

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

KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA ATEROSKLEROZ

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Elçin BAYRAM**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ender ELLİDOKUZ**

Manisa-2010

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

KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA ATEROSKLEROZ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Elçin BAYRAM

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ender ELLİDOKUZ

Manisa-2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Seyhun Kürşat'a, uzmanlık tezimin oluşturulması ve yürütülmesinde katkılarını esirgemeyen tez hocam Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ender Ellidokuz'a, ihtisasım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı bünyesinde çalışan Sayın Prof. Dr. Hakan Yüceyar'a, Sayın Prof. Dr. Ülkü Ergene'ye, Sayın Doç. Dr. Bilgin Özmen'e, Sayın Doç. Dr. Zeliha Hekimsoy'a, Sayın Doç. Dr. Timur Pırıldar'a, Sayın Doç. Dr. Cengiz Kırmaz'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mine Miskioğlu'na ve tüm değerli hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Tezime bilimsel katkılarından ve manevi desteğinden dolayı Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ahmet Var'a, tezimin hazırlanması ve yazılması aşamasındaki değerli yardımlarından dolayı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda görev yapan Uzm. Dr. Elmas Kasap'a, Uzm. Dr. Müjdat Zeybel'e, Biyokimya Ana Bilim Dalında görev yapan Dr. Turgut Akar'a, tezime katkılarından dolayı Radyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Serdar Tarhan'a ve bu uzun süreç boyunca yanımda olan Dr. Hümeysra Bozoğlan'a, Dr.Hale Akan'a teşekkür ederim.

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkürler.....

Dr. Elçin BAYRAM

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

I. GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Karaciğerin Mikroskopik Anatomisi	5
2.2. Karaciğerin Histopatolojisi	7
2.3. Kronik Karaciğer Hastalıkları	10
2.4. Karaciğer Sirozu	19
2.5. Ateroskleroz	30
2.6. Kronik Karaciğer Hastalığı ve Kardiyovasküler Sistem	46
III.GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Olgu Seçimi	48
3.2. Laboratuar	49
3.3. Antropometrik Ölçümler	51
3.4. Radyoloji	52
3.5. İstatiksel Analiz	52
IV.BULGULAR	54
V.TARTIŞMA	71
VI.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	77
VII.ÖZET	78
VIII.İNGİLİZCE ÖZET	80
IX.KAYNAKLAR	82

KISALTMALAR

- ADH: Alkol Dehidrogenaz
ALP: Alkalen Fosfataz
ALT: Alanin Aminotransferaz
ANA: Antinükleer Antikor
Anti-LKM1: Karaciğer Böbrek Mikrozomal Antikoru tip 1
Anti SLA: solubl karaciğer antijenine karşı antkor
AST: Aspartat Aminotransferaz
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CK: Kreatin Kinaz
DM: Diabetes Mellitus
ESM: Ekstrasellüler Matrix
ET-1: Endotelin-1
GGT: Gama Glutamil Transferaz
HAV : Hepatit A Virüsü
HBV: Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HCC: Hepatosellüler kanser
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDV: Hepatit D Virüsü
HEV: Hepatit E Virüsü
hs-CRP: Yüksek Sensitiviteli C Reaktif Protein
ICAM: İntersellüler Adezyon Molekülü
IFN: İnterferon
IVUS: İntravenöz Ultrasonografi
KA: Koroner Anjiyografi
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KC: Karaciğer
Kimk: Karotis İntima Media Kalınlığı
KKH: Kronik Karaciğer Hastalığı
KVH: Kronik Viral Hepatit
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1
MI: Myokard İnfarktüsü
MR: Manyetik Rezonans
NASH: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NO: Nitrik Oksit
PAF: Platelet Aktive Edici Faktör
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
p ANCA : Perinükleer Boyalı Antinötrofilik Antikor
PDGF: Trombosit Aracılıklı Büyüme Faktörü
PET: Pozisyon Emisyon Tomografisi
PT: Protrombin zamanı
SMA: Düz Adele Antikoru
TF: Doku Faktörü
TGF β : transforming büyüme faktörü β
TM: Trombomodulin
Tpa: Doku plazminojen aktivatörü
TxA2: Tromboksan A 2
USG: Ultrasonografi
VCAM-1: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü – 1
VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
Vwf: Von Willebrand Faktör

1.GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığı, ortak klinik özelliklere sahip oldukları ve her birinde kronik nekroinflamatuvar karaciğer hasarı görüldüğü için bir araya toplanmış olan, uzun vadede siroz ve son dönem karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilecek birçok hastalığı içerir. Altı ay veya daha uzun bir süre boyunca süregelen hasarın kanıtları gösterilebilirse, hastalık kronik olarak nitelenebilir. Kesin tanısı histolojik özelliklere dayanır, tanı ancak siroz geliştiği takdirde sadece klinik özelliklere ve laboratuvar sonuçlarına göre yapılabilir. Kronik karaciğer hastalığının virüsler, ilaçlar, metabolik anormallikler ve otoimmün hastalıklar gibi birçok sebebi vardır. Biyokimyasal ve hematolojik kan testlerinde en tipik değişiklik alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde yükselme ile birlikte alkalin fosfataz (ALP) seviyesinde hafif ya da nedene göre değişen belirgin artış olmasıdır. Histolojik özellikleri arasında noktasal hepatosellüler nekroz, portal alanlarda kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik oranda fibrozis bulunur. Hepatosellüler nekroz büyük oranda sitotoksik lenfositlerle ilişkili olarak gelişen apoptozise bağlıdır (1).

Kronik karaciğer hastalıklarında akut faz yanıtı ile ortaya çıkan bazı mediatör düzeylerinde değişiklik olduğu son dekattan beri yapılan çalışmalarda bulunmuştur (2). Bu mediatörlerin aterogenez ortaya çıkış sürecinde de rol oynadıkları bilinmektedir.

Ateroskleroz 21. yüzyılda tüm dünyada bir epidemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ateroskleroz; arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik

lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir yangısal-fibroproliferatif cevaptır. Ateroskleroz kronik, çok odaklı ve ilerleyici bir hastalıktır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bazı kişiler ateroskleroza diğerlerinden daha çok yatkındırlar (örneğin erkekler kadınlara göre) ve aynı durum aynı kişide farklı arter segmentleri için de geçerlidir. Bireyin öncül aterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak, çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin olarak etkileyerek, koroner arter hastalığı (KAH) gelişip gelişmeyeceğini belirler. KAH için tanımlanmış birçok risk faktörü vardır. (Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, obezite, aile öyküsü, dislipidemi, sigara kullanımı v.b) Bu risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavi edilmesi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi ve belirlenmiş KAH olan kişilerde de tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir. Ateroskleroza yol açan süreçte kronik yangının önemli bir faktör olduğu artık bilinmektedir. Yangı, ateroskleroza yol açarken, akut faz proteini yanıtına da neden olabilir. Aterosklerozda hasara yanıt hipotezi ile açıklanan birçok aterojenik uyarana karşı endotelde gelişen hasar ve bunun sonucunda olan endotel disfonksiyonu en erken dönemde oluşur. Dallanma, bifurkasyon ve açılanmaların olduğu arter kesimleri kan akımında artmış türbülans ve azalmış (yırtilma) shear stresi karakteristik değişikliklerdir. Aterosklerotik gelişim süresince devam eden düşük dereceli sistemik yangıyı değerlendiren birçok gösterge (fibrinojen, yüksek sensitiviteli C reaktif protein (hs-CRP), D-Dimer, lipoprotein(a), homosistein, doku plazminojen aktivatörü (Tpa), plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1)) tanımlanmış ve bunların risk belirlemede faydaları öne sürülmüştür (3).

Ultrasonografi ile ölçülen karotis intima-media kalınlığı ölçüsü, erken evre ateroskleroza ortaya çıkaran iyi bir yöntemdir. Artmış karotid arter kalınlığı aortada aterosklerotik lezyonun gelişmesiyle yakından ilgilidir (4).

Ayrıca diğer faktörler göz önüne alındığında hiperkolesterolemi kardiyovasküler hastalıkların yaklaşık %50'sinde önemlidir. Ateroskleroz

lezyonu birtakım özgül sellüler ve moleküler mediatörlerin rol aldığı inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır (5). Birçok çalışma aterosklerozun sadece lipid birikimine bağlı basit bir sonuç olduğunu değil vasküler duvar hasarına bağlı bir yangısal hastalık olduğunu göstermiştir (6).

Ateroskleroz ve klinik bulgularının siroz hastalarında düşük insidansa sahip olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (7). Bununla birlikte, karaciğer fonksiyonların değişmesinden dolayı siroz hastalarında bazı aterosklerotik risk faktörlerinin insidansı azalmış gibi görünmektedir. Aslında kolesterol sentezinde, lipoprotein (a) seviyesinde, trombositler ve onların fonksiyonları ile ilgili koagülasyon faktörlerinde bir azalma mevcuttur (8). Ayrıca sirozda bir tarafta sistemik vasküler direncin azalmasına bağlı vazodilatasyon, bir tarafta portal hipertansiyonun olduğu birçok hemodinamik değişiklik mevcuttur (9). Bunların hepsi karaciğer fonksiyonları korunmuş olan ılımlı kronik hepatitlerde meydana gelmez. Bu yüzden karaciğerin ateroskleroz için risk faktörleri olabilecek moleküllerin sentezinde önemli bir rolü olabileceği kabul edilmektedir (10).

Son yıllardaki araştırmalar, kronik karaciğer hastalıklarında yangı mediatörlerinin kronik hasar nedeniyle değişebileceği gibi, yapım ve yıkımda karaciğerin de rolü olması nedeniyle daha farklı sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir (11-13). Kronik karaciğer hastalarında ateroskleroz süreci ve sonuçları hakkında kısıtlı sayıdaki çalışmada ateroskleroza eğilimin azaldığını ya da değişmediğini gösteren bulgular mevcuttur. Ancak tek bağımsız değişkenin karaciğer hastalığı varlığı olduğu, yani birebir karaciğer hastalığının etkisini araştıran çalışma yoktur (14-18).

Bu çalışmada; kronik karaciğer hastalıklarında aterosklerozun sıklık ve şiddetini saptayarak, kronik karaciğer hastalığı olmayan kontrol grubu ile girişimsel olmayan yöntemler kullanarak karşılaştırmak ve bunu etkileyebilecek faktörleri araştırmaktır. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda aterosklerozun

saptanmasında girişimsel olmayan ve güvenilir bir yöntem olan karotid intima-media kalınlığı ölçümü değerleri kullanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı; kronik karaciğer hastalığı olan ve sağlıklı kontrollerde ateroskleroz sıklık ve şiddetini ve her iki grupta ateroskleroz risk faktörlerini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞERİN MİKROSKOPİK ANATOMİSİ

Karaciğer, 'lobül' veya 'asinus' denilen birimlerden oluşur. Köşelerinde portal alanların, merkezinde terminal hepatik venülün (santral ven) bulunduğu hegzagonal ünitelere karaciğer lobülü denmektedir. Bir portal alanda portal ven ve hepatik arter dalları ile interlobüler safra kanalı bulunur. Asinus ise bir portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklinde bir birimdir. Karaciğer parankimini oluşturan hepatositler, biri diğerinin üzerinde olacak şekilde kordonlar yaparak bir portal mesafeden bir santral vene doğru uzanır. Bu kordonların (Remarck kordonları) arasındaki mesafe sinüzoid olarak adlandırılır, burada portal alanlardan santral vene kan akımı mevcuttur. Sinüzoidler fenestralı bir bazal membrana oturmuş endotel hücreler ile çevrilidir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasında ancak ultrastrüktürel düzeyde görülebilen disse mesafesi bulunur. Bu mesafede, fenestralı bazal membrandan süzülen plazma, özellikle tip I ve tip IV olmak üzere kollajenler, fibronektin ve proteoglikanlar bulunur. Disse mesafesindeki kollajen fibriller hepatositlere destek olan retikülin çatıyı oluşturur. Bu çatının korunması da karaciğerin rejenerasyonunun ve bütünlüğünün devamı için gereklidir. Karaciğer fibrozunun artışı aynı zamanda kan akımını ve karaciğer içi kan dolaşımını etkileyerek, onun yeniden düzenlenmesine ve vasküler çatının bozulmasına, sonuç olarak da siroza yol açmaktadır (19).

Hepatik asinüs modeli; kanın arteriyel ve portal venöz damarlar ile karaciğer parankimine ulaşır, kordonlar biçiminde dizilen hepatositlerce işlendikten sonra (vena hepatica'nın başlangıcı olarak düşünülebilecek) terminal hepatik venüllere (lobüler modele göre vena centralis olarak adlandırılırlar) dökülmesi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu model, hepatositleri, bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç alanda gruplar: En iyi kanlanan periportal kısım "alan 1", en az kanlanan perivenüler kısım "alan 3" olarak adlandırılır. İskemik olaylardan en çok 3'üncü alandaki hepatositlerin etkilenmeleri bu modelle kolayca açıklanabilmektedir. Safra akımı, kabaca, kan akımının tersi yolu izleyerek (alan 3'den alan 1'e doğru) karaciğer parankimini portal alanlardan terk eder (20).

Karaciğer parankimi belli işlevleri üstlenmiş kesin sınırlarla ayrılan bölümler içermez; her hepatosit karaciğere ait her işlevi yerine getirebilir. Ancak; alan 1'deki hepatositler daha çok glukoneogenez, yağ asidi oksidasyonu, aminoasit parçalanması, kolesterol üretimi ve safra asidi sekresyonu ile ilgili görevler üstlenirken; alan 3'teki hepatositler glikoliz, lipogenez, detoksifikasyon gibi işlevlere ağırlık verir.

Karaciğerdeki hücrelerin %65'ini, karaciğer hacminin %80-88'ini hepatositler oluşturur. Hepatositin bazolateral veya sinüzoidal yüzeyi perisinüzoidal aralığa (Disse aralığı) doğru uzanan mikrovilluslar içeren bir yapıya sahiptir. Burada kan ile direkt temas sağlar. Bu hepatositin oldukça yüksek emilim ve sekresyon aktivitesi için gereklidir. Sinüzoidal hücreler denilince endotel hücreleri, hepatik yıldız hücreler (perisinüzoidal), Kupffer hücreleri ve Pit hücreleri (karaciğer ile ilişkili lenfositler) anlaşılır. Perisinüzoidal hücreler disse aralığında, diğerleri ise sinüzoidlerde yer alır. Endotel hücreleri sinüzoidleri disse aralığından ayıran, aralarında geniş porları olan bazal membran ve intersellüler birleşmeler içermeyen hücrelerdir. Kupffer hücreleri partiküllerin, immun komplekslerin, lezyonlu eritrositlerin ve endotoksinlerin klirensi ile görevli mononükleer fagositer sistem makrofajlarıdır. Hepatik yıldız hücreler (yağ depolayan

hücreler, ito hücreleri) disse aralığında yer alan A vitamininden son derece zengin hücreler olup, çeşitli uyaranlarla hasarlı karaciğerde ekstrasellüler matriksin başlıca kaynağı olan hepatik myofibroblastlara dönüşürler. Pit hücreleri doğal ve lenfokinle aktive edilmiş katil hücre aktivitesi gösterirler. En küçük safra sekresyon aygıtı kanaliküllerdir. Safra kanalikülleri periportal alanlarda bulunan safra duktuslarına (Hering kanalı) açılırlar. Bunlar portal alanlarda bulunan interlobuler safra kanallarına, interlobuler safra kanalları ise septal safra kanallarına açılırlar. Bu dört yapıya intrahepatik safra yolları denilir (21).

2.2. KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ

Karaciğerde Nekroz ve Rejenerasyon

Karaciğerde görülen nekrozların özel adları ve anlamları vardır. Geri dönüşlü hücre zedelenmesi bulgusu olan hücresel şişme, hepatositleri tuttuğunda balonlaşma dejenerasyonu olarak adlandırılır. Vakuoler değişiklik olarak da adlandırılan bu görünüm, her türlü zedeleyici etkenle oluşabilir ve diğer tip nekroz alanlarına komşu hepatositlerde sıktır. Safranın zedeleyici etkisine maruz kalan hepatositlerde, daha küçük sitoplazmik vakuoller ile karakterli tüylü dejenerasyon izlenir.

Councilman cisimcikleri

Asidofil cisimcikler olarak da adlandırılan ve rutin boyalı kesitlerde normal bir hepatositten daha küçük, koyu eozinofilik bir topakçık olarak izlenen bu görünüm, aslında apoptozis ile eş anlamlıdır. Dolayısıyla, bir nekroz türü olmaktan çok, karaciğerde programlı hücre ölümünün bir yansıması olarak da kabul edilebilir. Topakçığın içinde piknotik bir çekirdek seçilebilir. Asidofil cisimcik, fagosite edilmiş olarak da saptanabilir. Karaciğerde hücre yıkımını arttıran hemen her sürece Councilman cisimciklerinin sayıca artışı eşlik edebilir.

Fokal nekroz

Birkaç hepatositten oluşan bir kümenin nekrozu fokal nekroz olarak adlandırılır. Bu alanlarda lenfositler ve makrofajlar da bulunur. Nekrotik hepatositler hızla ortadan kaldırıldıkları için, nekroz alanında genellikle seçilemezler. Fokal nekroz çok sık görülür, hiç bir hastalığa özgü değildir. Zonal nekrozları da fokal nekrozların biraz daha belirgin biçimleri olarak görmek mümkündür. Başta tanımlanan mikroasiner alanları seçici biçimde etkileyen nekrozlar, perivenüler, periportal zonal nekrozlar olarak adlandırılabilirler.

