, asit, düzensiz kc varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu izlendi. Haag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada portal ven çapı (PVÇ) 12,5 mm'den büyük bulunmuştur. Bunların portal hipertansiyonu işaret etmesinin spesifitesi ve sensitivitesi %80'dir (147).

Al-Naksahbandi ve ark.'larının çalışmasında PVÇ'nin 13 mm üzerinde olmasının yüksek özgüllük (%100), düşük duyarlılıkla (%45) PHT gösterdiğini bildirmiştir (149). Bizim çalışmamızda, kronik HBV grubu PVÇ ortalaması  $11,2\pm 1,6$  mm, siroz gelişen hastaların portal ven çapı ortalaması  $13,4\pm 1,8$  mm kronik hepatit grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak izlendi. Bu sonuçlar diğer çalışmalarda gözlenen bulgularla benzer olarak yorumlandı. Splenomegali, asit ve portosistemik venöz kollateraller portal HT sonografik bulgularıdır. Portosistemik shunt gelişimi ile portal ven çapı artar. Dalak boyutu arttıkça splenik ven çapında da artma görülür. Kollateral damarlar portal hipertansiyonlu hastalarda %88'in üzerinde sonografik olarak gösterilebilir. Umbilikal ven ve diğer kollaterallerin izlenmesi portal hipertansiyon için önemli bir işarettir. Portal basınç arttıkça portal ven akımı tersine (hepatofugal akım) dönebilir. Çünkü bu damarlarda akım yönü kollateral gelişiminden etkilenir. Portal ven çapının 13 mm' yi aşması yüksek özgüllük (%100), fakat düşük duyarlılıkla (%45-50) portal hipertansiyonu gösterir (132,134). Shi ve ark.'larının yaptığı çalışmada child evresi arttıkça PVÇ ve portal ven basıncının anlamlı oranda arttığını göstermişlerdir (150). Er ve ark. portal ven akım hızının 15 cm/sn altında olması ve portal ven çapının ise 13 mm üzerinde olması PHT açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (151). Yalnız ve ark.' ları ise siroz şiddeti arttıkça portal ven akım hızının azaldığı tesbit edilmiştir (152). Çoğu araştırmada olduğu gibi Kok ve ark.'larının çalışmasında da sirozlu hastalarda portal ven akım hızının belirgin azaldığı gösterilmiştir (153). Portal ven çapı ve akım hızı PHT tanısında önemli bulgulardır. Koda ve arkadaşlarının çalışmasında, portal ven hızının kronik hepatitin progresyonu ile azaldığı ve karaciğer fibrozisinin histolojik derecesi ile korele olduğu belirtilmiştir (154). Siroz ilerledikçe dekompanzasyon döneminde karaciğer parankim hasarı, fibrozis

rejenerasyon yeteneğinin bozulması sonucu sarılık, hiperpigmentasyon, çomak parmak, beyaz tırnak, kanama diyatezi, palmar eritem, beyaz tırnak, ensefalopati, malnutrisyon, telenjektiyazi, jinekomasti bulguları görülebilmektedir (61, 72, 74). Çalışmamıza alınan hastalarda bu bulgular açısından her iki grupta anlamlı sonuçlar çıkmamasının nedeni hastaların yaklaşık %50 kadarının child A evresi (%35'i child B, %15'i child C evresinde olmak üzere)'nde olması yani daha erken evrede tanısı konmuş olmalarıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda kronik hepatit B grubu karaciğer boyutu ortalaması  $143\pm 13$  cm, siroz grubunda ise  $138\pm 16$  cm olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Splenomegali, siroz portal hipertansiyonun en önemli tanısal bulguları arasındadır. Sirozlu hastalarda dalak boyutunun, portal akım volümü, portal ven çapı ve varis boyutu ile pozitif korelasyonu görülmüştür (155). Çalışmamızda kronik hepatit B grubu dalak boyutu ortalaması  $108\pm 10$  cm, siroz grubunda ise  $151\pm 14$  cm olarak istatistiksel anlamlı fark saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde, De Vries ve arkadaşlarının çalışmasında da, dalak boyutu siroz grubunda belirgin büyük ölçülmüştür (156). Shi ve ark.'larının yaptığı çalışmada sirozda splenomegali görülme oranının %36-92 arasında olduğu gösterilmiş (157). Hipersplenizm gelişiminde artmış göllenme, dalakta artmış kan hücrelerinin yıkımı gibi faktörler rol alır. Lim ve ark.'ları da siroz gelişen hepatitli hastalarda dalak boyutlarında anlamlı artış olduğunu göstermişlerdir (158). Başka bir çalışmada yine sirozlu hastalarda %36 oranında splenomegali olduğu gösterilmiştir. Portal venöz sistemdeki basınçta uzun süreli artış, dalağın büyümesine ve splenik kan akımında artışa neden olur. Portal hipertansiyonda, splenik ven çapında (SVÇ) artış, öncelikle splenomegali nedeniyle artan akıma bağlıdır (159). Su ve arkadaşlarının çalışmasında, kronik şiddetli viral hepatit B, kompanse ve dekompanse sirotik hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; kronik

hepatitten dekompanse siroza ilerleyen yolda, PV çapı, dalak boyutu ve SVÇ'nin arttığı ve her bir grup arasında anlamlı fark bulunduğu belirtilmiştir (160). Çalışmamızda siroz grubunda PV çapları ve dalak boyutları ortalamasında diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptanırken, splenik ven çapları arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Kronik karaciğer hastalığının ileri dönemlerinde kan akımının büyük kısmı özefagus varisleri gibi kollateral venlere taşınır. Kan hacminde artış, varislerin kanama riskini artırır. Geniş özefagus varislerinin varlığı genellikle özefagus varis kanamasında en önemli risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Gorka ve arkadaşlarının çalışmasında, varisi olan sirozlularda PV çapı varisi olmayanlara göre daha yüksek bulmuşlardır. PV debisinin ise varis ya da asit varlığında değişiklik göstermediğini bildirmişlerdir(161). Sringo ve arkadaşlarının çalışmasında, portal doppler sonografinin varis kanama riskinin önceden belirlenmesine olanak sağladığını göstermişlerdir (162). Çalışmamızda, kollateral varlığı ile diğer portal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda laboratuvar bulguları açısından kıyaslandığında sirotik grupta istatistiksel olarak anlamlı anemi, trombositopeni, hipoproteinemi, hipoalbuminemi, hiperbillurubinemi, AFP yüksekliği, kolesterol düşüklüğü saptandı. Bunlar da portal HT sonucu oluşan hipersplenizm, varis kanaması, karaciğer sentez kapasitesinde azalmaya bağlı beklenen sonuçlar olarak yorumlandı. Çalışmamızda açlık ve test yemeğinden sonra 30 dakika arayla ölçtüğümüz safra kesesi volümlerinin her iki grupta bazale göre anlamlı azalmalar gösterdiği, sirozlu hastalarda kese volumünün bazal ve test yemeğinden sonraki 15, 30, 60 90, 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha az olduğu saptandı. Ancak her iki grupta kendi içinde zamanla safra kesesi volumlerinde istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptandı. Gürbüz ve ark.'larının yaptığı çalışmada da sirotik, nonsirotik ve kontrol grupları