Güve yeniği nekrozu

Yalnızca karaciğere özgü olan bu nekroz (piecemeal necrosis) türünde, portal alanda ağırlıklı olarak lenfositlerden oluşan bir infiltrat bulunur. Bu infiltrat, portal alan sınırını (*limiting plate*) aşarak, yer yer parankim içine yayılır ve bu alanlardaki hepatositleri nekroza uğratar. Yalnızca kronik ve ilerleyici nitelikteki karaciğer hastalıklarında görülen bu nekroz türünde portal alanlar genişler, bağ dokusu artar. Güve yeniği nekrozu, kronik hepatitlerin tanısında ve aktivite derecelerinin değerlendirilmesinde çok önemli yer tutar.

Köprüleşme nekrozu

Çok sayıda hepatositten oluşan grupları etkileyen bir nekrozdur. (confluent necrosis ve bridging necrosis) Ağır hepatitlerin bulgusudur. Nekroz, portal alanlar ve terminal venleri birleştirecek derecede olduğunda (bu yapılar arasındaki hepatosit kordonu tümüyle nekroza uğradığında) köprüleşme terimi kullanılır. Kronik hepatitlerde, köprüleşme nekrozunun bulunuşu, hastalığın ağır seyrettiğini ve iyileşme olasılığının azaldığını düşündürür.

Masif nekroz

Köprüleşme nekrozunun daha da ağır biçimidir; birkaç asinüsü birden hemen tümüyle tuttuğunda *submasif*, sağlam parankim hemen hiç kalmadığında *masif*

terimi kullanılır. Klinikte *fulminan hepatit* olarak adlandırılan tablonun histolojik görünümünden biridir.

Sentrilobüler nekroz

Sentrilobüler nekroz, asıl olarak asinüsün 3 numaralı alanını tutan bir zonal nekrozdur. Ancak akut veya kronik konjesyonun morfolojik bulgularından biri olarak da sayılmaktadır. Buradaki sentrilobüler terimi, karaciğerin mikroanatomisini lobül temeline dayalı olarak aktaran görüşe göredir.

Fibrozis

Yara iyileşmesinin doğal bir sonucu olan fibrozis, karaciğerde de değişik zedelenmeleri izleyerek oluşabilir. Fibrozis, mikroasiner yapıyı bozacak ve karaciğerin özel kan akımını etkileyecek biçimde olduğunda, ağır bir durumdur. Köprüleşme nekrozunu izleyerek oluşan fibrozis, rejenerasyonla birlikte olduğunda hastalık süreci siroza doğru ilerler. Alkolik karaciğer hastalığında ise, yangı hafif ve fibrozis miktar olarak az sayılabilecek olmasına rağmen, kollagen üretimi (fibroz) disse aralığında olduğu için, hepatositlerin kanla ilişkisi belirgin olarak azalabilir.

Rejenerasyon

Hepatositler, rejenerasyon yeteneği yüksek hücrelerdir. Kısmi hepatektomi sonrasında, karaciğer yaklaşık olarak önceki büyüklüğüne eriştiğinde rejenerasyon durur. Karaciğeri çok ağır biçimde etkileyen "fulminan hepatit" gibi bazı hastalıklarda bile, eğer retikülin çatısı (Tip III kollagen) korunmuşsa, rejenerasyon ile her şey eski haline dönebilir. Etkenin cinsine, etki derecesine ve karaciğerin durumuna bağlı olarak retikülin çatısı da zedelenebilir. Bu durumda skatris oluşacaktır. Skatris, karaciğerin özel mikroasiner yapısını yaygın olarak sakatlayacak biçimde gerçekleşirse; zedelenmeyi izleyen rejenerasyon yetersiz, hatta zararlı olabilir. Her tür nedene bağlı hepatosit kaybına eşlik edebilen rejenerasyon; histopatolojik olarak, çok çekirdekli

hücrelerin sayıca artması ve hepatosit kordonlarının kalınlaşması biçiminde izlenir (22).

2.3. KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Tanım

Hepatit, nihai etkisi hepatik yangı ve hepatik hücre nekrozu sonucu karaciğer hasarı olan, çok sayıda etyolojik faktörlerin yol oynadığı bir sendromdur (23). Kronik hepatit; karaciğer yangısının 6 aydan daha uzun süre devam ettiği, etyolojik, klinik ve patolojik açılardan tanımlanan klinik ve patolojik bir sendromdur.

Hepatit sebepleri çok farklı olup başlıca nedenler arasında viral enfeksiyonlar, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar, immun bozukluklar, metabolik hastalıklar, hepatik perfüzyon veya oksijenasyon bozuklukları, ilaçlar, çevresel ya da endüstriyel toksinler veya kimyasal maddelerin ve alternatif tıp amacıyla kullanılan maddelerin yaptığı hasara bağlı nedenler sayılabilir. (Tablo-2.1.)

Klinik Özellikleri

Kronik hepatitler genellikle asemptomatiktir. Seyri sırasında ayırıcı tanıya izin vermeyen özgül olmayan semptomlar görülür. Bunlar arasında halsizlik, yorgunluk, aktivite azalması, iştahsızlık, kilo kaybı, üst abdominal rahatsızlık hissi, uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, meteorizm, flatulans, ateş, eklem ağrıları ve kaşıntı sayılabilir. İlerlemiş hastalık ya da akut alevlenme dönemlerinde bulantı, kusma, şiddetli düşünlük hali, sarılık, kaşıntı ve idrar renginde koyulaşma görülebilir.

Kronik hepatitli bir hastada karaciğer hastalığının klinik bulguları da genellikle çok azdır. Sadece hafif bir sağ üst kadranda hassasiyeti görülebilir.

Tablo 2.1. Hepatitin primer sebepleri (24-25)

<p>A- Hepatotropik virüsler</p> <ol style="list-style-type: none">1- Hepatit A Virüsü (HAV)2- Hepatit B Virüsü (HBV)3- Hepatit C Virüsü (HCV)4- Hepatit D Virüsü (HDV)5- Hepatit E Virüsü (HEV)6- Hepatit G Virüsü (HGV) <p>B- Hepatotropik olmayan virüsler</p> <ol style="list-style-type: none">1- Herpes Virüsleri<ul style="list-style-type: none">- Sitomegalovirüs (CMV)- Herpes Simplex Virüsü (HSV)- Epstein-Barr Virüsü (EBV)- Varicella Zoster (VZV)- Human Herpes Virüs-6 (HHV-6)2- Enterovirüsler<ul style="list-style-type: none">- Ekovirüs3- Adenovirüs4- Parvovirüs B-195- Paramixovirüsler<ul style="list-style-type: none">- Rubeola6- Human Papilloma Virüsü7- Rubella Virüsü8- HIV Virüsü <p>C- Bakteriler</p> <ol style="list-style-type: none">1- Mycobacterium Tuberculosis2- Bakteremia

D- İlaçlar

Psikotropik ilaçlar, Antibiyotikler (Ampicilin, Tetrasiklin), Analjezik (Acetaminofen), Antiviraller (Zidovudine), Vitaminler (Niacin), Antitüberküloz ilaçlar (İNAH, Rifam), Antihipertansifler (Metildopa), Bitkisel droglar, bağımlılık yapan maddeler (kokain, eroin)

E- Otoimmün Hepatit

F- Alkolik hepatit

G- Safra yolu obstrüksiyonu (Kolanjit, Kolesistit)

H- İlaça bağılı kronik hepatit

I- Genetik temelli kronik hepatit

İ- Kriptojenik hepatit (A-E dışı hepatit)

Laboratuvar

En tipik olanları AST ve ALT testlerindeki yükselmelerdir. Akut hepatitlerde normalin genellikle 10 mislini geçen bu testler kronik hepatitlerde genellikle normalin üst sınırını 1-5 misli geçmektedir. Akut alevlenme durumlarında çok yüksek değerler görülebilir. Alkolik hepatit ve Wilson hastalığı dışında genellikle ALT, AST den daha yüksektir. Ancak siroz geliştiğinde AST düzeyleri ALT düzeylerini aşabilir.

Karaciğer testleri arasında yer alan diğer enzimlerden ALP ve Gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri kronik hepatitte çok az yükselme gösterir. Eğer kronik hepatit kolestatik formda seyrederse veya bazen sirozlularda bu enzimlerde belirgin yükselme gözlenir. Siroz gelişmedikçe albumin, protrombin zamanı ve hatta bilirubin değerleri normal sınırlarda bulunur. Kan sayımı kronik hepatitlilerde normaldir. Siroz ve portal hipertansiyon geliştikçe hipersplenizme bağılı olarak lökopeni, anemi ve trombositopeni meydana gelebilir (26). Görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografinin kullanılması karaciğerin yapı ve büyüklüğü hakkında bilgi verebilir, hepatik kitle varlığını belirleyebilir, safra kesesi ve intrahepatik safra yollarını değerlendirebilir, dalağın boyutu hakkında bilgi verip kollateral damarlanmanın varlığını ve portal venöz akımı gösterebilir.

Kronik hepatitlerin en önemli tanı koydurucu laboratuvar yöntemi karaciğerin histopatolojik değerlendirmesidir. Hepatitin sık karşılaşılan patolojik bulguları, yerel veya yaygın hepatosellüler nekroz ve karaciğerde özellikle portal alanlarda veya parankim içine doğru uzanan iltihap hücreleri ile infiltrasyondur. Kronik hepatitlerde inflamatuvar hücreler CD4+ ve CD8+ lenfositler ve plazma hücrelerinden meydana gelir (27). Kronik hepatitin histolojik görünümü, portal bölgelerde lenfositik infiltrasyon ve değişik derecelerde daha önce "piecemeal nekroz" olarak bilinen ancak son zamanlarda "interface hepatiti" olarak değiştirilen, lenfositlerin sınırlayıcı membranı parçalayarak lobül içerisine ilerleyişi, periportal inflamasyon ve hepatosit hasarı ile karakterlidir. Hepatosellüler nekroz genellikle eozinofilik dejenerasyon veya balon dejenerasyonu tarzındadır. Fibrozis başlangıçta periportal ve interface nekroinflamasyonlu bölgelerde olabilir, ancak bunu lobül yapısının bozulması ile birlikte köprüleşme, nodüler rejenerasyon ve siroz takip eder (28).

Kronik hepatitlerin tanısında mümkünse etyoloji belirtilmeli, hepatik aktivite indeksi, derecesi (veya grade) ve fibrozis evresi (stage) belirtilmelidir. Klinik ve laboratuvar araştırmalara rağmen etyolojiye dair ipucu elde edilemeyen olgularda "kriptojenik hepatit" tanımı kullanılabilir.

Hepatik Fibroz Evresi (Staging)

Hepatik fibrozis evresi, gerçek hastalık evresinin en iyi göstergesi olarak fibrozisin değerlendirilmesine odaklanır. Fibrozis evresi farklı kategorilere ayrılır ve fibrozis evresini değerlendiren tüm sistemlerde karaciğer sirozu hastalığının son evresi olarak kabul edilir (29).

Hepatik Aktivite İndeksi (Grading)

İlk kez Knodell tarafından 1981 yılında tamamlandı. Burada terminolojik olarak biyopsi örnekleri 4 kategoride incelendi.

- a- Portal inflamasyon
- b- Periportal inflamasyon+köprüleşme hepatosellüler nekrozu
- c- İntralobuler dejenerasyon
- d- Fokal nekroz ve fibrozis

Her bir kategoriye sayısal değer verilir. Daha sonra bu dört değer için total skor toplanarak o biyopsi örneğinin hepatik aktivite indeksi olarak bildirilir.

Kronik viral hepatitlerde fibrotik ilerleme 3 majör bölüme ayrılır. 1. bölümde, nonfibrotik evre ile fibrozise bağlı olarak portal alanın genişlemesi arasındaki evredir. 2. bölümde; vasküler yapılar arasında fibrotik bantlar gelişir. 3. bölümde bu değişiklikler yaygınlaşır ve siroz evresi olarak sınıflandırılır (30).

Kronik hepatitlerin bu histolojik benzerlikleri yanında her birinin kendine ait önemli özellikleri vardır. Kronik hepatite yol açan etyolojik nedenler tablo 2.2'de görülmektedir.

Tablo 2.2. Kronik hepatit etyolojisinde rol oynayan faktörler

- **Virüsler**

Hepatit B Virüsü (HBV)

Hepatit Delta Virüsü (HDV)

Hepatit C Virüsü (HCV)

- **Kalıtsal Metabolik Hastalıklar**

Alfa 1 Antitripsin Eksikliği

Hemakromatozis

Wilson Hastalığı

- **Otoimmün Karaciğer Hastalığı**

Otoimmün Hepatitis

Primer Biliyer Siroz

Primer Sklerozan Kolanjit

- **İlaçlar**

Mevcut etyolojiler içerisinde kronik hepatite en sık yol açan hastalıklar hepatit C ve hepatit B virüs enfeksiyonlarıdır.

Kronik Viral Hepatit

Virüslere bağlı kronik hepatitlere kronik viral hepatitler denir. Patogenezleri tam olarak bilinmemektedir. Patogenez her etken için farklı olabilir.

Kronik Hepatit B

Orta büyüklükte bir DNA virusu olan, Hepadnaviridae ailesine ait hepatit B virusu ile infeksiyon nedeni ile oluşur. Genellikle kronik hepatitli bir hastanın serumunda hepatit B surface antijeni (HBsAg) saptanması ile şüphe edilir ve serumda HBVDNA veya karaciğerde hepatit B core antijeni (HBcAg) saptanarak tanı doğrulanır. Aynı zamanda yüksek oranda viral replikasyonu gösteren hepatit B e antijeni (HBeAg) de bulunur.

HBV sitopatik bir virus değildir. Karaciğerde yaptığı hasar konakçının immün sisteminin infekte hepatositlere karşı geliştirdiği yanıt sonucu meydana gelir. Özellikle sitotoksik T lenfositleri hepatositlerin yüzeyinde MHC Class 1 antijenleri ile birlikte sunulan viral antijenleri tanıyıp aktive olur ve hücre hasarını başlatan mekanizmaları faaliyete geçirir.

Genellikle vakalar asemptomatiktir ve belirgin fizik bulguları yoktur. Kronik B infeksiyonunda glomerulonefrit, poliartiritis nodosa, diğer vaskülitler gibi ekstra hepatic bulgular ortaya çıkabilir (31).

Kronik Hepatit C

Flaviviridae ailesinden küçük bir RNA virusu olan hepatit C infeksiyonu ile meydana gelir. Tanısı serum aminotransferazları yüksek olan ya da hepatit C için risk faktörü bulunan bir hastada antiHCV antikorunun tespit edilmesi ile konulur. Kronik hepatit C'nin tipik seyrinde HCV RNA maruziyetin sonrasında pozitif olur ve akut hastalık sırasında ve sonrasında varlığı korunur.

Doğal seyri büyük oranda değişkendir. Kronik zedelenme oluşturabilme açısından, HCV, HBV'den çok daha önde gelmektedir. HCV infeksiyonunda da taşıyıcılık görülür. HCV'nin sitopatik olup olmadığı konusu henüz açık değildir. Bu olgularda, hepatositlerin sunduğu "Fas" antijenine karşı gelişen bir lenfosit yanıtının önemli olduğu düşünülmektedir. HCV'ye karşı oluşan ve tanı açısından

önemli olan IgG anti-HCV, koruyucu nitelikte değildir; kişinin bağışık olduğunu göstermez.

Kronik HCV infeksiyonunun karakteristik özelliği, klinik ve biyokimyasal bulguların zaman içinde dalgalanma göstermesidir (fluktuan seyir). Bu durum histopatolojik bulgulara da yansiyabilir. Biyopsilerde; hafif derecede makroveziküler yağlı değişiklik, portal alanlarda lenfoid folliküllerin bulunması, sinüzoidlerde çok sayıda lenfosit görülmesi ve safra yolu epitelinde hafif inflamasyon gibi bulgularla diğer viral hepatitlerde olduğundan daha sık karşılaşılr.

Kronik C hepatitinin en önemli semptomu halsizlik ve yorgunluktur. Ancak olguların çok büyük kısmı asemptomatiktir. Kronik hepatit C'nin karaciğer dışı bulguları arasında kriyoglobulinemi, glomerulonefrit, mukokutanöz vaskülit, Sicca sendromu, Non-Hodgkin lenfoma, porfira kutanea tarda ve otoimmün tiroid hastalıkları bulunur (32).

HBV ve HCV'nin hedefleri aynı organ olsa da, yapıları çok farklıdır. HBV, HCV'den daha kompleks bir yapıya sahiptir ve yüksek viremi özelliği nedeni ile HCV'den daha infeksiyözdür. Ayrıca, konakçı genomuna integrasyon yeteneği olması HBV'nin tedavisini daha da güçleştirmektedir.

Kronik Hepatit D

HDV defektif yani satelit bir RNA virüsüdür. Bunlar bir diğer virüsle infekte olan konaklarda hastalık oluştururlar. HDV için bu virüs HBV'dir. İki şekilde karşımıza çıkabilir.