karşılaştırılmış ve bazal safra kesesi volümleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiş (163). Bu sonuçlar, safra kese kontraksiyonunda safra stazından başka nörohumoral faktörlerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Azalmış safra boşalmasının nedeni olarak siroza bağlı gelişen safra kanal hasarı ve karaciğer rezervinin azalmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sirozun evresi ilerledikçe kontraktilite de aynı oranda azalır (164). Everson ve arkadaşlarının aksine, çalışmamızda sirozlu olgularda kontrol grubuna göre safra kese volümünde lineer tarzda ancak daha fazla oranda azalma olduğu saptandı (165). Baki ve ark.'larının yaptığı çalışmada sirozlu hastalarda postprandiyal 5, 30, 60. dk.'larda safra kesesi volümlerinin anlamlı ölçüde küçüldüğü saptanmışken, bazal ve postprandiyal 90. dk.'da ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış. Chung-Pin Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazal ve postprandiyal safra kesesi volümleri ilk 45 dakika süresi içinde benzer olarak ölçülmüş. 60. dakikadan sonra sirotik grupta refilling sağlıklı kontrol grubuna göre daha yavaş olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada taşlı sirotik hastalarda taşsız sirotik hasta grubuna göre daha yavaş refilling olduğu gösterilmiştir (167). Behar ve arkadaşlarının in vitro koşullarda yaptığı bir başka çalışmada ise, safra kese kontraksiyonunun kolesterol safra taşı olanlarda azaldığı, pigment taşı olanlarda ise normal olduğu rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada alkolik sirozlu erkek hastalarda açlık safra kesesi volümünün kontrollere göre arttığı, boşalmanın ise daha fazla olduğu gösterilmiştir (168). Çalışmamızda safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunun (SKEF) değişimi incelendiğinde 15-30-60. dakikalarda her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmazken, 60-90. dakikalarda yapılan karşılaştırmada, aynı zaman dilimindeki sirotik grupta SKEF'nun daha az olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Her iki grupta kendi içinde zamanla SKEF'nun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı.



Bu durum sirotiklerde safra kesesi kasılma evresinin daha uzun sürmesiyle ilişkili olabilir. 90-120. dakikalarda safra kesesi boşalması ve refillingi (yeniden dolma) karşılaştırıldığında nonsirotik grupta SKEF'nun daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterildi. Gürbüz ve ark.'larının yaptığı çalışmada da sirotik, nonsirotik ve kontrol grupları karşılaştırılmış. Ortalama ve maksimum SKEF'ları arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı gösterilmiş. SKEF' nun zamana göre değişimi incelendiğinde 30, 35, 40.dakikalarda aynı zaman dilimindeki kontrollere göre anlamlı bir fark olmadığı 45 ve 50.dakikalarda ise SKEF'nun aynı zaman dilimindeki kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu tesbit edilmiş (169, 170). Bu durum sirotik hastalarda safra kesesi gevşeme fonksiyonunda bir bozulma olduğu ve safra kesesi refillinginin daha yavaşladığı ve kasılma evresinin uzadığı şeklinde değerlendirildi. Bu sonuçlarla postprandiyal kese volümünün sirozlu hastalarda bozulmadığı ve artmış litogenesisde kese motilitesi dışında başka faktörlerin rol aldığı gösterildi (166). Portal HT olan ve olmayan kronik karaciğer hastalarında safra kesesi motilite değişikliklerinin portal HT' dan bağımsız faktörlerle geliştiğini düşünmekteyiz. Postprandiyal kese gevşemesindeki gecikme, gastrik boşalmanın yavaş olması ve sonuçta CCK salınımının geç olması, karaciğer parankim hasarı nedeniyle CCK metabolizmasının yavaşlaması ve kan CCK düzeylerinin uzun süre yüksek seyretmesi, azalmış safra sekresyonu gibi faktörlere bağlı olabilir (171). Sirozlu hastalarda safra kesesi motilitesiyle ilgili farklı sonuçlar çıkmasının nedeni kullanılan test yemeği içeriğindeki farklılıklara, safra kesesi taşı bulunan vakaların çalışmaya alınıp alınmamasına, birlikte mide boşalmasını ve CCK salınımını engelleyecek gastrik lezyonların bulunup bulunmamasına bağlı olduğu düşünülebilir (172, 173, 174). Safra kesesi düz kas membranındaki kolesistokinin reseptör defekti, oksidatif stres ve enflamatuar mediatörler düz kas fonksiyon bozukluğuna yol açarak motiliteyi azaltır (175, 176).

Allotta ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sirozlu hastalarda açlık plazma kolesistokininin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (7). Bozulmuş safra kesesi boşalması taş oluşumunda önemli bir faktördür. Sirozda görülen kronik hemoliz ve hipersplenizme sekonder safraya konjuge olmayan bilirubin akışının artışı, defektif bilirubin konjugasyonu, fibrotik karaciğerde azalmış apo A1 ve apo A2 sekresyonu, kalsiyum billurubinatın çökmesinin artması litogenesisin asıl mekanizması gibi görünmektedir. Safra stazının ek patogenetik faktör olabileceği bildirilmektedir. Safra kesesinde konsantre edilen kolesterol bazı anormal durumlarda çökerek safra taşı oluşturabilir. Sirozda pigment taşları daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelerde safra kesesi boşalmasının bozulması ve safra kesesi hipokontraktilitesinden hiperöstrojenizmin önemli rol aldığı gösterilmiştir. Safra kesesi hipomotilitesi ve duvar kalınlık artışında portal hipertansiyon sonucu oluşan hipoalbuminemi ve venöz konjesyon nedeniyle oluşan submukozal ödem ve yapısal değişiklikler de önemli rol oynar. Siroz evresi ilerledikçe kese hipokontraktilitesinin arttığı gösterilmiştir (185). Ayrıca NO, substans P, Östrojen gibi humoral faktörlerin azalmış kese motilitesinde önemli rol aldığı gösterilmiştir. Bunun safra kesesi taşı oluşumu patogeneğinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Safra kesesi hipomotilitesinde VIP, somatostatin, glukagon, PP, NO gibi intestinal peptidlerin artması, otonom nöropati ve safra kesesi düz kas relaksasyonu yaparak yol açtığı gösterilmiştir (186, 187, 188). Kese boşalmasında vagal kolinerjik uyarının önemli bir yeri vardır. Vagal uyarı kese boşalmasının yaklaşık %25-56 kadarından sorumludur. Jin Hong-Xu ve ark.'larının yaptığı çalışmada portal azygos disconnection (PAD) yapıldıktan sonra kese motiliteleri karşılaştırılmış. Yemek sonrası dönemde EF, rezidüel volüm ve motilitenin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiş. Vagusun özellikle sefalik fazda safra kesesi ve oddi sfinkter motilitesinde önemli bir yeri vardır (189).

Kronik enfeksiyona bağlı safra kesesi enflamasyonu safra kesesi mukozasının absorpsiyon özelliklerini değiştirir. Bakteri enzimleri ile dekonjuge olan billurubin partikülleri üzerinde ya da enflamasyonlu mukoza yüzeyinde çok sayıda küçük kolesterol kristalleri oluşur (190, 191). Çalışmamızda sirozlu hastaların safra kesesi duvar kalınlık değişiminin kontrol grubuna göre test yemeğinden sonra 30 ve 90. dk'larda istatistiksel anlamlı ölçüde arttığı saptandı. 15, 60 ve 120. dk.'larda ise istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Ancak her iki grupta kendi içinde zamanla safra kesesi duvar kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Sirozda safra kesesi duvar kalınlaşması portal HT ile ilişkilidir. Sirozlu fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada portal HT'a bağlı kesede damar dilatasyonu ve submukozal ödeme bağlı duvar kalınlık artışı olduğu histolojik olarak gösterilmiştir (192). Asitli sirotik hasta grubunda yapılmış başka bir çalışmada da kese duvar kalınlığında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (193, 194). Missimiliano ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise klinik portal HT gelişmemiş, Child-Pugh A siroz hastaları üzerinde yapılan çalışmada kese duvar kalınlık artışı olduğu gösterilmiş (13). Bazı çalışmalarda kese duvar kalınlık artışıdaki diğer bir faktörün hipoalbuminemi olduğu gösterilmiştir (195). Bizim çalışmamızda ise sirotik grupta kontrol grubuna göre albumin seviyesinin anlamlı oranda azaldığı gösterildi. Hipoalbuminemi kese duvarında yapısal değişiklikler ve ödeme neden olarak safra kesesi duvar kalınlık artışı ve kontraktilesinde bozulmaya yol açar. Böylece portal HT klinik olarak gelişmeden önce kese duvar kalınlaşmasının olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda ayrıca antrum duvar kalınlık değişim oranlarına bakıldı. Siroz grubunda 15, 30, 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken, 60, 90. dakikalarda ise anlamlı fark izlenmedi. Her iki grupta zamanla kendi içinde antrum duvar kalınlık değişim oranlarında istatistiksel

anlamli artiş olduğu saptandı. Bu durum antrum duvar kalınlık artişının safra kesesi duvar kalınlık artişında olduğu gibi aynı mekanizmalarla oluşabileceği düşünöldü. Bu sonuçlarla kronik karaciğer hastalarında mide ve safra kesesi hipomotilitesi ve duvar kalınlıklarında artiş gözlenmektedir. Biz de kronik karaciğer hastalarında gelişen safra kesesi hipomotilitesinin karaciğer hastalığı sonucu oluşın portal HT' dan ve mide motilitesinden (antrum duvar kalınlığı ölçümü ile) nasıl etkilendiğini araştırmayı amaçladık. Fizyolojik olarak yağlı yemekten yaklaşık 30 dk sonra vagal uyarı, CCK, gastrin, glukagon, sekretin salınımı ile safra kesesi kontraksiyonu ve boşalması sağlanmaktadır (42). Daha önce yapılan diğer çalışmalarda kronik hepatit hastalarında safra kesesi motilitesindeki azalmadan gastrik boşalmanın yavaş olması, CCK salınımının geç olması, karaciğer parankim hasarı nedeniyle CCK metabolizmasının yavaşlaması ve kan CCK düzeylerinin uzun süre yüksek seyretmesi, azalmış safra sekresyonu, postprandiyal kese gevşemesindeki gecikme ve gastrik lezyonlar sorumlu tutulmuştur. Bizim çalışmamızda da sirotik grupta daha belirgin olmak üzere safra kesesi hipomotilitesi ve duvar kalınlık artışıyla orantılı antral hipomotilite ve duvar kalınlık artışı olduğu gösterildi. Sonuç olarak kronik karaciğer hastalarında görölen safra kesesi hipomotilitesinin portal HT'a bağlı olmadığı gösterildi. Portal HT olan ve olmayan kronik karaciğer hastalarında safra kesesi hipomotilitesi yönünden bir fark olmadığı saptandı. Ayrıca iki grup safra kesesi duvar kalınlığı, antrum duvar kalınlığı, safra kesesi volümü, ejeksiyon fraksiyonlarının zamanla değişim oranları arasında korelasyon olup olmadığı açısından karşılaştırıldı. Kronik hepatit B grubunda istatistiksel anlamli ilişki olmadığı, sirotik grupta ise 30. dakika safra kesesi duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyon değişim oranları arasında istatistiksel anlamli bir ilişki olduğu saptandı. 15-60-90-120. dakikalarda ise anlamli ilişki saptanmadı. Safra kesesi hipomotilitesinin oluşumunda etkili mekanizmalar açısından özellikle portal HT dışı faktörlerin etkilerini göstermeyi amaçlayan

daha ileri araştırmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz

Karaciğer sirozunda safra kese taşı prevalansının yüksek olduğu bilinmektedir. Kolesterol taşı gelişiminde safradan aşırı miktarda suyun absorbe olması, safradan aşırı safra tuzu ve lesitinin absorpsiyonu, safraya aşırı kolesterol salgılanması, safra kesesi epitelinin enflamasyonu, safra kesesi safrasında kristalizasyonu ilerleten ve inhibe eden faktörler, musin, prostaglandinler, kalsiyum ve motilite azlığı rol oynar (177, 178, 179). Ülkemizde kronik karaciğer hastalarında safra kesesi taşı insidansının %7.1- %30.3 oranlarında ve normal popülasyondan yüksek olduğu belirtilmektedir (180). Oruç ve ark.'larının yaptığı çalışmada sirotik erkeklerde safra kesesi taşı görülme oranı %12.6, kadınlarda ise %15.7 olarak bulunmuş. Ege bölgesinde ise sirotik hastalarda bu oran %13.6 olarak saptanmış (181). Safra kese taşı oluşumunun, yaşla ve sirozun etyolojisi ile bağlantılı olmadığı birçok çalışmada ifade edilmektedir. Ancak etiyolojilerine göre safra kesesi taşı sıklığı en fazla oranda HCV'e bağlı karaciğer sirozunda olduğu saptanmış ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Ökten ve ark.'larının yaptığı çalışmada da HCV'e bağlı sirozlularda safra taşı sıklığının yüksek olduğu saptanmış. Bu hepatotropik virüs, aynı zamanda safra kesesi epitelini enfekte ederek, mukozal hasar ve karaciğer yağlanmasına yol açarak safra taşı oluşumuna yol açmaktadır (182). Safra taşı oluşumunda cinsiyet, hormonlar, VKİ, DM varlığı, hiperlipidemi önemli faktörlerdir. Ayrıca siroz önemli bir litojenik faktördür. Karaciğer hastalığının progresyonuyla safra taşı prevalansının da arttığı saptanmıştır (183, 184).



## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1-Kronik karaciğer hastalarında karaciğer rezervinde azalma, safra kanal hasarı ve stazla ilişkili olarak safra boşalmasının bozulduğu bilinmektedir.

2-Kronik karaciğer hastalarında safra kesesi ve mide motilitesinde bozulma ve duvar kalınlık değişimi gözlenmiştir.

3-Safra kesesi hipomotilitesi ve duvar kalınlık artışıyla orantılı olarak antral motilitenin de bozulduğu gözlemlendi.

4-Çalışmamızın sonucunda portal HT olan ve olmayan HBV'e bağlı kronik karaciğer hastalarında görülen kese kontraktilitesinde ve gevşemesindeki bozulmadan portal HT' nun sorumlu olmadığını düşündürmüştür.

5-Özellikle bu bulgular portal HT dışı faktörlerin kese motilitesi üzerine etkilerinin araştırılması gerekli kılmaktadır.

6-Diğer kronik karaciğer hastalığı yapan nedenleri kapsayan daha ileri araştırmaların da yapılması gereklidir.