1- HDV akut koinfeksiyonu (HBV ile birlikte alınması)

2- HDV süperinfeksiyonu (Kronik HBV'ye HDV eklenmesi)

HDV koinfeksiyonu, fulminant hepatit riski dışında genellikle iyileşme ile sonlanır. HDV'nin karaciğerde hasar yapma mekanizması tam olarak

bilinmemektedir. Direkt sitopatik ajan olarak görülmemektedir. Kronik HDV enfeksiyonunun klinik bulguları diğer kronik viral hepatitlerden (KVH) farklı değildir. Ancak kronik HDV enfeksiyonunun tek başına olduğu durumlara göre daha ciddi seyirli ve daha hızlı siroza gidiş gösterdiği kabul edilmektedir. Karaciğer histopatolojisi spesifik bir özellik göstermez. Ancak immünohistokimyasal boyalarla hepatositlerde HDV antijeninin gösterilmesi diagnostiktir. HDV süperenfeksiyonun doğal seyrinde 3 evre tanımlanır. Akut fazda yüksek replikasyon hızı ve HBV replikasyonunun supresyonu ile birlikte yüksek ALT düzeyleri dikkat çeker. İkinci evre kronik dönem olup HDV replikasyonunda azalma ile HBV replikasyonunda reaktivasyon ve orta derecede yüksek ALT düzeyleri ile karakterizedir. Üçüncü evrede genelde HDV replikasyonu sonlanmış veya ileri derecede azalmış olup HDV replikasyon hızı da önceki dönemlere göre düşüktür. Bu evrede çoğu vakada siroz gelişmiştir (33,34).

Otoimmün Hepatit

Karaciğerin sebebi bilinmeyen, kronik yangısal bir hastalıdır. Otoantikörlerin bulunması, yüksek serum immunglobulin düzeyi ve diğer otoimmün hastalıklarla sık birliktelik göstermesiyle karakterizedir. Otoimmün hepatitin üç tipi belirlenmiştir.

Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, genetik duyarlılığı olan kişilerde karaciğerin bir viral enfeksiyon veya başka bir tetikleyici ajanla karşılaşması, karaciğer yüzey antijenlerine karşı B hücre cevabına da neden olan T lenfosit aktivitesi meydana getirir. Karaciğerdeki antijenin T ve B lenfositleri tarafından bir otoantijen olarak tanınması virus/tetikleyici ajan ve karaciğerdeki antijenik epitoplara arasındaki benzerlik nedeniyle gelişen çapraz reaksiyondan dolayıdır. ABERAN HLA "class" 2 ekspresyonu, bu durumu büsbütün kolaylaştırır. Daha sonra otoantikör kaplı karaciğer hücreleri, antikora bağımlı hücrel sitotoksikite yoluyla tanınıp lizise uğrattılır. Supresör T

lenfositlerde önceden mevcut eksiklik nedeniyle, bu olaylar dizisi baskılanamaz, karaciğer hasarı artarak devam eder (35).

Otoimmün hepatit birbirinden farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir: asemptomatik (%15-20), akut hepatik atak (%20-30), fulminan karaciğer yetersizliği (< %1), subfulminan karaciğer yetersizliği (< %1), kronik hepatit, karaciğer sirozu. Hastalarda halsizlik, hepatosplenomegali ve bazen sarılık görülebilir. Kadınlarda belirgin olarak daha sık görülür ve bu hastalarda amenore önemli bir semptomdur. Klasik sendromda sıklıkla 35 yaş civarında başlar. Karaciğer dışı otoimmün hastalıklar da bazen klinik tabloya hakim olabilirler: otoimmün tiroidit, otoimmün hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura, gluten enteropatisi, diabetes mellitus, polimiyozit, ülseratif kolit (35).

Hastalığın aktivitesine bağlı olarak serum aminotransferazlarında değişik derecede yükselme, buna karşılık ALP ve GGT seviyelerinde normal veya çok hafif yükselme bulunur. Bilirubin seviyelerinde de hafif ve orta derecede artış görülebilir. Hipergamaglobulinemi sıklıkla poliklonaldır, nadiren monoklonal olabilir. İmmünglobulin fraksiyonlarından IgG'nin belirgin arttığı görülür. Otoimmün hepatit tanısı için aranan otoantikorlar antinükleer antikor (ANA), düz adele antikor (SMA), karaciğer böbrek mikrozomal antikor tip 1 (anti-LKM1), perinükleer boyalı antinötrofilik antikor (p ANCA) ve solubl karaciğer antijenine karşı antkor (anti SLA)'dur (36).

Histolojik olarak portal alanlarda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte piecemeal ve bazen köprüleşme nekrozları saptanır. Ciddi periportal hepatitin bulunması önemli bir özelliktir.

Otoimmün hepatit tedavisiz bırakılırsa karaciğer sirozuna ilerler ve prognozu kötüdür. İmmünespresif tedavi ile remisyonun sağlandığı vakaların sağkalımı normal popülasyonla aynıdır (37).

2.4. KARACİĞER SİROZU

TANIM

Karaciğer sirozu, karaciğer (KC) yapısında; diffüz olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozis ile karakterize, kronik, çeşitli sosyoekonomik problemler oluşturan, ciddi bir hastalıktır (38). Karaciğer fibrozisi, KC'de ekstrasellüler matriks komponentlerinde (kollejen, glikoprotein, proteoglikan) aşırı birikme olarak tanımlanır. Karaciğerde hasar oluşturan infeksiyöz, otoimmün, metabolik ve toksik olaylar fibroze neden olur.

EPİDEMİYOLOJİ

Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, KC sirozu halen dünyada ve ülkemizde sık görülen, birçok komplikasyona neden olan bir hastalıktır. Dünyada batılı ülkelerde KC sirozunun etiyolojisinde alkol, virüsler (özellikle HCV) ve alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı rol oynarken (39), Türkiye'de viral nedenler (özellikle HBV) hala en sık sebeptir (40).

KC sirozu, morfolojik özelliklerine (makronodüler, mikronodüler, miks) fonksiyonlarına (aktif, inaktif), klinik evresine (kompanse, dekompanse, Child-Pugh Turquot, MELD) ve etyolojisine göre sınıflandırılır.

ETİYOPATOGENEZ

KC sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterli kronik bir süreçtir.

Sirozun etiyolojisinde rol oynayan faktörler ülkeden ülkeye değişir. Türkiye'de sirozun en sık görülen sebebi kronik B hepatitidir.

Tablo 2.3. Siroz nedenleri

Viral Hepatit

- *Kronik Hepatit B Virüs İnfeksiyonu
- *Kronik Hepatit C Virüs İnfeksiyonu
- *Kronik Hepatit D Virüs İnfeksiyonu

Steatohepatit

- *Alkolik Steatohepatit
- *Alkole bağı olmayan Steatohepatit

Metabolik

- *Alfa 1 Antitripsin Eksikliği
- *Hemokromatozis
- *Wilson Hastalığı
- *Galaktozemi
- *Tirozinemi
- *Glikojen Depo Hastalıkları

Biliyer Siroz

- *Primer Biliyer Siroz
- *Sekonder Biliyer Siroz
- *Biliyer Atrezi
- *Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz

*Primer Sklerozan Kolanjit

İlaçlar ve toksinlere bağlı gelişen Sirozlar

Paraziter hastalıklara bağlı gelişen Sirozlar

Kardiyovasküler

*Karaciğer Konjesyonu İle Birlikte Giden Kalp Yetmezliği

*Budd-Chiari Sendromu

*Uzun Süren Portal Ven Trombozu

Diğer

*Otoimmün Hepatit

*Kistik Fibrozis

*Sarkoidozis

Kriptojenik (sebebi bilinmeyen)

Hepatitis B virüsü özellikle kan yoluyla bulaşan DNA virüsüdür. Hepatosit üzerindeki reseptörler aracılığıyla hepatosite girer ve kılıfından sıyrılarak ccc DNA halinde çekirdeğe taşınır. Burada çoğalması için gereken mesenger RNA lar üreterek virüsün DNA dizilimleri sağlanır. HBV infeksiyonunda oluşan en önemli hasar konağın immun cevabı nedeniyle ortaya çıkar. Hücrenin HbcAg'ne karşı hücre-aracılı cevap sonucu, HBV ye spesifik ve aktive olmuş sitotoksik T lenfositleri ile infekte hepatositlerin immun lizisi hücre hasarının başlıca sebebidir. Bu ise hepatitle sonuçlanır (41).

Hepatitis C virüsü tek sarmallı RNA virüsüdür. Hepatitis C virüs infeksiyonunda da immun aracılı hasar meydana gelir bu da hepatitle sonuçlanır (41).

Hepatit D virüsü bilinen en küçük RNA virüsüdür. D virüsünün patogenezi bugün için tam bilinmemekle birlikte sitopatik bir virüs olduğu düşünülmektedir (41).

Etanol insanda idyosenkrazik bir hepatotoksindir. Alkolik karaciğer hasarının gelişmesi için etanolün metabolize edilmesi gerekir. Alkol, karaciğerde etanol alkol dehidrogenaz enzimi aracılığıyla asetaldehide, asetaldehid ise aldehyd dehidrogenaz aracılığıyla mitokondride asetata dönüşür. Etanol alkoliklerde alternatif olarak sitokrom P-4502E1 aracılığıyla mikrozoamlarda okside olur. Hem ADH hem de CYP2E1 terminal hepatik venüllere yakın bölgede en yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu durum alkolik karaciğer hasarının centrizonal dağılımını izah eder (42).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) basit, komplike olmamış steatoz/steatohepatitten (NASH) ileri fibrozis ve siroza kadar değişen geniş spektrumlu karaciğer hasarını ifade eder. Hepatosit içerisinde başlıca trigliserit şeklinde lipid birikimi, NAFLD gelişimi için önceden var olması gereken bir durumdur. Lipid birikimine yol açan primer metabolik bozukluğun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte insülin direncinde artış ve hepatik lipid metabolizmasının uptake, sentez, parçalanma veya salgı yollarındaki bozukluktan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Burada insülin direncinin artışı en önemli faktördür. NASH patogenezinde çift darbe hipotezinin rol oynadığı düşünülmektedir. Birinci darbeye yağlı karaciğer meydana gelir ve ikinci darbeye karaciğerin hassasiyetini artırır. İkinci darbe ile reaktif oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu, sitokinlerin üretimi ve fas ligand uyarılmasına yol açar. Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu basit steatozdan çok ileri karaciğer parankim hastalığına ilerlemede anahtar rolü oynar (43).

Toksik ve kimyasal maddelerin biyotransformasyonu ve temizlenmesinde karaciğerin oynadığı merkezi rol ilaç ya da toksik maddelere bağlı hasarın oluşmasında kaçınılmazdır. Temel konseptte göre karaciğer hasarı ana ilaçların

kendilerinden ziyade, karaciğerde ilaçları metabolize eden enzimlerle biyotransformasyon sonucu ana ilaçtan köken alan metabolitlerin karaciğer doku ve fonksiyonlarına zarar verdiği kabul edilir (44).

Wilson Hastalığı otozomal resesif geçişli bir hastalık olup başlıca hepatositlerce üretilen bakır taşıyıcı ATP az olan ATP7B proteinini kodlayan 13.kromozomdaki her iki allelin mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Bir veya iki gen mutasyonu sonucu bakır taşınması azalır veya yetersiz hale gelir. Bu durumda bakır atılımı azalır ve sonuç olarak başta karaciğer olmak üzere santral sinir sisteminde, nukleus putamen ve pallidumda depolanır. Biriken bakır membranlar, mitokondri gibi organeller, nükleik asitlerin oksidatif hasarı ve bozulmuş protein sentezi sonucu karaciğer hasarına yol açar. Karaciğer hasarı başlangıçta hafif steatoz ve yangıdan siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişir (45).

PATOGENEZ

Etiyoloji ne olursa olsun, sirozdaki skar dokusunun kimyasal yapısı aynıdır ve ekstrasellüler matriks proteinleri, tip 1 ve 3 kollajen, sülfatlanmış proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşur. Bu skar bileşenleri, basitçe stroma yıkımına değil, karaciğerde depolanmalarındaki net artışa bağlı olarak birikirler. Nodülleri çevreleyen sirotik bantlar en çok görülen skarlanma şekli olsa da karaciğer fonksiyonundaki azalma ile daha doğrudan ilişkili olan, sinüzoidin kapillerleşmesi adı verilen, subendotelyal Disse boşluğunda matriks proteinlerinin erken depolanmasıdır.

Sirozda skar dokusunun hücresel kaynağını belirleme çabaları, hepatik yıldız hücrenin başlıca matriks üreticisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu mezankimal hücreler karakteristik bir aktivasyona uğrayarak, A vitamininden zengin dinlenme halindeki perisinüzoidal hücreden, A vitamini içeriği daha düşük, prolifere olan ve fibrojenik myofibroblastla dönüşürler. Fibrojenizasyon esas olarak "transforme edici büyüme faktörü-beta" tarafından uyarılır. Aktive olan

yıldızsı hücreler ayrıca kontrakte olarak protezları salgılayabilirler, bu da hepatik ekstrasellüler matriksin şeklini değiştirebilir.

Siroz tanısı için, *üç sürecin tüm karaciğeri etkilemesi* gereklidir.

1. Hepatositlerin kaybedilmesi (nekroz)
2. Fibrozis ve mikroanatomide yapısal bozukluk
3. Rejenerasyon

Fibrozis, extrasellüler matrix veya skar dokusu ile çevrelenmiş hasarlı bölgelerde yara iyileşmesine cevaptır. Altta yatan karaciğer hastalığının sebebine ve konakçı faktörlere bağlı olarak değişen derecelerde gelişir. Hepatik skarın bileşimi hasarın sebebine bakılmaksızın birbirine benzer. Fibrozis gelişmesi, devam eden kronik hasarlarda aylar, yıllar alır. Başlangıç evrelerinde geri dönüşümlü iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açar.

Normal karaciğerde ekstrasellüler matriks (ESM) karaciğer ağırlığının % 0.6'sından azdır. Başlıca kollajenden ve ayrıca elastin, fibronektin, laminin, entaktin, tenaskin, undulin, proteoglikanlar ve hyaluronik asiden oluşur. Hepatik fibroz, interstisyel ya da "skar" halindeki ESM'in akut veya kronik karaciğer hasarı sonrasında birikimini temsil eder. Progresif fibrozisin son aşaması olan siroz, septum formasyonu ve hepatositlerin çevresel nodüllerinin halkaları ile karakterize bir lezyondur. Bu hastalarda HCC riski de artmıştır.

Kronik karaciğer hastalığı seyrinde, karaciğer başlangıçta büyümüş olsa bile, zamanla küçülür ve ağırlığı 1 kg'ın altına iner. Organın yüzeyi parlak ve düzgün değil, nodüler-granüler görünümlüdür. Kesit yüzeyinde de nodülerite görülür.

Histolojik olarak, asiner yapı bozulmuştur. Parankim, fibröz bantlarla çevrili nodüllere ayrılmıştır. Portal alanlar ile terminal venüllerin birbirleriyle ilişkileri bozulmuştur; bu yapılar fibröz bantlarla birleşmiş olabilir. Sirotik nodüllerde değişik derecelerde rejenerasyon izlenir. Fibröz septumlar üzerinde lenfositler

ve diğer yangısal hücreler bulunabilir. Fibröz bantlarla parankimin birbirine yaslandığı alanlarda nekrozun ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunuşu sirozun "aktif" olduğunu, hepatosit nekrozunun sürdüğünü gösterir. Ancak, yerleşmiş bir siroz tablosunda inflamasyon ve nekroza hemen hiç rastlanmaması da mümkündür (inaktif siroz).

Nodüllerin çoğunun 3 mm kadar çapta olduğu sirozlara **mikronodüler**, diğerlerine **makronodüler** denilebilir. Başlangıç dönemlerinde alkolik ve biliyer sirozlar ile Wilson hastalığında oluşan siroz mikronodüler olabilirlerse de, ilerlemiş sirozlar (rejenerasyon nedeniyle) genellikle makronodülerdir (46).

KLİNİK

Siroz subklinik bir hastalıktır ve genellikle ileri evrelere ulaşmadan belirti ve bulgular çok fazla değildir. Bu belirti ve bulgular doğrudan siroz hastalığının kendisinden kaynaklanabileceği gibi hastalığın bir sonucu olan hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyondan da kaynaklanabilir. (Tablo 2.4.) Asit, varis kanaması veya hepatik ensefalopatinin ortaya çıktığı olgulara "dekompanse", olmadığı olgulara "kompanse" siroz adı verilir.

Siroz belirti ve bulgularından bir kısmı hastalığın seyri sırasında gelişen endokrin komplikasyonlara aittir. Bu komplikasyonlar, varolan karaciğer yetmezliği nedeniyle hormonların konjugasyon ve metabolize olmasındaki yavaşlamadan kaynaklanır. Bu bulguların başında feminizasyon bulguları gelir, bunlar başlıca jinekomasti, spider anjioma, palmar eritem ve vücut kıllanmasında değişikliktir. Hipogonadizm, diyabet ve hipoglisemi sirozun diğer endokrin komplikasyonlarıdır.

Laboratuvar bulguları da siroz tanısında önemli yer tutar. (Tablo 2.5.) Ancak bir hastada laboratuvar bulgularının normal olması sirozu ekarte ettirmez (47).

Tablo 2.4. Karaciğer sirozunun belirti ve bulguları

Öyküde

Kilo kaybı, iştahsızlık

Hazımsızlık

İdrar renginde koyulaşma

Libidoda azalma

Tekrarlayan mukozal ve gastrointestinal kanamalar

Fizik muayenede

Ateş, sarılık, pigmentasyonda artma, arteriyel örümcek, purpura, jinekomasti, beyaz tırnak, parmaklarda çomaklaşma, palmar eritem, Dupuytren kontraktürü, parotis bezinde büyüme, testiküler atrofi ve ödem, splenomegali

Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak mental fonksiyonlarda bozukluk, uykuya meyil, flapping tremor

Tablo 2.5. Sirozda Laboratuvar Bulguları

Hematoloji
Anemi (normokrom, normositer, makrositer)
Lökopeni, trombositopeni (hipersplenizm varsa)
Koagülasyon bozuklukları (PT ve APTT de uzama)
İdrar
Ürobilinojen ve bilirubinde artma
Serum biyokimya
Bilirubin, gamaglobulinde artma
Albuminde azalma
ALP, ALT, AST ve GGT'de hafif artma

TANI VE PROGNOZ

Siroz hastalığından kuşku edilen hastalarda ilk uygulanacak tetkik ultrasonografidir (USG). Bu tetkikle karaciğerin büyüklüğü ve şekli gözlenir, sınırları düzensizleşmiş, eko paterni irregüler olarak artmıştır. Ayrıca portal ven çapında artış ve splenomegali portal hipertansiyon varlığını düşündürülebilir. Sirozun önemli bir komplikasyonu olan hepatosellüler karsinom ve sirozlu hastalarda sık görülen safra taşlarının da saptanması önemlidir.

Üst gastrointestinal endoskopide sirozlu bir hastanın değerlendirilmesinde önem taşır, özefagus varislerinin varlığı ve derecesinin saptanması, konjestif gastropatinin gösterilmesi mümkün olur.

Sirozun kanıtlanması, sebebin belirlenmesi ve skar oluşumunun boyutunun değerlendirilmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Biyopside fibrozisin yanı sıra rejenerasyon nodüllerinin görülmesiyle tanı konur. Ayrıca siroz

sürecinden sorumlu olan hepatosellüler nekroz da gözlenir. Karaciğerin temel yapısı bozulmuştur ve diffüz bir kollajen artışı mevcuttur.

Prognoz hastalığın nedenine, evresine ve tedavi olanaklarına bağlı olarak farklılık gösterir. Bu amaçla yaygın olarak Child-Pugh evrelendirilmesi kullanılır (46).

KARACİĞER SİROZUNUN KOMPLİKASYONLARI

Siroz hastalığı seyri sırasında önemli komplikasyonlar ortaya çıkar. Bunlar genellikle Child C evresine ulaşan sirozlularda görülür ve çoğu yüksek mortalite ile seyreder.

Portal Hipertansiyon

Portal vendeki basıncın artması sonucunda portal ven ile sağ atrium arasındaki basınç gradyentinin artmasıdır. Bunun en önemli sonucu portal ven kanının kollateral dolaşım aracılığı ile vena kavaya yönelmesidir. Bu kollateraller içinde en önemlisi özefagus varisleri oluşmasına yol açan sol gastrik, posterior gastrik ve kısa gastrik venden azigos ve hemiazigos sistemine drene olan kanallardır. Bu kanallar mide fundus, kardiya ve alt özefagusta submukozal venlerde variköz genişlemelere yol açarak sirozlu hastada en başta gelen ölüm nedenlerinden varis kanamasına yol açarlar.

Hipersplenizm

Sirozun splenomegali ile birlikte gelişen bir komplikasyondur. Bu hematolojik komplikasyonda hastada hafif bir aneminin yanı sıra lökopeni ve trombositopeni gelişir.

Asit

Peritoneal boşlukta sıvı toplanması halidir. Albumin sentezinin azalmasıyla periton boşluğunda kapiller plazma onkotik basıncının düşmesi, karaciğer içinde kan akımının engellenmesi sonucunda portal basıncın artması ve periton boşluğunda kapiller hidrostatik basıncın artması, sinüzoidal basıncın artması sonucunda karaciğer lenf sıvısı oluşumunun artması, periton membranının reabsorbsiyon yeteneğinin azalması mekanizmaları ile asit oluşumu gerçekleşir.

Spontan Bakteriyel Peritonit

Siroz evresinin ilerlediğini gösterir ve mortalitesi yüksektir. Gastrointestinal sistemde yer alan mikroorganizmaların translokasyonu ve asit sıvısındaki opsonik aktivitenin düşüklüğü rol oynar. Sirozlu bir hastada ani gelişen ateş ya da karın ağrısı olduğu zaman bu komplikasyon mutlaka akla gelmelidir. Tanı için parasentez yapılır; asit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısı $250/ \text{mm}^3$ ün üzerindeyse tanı kesinleşir.

Hepatorenal Sendrom

Karaciğer hastalığında görülen fonksiyonel bir böbrek bozukluğu; histolojik düzeyde böbrekte bir hasar yoktur. Karaciğer hastalığı düzeldiğinde, ya da transplantasyondan sonra böbrek bozukluğu tamamen geri döner. Bu sendromun oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, renal dolaşımdaki artmış vazokonstriktör ve azalmış vazodilatatör faktörler sorumlu olabilir. Karaciğer klirensinin bozulması ile splanknik vazodilatatörler dolaşıma katılır ve sistemik vasküler rezistansı düşürür. Bunun sonucunda renal hipoperfüzyon ortaya çıkar, baroreseptör aracılıklı vazokonstriktör sistemlerin aktivasyonu gerçekleşir.

Hepatik Ensefalopati

Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak gelişen nöropsikiyatrik bir bozukluktur ve kişilik, düşünme, motor fonksiyonlar ve bilinç seviyesinde değişiklikler ile karakterizedir. Genellikle geri dönüşlüdür fakat kötü prognoz işaretçisidir .

Hepatosellüler kanser (HCC)

Dünyada en sık görülen kanserlerden biridir. HCV ve HBV, HCC'nin en sık nedenidir. HBsAg taşıyıcılarının HCC'ye yakalanma riskinin taşıyıcı olmayanlara göre 200 kat fazla olduğu hesaplanmıştır. HBV veya HCV'e bağlı siroz gelişenlerin %40'nda HCC gelişmektedir. Özellikle bebeklikte alınan HBV enfeksiyonu sonucu HCC gelişme riski daha fazladır (48).

2.5. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan, orta ve ileri yaşlarda klinik bulgu veren ilerleyici bir hastalıktır (49). Multifaktöriyel bir olaydır, klinik sekel oluşturabilmesi için tutulan arterin intimasında yaygın düz kas hücre birikimi gerektirir. Aterosklerotik lezyonlar yoğun ve fibrotik olabilecekleri gibi lipid ve nekrotik artıklardan zengin yapıda veya kombine şekillerde olabilir. İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar üç temel biyolojik olayın sonucudur (50).

1. İntimal düz kas hücre çoğalması, beraberinde değişik derecede makrofaj ve T lenfosit birikimi vardır
2. Prolifere olan düz kas hücrelerinden bol miktarda konnektif doku matriksi; kollagen, elastik lifler, proteoglikanların oluşumu
3. Lipid birikimi (hücre içi ve konnektif dokuda serbest kolesterol ve serbest kolesteroller şeklinde)

Endotel

Normal arterin intiması lüminal yüzü kaplayan endotel ve bunun altında internal elastik laminadan oluşur. Endotel, sentezlediği ve salgıladığı mediyatörler ile vasküler homeostazda çok önemli rol oynayan, vücudun her tarafına yayılmış, pek çok yaşamsal faaliyeti yöneten bir organdır. Endotel hücreleri homeostaz, vazoaktivite, hücre proliferasyonu, immun reaksiyonlar ve inflamatuvar olaylarda rol oynar. Normal endotelin damar homeostazında bu derece önemli rol oynamasından dolayı vazospazm, trombüs oluşumu ve damar proliferasyonu ile seyreden hastalıkların patogenezinde endotel disfonksiyonunun önemli katkıları olduğu bilinmektedir (51). Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak gevşetici ve kasıcı faktörler oluşturarak hemen altındaki damar düz kas hücrelerinin tonüsünü ayarlar.

Normal endotel adeziv olmayan damar iç yüzeyini devam ettirir. Antikoagülan, fibrinolitik, antitrombotik özellikler gösterir. Endotel hasarı veya aktivasyonu onun normal düzenleyici özelliklerini bozar ve anormal endotel hücre fonksiyonlarıyla sonuçlanır. Klinik olarak endotel disfonksiyonu

vazospazm, trombüs oluşması, ateroskleroz veya restenoz şeklinde kendini gösterebilir (52).

Endotel Hasarı

Endotel hasarı, vasküler hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel disfonksiyonunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır (53).

Endotel disfonksiyonu-risk faktörleri

Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve sigara gibi risk faktörleri oluşturdukları oksidatif stres yolu ile endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Kardiyovasküler risk faktörleri ortaya çıktığında, homeostatik denge bozularak, vazokonstrüksiyon, hipertansiyon, tromboz, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve damar duvarında lipid birikimi meydana gelir. Bu süreç aterosklerotik damar plağı oluşumu ile sonuçlanır (54).

Tablo 2.6. Endotelden kaynaklanan mediatörler

Küçük moleküller	Lipidler	Proteinler
Histamin Serbest radikaller Nitrik oksit (NO)	Prostoglandinler Prostosiklin Lökotrienler Platelet aktive edici faktör (PAF)	Endotelin Büyüme faktörleri Adezyon molekülleri ICAM, VCAM, PECAM, E-Selektin, P-Selektin Matriks proteinleri Heparan sülfat Pıhtılaşma faktörleri Doku faktörü (Tf), t-PA, PAI-1, Trombomodulin (TM) Vwf (von willebrand faktör) Antijenler MHC-2 Enzimler Reseptörler

Endotel disfonksiyonu ve koagülasyon göstergeleri

Endotel tabakası trombosit fonksiyonunu, plazma koagülasyonunu ve fibrinolizisi etkiler. Endotelin fizyolojik olarak önemli fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektir. Eğer endotelde hasar oluşturan bir olay olursa endotel hücrelerinin koagülasyondan koruyucu etkileri azalır. Protrombotik bir yüzeye dönüşür. Koagülasyon sadece tromboz ile sonuçlanmaz, aynı zamanda yangı ve hücre büyümesini uyarır. Trombin koagülasyonu, koagülasyon karşıtı mekanizmaları, hücre proliferasyonunu ve yangıyı tetikler. İnflamasyon ve koagülasyon arasında moleküler boyutta oldukça sıkı bir ilişki vardır. İnflamasyon intravasküler doku faktörünün ekspresyonunu arttırarak damar endotelinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Fibrinolitik aktivite ve protein C antikoagülan yolu baskılar. Trombin endotelial hasar olan durumlarda anti-inflamatuvar yanıtı destekler. Bu şekilde inflamasyon ve koagülasyon arasında bir kısır döngü oluşur. İnflamasyon koagülasyonu arttırır, antikoagülan yanıtları inhibe eder ve fibrinolitik kaskadı down regüle eder (55).

Tablo 2.7. Endotel ve Koagülasyon

Antikoagülan Faktörler	Prokoagülan Faktörler
Protosiklin	PAF
Trombomodulin	TF
Heparan proteoglikanlar	F8 (Vwf)
Tpa	PAI1
Ürokinaz	Endotelin (ET)
	Tromboksan A2 (TxA2)

Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA)

Doku plazminojen aktivatörü plazmadaki aktivatörlerin önde gelenidir. Endotel hücrelerinde sentezlenen endojen fibrinolitik aktivitesi olan bir faktördür.

Fizyolojik olarak normal koşullarda damar endotelinden düşük dozda tPA salınımı olur. Eğer trombosit aktivasyonu ve koagölasyon kaskad aktivasyonu olursa endotelyal dokulardan hızlı ve bol olarak salgılanır. Uyarılmış tPA sekresyonu koagölasyonu, plak rüptünü ve tıkaç oluşumunu önlemeye çalışır. Yüksek plazma tPA antijen düzeyleri kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte bulunmuştur (56,57).

Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri (PAI)

Bu gruptaki serin proteaz inhibitörleri olup serpinler ailesine ait 4 farklı protein içerir. Bunlar PAI-1,2,3,4' tür. Normalde kan t-PA ve u-PA, PAI-1 ile inhibe edilir. Plazminojen aktivatör inhibitör 1 dolaşımdaki en önemli fibrinoliz inhibitörüdür. Serin proteaz inhibitörü olup tek zincirli bir glikoproteindir. Aktivasyon sonucu trombositlerden PAI 1 salgılanarak trombüs olan bölgelere göç eder, trombositler bu şekilde fibrin yapısını proteolizden korumaya çalışır (58). PAI 1'in fibrinolizi inhibe edici etkisi olduğu düşünöldüğünde artmış PAI 1 düzeyleri ateroskleroz için risk faktörüdür (59).

Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu

Belirgin ateroskleroz gelişiminden önce endotel disfonksiyonu meydana gelebilmektedir ve aterosklerotik sürecin erken bir göstergesi olabilir.

Endotele bağımlı relaksasyonlar hiperlipidemi ve aterosklerozda azalmışlardır. Bu fenomenin major elementleri düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) olması olasıdır. LDL bu süreçte endotelinin en muhtemel uyarandır. Böylece direkt olarak endotele bağımlı vazodilatasyon engellenir ve damar fonksiyonları olumsuz yönde etkilenir. Ayrıca LDL Gi bağımlı NO yapımını inhibe eder. Bu da vazokonstriksiyona katkıda bulunur.

Hiperkolesterolemi çeşitli yollarla serbest oksijen radikallerinin seviyesini arttırabilir. Serbest oksijen radikallerinin membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna sebep olarak sitotoksik etki gösterdiği düşünölmektedir. Bu membran sıvısında geçirgenliğin artışına ve membran devamlılığında kayba

neden olur. Bu verilerin doğrultusunda hiperkolesterolemi, serbest oksijen radikallerinin yapımını arttırır ve aterosklerozun başlangıç safhasını oluşturan endotel hücre hasarına yol açar (60).

Ateroskleroz Yangısal Bir Hastalıktır

Aterosklerozun başlıca özellikleri arteriyel intimada lipid birikimi, inflamatuvar hücrelerin özellikle monosit ve T lenfositlerinin gelmesi, düz kas hücrelerinin toplanması ve düz kas hücreleri tarafından kollajen ve matriks proteinlerinin yapılmasıdır (49). Gelişmiş plaklarda genellikle lezyonun ortasında nekroz vardır. Lezyonların çoğunda adventisya vasa vazorumlarından küçük damarların geliştiği gözlenir.

Aterogenezde başlangıçtaki olay intimal lipid birikimidir. Yağlı çizgi saf olarak yangısal bir lezyondur (61). Bu süreç sigaranın, hipertansiyonun, modifiye olmuş lipoproteinlerin, diyabetin glikozilasyon ürünlerinin veya yükselmiş homosisteinin neden olduğu serbest radikaller şeklindeki çeşitli damar endoteli hasarlarına yanıt olarak monosit kökenli makrofajların ve T lenfositlerinin arter duvarına girdikleri zaman başlar. Hasara karşı gelişen bu inflamatuvar yanıtta ilk adım vasküler hücre adezyon molekülü-1, hücre içi adezyon molekülü-1 ve E-selektin gibi hücre içi adezyon moleküllerinin up regülasyonudur (62). Bu adezyon molekülleri endotel tarafından salgılanan monosit kemoatraktan proteinini, makrofaj koloni uyarıcı faktör ve interlökinler gibi kemotaktik çekici maddelerle birlikte, monosit kökenli makrofajların ve T lenfositlerinin arter duvarına geçmelerini başlatır. Aterosklerotik süreçte ikinci aşama yangısal hücrelerin arteriyel endotele tutunmaları ve intimaya göçüdür (63). Yangısal hücrelerin toplanmasında lipoprotein birikiminin önemi üzerinde durulmasına rağmen, doğal formdaki lipoproteinler yangısal reaksiyonu başlatır görünmemektedir. LDL'nin minimal oksidasyona uğramış formu hem LDL reseptörleri tarafından tanınmakta, hem de monosit spesifik adhezyon proteini yapımını, monosit spesifik kemoatraktan, monosit kemotaktik protein- 1 (MCP-1) ekspresyonunu, monosit ve granülosit koloni stimüle edici faktörlerin ekspresyonunu uyarır. Bu bulgular minimal okside LDL'nin, aterosklerotik lezyon

gelişiminde yangısal hücre toplanmasını başlatabileceği olasılığını ortaya çıkarmaktadır (63). Plakta yangısal hücre toplanmasına neden olan birçok adhezyon molekülünün arteryel endotel hücreleri tarafından ekspresyonu söz konusudur. Plakta saptanan ilk iki adhezyon molekülü intersellüler adhezyon molekülü -1 (ICAM- 1) ve vasküler hücre adhezyon molekülü - 1(VCAM–1) dir. ICAM–1 ve VCAM–1 proteinleri arteryel intimada makrofajlar ve düz kas hücrelerinde de bulunur. Bu nedenle adhezyon moleküllerinin yaygın fonksiyonları olduğu düşünülmektedir (64,65). Bir diğer adhezyon molekülü grubu selektinlerdir. Karbonhidratlara bağlanma afiniteleri fazladır. Aterogenezde rol oynayan selektinler; E-selektin ve P-selektindir. E-selektin aterosklerotik lezyon üzerindeki endotelde de saptanmıştır (66,67). Bütün hücreler LDL reseptörleri aracılığıyla ekzojen kolesterolü alır. Hücre kolesterol içeriğinin artması sonucu LDL reseptör sayısında azalma olur, böylece hücre içerisinde aşırı kolesterol birikimi önlenir (49,63). LDL'nin asetilasyonu durumunda makrofaj ve endotel hücrelerinde bulunan bir diğer hücre yüzey reseptörü "scavenger reseptör" aracılığıyla bu modifiye lipoproteininin alımının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu tip reseptörlerin ekspresyonu hücre kolesterol içeriğinden etkilenmez ve asetillenmiş LDL in vivo bulunmaz. Bu nedenle hücresel kolesterol alımında birçok başka mekanizmaların rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (68). Modifiye olmamış LDL lipid birikiminde rol oynamaz. Modifiye lipoproteinlerin hücresel alımı kolaydır, bu durum onları daha aterojenik kılar (69).