## ÖZET

### **Kronik Hepatit B' ye Bağlı Karaciğer Hastalığında Portal Hipertansiyona Bağlı Gelişen Faktörlerin Safra Kesesi Motilitesi Üzerine Etkileri**

**Amaç:** Kronik karaciğer hastalığında safra kesesi motilitesi azalır. Fakat motilitedeki bozulmanın mekanizması net olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızda kronik hepatit B (Kr.HBV) hastalarında portal hipertansiyona bağlı gelişen faktörlerin (asit, umbilikal ven açıklığı, splenomegali, portal gastropati, varis, portal ven çapı, portal hemodinamik parametreleri vb.) safra kesesi motilitesi üzerine ve portal gastropatinin antrum duvar kalınlığı ve mide kontraksiyonlarına etkilerine bakılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya kronik hepatit B tanısıyla izlenen ve dışlanma kriterleri olmayan 30 hasta alındı. Portal hipertansiyon bulguları olmayan 10 hasta kontrol, klinik olarak portal hipertansiyon tanısı konmuş 20 siroz hastası olgu grubu olarak çalışmaya alındı. Diabetes mellitüs, obezite, hiperlipidemi, gastrik yada ileal rezeksiyon, kalp yetmezliği, pankreatit, , karaciğer dışı organ yetmezliği, kanser ve safra kesesinde taş-malformasyon ve polip olanlar çalışmaya alınmadı. Karaciğer hastalığı ile ilişkili parametreler arşiv dosyalarının taranmasıyla elde edildi. Test yemeği olarak 375 kcal, %26 karbohidrat, %19 protein, %55 yağdan oluşmaktaydı. Standart test yemeği sonrası 15, 30, 60, 90, 120 dk.' Larda

safrası kesesi duvar kalınlığı, uzunluk, yükseklik, genişlik ve mide duvar kalınlıkları ultrasonografiyle ölçüldü. Bu parametreler kullanılarak safrası kesesi volümleri ve ejeksiyon fraksiyonları hesaplandı. Veriler SPSS 15 paket programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların 21 (%70)'i erkek, 9 (%30)'u kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 51±13 yıl, 10 kronik hepatit B hastasının yaş ortalaması 40±12 yıl, 20 siroz hastasının yaş ortalaması ise 56±11 yıl olarak istatistiksel anlamlı saptandı (p=0,001). Kr. HBV hastalarında asit saptanmazken, siroz grubunda ise 9 hastada asit saptandı. Sirotik grupta splenomegali, palmar eritem, asit, düzensiz karaciğer, keskin karaciğer varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (P<0,05). Çalışmaya katılan hastaların safrası kesesi volümleri ve ejeksiyon fraksiyonları (EF) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Portal HT gelişmiş hastaların antrum duvar kalınlıklarının 15, 30, 120. dk.' larda, safrası kesesi duvar kalınlıklarının ise 30 ve 90. dk.' larda anlamlı ölçüde arttığı izlendi. Ayrıca her iki grupta kendi içinde zamanla safrası kesesi ve antrum duvar kalınlık değişim oranları açısından anlamlı artış saptandı (p=0,0001). Safrası kesesi volüm değişim oranları açısından her grupta kendi içinde zamanla anlamlı derecede azalma olduğu, ejeksiyon fraksiyon değişimleri değerlendirildiğinde ise zamanla anlamlı derecede artış olduğu saptandı (p=0,0001). İki grup arasında safrası kesesi ve antrum duvar kalınlığı, safrası kesesi volümü, ejeksiyon fraksiyonlarının zamanla değişim oranlarında korelasyon olmadığı saptandı.

**Anahtar sözcükler:** Kronik hepatit B, safrası kesesi motilitesi, portal hipertansiyon, ultrasonografi



## ABSTRACT

### **Impacts of factors secondary to portal hypertension on gall bladder motility in chronic hepatitis B induced liver disease**

**Objective:** Gallbladder motility diminishes in chronic liver diseases. However, the mechanism of this impairment has not been clear yet. In this study, it was aimed to assess the effects of factors secondary to portal hypertension (ascites, umbilical vein patency, splenomegaly, portal gastropathy, varices, portal vein diameter, portal hemodynamic parameters, etc. ) on gall bladder motility and to observe influence of portal gastropathy on antrum wall thickness and stomach contractions in patients with chronic hepatitis B.

**Material and Methods:** A total of 30 patients followed-up with chronic hepatitis B not meeting exclusion criteria were included in this study. Patients generated two groups with the first one being formed by 10 patients with no portal hypertensive signs while the second one included 20 cirrhotic patients with clinically overt portal hypertension. Those with diabetes mellitus, obesity, hyperlipidemia, gastric or ileal resection, heart failure, pancreatitis, non-liver organ failure, cancer and with stone-malformation or polyps in gallbladder were kept out of the study. Parameters concerning liver failure were obtained by screening archive files. Test meal contained 375 kcal with carbohydrate, protein and lipids

rates being 26%, 19% and 55%, respectively. Wall thickness, longitude, height and width of gall bladder along with stomach wall thickness were measured with ultrasound before and after test meal at 15, 30, 60, 90 and 120 minutes following standart test meal. Volume and ejection fraction of gallbladder were calculated using aforementioned parameters. Data were analyzed using SPSS version 15.

**Results:** 21 (79%) of patients were male while 9 (30%) were female. Mean age of all patients was 51+/-13 years while that of those 10 with chronic hepatitis B and 20 with cirrhosis were 40+/-12 and 56+/-11, respectively; indicating a statistically significant difference ( $p=0.001$ ). Ascites was detected in 9 patients in cirrhosis group despite no patients with ascites was noted in HBV group. A statistically significant difference was noted in cirrhotic group concerning presence of splenomegaly, palmar erythema, ascites, irregular liver structure and sharp liver ( $p<0,05$ ). No significant difference was observed when comparing volume and ejection fraction of gall bladders of patients included in the study ( $p>0,05$ ). It was shown in patients with portal hypertension that antral wall thickness increased significantly in 15, 30 and 120 minutes while that of gallbladder did in 30 and 90 minutes. Besides, presence of significant alterations in wall thickness of gallbladder and antrum over time was detected in both groups ( $p=0,0001$ ). However, it was also noted in both groups that volume changes of gallbladder diminished over time with statistical significance

while vice versa was shown concerning ejection fraction; indicating a significant increase over time ( $p=0,0001$ ). No correlation was observed between the groups regarding alteration rates of wall thickness of gall bladder and antrum, volume of gallbladder and ejection fraction over time.

**Key Words:** Chronic hepatitis B, gallbladder motility, portal hypertension, ultrasonography

## KAYNAKLAR

- 1- S.H. Saverymuttu, A. Grammatopoulos, C. I. Meanock, J. D.Maxwell, et al. "Gallbladder wall thickening (congestive cholecystopathy) in chronic liver disease: a sign of portal hypertension" British Journal of Radiology 1990; 63: 756: 922–3.
- 2- T.-F. Wang, S.-J. Hwang, F.-Y. Lee et al. "Gallbladder wall thickening in patients with liver cirrhosis" Journal of Gastroenterology and Hepatology 1997; 12: 6: 445–4.
- 3- C.-H. Kao, J.-F. Hsieh, S.-C. Tsai et al. Evidence of impaired gallbladder function in patients with liver cirrhosis by quantitative radionuclide cholescintigraphy, American Journal of Gastroenterology 2000; 95: 5: 1301–3.
- 4- Conte D, Barisani D, Mandelli C et al. Cholelithiasis in cirrhosis analysis of 500 cases, Am J Gastroenterol 86,1991; 1629–3.
- 5- Acalovschi M, Dumitrascu DL, Csakany I, Gastric and gallbladder emptying of a mixed meal are not coordinated in liver cirrhosis-a simultaneous sonographic study,1997, Gut 40;412– 5.
- 6- Pasqualetti P:Assessment of gallbladder motility in patients with alcoholic hepatic cirrhosis after a fatty meal. A real-time ultrasonography study, Minerva Gastroenterol Dietol,1992; 38: 45– 3.
- 7- Pompili M, Rapaccini GL, Caturelli E, et al. Gallbladder emptying plasma levels of estradiol, progesterone and cholecystokinin secretion in liver cirrhosis Dig. Dis. Sci.1995; 4: 428-6.