Okside lipoproteinlerin aterogenezi etkileyen birçok biyolojik etkileri vardır. LDL arter duvarında üç hücre grubu tarafından (endotel hücreleri, monosit-makrofajlar, arteryel düz kas hücreleri) okside edilebilir (70). Okside LDL uptake'yle bu makrofajlar köpük hücreleri haline gelirler ve inflamatuvar hücrelerin bir araya toplanması yağlı çizgiler şeklinde tanınabilir (71).

Ateroskleroz sıklıkla damarın dallanma noktaları veya akımın ayrıldığı yerlerde gelişmektedir. Plakta lipoproteinlerin birikiminde kondroitin sülfat,

proteoglikanlar veya fibronektin gibi LDL bağlayan matriks proteinlerinin de rolü vardır (64). Arteriyel dokularda lipoprotein birikimi başlıca şu yollarla olur (63).

1. Familial hiperkolesterolemi; familial kombine hiperlipoproteinemi veya "remnant removal disease" (artıkların uzaklaştırılması hastalığı) gibi durumlarda olduğu gibi plazma lipoprotein seviyesinin yüksekliği

2. Hemodinamik güçler veya oksidatif hasar nedeniyle endotelde gelişen hasar yüzünden endotelin lipoproteinlere permeabilitesinde artış olması veya küçük yoğunluktaki lipoprotein partiküllerinin kolayca endotelden geçebilmesi

3. HDL eksikliğine bağlı olarak arteriyel dokulardan lipoproteinlerin uzaklaştırılmasında defekt olması

Okside LDL makrofaj temizleyici reseptörleri tarafından alınarak köpük hücrelerini oluşturur, monositleri uyarır, makrofaj kemotaksisini inhibe eder (69,70). Sitotoksik etkilidir. Hafif okside olmuş LDL monosit kemotaktik protein-1, adhezyon molekülleri, koloni stimüle edici faktörler gibi birçok endotel hücre genlerinin ve doku faktörü, PAI-1 gibi prokoagulan faktörlerin ekspresyonunu stimüle eder. LDL yeterince okside olduğunda temizleyici reseptörler (scavenger reseptör) tarafından tanınmaları tetiklenir ve köpük hücreler oluşur. Okside LDL'nin sitotoksik etkisi endotel hasarına neden olur veya aterogenezin geç evresinde plak nekrozuna yol açar. İlave olarak, hücrelerin kolesterol alımı ile ilgili diğer birçok mekanizmalar da ileri sürülmüştür (72). Ayrıca, yapısal olarak LDL'ye benzeyen lipoprotein (a)'nın da, ateroskleroz riskini arttırdığı bilinmektedir (73).

Aterosklerotik Lezyonlar

Ateroskleroza ait klinik bulgular başlıca orta büyüklükteki arterlerde; koroner, karotis, vertebral ve basiller arterler ile alt ekstremitelerin iliak ve yüzeysel femoral arterlerinde ortaya çıkar. Aorta ve iliak arterler gibi büyük damarlarda da ateroskleroz olmaktadır, ancak bu genellikle anevrizmal dilatasyon ile birlikte (74). Aterosklerozun erken bulgusu olan yağlı çizgiler çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır (75). İlerlemiş lezyonları oluşturan fibröz plaklar ise erişkinlerde erken yaşlarda görülmeye başlar ve yaşın ilerlemesiyle artış gösterir. Amerikan

Kalp Birliği komitesinin çalışmaları sonucu lezyon sınıflaması ve lezyon progresyon fazları yeniden tanımlanmıştır (76). Yağlı çizgiler faz 1 lezyon olarak kabul edilirler. Düz kas hücreleri ve makrofajların sayısına, lezyon içindeki lipit miktarına göre farklı yağlı çizgiler (Tip I- III) belirlenmiştir. Faz 2 lezyonları (Tip IV ve Va) daha fibrotik ve stenotik lezyonlarıdır. Tip Vb ve Vc'yi içeren fibrotik lezyonlar trombose olabilir ve akut klinik tablolara neden olabilir. Tip IV lezyonlar hızla komplike lezyonlar olan, rüptür ve trombus sonucu miyokard infarktüsü veya ani iskemik ölüme götüren tip VI'ya progresyon gösterebilir. Faz 3 lezyonlar kollateral dolaşım gelişirken sessizce ve yavaşca faz 4 ve 5'e geçebilirler

Yağlı izgiler (Tip I-III lezyonlar): Başlıca lipidle yüklü makrofajlardan, daha az miktarda da lipidle yüklü düz kas hücrelerinden oluşurlar. Lezyonun progresyonu sırasında alt kısımda yer alırlar. Köpük hücrelerindeki kolesterol ve kolesterol esterleri şeklindeki lipid içeriğine bağlı olarak sarı renkte görülürler. Lipoproteinlerin plazmadan endotel hücreleri aracılığıyla transportu ve bunların makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından alımı sonucu oluşurlar. Makrofajlar intimaya geçen lipidi hidrolize ve reesterifiye eder. Yağlı çizgiler de ileri aterosklerotik lezyonlar ile benzer yerlerde gelişirler. Yağlı çizgilerin belli lokalizasyonda olanları zamanla ileri fibroproliferatif lezyonlara dönüşürken, diğerleri aynı kalır veya regresyona uğrayarak kaybolur. Ancak genel görüşe göre yağlı çizgiler aterosklerozun tıkaııcı formlarının öncülüdür. Köpük hücreleri oluştuktan sonra hücre orjininin belirlenmesi mümkün değildir (76,77).

Diffüz İntimal Kalınlaşma (Tip IV Lezyon): Değişik miktarlarda konnektif doku ile çevrelenmiş fazla sayıda düz kas hücresi ihtiva eder. Düz kas hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve konnektif doku arasında yaygın olarak ekstraselüler lipid de bulunur. Diffüz intimal kalınlaşmanın normal gelişimsel bir yapı mı olduğu veya duvar stresinde artış sonucu mu meydana geldiği bilinmiyor fakat ileri aterosklerotik lezyonlara dönüşmedikleri düşünülüyor (76,77).

Fibröz Plak (Tip V,VI Lezyonlar): Yağlı çizgilerin aterosklerotik plaklara dönüşümü fokal ve diffüz hücre ölüm bölgeleri ile karakterlidir (77). İlerlemiş

aterosklerotik lezyonlar fibröz plak olarak adlandırılır (77). Trombus, kanama ve kalsifikasyon ile birlikte olan fibröz plaklar karışık lezyon olarak tanımlanır (77,78). Fibröz plaklar beyaz renkte ve kabarıktır. Lümene doğru büyüyerek kan akımını engeller. Bol miktarda intimal düz kas hücresi, makrofajlar ve T lenfositleri içerirler. Makrofaj ve düz kas hücreleri lipid içeriyorsa bu başlıca kolesterol ve kolesterol ester şeklindedir. Prolifere olan düz kas hücreleri kollagen, elastik lifler, bol miktarda proteoglikan ile çevrelenmişlerdir. Hiperlipidemik kişilerde hücre içinde ve konnektif dokularda değişik miktarlarda lipid birikimi izlenir. Fibröz plaklar karakteristik olarak fibröz bir şapka ile örtülüdür. Fibröz şapka bazal membran, proteoglikan ve kollagen liflerle sarılmış düz kas hücrelerinden oluşur. Konnektif doku çok yoğundur. Fibröz şapkanın altında düz kas hücreleri, makrofajlar, T lenfositler karışık olarak bulunurlar. Fibröz plağın bu hücreden zengin bölgesi bol miktarda konnektif doku da içerir. Hücreden zengin bölgenin altında kolesterol kristalleri, kalsifikasyon bölgeleri, köpük hücreleri de içeren nekrotik doku ve debris bölgesi yer alır. Bazı plaklar yoğun fibröz dokuya sahiptir, az lipid içerir. Bazıları da lipidden zengindir. Bir kişide farklı arterlerde bu özelliklere rastlanabilirse de daha çok risk faktörlerindeki farklılıklar sorumlu tutulmaktadır. Hiperlipidemide lipid içeriği fazla, sigara içenlerde fibröz değişiklik daha sıktır (77,79).

Aterogenez Hipotezleri

İnjurye Cevap Hipotezi

Arter duvarının belli anatomik yerlerinde endotel hücre hasarı gelişebilir. İnjurye kaynakları modifiye lipoproteinler, homosistein, toksik, mekanik ve immunolojik nedenler olabilir. Chlamidya pneumonia, helicobacter pilori'nin virülan suşları, herpes simpleks virüs ve sitomegalovirüs gibi organizma enfeksiyonlarının aterosklerotik kalp hastalığında yaygın olduğunu gösteren serolojik kanıtlar bulunmaktadır. Chlamidya pneumonia birçok defa aterosklerotik plakta gösterilmiştir Bununla beraber organizmaların varlığı kesin bir sebep ilişkisini göstermemektedir, ateroskleroz etyolojisi ve patogenezinde rollerinin belirlenmesi gerekmektedir (80,81). Bu hipoteze göre kronik

hiperlipidemide plazmada artan okside LDL ve kolesterol endotel hasarı yapar (82). Endotel hasarı endotel disfonksiyonu şeklinde karşımıza çıkabilir. Endotel hücrelerinin, dolaşımdaki monositlerin ve muhtemelen trombositlerin yüzey özellikleri değişir. Hiperkolesterolemi monositlerin endotele adezivitesini artırır. Endotel hücreleri arasından geçen monositler, subendotelyel bölgeye yerleşir ve makrofajlara dönüşür. Makrofajlarda modifiye veya okside LDL'yi scavenger reseptörler aracılığıyla alırlar. Hiperkolesterolemide lipid bol miktarda subendotelyal bölgeye girer, köpük hücreleri ve yağlı çizgiler oluşur. Okside LDL endotel ve diğer vasküler hücrelere toksik olabilir. İntimada makrofajların birikimi daha sonra endotelde ileri değişikliklere neden olabilir. Hipoteze göre belli anatomik bölgelerde kan akım özelliğinin değişimi sonucu endotel hasarı olur, endotel hücrelerinin arasındaki bağlantılar bozulur, endotel hücreleri retrakte olur, bunların altındaki köpük hücreleri ve konnektif doku açığa çıkar. Trombositler buraya tutunur, agrege olur ve mural trombus teşekkül eder. Trombositler büyüme faktörleri için üçüncü bir kaynak oluştururlar (83). Aterosklerotik lezyondaki düz kas hücrelerinden de PDGF salınmaktadır. Bunlar da lezyon progresyonuna katkıda bulunurlar. Bu kısır döngü bir noktada kırılacak olursa lezyonun ilerlemesinin durdurulması veya regresyonu mümkün olacaktır (83,84).

Hiperkolesterolemide endotel hücrelerinin plazma membranında kolesterol/fosfolipid oranı artmaktadır. Bu da membran viskozitesini artırır, endotel hücrelerinin kan akımındaki değişikliklere maruz kaldığı bifurkasyon yerleri gibi belli anatomik bölgelerde önemli etkiler yapar. Daha viskoz ve daha rijid olan yerler akım özelliklerindeki değişim sonucu oluşan strese karşı koyamaz, endotel hücreleri birbirinden ayrılır ve retrakte olur. Ayrıca hiperkolesterolemi monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu da artırır. Endotel hücrelerinin büyüme faktörü yapımında artış olur.

Monoklonal Hipotez

Endotel hasarlanması disfonksiyonu ateroskleroz gelişimde tetiği çeken en önemli mekanizmadır. Ancak birincil olayın düz kas çoğalması olduğunu iddaa

eden karşıt bir görüş de mevcuttur. Bu görüşe göre endotel zedelenmesi ikincildir veya yalnızca olaya katılır. Düz kas çoğalmasının birincilliği bazı plakların tek bir ana hücrenin ana soyundan oluşuyor gibi gözüktüğünü saptayan çalışmalarla g kazanmıştır (85). Günümüzde endotel zedelenmesinin birincil olduğunu kanıtlayan çalışmalar çoğunluktadır. Ancak gerek endotel zedelenmesinin gerekse düz kas hücre proliferasyonunun ateroskleroz oluşumunda önemli olduğu açıktır. Teorilerden hangisi geçerli olursa olsun damar duvarı biyolojisi dinamik bir süreçtir. Tek ya da kısa süreli zedelenmeleri endotel ya da düz kasın onarımı izler. Yinelenen ve süregelen zedelenmeler aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır.

Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişiminde cinsiyet, aile öyküsü, sigara, dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, sedanter yaşam, obezite, stres, homosistein, fibrinojen, lipoprotein(a), PAI-1, CRP yksekligi gibi birçok risk faktörü mevcuttur. Ateroskleroz için ileri sürülen major ve yeni kabul edilen risk faktörleri tablo 2.8. ve 2.9. da sunulmuştur (86).

Tablo 2.8. Ateroskleroz için majör risk faktörleri

DEğİşTİRİLEBİLİR RISK FAKTÖRLERİ	DEğİşTİRİLEMEZ RISK FAKTÖRLERİ
Hiperlipidemi Hipertansiyon Diabetes Mellitus Sigara	Yaş Erkek cinsiyet Aile yks

Tablo 2.9. Ateroskleroz için ileri sürülen minör risk faktörleri

Hematolojik faktörler (lökosit sayısı, fibrinojen, Faktör 7, PAI-1, CRP)
Hiperhomosisteinemi
Obezite/insülin direnci
Lipoprotein (a)
Hipertrigliseridemi
Fizik aktivite azlığı

Hiperlipidemi

Hiperkolesterolemi, hem büyük kondüit damarların hem de daha küçük rezistan damarların endotel fonksiyonunu bozar. Koroner dolaşımında, endotel disfonksiyonunun derecesi toplam serum kolesterol düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Hiperkolesteroleminin endotel fonksiyonunu bozma mekanizmaları çok faktörlüdür. Genel olarak, olası mekanizmalar arasında azalmış EDRF sentezi, bozulmuş EDRF salgısı veya artmış yıkımı yer almaktadır. Okside LDL vasküler hücre adezyon molekülü ve P-selektin gibi endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indüklediği ve endotelden kemokinlerin üretimini arttırdığı göstermiştir. Ayrıca okside LDL monosit toplanmasını ve makrofaj oluşumunu ve sonrasında sitokin ve büyüme faktörlerinin üretilmesini indüklemektedir. Hiperkolesterolemi ayrıca muhtemel, NO öncüsü olan L-arjininin azalmış biyoyararlanımı yoluyla endotel kökeni NO biyoyararlanımını da azaltmaktadır. Hiperkolesterolemi endotel disfonksiyonunu, koroner arter hastalığının belirtileri ortaya çıkmadan yıllar önce indükler (87).

Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı nedeniyle endotel disfonksiyonunun meydana gelmesi muhtemelen NO'deki azalma ile ilişkilidir ve NO salgılanmasını veya aktivitesini

azaltır. Hipertansiyon, endotel disfonksiyonunun dışında ayrıca damarların mediyal hipertrofisine yol açan damarsal yeniden şekillenme ile de ilişkilidir (88).

Diyabetes Mellitus

Diyabetlerde primer hasar aracısı hiperglisemi olabilir. Hiperglisemi, bir ozmolit şeklinde etki ederek hücre şişmesi ve hasarı ile sonuçlanan sorbitolün sentezini arttırır. Hiperglisemiyle indüklenen endotel disfonksiyonu trombaksan A2 ve prostoglandin F2 α gibi prostonoidlerin salgılanmasında artış ile de ilişkili olabilir. Diyabetik hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu, endotel hücresi tarafından vazoaaktif mediyatörlerin salgılanması gibi anormal hücre içi sinyalizasyon mekanizmalarıyla da ilişkili olabilir. Forbol esterleri aracılığıyla protein kinaz C aktivasyonu, diyabetik hastalarda görülene benzer bir şekilde bozulmuş bir endotele bağımlı gevşemeyi indükler. Hipergliseminin endotel disfonksiyonunu indükleyebildiği diğer mekanizmalar arasında oksijen kökenli serbest radikallerin artmış üretimi, azalmış Na-K-ATP az düzeyi ve in vitro olarak NO'yu inhibe ettikleri gösterilen ileri glikolizasyon son ürünlerinin varlığı gibi mekanizmalar bulunmaktadır (89).

Sigara

Sigara dumanının endotele bağımlı vazodilatasyonu anlamlı bir şekilde bozduğu da gösterilmiştir. Sigara içmek ayrıca, diğer risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu üzerindeki etkilerininide güçlendirmektedir. Sigara içenlerde daha yüksek düzeylerde oksidatif stres, endotel hücrelerine artmış monosit ve trombosit adezyonu ve daha düşük plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri bulunur. Sigara ayrıca, endotel hücre çekirdeğindeki hasarı da arttırmaktadır (90).

Diğer Risk Faktörleri

Fibrinojen; karaciğerde sentezlenen, birbirine disülfid bağ ile bağlanmış iki subünitten oluşan, 340 kda ağırlığında bir glikoproteindir. Koagülasyon

kaskadının son basamağında trombin tarafından çözünebilir fibrinojenden çözülemeyen fibrin polimerine çevrilir. Yaş, obezite, sigara, DM, LDL kolesterol seviyesi, HDL kolesterol seviyesi, alkol kullanımı, fiziksel aktivite ile korelasyon gösterir. İnflamatuvar cevap sırasında artan bir akut faz reaktanıdır. Hücre adezyonu, kemotaksis ve proliferasyonu aktive eder, platelet agregasyonu ve kanın viskozitesini etkiler, trombinle birlikte vasküler hasara cevap olarak ve pıhtı formasyonunda son basamakta rol alır. İnflamasyondaki rolü ateroskleroz oluşumunda fibrinojenin rolü olabileceğini düşündürmektedir (91-93).

Lipoprotein(a); karaciğerde sentezlenir, 400-700 kda ağırlığındadır. Apoprotein B-100 içeren LDL ve tek sülfid bağı ile bağlı apoprotein-a dan oluşan iki major komponent içerir. Apoprotein-a plasminojene benzeyen aminoasit dizilimine sahiptir. Plazma seviyelerindeki değişkenlik heredite ile ilgilidir. Genetik olmayan plazmadaki konsantrasyon yüksekliği; böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, DM, postmenapoz ile ilişkilidir. Kronik lipoprotein-a seviyelerinin yüksekliği arter duvarının ekstrasellüler matrixinin bağlanma kapasitesini arttırdığı için proaterojenik olabilir. Lipoprotein-a ve plasminojen arasındaki homoloji; endoteldeki plasminojen bağlanması ile yarışarak endojen fibrinoliz inhibisyonunu olasılığını arttırabilir (94).

Homosistein metiyoninin metaboliti olan sülfürlü bir aminoasittir. Sağlıklı bireylerde homosistein düzeyi 5-15 $\mu\text{mol/L}$ arasında olup plazma homosistein düzeyinde her 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artış koroner arter hastalık riskini 1,6 ile 1,8 kat artırmaktadır. Metionin metabolizmasında rol alan Vitamin B6, B12 ile birlikte folik asit homosistein metabolizmasına etki eden başlıca faktörlerdir. Hiperhomosisteinemiye neden olan en büyük faktörün folik asit eksikliği olduğu gösterilmiştir. Serum folik asit düzeyi azalmış olanlarda plazma homosistein düzeylerinin yükseldiği ortaya konulmuştur. Hiperlipidemik hastalara folik asit tedavisi verildiğinde endotelial fonksiyonların düzeldiği bildirilmiştir. Endotelial toksisite, LDL oksidasyonunda artışa sebep olur (95,96).

C-reaktif protein, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz enflamasyonun belirleyicisi olan karaciğerden sentezlenen klasik bir akut faz reaktanıdır. Yüksek CRP düzeyleri ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin ateroskleroza bağlı enflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas olarak ölçümüne gerek vardır. Bu amaçla yüksek sensitiviteli CRP (high sensitivity-CRP, hs-CRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir (97).

D-Dimer dolaşımdaki fibrin sirkülasyonunun arttığını gösterir. Gelecekte olası vasküler olaylar açısından tutarlı bir göstergedir.

Aterosklerozda Tanı Yöntemleri

Aterosklerotik süreç çocukluk döneminde başlar ve orta/ileri yaşta miyokardiyal infarkt veya inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlar meydana gelmeden önce, yıllar boyunca sinsi gelişir. Aterosklerozun ilk bulguları sistemik arterlerin intimasında yağlı çizgilerle sonuçlanan yağ depolanmasını içerir ve daha sonra bu lezyonların zemininde ateroskleroz gelişir ve semptomatik hale gelir. Son 10-15 yıldır aterosklerotik lezyonların asemptomatik dönemde saptanmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. USG'deki son gelişmeler sayesinde vasküler değişiklikler erken dönemde noninvaziv olarak saptanabilmektedir. Bu erken değişiklikler damar duvarlarının kalınlaşmasını ve bozulmuş arter vazodilatatör fonksiyonu içerir. Yapılan çalışmalar karotis intima media kalınlık (Kimt) ölçümünün subklinik aterosklerozun mükemmel bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (98). Bu çalışmalarda sıklıkla karotid arter kullanılmaktadır, çünkü yüzeye yakın yerleşimlidir ve ultrasonografi ile kolayca görüntülenir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Kardiyak SPECT'in göreceli kolaylığı ve mali etkinliği bu yöntemi son derece popüler ve başarılı bir hale getirmiştir. Konvansiyonel tekniklerle karşılaştırıldığında PET gerçek bir istirahat taramasının yapılmasına izin verme avantajına sahiptir, iskemi derecesinin doğru bir şekilde ölçülmesine imkan verir ve koroner hastalık tanısı için son derece özgüdür. Ancak PET taraması,

konvansiyonel tekniklere göre daha pahalıdır ve daha sınırlı bir şekilde bulunabilmektedir. American Heart Assosiation (AHA) kılavuzlarına göre PET, %50'nin altındaki koroner darlıkların tespit edilmesinde duyarsız olduğu için , kronik kalp hastalığı tarama testi olarak ve semptomsuz hastalarda risk sınıflandırması amacıyla kullanılması maliyet açısından etkin değildir (99).

Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi

Karotid intima-media kalınlığının (Kimk) B-mod USG ile ölçülmesi prelinik aterosklerozun tanımlanması ve derecesinin değerlendirilmesi için invaziv olmayan, son derece tekrarlanabilir ve göreceli olarak ucuz bir yöntemdir. Çok sayıda büyük, ileriye dönük epidemiyolojik çalışma, Kimk ölçümlerinin yaygın kardiyovasküler hastalığı doğru bir şekilde tanımlayabildiğini ve gelecekteki kardiyovasküler olayları geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde öngörebildiğini göstermiştir.

Epidemiyolojik olarak, Kimk'deki 0.1 mm'lik bir artış akut MI riskinde %11'lik bir artışla ilişkilidir. Orta ve ileri yaştaki erişkinlerde Kimk, klinik KAH'ı olan kişilerde hastalık bulunmayan kişilerde olduğundan tutarlı bir şekilde daha fazladır (99).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR, aterosklerotik plak boyutunun, hacminin ve doku bileşenlerinin tespit edilmesinde değeri kanıtlanmaya devam eden yüksek bir mekansal çözünürlüğü bulunan gelişmekte olan, invaziv olmayan bir görüntüleme aracıdır.

MR'ın ayrıca, terapötik girişim varlığında ateroskleroz ilerlemesi ve gerilemesi ile ilgili olarak yapılan seri çalışmalarda da faydalı olduğu gösterilmiştir (100).

Koroner BT

Koroner arter duvarındaki kalsifikasyon, aterosklerozun bilinen bir "marker"ıdır. Radyografik teknikler, koroner arter kalsiyum birikimlerinin varlığını helikal BT taramaları ve koroner BT ile elde edilen görüntülerle saptayabilmekte ve miktarını ölçebilmektedir. Koroner aterosklerotik hastalığı tanımlamanın ve

semptomsuz ancak yüksek riskli koroner arter hastalığı hastasını belirlemenin invaziv olmayan bir yolu olarak yoğun bir şekilde değerlendirilmektedir (101).

Koroner Anjiyografi (KA)

Yeni koroner aterosklerotik lezyonların ilerleme, gerileme ve gelişiminin ölçümü geleneksel olarak KA ile belirlenmektedir. Ancak KA, sadece koroner arterin lümen çapları ciddi düzeyde azaldığında ateroskleroz ile ilgili bilgi sağlamaktadır. Bu nedenle, ateromdaki küçük değişiklikler tespit edilememektedir (102).

Anjiyografi ile postmortem örneklerin karşılaştırılmasında, postmortem histolojik incelemeye kıyasla anjiyografinin ateroskleroz ağırlığını anlamlı bir şekilde daha düşük gösterdiği belgelenmiştir (103).

Intravenöz Ultrasonografi (IVUS)

Yakın zamanlara kadar, aterosklerotik koroner lezyonlar mevcut olan hiç bir görüntüleme yöntemi ile doğrudan bir şekilde görüntülenememekteydi. Koroner arter hastalığının saptanması ya damar lümenini değerlendiren ya da koroner obstrüksiyonların iskemik etkisini açığa çıkartan dolaylı yöntemlere dayalı olmuştur. Ancak bu yöntemlerin her ikisi de akut koroner sendromların öncüsü olan erken, minimal düzeydeki obstrüktif koroner ateroskleroz için duyarlı değildir. Alternatif bir görüntüleme sistemi olan IVUS geçtiğimiz son on yıl boyunca kullanılabilir hale gelmiştir. Ve damar anatomisinin görüntülenmesi için kökten bir biçimde farklı bir yol sunmaktadır. Kontrast anjiyografi bir koroner arterin karmaşık çapraz kesit anatomisini düzlemsel bir silüet halinde gösterirken ultrasonografi, damar duvarının doğrudan bir şekilde görsel olarak incelenmesine izin vererek aterom boyutunun, dağılımının ve bileşiminin hassas ölçümüne imkan tanımaktadır (104).

2.6. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM

Primer hastalığı; alkole bağlı hepatosellüler hastalığa bağlı siroz hastalarında, kardiyovasküler hastalıkların yıllar içinde sıklığının azaldığı görülmüştür (105). Hipotansiyona ve sistemik vasküler direncin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan sistemik vazodilatasyon sonucunda sirozlularda

hiperdinamik kardiyak sendromun potansiyel sonucu olarak kardiyovasküler hastalıkların sıklığında azalma görülür (105). Ayrıca lipid metabolizması, kronik karaciğer hastaları ve alkol alanlarda kompleks değişiklikler gösterir. Alkol alan hastalarda HDL seviyelerindeki artışın ateroskleroza karşı koruyucu olduğu düşünülmüştür (106). Birçok çalışmaya rağmen, klinik pratikte en son yapılan NASH'e bağlı karaciğer transplantasyon vakalarının otopsilerinde kardiyovasküler hastalıklarda artış görülmüştür (107). Plotkin ve arkadaşları, kardiyovasküler hastalıkların anjiyografik kanıtları olan sirotik hastalarda, yüksek kardiyak mortalite ve morbidite tespit etmiştir (108). Ancak Tamura ve ark. Diyabetik Sirozlularda yaptığı çalışmada ateroskleroz gelişiminin engellendiğini öngörmüştür. Bu çalışmada, ateroskleroz gelişimi için risk faktörü olan insülin direnci ve hiperglisemiye rağmen bu hastalarda ateroskleroz sıklığı siroz olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur (15).

İmmün baskılanmayı içeren immunolojik dengedeki değişim, birçok karaciğer hastalığında tanımlanmıştır ve damar duvarında düşük dereceli inflamasyon gelişimini de açıklayabilir (109). Periferik vazodilatasyon ve arteriyel hipotansiyon kronik karaciğer hastalarında koruyucu bir faktör olabilir (105). Karaciğer; plazma lipid ve proteinlerinin üretimi, sekresyonu ve klirensinde merkezi bir rol oynar. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda total kolesterolün emilimi azalmıştır ve karaciğer fonksiyonları geriledikçe plazma lipid, lipoprotein ve apolipoproteinlerde kademeli bir azalma görülür (119). Kronik karaciğer hastalarında plazma östrojen seviyelerinde artış görülür. Östrojenin aterosklerozun geciktirilmesinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Kronik karaciğer hastalığı olan ve olmayan hastalarda ateroskleroz şiddet ve sıklığını saptamak amacı ile prospektif olarak olgu kontrol grubu çalışması planlanmıştır. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine Eylül 2009-Şubat 2010 tarihleri arasında başvuran kronik karaciğer hastalarından çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, dışlama kriteri olmayan ve çalışmaya dahil olmayı kabul ederek çalışma onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu grup olgu grubu olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarla aynı yaş ve cinsiyette olan ve aynı dönemde İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniğine başvuran kronik karaciğer hastalığı (laboratuvar ve fizik bulgular ile) ve dışlama kriteri olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar kontrol grubunu oluşturmuştur.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- 18 yaş ve üzeri hastalar
- 2- Etik kurul tarafından da onaylanan onam formunu okuyup çalışmaya girmeyi kabul edenler
- 3- Kronik Karaciğer Hastalığı ve Siroz olan hastalar

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Aktif akut enfeksiyon

- 2- Konjestif Kalp Yetmezliği
- 3- Santral Sinir Sistemi Hastalıkları
- 4- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 5- Malignite
- 6- Hipo/Hipertiroidi
- 7- Gebelik

Çalışmaya uygun olan olgu ve kontrol grubundaki tüm hastalar çalışmaya katılmayı kabul ettiler. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar ve kontrol grubu vakaları sigara, alkol, kan transfüzyonu, operasyon durumu, sosyoekonomik durumları, eğitim durumları ve meslek durumları açısından sorgulandı. Kronik karaciğer hastalığına yönelik semptomlar araştırıldı. Kardiyolojik risk faktörleri açısından hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, geçirilmiş MI, diyet, egzersiz, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, ek kalp hastalık öyküsü sorgulandı. Hastaların fizik muayenelerinde flapping tremor, ikter, palmar eritem, kollateral dolaşım, spider anjioma, telanjiektazi, jinekomasti, feminizasyon, pigmentasyon, çomak parmak, dupuytren kontraktürü, testiküler atrofi, asit, splenomegali, ödem, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayenesi yapıldı. Hastaların ateş, nabız, tansiyon ölçümleri yapıldı.

Öykü ve fizik bakı yapılarak Tablo 3.1'deki parametreler saptandı ve sabah aç alınan serumdan laboratuvar parametreleri araştırıldı.

3.2. Laboratuvar:

Kan şekeri: Kan şekeri değeri Time-endpoint metod ile Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü.

AST ve GGT enzimatik metod, ALT ve ALP kinetik metod, Total Protein ve Kreatinin timed end point biüret metod, Albumin end point metod, Üre enzimatik metod, LDH enzimatik rate metod ile Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü. Total Bilirubin ve Direk bilirubin Diaza

reaksiyonu time end point metodu ile Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü.

Tablo 3.1. Öykü ve Laboratuvar Değişkenleri

Öykü Değişkenleri	Hematolojik Değişkenler	Biyokimyasal Değişkenler
Yaş	WBC	Açlık Kan Şekeri
Cinsiyet	Hb	AST
Eğitim	HTC	ALT
Kan grubu	Plt	GGT
Operasyon Durumu	MCV	ALP
Diş müdahalesi	MCH	LDH
Kan tx öyküsü**	MCHC	T.Protein
Sigara	MPV	Albumin
Alkol	PT	Globulin
Kronik karaciğer hastalığı risk faktörleri	APTT	T.Bilirubin
Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	Fibrinojen	D.Bilirubin
Kardiyak semptomlar	d-Dimer	Üre, kreatinin
		TG
		T.Kolesterol
		HDL
		LDL
		Na
		K
		Cl
		Homosistein
		HsCRP
		Tpa
		PAI-1
		Lp(a)

**Kan tx: Kan transfüzyonu

Hematolojik parametreler laser yöntemle Berkman Coulter cihazı Gens modeli ile ölçüldü.

Plazma sodyum, potasyum ve klor düzeyleri iyon selektif elektrot (ISE) kullanılarak indirekt potansiyometri metodu ile Beckman DxC800 otomatik analizöründe (Beckman Coulter, USA) tayin edildi

Plazma homosistein ve hsCRP düzeyleri soğuk zincir bozulmadan, yarışmalı immunoassay yöntemi ile elektrokemilüminesans prensibi ile ölçüm yapan Immulite 2000 (Siemens, USA) hormon analizöründe saptanmıştır.

Serum Tpa analizi : Plazma Tpa düzeyleri ELİSA yöntemi ile ticari kit kullanılarak (Assey Pro, Cot No: ET 1001-1, USA) saptandı. Kitin ölçüm içi %CV değeri %4.6, ölçümlerarası %6.7, minimum ölçüm sınırı <0.03 ng/ml olarak bildirilmiştir.

Serum PAI-1 analizi: Plazma PAI düzeyleri ELİSA yöntemi ile Assaypro marka ticari kit kullanılarak (Cot no:EP 1100-1 USA) tayin edildi. Kitin analizi için %CV değeri %5, analizler arası %7, referans değerleri 5-40 ng/ml ve minimum tayin limiti <200 ng/ml olarak bildirilmiştir.

Serum Lp(a) Analizi: Plazma Lp(a) düzeyleri ticari kit kullanılarak ELİSA yöntemi ile (Immunospec Corp. USA Cot No:E4-245) saptandı. Kitin %CV'si 4-8 arasında, dinamik okuma sınırları ise 0,975-62,4 mg/dl olarak bildirilmiştir.

3.3. Antropometrik Ölçümler

Hastaların hepsinde Tablo 3.2.'de görülen antropometrik parametreler değerlendirildi.

Tablo 3.2. Antropometrik Ölçümler

Boy (cm)
Kilo (kg)
VKİ (Vücut Kitle İndeksi)
Bel (cm)
Ateş (derece)
Nabız (atım/dakika)
Tansiyon (mm/Hg)

Boy: Hastaların ayakkabıları çıkarılarak ölçüldü.

Kilo: Üzerindeki kalın giysiler çıkarılarak ölçüldü.

VKİ: Vücut ağırlığı (kg),boy'un (m) metrekaresine bölünerek elde edilmiştir.

Bel: Umblikus hizasından ölçüldü.

Ateş: Koltuk alından üç dakika beklenecek ölçüldü.