- 8- Zsigmond G, Bodnar A, Schaff Z et al. Bile flow and biliary sulfobromophthalein sodium excretion in rats with liver cirrhosis and portacaval shunt. *Eur. Surg. Res*,1982; 14: 344 –13.
- 9- Akashi Y, Miyazak H, Yanagisawa J et al. Bile acid metabolism in cirrhotic liver tissue altered synthesis and impaired hepatic secretion, *Clin Chim Acta*, 1987; 168: 199-7.
- 10- T.-F.Wang, S.-J.Hwang, F.-Y.Lee, et al. “Gallbladder wall thickening in patients with liver cirrhosis” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*,1997; 10: 6: 440-5.
- 11- R.Sakata, T.Ueno, T.Torimura et al. “Reduced contractility and histological changes in the gallbladder due to portal hypertension in a hamster cirrhosis model” *Digestion*, 1997; 58: 5: 444-7.
- 12- M. Acalovschi, D.L.Dumitrascu and C.D.Nicoara, “Gallbladder contractility in liver cirrhosis, Comparative study in patients with and without gallbladder stones” *Digestive Diseases and Sciences*, 2004; 49: 1: 17–7.
- 13- Massimiliano Loreno, Salvatore Travali, A.Maria Bucceri, *Ultrasonographic Study of Gallbladder Wall Thickness and Emptying in Cirrhotic Patients Without Gallstones*, Hindawi Publishing Corporation *Gastroenterology Research and Practice*, 2009, Article ID 683040.
- 14- Geller SA, Petrovic LM, *Biopsy interpretation of the liver*, Biopsy interpretation series, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1-10.
- 15- Gazelle GS, Saini S, Mueller PR, *Hepatobiliary and pancreatic radiology: Imaging and intervention*, New York Thieme,1998; 2-3.
- 16- Emre A. Karaciğerin Cerrahi Anatomisi, Genel Cerrahi/İ.Ü.T.F. Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 2: 1083-3.
- 17- Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, *Diagnostic Ultrasound* St.Louis: Mosby 2005; 1: 3: 1885-1894.
- 18- Jamieson G. Karaciğer Anatomisi: Genel Cerrahi Operasyonlarının Anatomisi, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 8-22.



- 19- Soyer P. Segmental anatomy of the liver: Utility Of A Nomenclatur Accepted Worldwide, AJR 1993; 161: 572-573.
- 20- From Blumgart LH, Hann LE, Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, 34-3.
- 21- Yıldırım M. Topografik Anatomi, 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 251-253.
- 22- Sherlock S. Dooley J. Diseases of the liver and biliary system, Ninth edition, Blackwell Scientific Publications, 1993; 6-8: 114-131: 134-173.
- 23- Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW, Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases, Annals of surgery, 1994; 200: 50-52.
- 24- Allan PL, Dubbins PA, et al. Clinical doppler ultrasound, second edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2006; 144-155.
- 25- Killi R, Özbek S, Abdomen Doppler Ultrasonografi, İzmir Güven Kitabevi, 2004; 4-5.
- 26- Johns-Hopkins Medicine Gastroenterology and Hepatology, Liver Cancer Anatomy (web adresi:www.hopkins-gi.org)
- 27- Arthur C, Guyton MD, John E, Textbook of Medical Physiology, Tıbbi Fizyoloji, 1.Baskı, Yüce Yayınları a.ş, Nobel tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2001; 64: 748- 751.
- 28- Noyan A. Fizyoloji Ders Kitabı, Hacettepe Kitapçılık, Ankara,1989;142-145.
- 29- Kacsoh B. Endocrine Physiology, Mc Graw Hill Inc, 2000, USA.
- 30- Sukkar MY, El-Munshid HA, Ardawi MSM. Concise Human Physiology, Blackwell Science Ltd, 2000, USA.
- 31- Moffett D, Moffett S, Schauf C, Human Physiology, Mosby – Year Book Inc,1993,USA.
- 32- William F. Ganong, Tıbbi Fizyoloji, 20.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, Bölüm 5, sf:480-490.

- 33- Andreolli TE., Bennet JC. et all. Sarılık billurubin metabolizması, bölüm 40, Cecil Essential of Medicine, 3. Baskı, 1995; 323.
- 34- Berne RM, Levy MN, Principles of Physiology, Mosby – Year Book Inc, 2000, USA.
- 35- Cerrahi Sanatlar Dergisi, Journal Of Surgical Arts, İSSN:1308-0709, 2010: 3: 1: 3-7.
- 36- Pocock G, Richards CD, Human Physiology-The Basis of Medicine, Oxford University, 2004, London.
- 37- Vander, Sherman, Luciano's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function, Mc Graw Hill Inc. 2004, USA.
- 38- Jazrawi RP, Measurement of gallbladder motor functions: An overview Dig. Liver Dis. 2003;35 (Suppl 3): 51-55.
- 39- Moffett D, Moffett S, Schauf C, Human Physiology, Mosby – Year Book Inc, 1993, USA.
- 40- Vander Sherman, Luciano's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function, Mc Graw Hill Inc, 2004, USA.
- 41- Greger R, Windhorst R, Compre-hensive Human Physiology, Springer Publishing, New York / Heidelberg, 1996.
- 42- Niebergall-Roth E, Teysen S, Singer MV, Neurohormonal control of gallbladder motility, Scand J Gastroenterol 1997; 32: 737–750.
- 43- Gökhan N, Çavuşoğlu H, Kayserilioğlu A, İnsan Fizyolojisi, Sermet Matb. 1983, Kırklareli.
- 44- Pallotta N. Ultrasonography in the assessment of gallbladder motor activity. Dig Liver Dis, 2003; 35 (Suppl 3): 67-9.
- 45- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide.J Hepatol 2003; 39 (Suppl 1): 64-9.

- 46- Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group, N Engl J Med, 1997; 36: 1855-9.
- 47- Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2010; 3(1):25-50.
- 48- Gust ID: Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. Gut 1996; 38 (Suppl 2); 18-23.
- 49- Shepard CW, Simard EP, Finelli L, et al. Hepatitis B virus infection: Epidemiology and Vaccination Epidemiol Rev. 2006; 28; 112-25.
- 50- Lee WM, Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 1997; 337: 1733-45.
- 51- Li XM, Shi MF, Yang YB, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. World J Gastroenterol 2004; 10: 3215.
- 52- Management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus and/ or human immunodeficiency virus, Infection Control And Hospital Epidemiology, 2010; 33(3): 203-232.
- 53- Hoofnagle JE, Alter HJ. Chronic viral hepatitis. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH eds. Viral hepatitis and liver disease, New York, Grune and Stratton 1984; 97-113.
- 54- Sonsuz A. Karaciğer sirozunun etiyolojisi ve patogenezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi, 2002; 28: 87-91.
- 55- Ökten A. Türkiyede kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinoma etiyolojisi, Güncel Gastroenteroloji, 2003;7: 187-191.

- 56- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F: Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors, *J Hepatol*, 2008; 48: 335-52.
- 57- Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, et al. Survival in chronic hepatitis B: An analysis of 379 patients, *Ann Intern Med*, 1984; 101: 613-16.
- 58- De Jongh FE, Janssen HL, De Man RA et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*, 1992; 103: 1630-4.
- 59- Niederau C, Heintgen T, Lange S, et al: Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B, *N Engl J Med*; 1996; 334: 1422-7.
- 60- Crockett SD, Keeffe EB, Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2005; 4: 13.
- 61- Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system, 10th. Edition, London, Blackwell Science, 1997; 303-335.
- 62- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis, *Hepatology*, 1981; 1: 431-435.
- 63- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis, *J Hepatol*, 1995; 22: 696-699.
- 64- Bianchi L, Gudat F, Chronic hepatitis, In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, eds. *Pathology of the liver*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone; 1994; 349-395.

- 65- Lou DT, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa, *Gastroenterology*, 1997; 113: 1660-7.
- 66- Perillo RP. Chronic hepatitis B: Problem patients (including patients with decompensated disease), *J Hepatol* 1995; 22 (suppl 1): 45-9.
- 67- Aksöz MK, Ünsal B, Önder G ve ark. Karaciğer sirozunda kolelitiazis. *Türk J Gastroenterol* 1995; 6: 208-9.
- 68- Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis in to macronodular cirrhosis, *Hepatology* 1983; 3: 928-31.
- 69- Desmet VJ, Gerber M, Hoofhagie JH, et al. Classification of chronic hepatitis; Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
- 70- Kamath P, Weiser RH, Malinchoch MH, et al. A model to predict survival in patients with end stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
- 71- Sonsuz A. Karaciğer Sirozunda Hasta Takibi ve Klinik Sorunlar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar 2, Sempozyum Dizisi No:58, Kasım 2007; 99-110.
- 72- Heidelbaugh JJ, Bruderly M, Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *Am Fam Physician*, 2006; 74: 756-62.
- 73- Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS, Child-Turcotte-Pugh versus, MELD score as apredictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg* 2004; 188: 580–583.
- 74- Propst A, Propst T, Zangerl G, et al. Prognosis life and expectancy in chronic liver diseases *Dig. Dis. Sci* 1995; 40: 1805-15.

- 75- Battaglia DM, Wanless IR, Brady AP, et al. Intrahepatic sequestered segment of liver presenting as focal fatty change. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2238–2239.
- 76- Kumar S, Sarr MG, Kamath PS, Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1683-8.
- 77- Mark Feldman,MD, Lawrence S. Friedman,MD, Lawrence J. Brandt,MD, Sleisenger and fordtrans gastrointestinal and liver diseases, 9.edition, Volum 2, Section 9, Chapter 90, portal hypertansion and gastrointestinal bleeding; 2010; 1489-1491.
- 78- Scott L. Friedman, Kenneth R.Mcquaid, James H.Grendell, *Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi*, Güneş Kitabevi, Öncü Basımevi, Lange Medical Books/McGraw Hill, 2.Baskı, 2007; 4: 640-645.
- 79- Douglas BE, Baggenstoss AH, Hollinshead WH. The anatomy of the portal vein and its tributaries. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 91: 562–576.
- 80- Dere F. *Anatomi Ders Kitabı*, Okullar Pazarı Kırtasiye ve Tic. Pazarlama Ltd. Şti. Adana, Bölüm 6, 3.Baskı, 1994; 605-613.
- 81- De Franchis R. Envolving consensus in portal hypertension, Raport of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy of portal hypertension, *J Hepatol* 2005; 43; 167-176.
- 82- Cardenas A, Ginem P, Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation, *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 1) : 124-133.
- 83- E.Braunwald MD, Anthony S, Fauci MD, et. al. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Cilt 2, 15. Baskı, Bölüm 11, 2004; 1750-1754.

- 84- Bessa X, Callaghan E, Balleste B, et al. Applicability of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liv Dis.* 2006; 38:12
- 85- Rodriguez-Vilarrupla A, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Current concepts on the pathophysiology of porta hypertension. *Annals of Hepatology* 2007; 6(1): 28-36.
- 86- Cichoz-Lach H, Celinski K, Slomka M, et al. Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol*, 2008; 59: 231-8.
- 87- Henderson JM. Surgical treatment of portal hypertension. *Ballieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 911-925.
- 88- Gonciarz Z, Mazur W. Nadci.nienie wrotne. In *Gastroenterologia hepatologia klinigia*, S Konturek (eds). Warszawa, PZWL, 2006; 715-725.
- 89- Tsai MH. Splanchnic and systemic vasodilatation: the patient. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 (Suppl 3) : 266-271.
- 90- Sikuler E, Groszmann RJ: Hemodynamic studies in long and short term portal hypertensive rats: The relation to systemic glucagon levels, *Hepatology* 1986; 6: 414-18.
- 91- Bosch J, Navasa M, Garcia-Pagán JC, et al. Portal hypertension, *Med Clin North Am* 1989; 73: 931–953.
- 92- Sogni P, Sabry S, Moreau R, Gadano A, Lebrec D, Din-Xuan AT. Hyporeactivity of mesenteric resistance arteries in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1996; 24: 487–490.
- 93- Shah V. Molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 (Suppl 3) : 259-261.

- 94- Gatta A, Bolognesi M, Merkel C. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 119-129.
- 95- Malyshev E, Tazi KA, Moreau R, Lebrec D, Discrepant effects of inducible nitric oxide synthase modulation on systemic and splanchnic endothelial nitric oxide synthase activity and expression in cirrhotic rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2195-2201.
- 96- Zipprich A. Hemodynamics in the isolated cirrhotic liver, *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(Suppl3) : 254-258.
- 97- Watanabe N, Takashimizu S, Nishizaki Y, Kojima S, Kagawa T, Matsuzaki S. An endothelin receptor antagonist induces dilatation of sinusoidal endothelial fenestrae: implications for endothelin-1 in hepatic microcirculation. *J Gastroenterol* 2007; 42: 775-782.
- 98- Reynaert H, Urbain D, Geerts A. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension. *Anal Rec* 2008; 291: 693-8.
- 99- Pizcueta P, Piqué JM, Bosch J, et al. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 184–190.
- 100- Claria J, Jiménez W, Ros J, et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 1992;15: 343–349.
- 101- Sogni P, Moreau R, Ohsuga M, et al. Evidence for a normal nitric oxide-mediated vasodilator tone in conscious rats with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 980–983.
- 102- Harrison G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction, *J Clin Invest* 1997; 100: 2153-7.



- 103- Bhathal P, Grossman H, Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators, *J Hepatol* 1985; 1: 325-7.
- 104- Gupta T, Toruner M, Chung M, et al: Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28: 926-31.
- 105- Shah V. Molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 2.
- 106- Groszmann R. Hyperdynamic circulation of liver disease forty years later: pathophysiology and clinical consequences, *Hepatology* 1994; 20: 1359–1363.
- 107- Moreau R, Lee SS, Soupison T, Roche-Sicot J, Sicot C. Abnormal tissue oxygenation in patients with cirrhosis and liver failure. *J Hepatol* 1988; 7: 98–105.
- 108- Braillon A, Cales P, Valla D, et al. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut* 1986; 27: 1204–1209.
- 109- Kravetz D, Arderiu MT, Bosch J, et al. Increased plasma volume in two models of portal hypertension in the rat: Cirrhosis of the liver and partial portal vein ligation. *Rev Esp Fisiol* 1987; 43: 179-83.
- 110- Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43: 98-103.
- 111- Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. The role of central blood volume in the development of sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996; 110: 193-8.