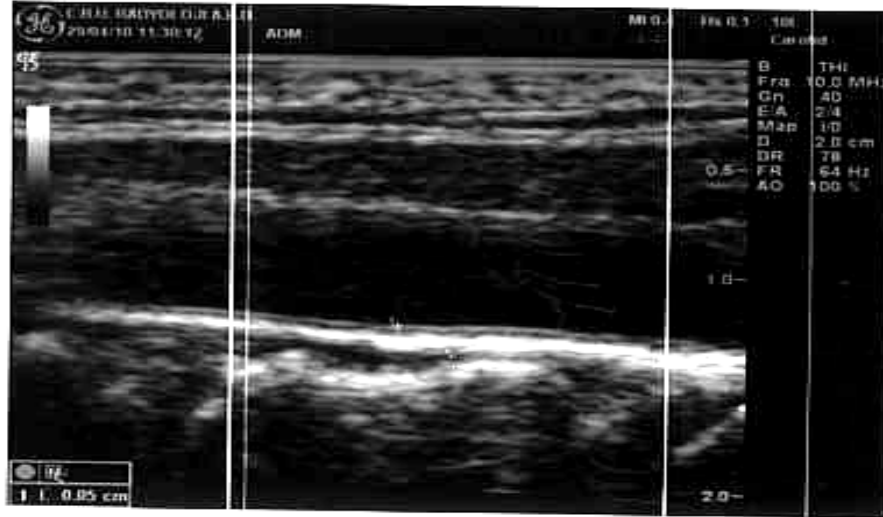
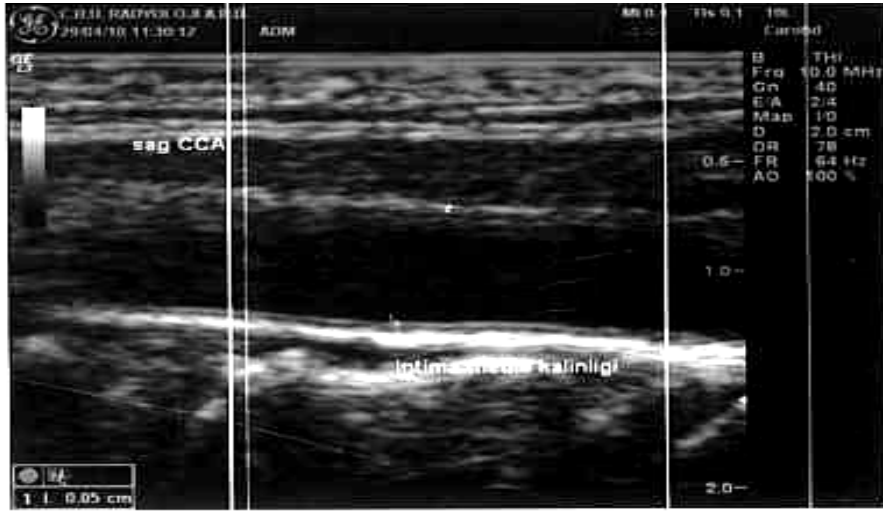
3.4. Radyoloji

Olgular; karotis intima-media kalınlığı 0.08 cm'in üzerindeki değerlerde riskli, 0.08 cm'in altındaki değerlerde risksiz olarak kategorize edilmiştir.

Karotis US incelemesi için hasta sırtüstü baş hafif hiperekstansiyonda ve nötral pozisyonda olacak şekilde yatırıldı. Her iki ana karotit arter intima media kalınlıkları (Kimk) ölçüldü. Kimk ölçümü tam longitudinal planda karotis bulbusundan yaklaşık 1 cm önceki ana karotis arterden ön ve arka duvarın bir arada görüldüğü, arka duvarda lümenle intima arasındaki hipereksten hat ile media tabakasının derinindeki media-adventisya tarafından oluşturulan hipereksten hat arasından yapıldı (Resim 3.1.). USG ölçümleri hastanemiz Radyoloji Kliniğinde , General Electric Logic 3 Expert Ultrasound cihazında 5–10 MHz multifrekans lineer prob ile yapıldı. Standardizasyonun sağlanması amacıyla tüm USG incelemeleri aynı hekim tarafından gerçekleştirildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Hasta verileri Microsoft Excel dosyasına kaydedildi. Sonuçların değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences Version 11.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanıldı. Tüm değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı, istatiksel analizi için Chi square, paired samples t test, Oneway ANOVA kullanıldı. Tüm veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi, p değerinin $< 0,05$ olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi



Resim 3.1. Karotis Doppler US ile Ölçülen Karotis İnt-med Kalınlığı

4.BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BULGULARI

Çalışmaya dışlama kriterleri olmayan toplam 100 olgu (50 hasta ve 50 kontrol) dahil edilmiştir. Çalışmayı tamamlayan hastaların 22 (%22) 'sinde kronik kronik karaciğer hastalığı, 28 (%28)' inde siroz mevcuttu ve bu karakteristik özellikler Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların gruplara göre dağılımı

Grubu	Alt Grup	Hasta sayısı (%)
Kontrol		50 (50)
Olgu		50 (50)
	KKH	22 (22)
	Siroz	28 (28)
Toplam		100 (100)

Hastaların etiyojilere göre dağılımı ise; 23 (%23)'ü Hepatit B, 18 (%18)'i Hepatit C, 1 (%1)'i Toksik Hepatit, 5 (%5)'i Alkolik Hepatit, 1 (%1)'i Wilson Hastalığı, 1 (%1)'i Kriptojenik, 1(%1)'i diğer sebeplere bağlı kronik karaciğer hastalarıdır. (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Olguların etiyojilere göre dağılımı

		Sıklık	Yüzde(%)
Hasta	Hepatit B	23	23,0
	Hepatit C	18	18,0
	Toksik hepatit	1	1,0
	Alkolik hepatit	5	5,0
	Wilson hastalığı	1	1,0
	Kriptojenik	1	1,0
	Diğer	1	1,0
	Toplam	50	50,0
Kontrol		50	50,0
Genel Toplam		100	100,0

4.2. HASTA-KONTROL GRUPLARINDA DEMOGRAFİK VE DİĞER BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan 100 hastanın 50 (%50)'si kronik karaciğer hastası **hasta grubu**, 50 (%50)'si kronik karaciğer hastalığı olmayan **kontrol grubu** idi. Cinsiyet özelliği incelendiğinde hasta grubunda 25 (%50), kontrol grubunda 25 (%50) kadın, hasta grubunda 25 (%50), kontrol grubunda 25 (%50) erkek mevcuttu. İki grup benzerdi. (Chi square testi, P=0.100)

Hasta ve kontrol grupları; eğitim durumu, operasyon hikayesi, sigara kullanımı, alkol kullanımı açısından benzerdi. (Chi square testi, $P>0.05$)

Diş müdahalesi hasta grubunda 45 (%58.4) kişi, kontrol grubunda ise 32 (%41.6) kişiydi ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. (Chi square, $P=0.002$) Kan transfüzyon öyküsü hasta grubunda 12 (%80) kişi, kontrol grubunda ise 3 (%20) kişiydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (Chi square , $P=0.012$) Bulgular Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kronik Karaciğer Hastalığı olan ve olmayan hastaların öyküsü

	Grubu				P*
	Olgu		Kontrol		
	N	%	N	%	
Cinsiyet					0.100
Kadın	25	50	25	50	
Erkek	25	50	25	50	
Eğitim Durumu					1.000
Okuma-yazması olmayan	5	50	5	50	
Okula giden	45	50	45	50	
Operasyon	24	50	24	50	1.000
Diş Müdahalesi	45	58	32	42	0.002
Kan Transfüzyonu	12	80	3	20	0.012
Sigara	24	56	19	44	0.313
Alkol	8	73	3	27	0.110

*: Chi square testi

4.3. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

4.3.1. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümler açısından iki grup benzerdi. Parametreler Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Her iki grubun antropometrik ölçümleri

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P*
Yaş (yıl)	52±12	52±12	0.956
Boy (cm)	168±9	167±10	0.801
Kilo (kg)	78±13	76±13	0.437
VKİ (kg/m ²)	28±4	27±5	0.500
Bel çevresi (cm)	98±8	96±8	0.196
Ateş (°C)	36.4±0.6	36.4±0.3	0.514
Nabız (atım/dk)	75±13	79±12	0.122
Sistolik Tansiyon (mm/Hg)	120±22	128±21	0.080
Diastolik Tansiyon (mm/Hg)	77±14	76±14	0.693

*:t Testi

4.3.2. Biyokimyasal Parametreler

Olgular; açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid profilleri açısından karşılaştırıldı. Sırasıyla AST(U/L), ALT (U/L), total protein (g/dl), globulin (g/dl)ve total bilirubin (mg/dl) değerleri hasta grubunda 49.6±42.1, 44.2±38, 7.1±0.7, 3.4±0.6 ve 1.1±1, kontrol grubunda 25.4±10.5, 24.9±22.5, 6.7±0.6, 2.9±0.4 ve 0.5±0.3 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı. Parametreler Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Olguların biyokimyasal parametreleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P*
AKŞ (mg/dl)	106±27	109±21	0.592
Üre (mg/dl)	32±19	43±47	0.112
Kreatinin (mg/dl)	0.7±0.3	0.9±0.9	0.159
AST (U/L)	50±42	25±10	0.000
ALT (U/L)	44±38	25±22	0.003
T.Protein (g/dl)	7.1±0.7	6.7±0.6	0.010
Albumin (g/dl)	3.6±0.6	3.8±0.6	0.177
Globulin (g/dl)	3.4±0.6	2.9±0.4	0.000
T.Bilirubin (mg/dl)	1.1±1.0	0.5±0.3	0.000
D. Bilirubin (mg/dl)	0.4±0.5	0.2±0.2	0.066
GGT (U/L)	64±89	36±50	0.053
ALP (U/L)	84±49	75±36	0.319
LDH (U/L)	201±161	217±342	0.763
Na (mmol/L)	137±3	137±3	0.403
K (mmol/L)	4.2± 0.3	4.3± 0.3	0.365
Cl (mmol/L)	105.0±4.0	104.0±4.4	0.274
Trigliserid (mg/dl)	121±76	120±71	0.934
Kolesterol (mg/dl)	179±54	183±55	0.721
HDL (mg/dl)	38±13	42±12	0.111
LDL (mg/dl)	118±41	122±45	0.638

*:t Testi

4.3.3. Hematolojik Parametreler

Hastalar ve kontroller, hematolojik parametreler açısından karşılaştırıldı. Sırasıyla WBC ve Plt değerleri hasta grubunda 5880 ± 2286 ve 152000 ± 72000 , kontrol grubunda 7888 ± 2013 ve 257000 ± 85000 olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı. Parametreler Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Olguların hematolojik parametreleri

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P*
WBC (/μL)	5880 ± 2286	7888 ± 2013	0.000
Hb (g/dl)	13.2 ± 2.1	13.5 ± 1.9	0.403
Htc (%)	39 ± 6	40 ± 6	0.322
Plt ($\times 10^3\mu$L)	152 ± 72	257 ± 85	0.000
MPV (fl)	8.7 ± 0.7	9.0 ± 0.5	0.070
MCV (fI)	87 ± 14	88 ± 5	0.758
MCH (pg)	30 ± 3	29 ± 2	0.122
MCHC (g/dl)	34.0 ± 1.0	33.0 ± 0.6	0.512

*:t Testi

Kronik karaciğer hastaları ve sağlıklı kontrol grubu, koagülasyon parametreleri açısından karşılaştırıldı. İstatiksel olarak bulgular benzerdi.

Tablo 4.7. Olguların koagülasyon parametreleri

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P*
PT (sn)	13.2±2.0	13.6±6.2	0.663
APTT(sn)	31.1±4.7	31.8±6.2	0.520
Fibrinojen(mg/dl)	291±68	273±106	0.485
D-dimer (ng/ml)	194±161	195±173	0.990

*:t Testi

4.3.4. Risk Faktörü Parametreleri

Kronik karaciğer hastaları ve kontrol grubu risk faktörü parametreleri açısından karşılaştırıldığında, Tpa ve PAI-1 arasında istatiksel fark saptandı. Tpa (ng/ml) değeri hasta grubunda 8.4±8.7, kontrol grubunda 3.1±1.9 ng/ml olarak saptandı, istatiksel olarak anlamlı idi. PAI-1 (ng/ml) değerleri hasta grubunda 31.7±9.6, kontrol grubunda 15.3±10 olarak saptandı ve istatiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler açısından istatiksel fark saptanmadı. Parametreler Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Hasta ve kontrollerin risk faktörü değişkenleri

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P*
HsCRP (mg/dl)	43±55	46±116	0.899
Homosistein(µmol/l)	136±180	101±92	0.282
tPA (ng/ml)	8.4±8.7	3.1±1.9	0.000
PAI-1 (ng/ml)	31.7±9.6	15.3±10	0.000
Lp(a) (mg/dl)	55.4±36.1	67.3±58.6	0.417

*:t Testi

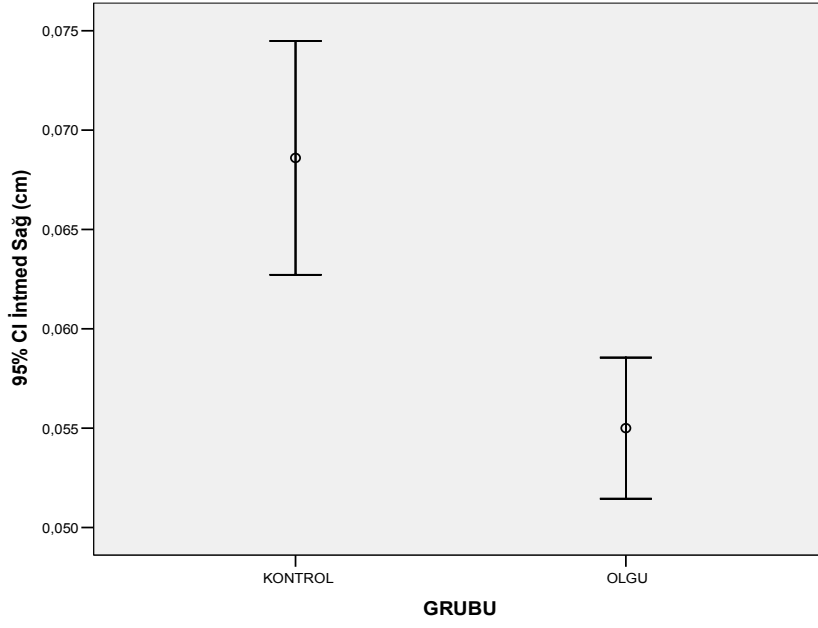
4.3.5. Karotis Doppler USG Parametreleri

Hastalar karotis intima media kalınlıkları açısından karşılaştırıldı. (Şekil 4.1.) Sağ taraf, hasta grubunda 0.05 ± 0.01 cm, kontrol grubunda 0.06 ± 0.02 cm olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Sol taraf, hasta grubunda 0.05 ± 0.01 cm, kontrol grubunda 0.06 ± 0.02 cm olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi.

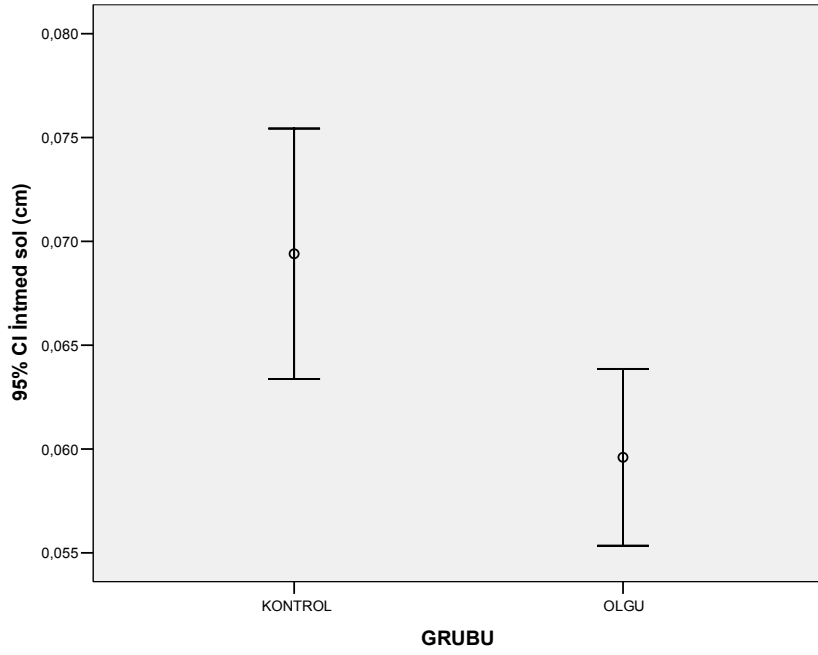
Tablo 4.9. Hastaların karotis doppler USG değişkenleri

	Kronik Karaciğer Hastalığı	Kontrol grubu	P*
Karotis intima-media kalınlığı SAĞ (cm)	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.000
Karotis intima-media kalınlığı SOL (cm)	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.009

*:t Testi



A



B

Şekil 4.1. Olgu ve kontrol grubunda karotis intima-media (İntmed) kalınlıklarının karşılaştırılması A:Sağ Karotis, B: Sol Karotis

4.3.6. Çalışma Alt Gruplarında İstatistiksel Olarak Anlamlı Parametreler

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı çıkan parametrelerden globulin hariç hepsi, kronik hepatit ve kontrol grubu karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı. (Tablo 4.10.)