- 112- Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells-a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: 808-26.
- 113- Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 459-779.
- 114- Bellis L, Berzigotti A, Abraldes J, et al: Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 378-84.
- 115- Massimo Pinzani, MD, PhD and Francesco Vizzutti, MD ,Anatomy and Vascular Biology of the Cells in the Portal Circulation, Chapter 2 ,Cell in portal circulation, 2000, 26.
- 116- Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999; 397–410.
- 117- Pinzani M, Failli P, Ruocco C, et al. Fat-storing cells as liver-specific pericytes: spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J Clin Invest* , *Clinical Gastroenterology: Portal Hypertension pathobiology,evaluation and treatment* , Edited by: A. J. Sanyal and V. H. Shah © Humana Press Inc. Totowa, NJ, 2005; 90: 642–646.
- 118- Don C. Rockey MD, Cell and Molecular Mechanisms of Increased Intrahepatic Resistance and Hemodynamic Correlates, *Clinical Gastroenterology: Portal Hypertension pathobiology ,evaluation and treatment*, Edited by: A. J. Sanyal and V. H. Shah © Humana Press Inc. Totowa 2005; 3: 38.
- 119- Rockey DC. Vascular mediators in the injured liver. *Hepatology* 2003; 37: 4–12.

120- Bosch J, Mastai R, Kravetz D et al: Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension *Semin Liver Dis* 1986; 6: 309

121- Cichoz-Lach H, Celinski K, Slomka M, Kasztelan-Szczerbinska B. Pathophysiology of portal hypertension. *J Physio Pharmacol* 2008; 59: 231-8.

122- Gupta T, Chen L, Groszmann R: Pathophysiology of portal hypertension, *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 203-19.

123- Vorobiof J, Bredfelt J, Grossmann RJ, Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: A primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983; 244 (Gastrointest. Liver Physiol 17) : 652-7.

124- Schuppan D, Afdhal NH, Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851.

125- Popper H, Elias H, Petty DE, Vascular pattern of the cirrhotic liver. *Am J Clin Pathol* 1952; 22: 717–722.

126- Vianna A, Hayes PC, Moscoso G: Normal venous circulation of the gastroesophageal junction, A route to understanding varices, *Gastroenterology* 1987; 93: 876-89.

127- Dilawari JB, Chawla YK: Spontaneous (natural) splenorenal shunts in extrahepatic portal venous obstruction: A series of 20 cases. *Gut* 1987; 28: 198-2000.

128- Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound Volume 1, Third edition* St. Louis: Mosby 2005; 81-82; 1885-1894.

129- Tuncel E. *Klinik Radyoloji*, 2. Baskı, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi 2008; 173-183; 470-484.

- 130- Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT, Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology, *Radiology* 1980; 135: 273-283
- 131- Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, et al. Cirrhosis: Value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology* 1986; 161: 443-445.
- 132- Zwiebel WJ, Pellerito JS. Vasküler Ultrasona Giriş, İstanbul Medikal Yayımcılık, 1. Baskı, 2006; 17-33; 518-522; 585-594.
- 133- Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: Diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989; 172: 389-392.
- 134- Bolondi L, Gondolfi L, Arienti V, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration, *Radiology* 1982; 142: 167-172.
- 135- Sutton D. Textbook of radiology and imaging, Churchill Livingstone 2003; 1: 9: 760-786.
- 136- Ralls PW. Color doppler sonography of the hepatic artery and portal venous system. *AJR* 1990; 155: 517-525.
- 137- Vilgrain V. Ultrasound of diffuse liver disease and portal hypertension. *Eur Radiol* 2001; 11: 1563-1577.
- 138- Numata K, Tanaka K, Kiba T, Morita K, Saito S. Hepatic arterial resistance after mixed- meal ingestion in healthy subjects and patients with chronic liver disease. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 239-248.
- 139- Kok T, Van der Jagt EJ, Haagsma EB, et al. The value of doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999; 230: 82-8.

- 140- [Http://drsadettinhulagu.com/portalhipertansiyon\\_tani\\_ve\\_tedavisi](http://drsadettinhulagu.com/portalhipertansiyon_tani_ve_tedavisi)
- 141- Everson GT, Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr: A critical evaluation of real time ultrasonography for the study of gallbladder volume and contraction. *Gastroenterology* 1980; 79: 40-46.
- 142- Jazrawi RP, Measurement of gallbladder motor functions. An overview, *Dig Liver Dis* 2003; 35 (suppl 3) : 51-5.
- 143- Mwanza T, Myomato T, Okumura M et al. Ultrasonographic evaluation of portal ven hemodynamics in experimentally bile ligated dogs. *Jpn J. Vet*; 1998;45:199-206
- 144- Chavla Y, Sreedharan A, Dhiman RK et al. Portal hemodynamics in fulminant Hepatic failure as Assessed by Duplex and hypersplenism in cirrhosis staging. *World J Gastroenterol Doppler ultrasonography Dig Dis Sci* 2001; 46: 504-508.
- 145- Boyer JL. New Perspective for the treatment of cholestasis: Lessons from basic science applied clinically. *J Hepatology* 2007;46: 365-371.
- 146- Pugh RNH, Murray- Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 649-9.
- 147- Haag K, Rossle M, Ochs A, Huber M, Siegerstetter V, Olschewski M, Berger E, Lu S, Blum HE. Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension. *AJR* 1999; 172: 631-635.
- 148- Chawla Y, Santa N, Dhiman RK, Dilawari JB. Portal hemodynamics by duplex doppler sonography in different grades of cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998 Feb; 43(2): 354-7.
- 149- Al Naksahbandi N. The role of ultrasonography in portal hypertension. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2006; 12: 111-117.

150- Shi BM, Wang XY, Mu QL, et all. Value of portal hemodynamics 2005; 11: 708-711

151- Er E, Ünal Ö, Tuncer İ, et all. PHT da portal ve hepatik venlerin Doppler ultrasonografi bulguları. Van Tıp Dergisi 2000; 7:94-97.

152- Yalnız M, Demir A, Arslan A et all. Doppler ultrasonografi ile farklı evrelerdeki sirozlu hastalarda hemodinamik inceleme. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2004;3: 14-19.

153- Kok TH, Van Der Jagt EJ, Haagsma EB, et all. The value of doppler ultrasound in chirocicis and portal hypertension. Scan j Gastroneterol 1999; 34: 82-88.

154- Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H, Ikawa S. Portal blood velocity and portal blood flow in patients with chronic viral hepatitis: relation to histological liver fibrosis. Hepatogastroenterology 1996 J an-Feb; 43(7): 199-202.

155- Gürsoy E. Karaciğer Hastalıklarında Portal Dopler Ultrasonografinin Yeri [Tez J.T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği] İstanbul 2008. 51 s.

156- De Vries PJ, Hoekstra JBL, De Hooge P, Van Hattum J. Portal venous flow and follow-up in patients with liver disease and healthy subjects: assessment with duplex doppler. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 172-177.

157- Shi BM, Wang XY, Mu QL, et all. Value of portal hemodynamics 2005; 11: 708-711

158- Lim AP, Patel N, Robert C, et all. Doppler Sonography Grade the Severity of Hepatitis C Related Liver Disease? Roentgenol 2005; 184: 1848-1853.

- 159- Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Gerunda G, Maffel- Faccioli A, Angeli P, Jemmolo RM, Bombonato G, Gatta A. Splenic doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology* 1996; 23: 1035-1040.
- 160- Su Z-Z, Shan H, Ke W-M, He B-J, Zheng R-Q. Portal systemic hemodynamic changes in chronic severe hepatitis B: An ultrasonographic study. *World J Gastroenterol* 2008 Feb 7; 14(5): 795-799.
- 161- Gorka W, Al Mulla A, Al Sebayel M, Altrdif I, Gorka TS. Qualitative hepatic venous doppler sonography versus portal flowmetry in predicting the severity of oesophageal varices in hepatitis C cirrhosis. *AJR* 1997; 169: 511-515.
- 162- Siringo S, Bolondi L, Gaiani S, et al. Timing of the first variceal hemorrhage in cirrhotic patients: prospective evaluation of doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters. *Hepatology* Jul 1994; 20: 66-73.
- 163- Gürbüz Ahmet Kemal, Öztürk Ramazan, Yazgan Yusuf ve ark. The relation between gallbladder motility, autonomic neuropathy and corrected QT interval in chronic liver disease. *The Turkish Journal Gastroenterology*, 1999, Volume 10, No 3, p.221-226.
- 164- Li CP, Hwang SJ, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Lu RH, Chu CJ, Lee SD: Evaluation of gallbladder motility in patients with liver cirrhosis: relationship to gallstone formation. *Dig Dis Sci* 2000, 45:1109–1114.
- 165- Everson GT. Nemeth A. Kouourian S. Zogg D. LeffNB.Dixon D. Githens JH. Pretorius D: Gallbladder function is altered in sickle cell hemoglobinopathy. *Gastroenterology* 1989. 96:1307-1316.

- 166- Dr. A.H. Baki, Dr.M.Arslan, Dr.A.Şengün, Dr.N.Cihanyurdu, ve ark. The Ultrasonographic Evaluation of Postprandial Gallbladder Motility in Cirrhotic Patients, Endoskop 'I Dergisi,1997, Volüm 8, Sayı 2, Sayfa 65-68.
- 167- Chung-Pin Li, MD, Shinn-Jang Hwang , MD, Fa-Yauh Lee, MD, et all. Valuation of Gallbladder Motility in Patients with Liver Cirrhosis Relationship to Gallstone Formation, Digestive Diseases and Sciences, Vol. 45, No. 6,June 2000; 1109–1114.
- 168- Behar J. Lee KY, Thompson WR. Biancani P: Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones. Gastroenterology 1989. 97:1479-1484
- 169- Davion T. Capron JP: Biliary lithiasis in cirrhosis: Yes. but why? Gastroenterol Clin Biol 1988. 12:37-38.
- 170- Gürbüz Ahmet Kemal, Öztürk Ramazan, Yazgan Yusuf ve ark. The relation between gallbladder motility, autonomic neuropathy and corrected QT interval in chronic liver disease. The Turkish Journal Gastroenterology, 1999, Volume 10, No 3, p.221-226.
- 171- Hıdehıko I, Hironori S, Masaki S, et al. Delayed gastric emptying in patients with liver cirrhosis. Dig Dis Sci 1994; 39: 983-7.
- 172- Froehlich F, Gonvers JJ, Fried M, Role of nutrient fat and cholestokinin in regulation of gallbladder emptying in man. Dig Dis Sci 1995; 40: 529-33.
- 173- Pomeranz IT, Shaffer EA. Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. Gastroenterology 1985; 88: 787-91.
- 174- Lawson M, Everson GT, Klingen SW et all. Coordination of gastric and gallbladder emptying after ingestion of a regular meal. Gastroenterology 1983; 85:866-70.



- 175- Sipos P, Gamal EM, Blazovics A, Metzger P, Miko I, Furka I. Free radical reactions in the gallbladder. *Acta Chir Hung*, 1997;36(1-4):329-330.
- 176- Xiao ZL, Chen Q, Amaral J, Biancani P, Jensen RT, Behar J. CCK re-ceptor dysfunction in muscle membranes from human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol*, 1999;276(6 Pt 1): 1401-1407.
- 177- Nunes DP, Afdhal NH, Offner GD. A recombinant bovine gallbladder mucin polypeptide binds biliary lipids and accelerates cholesterol crystal appearance time. *Gastroenterology* 1999;116(4):936-942.
- 178- Dowling RH. Review: Pathogenesis of gallstones *Aliment Pharmacol Ther*, 2000;14 Suppl 2:39-47
- 179- Portincasa P, Di Ciaula A, Van Berge-Henegouwen GP. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2004; 6(2): 151-162.
- 180- Aksöz MK, Ünsal B, Önder G ve ark. Karaciğer sirozunda kolelitiazis. *Türk J Gastroenterol* 1995; 6: 208-9.
- 181- Nevin Oruç, Ömer Özütemiz, Galip Ersöz, ve ark. Karaciğer Sirozunda Safra Kesesi Taşı Prevalansı, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2008, 7(2): 87-90.
- 182- Sttroffolini T, Sagnelli E, Mele A, et al. HCV infection is a risk factor for gallstone disease in liver cirrhosis: in Italian epidemiological survey. *J Viral Hepat* 2007; 14:618-23.
- 183- Özyutkan E, Köseoğlu T. Tatar, G. Kayhan B., Telalar II:Cholelithiasis in cirrhotic patients from Turkey. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (1) : 155-156.

- 184- Fornari F, Civardi G, Buscarini E, Cavanna Limberti D, Rossi S, Sbolli G, Di Slasi M, Buscarini M: Cirrhosis of the liver. A risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci* 1990. 38:1403-1408.
- 185- Everson GT, McKinley C, Lawson M, Johnson M, Kern F Jr: Gallbladder function in the human female: Effect of the ovulatory cycle, pregnancy, and contraceptive steroids. *Gastroenterology* 82, 1982:711–719.
- 186- Lee FY, Lin HC, Tsai YT, Chang FY, Lu RH, Hou MC, Li CP, Chu CJ, Wang SS, Lee SD: Plasma substance P levels in patients with liver cirrhosis: Relationship to systemic and portal hemodynamics. *Am J Gastroenterol* 92, 1997: 2080 –2084.
- 187- Hori N, Okanoue T, Mori T, Kashima K, Nishimura M, Nanbu A, Yoshimura M, Takahashi H: Endogenous nitric oxide production is augmented as the severity advances in patients with liver cirrhosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23, 1996: 30 –35.
- 188- Chawla A, Puthumana L, Thuluvath PJ: Autonomic dysfunction and cholelithiasis in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 2001, 46:495–498.
- 189- Hong-Xu Jin, Shuo-Dong Wu, Xue-Feng Zhang, Xian-Ying Chen, Guo-Xu Zhang, Gallbladder motility in patients with hepatic cirrhosis before and after portal azygous disconnection, *World J Gastroenterol* 2004;10(21): 3230-3233
- 190- Wermke W, Borges AC. Pat-hophysiology of gallstone formation. *Ther Umsch*, 1993; 50(8): 541-546.
- 191- Portincasa P, Di Ciaula A, Vendemiale G, Palmieri V, Moschetta A, Vanberge-Henegouwen GP ve ark. Gall-bladder motility and cholesterol crystal-lization in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones. *Eur J Clin Invest*, 2000; 30(4): 317-324.

- 192- R. Sakata, T. Ueno, T. Torimura, M. Sata, and K. Tanikawa, "Reduced contractility and histological changes in the gallbladder due to portal hypertension in a hamster cirrhosis model," *Digestion*, vol. 58, no. 5, pp. 444–451, 1997.
- 193- A. Brogna, A. M. Bucceri, F. Catalano, R. Ferrara, and V. Leocata, "Ultrasound demonstration of gallbladder wall thickening as a method to differentiate cirrhotic ascites from other ascites," *Investigative Radiology*, 1996, vol. 31, no. 2, pp. 80–83.)
- 194- R. C. Sanders, "The significance of sonographic gallbladder wall thickening," *Journal of Clinical Ultrasound*, 1980, vol. 8, no. 2, pp. 143–146.
- 195- A. Colli, M. Cocciolo, G. Buccino, et al. "Thickening of the gallbladder wall in ascites," *Journal of Clinical Ultrasound*, 1991, vol. 19, no. 6, pp. 357–359.