Tablo 4.10. Kronik hepatit ile kontrol grubu arasında parametrelerin değerlendirilmesi

	Kronik Hepatit	Kontrol grubu	P*
WBC(/μL)	6427 \pm 1844	7888 \pm 2014	0.005
Plt(x10³μL)	192 \pm 55	257 \pm 85	0.002
AST(U/L)	38 \pm 14	25 \pm 10	0.000
ALT(U/L)	43 \pm 27	25 \pm 22	0.005
T.Protein(g/dl)	7.1 \pm 0.5	6.7 \pm 0.6	0.009
Globulin(g/dl)	3.1 \pm 0.4	2.9 \pm 0.4	0.136
T. Bilirubin(mg/dl)	0.8 \pm 0.3	0.5 \pm 0.3	0.004
tPA(ng/ml)	8.4 \pm 8.7	3.1 \pm 1.9	0.000
PAI-1(ng/ml)	31.7 \pm 9.6	15.3 \pm 10.0	0.000

*:t Testi

Hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı çıkan parametrelerden total protein hariç hepsi, siroz ve kontrol grubu karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 4.11.)

Tablo 4.11. Siroz ile kontrol grubu arasında parametrelerin değerlendirilmesi

	Siroz	Kontrol grubu	P*
WBC(/μL)	5450 \pm 2531	7888 \pm 2014	0.000
Plt ($\times 10^3 \mu$L)	122 \pm 71	257 \pm 85	0.000
AST(U/L)	59 \pm 53	25 \pm 10	0.000
ALT(U/L)	45 \pm 45	25 \pm 22	0.010
T.Protein(g/dl)	7.0 \pm 0.8	6.7 \pm 0.6	0.064
Globulin(g/dl)	3.7 \pm 0.7	2.9 \pm 0.4	0.000
T. Bilirubin(mg/dl)	1.3 \pm 1.2	0.5 \pm 0.3	0.000
tPA(ng/ml)	6.5 \pm 8.2	3.1 \pm 1.9	0.011
PAI-1(ng/ml)	32.2 \pm 14.5	15.3 \pm 10.0	0.000

*:t Testi

Hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı çıkan parametrelerden sadece trombosit ve globulin değeri, kronik hepatit ve siroz karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. (Tablo 4.12.)

Tablo 4.12. Kronik karaciğer hastalığı alt gruplarında anlamlı parametrelerin değerlendirilmesi

	Kronik Hepatit	Siroz	P*
WBC(/μL)	6427 \pm 1844	5450 \pm 2531	0.135
Plt(x10³μL)	192 \pm 55	122 \pm 71	0.000
AST(U/L)	38 \pm 14	59 \pm 53	0.077
ALT(U/L)	43 \pm 27	45 \pm 45	0.823
T.Protein(g/dl)	7.1 \pm 0.5	7.0 \pm 0.8	0.673
Globulin(g/dl)	3.1 \pm 0.4	3.7 \pm 0.7	0.001
T. Bilirubin(mg/dl)	0.8 \pm 0.3	1.3 \pm 1.2	0.104
tPA(ng/ml)	8.4 \pm 8.7	6.5 \pm 8.2	0.448
PAI-1(ng/ml)	31.7 \pm 9.6	32.2 \pm 14.5	0.893

*:t Testi

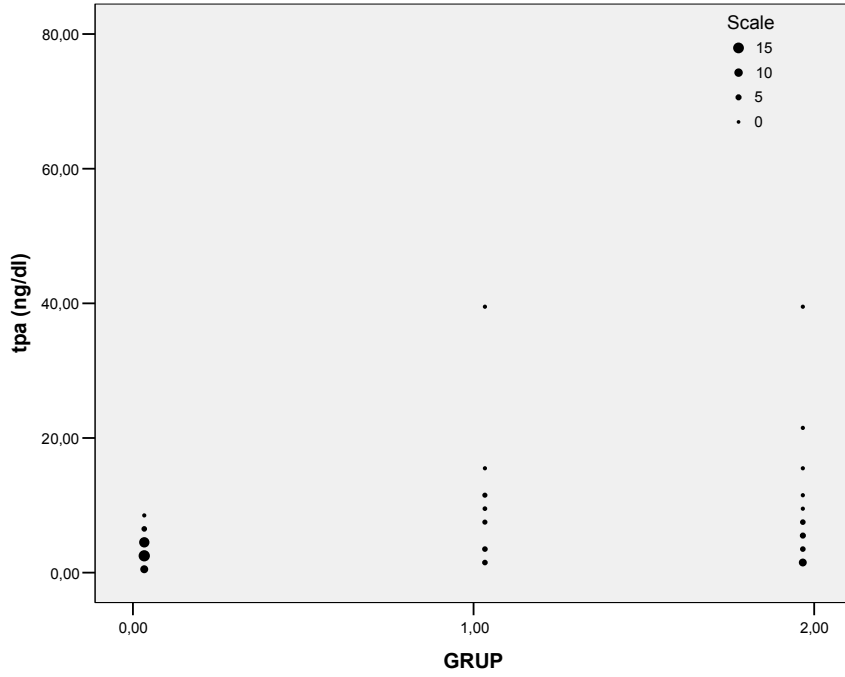
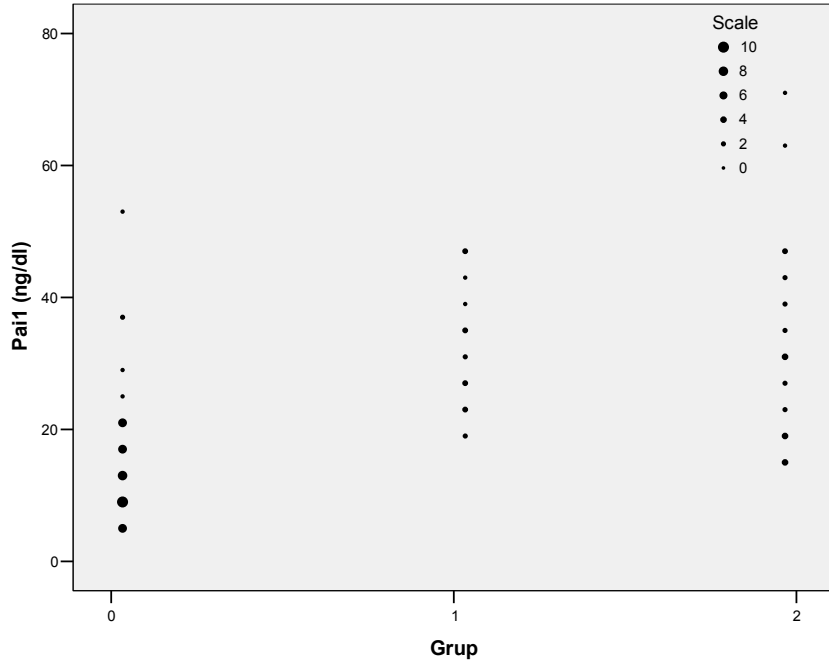
4.3.7. Tüm Alt Grupların Birlikte Karşılaştırılması;

Önceki analizlerde anlamlı çıkan parametreler açısından, tüm alt gruplar, varyans analizi ile birlikte değerlendirildi. WBC, Plt, AST, ALT, Total protein, globulin, total bilirubin, tpa, PAI-1 (Şekil 4.2.), Kimk sağ, Kimk sol değerleri üç grup birlikte değerlendirildiğinde de fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo 4.13.)

Tablo 4.13. Tüm Alt Gruplarda Anlamlı Parametrelerin Değerlendirilmesi

	Kronik Hepatit	Siroz	Kontrol	P*
WBC(/μL)	6427	5450	7888	0.000
Plt($\times 10^3 \mu$L)	191	122	257	0.000
AST(U/L)	38	59	25	0.000
ALT(U/L)	43	45	25	0.011
T.Protein(g/dl)	7.1	7.0	6.7	0.033
Globulin(g/dl)	3.1	3.7	2.9	0.000
T.Bilirubin(mg/dl)	0.8	1.3	0.5	0.000
Tpa(ng/ml)	8.4	6.5	3.1	0.005
PAI-1(ng/ml)	32	32	15.3	0.000
İnt-med sağ(cm)	0.05	0.05	0.06	0.000
İnt-med sol(cm)	0.05	0.06	0.06	0.007

*:One Way ANOVA



Şekil 4.2. Olgu ve kontrol grubunda tpa ve PAI-1 değerlerinin karşılaştırılması (0: Kontrol, 1: Kronik hepatit, 2: Siroz)

4.3.8. Karotis intima media kalınlığını belirleyen faktörler

Olgular; karotis intima-media kalınlığı 0.08 cm'in üzerindeki değerlerde riskli, 0.08 cm'in altındaki değerlerde risksiz olarak kategorize edildi. Ve karotis intima media kalınlığını etkileyen faktörler ve bunların "odds ratio"sı hesaplandı. (Tablo 4.15)

AST (U/L), T.Protein (g/dl), T.Bilirubin, HsCRP (mg/dl), Tpa (ng/dl) ve PAI-1'in (ng/dl) karotis intima media kalınlığını etkilediği saptandı. (Tablo 4.14.)

Tablo 4.14. Karotis intima-media kalınlığını belirleyen faktörlerin değerlendirilmesi

	Risk var	Risk yok	P*
AST(U/L)	33	38	0.040
T.Protein(g/dl)	6.6	6.9	0.030
T.Bilirubin(mg/dl)	0.5	0.9	0.002
HsCRP(mg/dl)	10	60	0.002
Tpa(ng/dl)	2.7	5.7	0.030
PAI-1(ng/dl)	18	25	0.030

Ve hipersplenizm, asit, ikter, palmar eritem, telenjiyektazi, solunum patolojisi, kardiyak patoloji, metabolik sendrom, geçirilmiş MI, CRP yüksekliği, ek kalp hastalık öyküsü, ortopeninin (OR: CI %95) karotis intima media kalınlığını etkileyen faktörler olduğu görüldü.

Tablo 4.15. Karotis intima-media kalınlığını belirleyen nonparametrik değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişken	Risk var	Risk yok	P	OR
Hipersplenizm	2	4	0.003	21.5
Asit	2	12	0.124	5.83
Op hikayesi	9	39	0.654	1.2
Diş Müd.	10	67	0.051	0.341
Kan Tx.	2	13	0.682	0.718
Sigara	6	37	0.481	0.678
Alkol	2	9	0.912	1.096
İştahsızlık	6	32	0.801	0.869
Hazımsızlık	6	41	0.288	0.559
İdrar Rengi	2	12	0.771	0.789
Rebleeding	1	10	0.459	0.456
Vücutta şişlik	3	22	0.442	0.594
İkter	3	5	0.108	3.3
Palmar Eritem	3	5	0.108	3.3
Kol.Dolaşım	2	15	0.528	0.604
Spider	1	4	0.855	1.2
Telenjektazi	2	2	0.073	5.4
Jinekomasti	1	2	0.444	2.5
Asit varlığı	1	14	0.248	0.308
Splenomegali	2	8	0.790	1.2
Ödem	4	19	0.955	1.036
Sol.Pat.	3	5	0.108	3.3
Kar.Pat.	4	1	0.000	25.2
Hipertansiyon	6	35	0.600	0.748
DM	3	17	0.790	0.832
Dislipidemi	5	15	0.287	1.889
Met.Sendrom	2	3	0.160	3.55

Değişken	Risk var	Risk yok	P	OR
Geçirilmiş MI	3	3	0.026	5.71
Hom.Yüksek.	1	2	0.444	2.53
CRP Yüksek.	4	7	0.070	3.34
Fib.Yüksek.	1	2	0.444	2.53
Aşırı kilo	9	28	0.135	2.21
Kötü diyet	13	62	0.878	1.101
Sigara	6	34	0.664	0.786
D.D.Ağırlığı	4	17	0.779	1.19
A. KAH öykü.	8	24	0.144	2.18
Ek K.H.öykü	6	4	0.000	10.77
Efor dispnesi	10	43	0.597	1.32
Ortopne	5	6	0.008	5.34
Nefes darlığı	1	6	0.843	0.802
Göğüs ağrısı	2	10	0.974	0.973
Çarpıntı	5	17	0.418	1.61
ST seg.değ.	2	8	0.790	1.25
T negatifliği	6	23	0.530	1.42

Karotis intima media kalınlığı üzerine etkili risk faktörlerini saptayabilmek için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde karotis intima media kalınlığı açısından riskin artıp artmaması bağımlı değişken olarak alınmıştır. Lojistik regresyon yöntemi ile değerlendirilen bağımsız değişkenlerin karotis intima media kalınlığı üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı olan ve sağlıklı kontrol hastalarının hepsi teklif edilen çalışmanın girişimsel olmaması nedeni ile çalışmaya katılmayı kabul etmişlerdir. Çalışmaya toplam 100 olgu alınmıştır. 50 hasta, 50 kontrol olarak belirlenen gruplar yaş ve cinsiyet eşleştirmeli olarak seçildiği için yaş ve cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır. Etiyolojilere göre çoğunluğunu Hepatit B ve Hepatit C' nin oluşturduğu hastalar poliklinik başvurusu profilini yansıtmaktadır. Diğer etiyojilerin de sebep olduğu karaciğer hastaları da çalışmaya alınmıştır. Bu yönden çalışmanın homojenitesi sağlanarak, diğer etiyojileri dışlamayarak tarafsız kalınmıştır. Alkol kullanımı etiyojik ve presipitan bir faktör olmasına rağmen, az sayıda alkole bağlı hepatit olgusunun çalışmaya katılımı nedeniyle, iki grup arasında alkol kullanım sıklıklarında farklılık saptanmamıştır. İki grup arasında bakılan dış müdahalesi ve kan transfüzyonu öyküsü anlamlı bulunmuştur. Bu, özellikle bulaş nedeni ile oluşan viral hepatitlere bağlı karaciğer hastalıklarında öyküde önemli olduğu için anlamlı çıktığı düşünülmektedir. Her iki grupta vital bulgular açısından farklılık saptanmamıştır. Bilindiği üzere sirozda sistemik kan basıncı, periferik göllenme nedeni ile düşer. Siroz hastalarında sistolik kan basıncı düşük olmasına rağmen kronik hepatitlerde kan basıncı normal değerlerde korunduğu için bu çalışmada kontrol grubu ile fark saptanmamıştır (111).

Çalışmamıza dahil hasta grubunda AST ve ALT değerleri karaciğer hasarına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Albumin ve protrombin zamanı karaciğerin sentez kapasitesini gösteren testlerdir (112). Siroz gelişmediği sürece kronik hepatit hastalarında normal bulunabilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında bu değerler arasında anlamlı fark saptanmamasının nedeni ise hasta grubunun heterojenitesidir. Ancak alt gruplarda yapılan ikili analizlerde kronik hepatit grubunda total protein düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Olgu ve kontrol grubunda bakılan globulin düzeyleri olgu grubunda daha yüksek bulunmuştur ve her iki grup ile alt gruplarda istatistiksel olarak fark anlamlıdır. Karaciğerin RES fonksiyon bozukluğu ve portosistemik şantlar nedeniyle hipergammaglobulinemiye sekonder olarak globulin düzeyinin artmış olabileceği düşünülmüştür (113).

Diğer karaciğer enzimlerinden olan ALP, GGT, LDH hepatosellüler hasarın daha az göstergesi olup daha çok kolestaz belirteci olmaları nedeniyle iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıza neden olarak gösterilebilir. Karaciğer hasarının bir diğer göstergesi olan bilirubin hasta grubunda yüksek bulunmuştur (114).

Çalışmamızda olgu-kontrol grubunda ve her üç alt grupta karşılaştırılan total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, Lp(a) değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kronik karaciğer hastalıklarında meydana gelen hepatosellüler hasar lipid ve lipoprotein metabolizmasında önemli değişikliklere yol açmaktadır (115,116). Parankimal karaciğer hasarıyla orantılı olarak Lp(a) düzeyinin düştüğü ve Lp(a)'nın karaciğer fonksiyonel kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilebileceği vurgulanmaktadır. Dursun ve ark yaptığı olgu kontrol çalışmasında da istatistiksel fark saptanmamıştır. Fakat Malaguarrera ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada Lp(a) değerinin hastalığın ilerlemesine paralel olarak seviyelerin düştüğü söylenmiştir (117,118). Çalışmamızda Lp(a) düzeylerinde olgu kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit etmedik. Kronik hepatit ve çoğu Child-Pough evre a ve b olan siroz hastalarının çalışmaya dahil edilmesi Lp(a) düzeylerinin normal çıkmasının sebebi olabileceği düşünülmüştür. Literatürde olgu kontrol grubu ile yapılan çalışmalarda olgu grubunda lipid profilini düşük bulan çalışmalar mevcuttur (119-127).

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla lökosit ve trombosit sayısı düşük bulunmuştur. Kronik karaciğer hastalarında portal hipertansiyon sonucu oluşan splenomegali ve hipersplenizme bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni oluşabilir.

Her iki grup arasında bakılan koagülasyon parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Faktör 8 ve vWf dışında koagülasyon sisteminin hemen hemen tüm regülatuar ve pıhtılaşma proteinleri sadece karaciğer tarafından sentez edilmektedir. Karaciğerin sentetik fonksiyonundaki defektler önemli hemostatik bozukluklara neden olmaktadır. Koagülasyon parametrelerinde bozukluk olmasını beklediğimiz halde kronik hepatit döneminde karaciğer fonksiyonlarının korunduğu düşünülerek dahil edilen kronik hepatit hastaları nedeniyle anlamlı fark bulunamaması bu sebebe bağlanabilir.

Çalışmamızda ateroskleroz risk faktörlerinin laboratuvar bulgularından olan hsCRP, homosistein, tPA, PAI-1 değerleri olgu ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Olgu grubunda tpa ve PAI-1 değerleri yüksek bulunmuştur. Fibrinolitik sistem, vasküler sistemden trombini uzaklaştırmada önemli bir rol oynar. Doku plazminojen aktivatörü (tPA); plazminojeni spesifik olarak plazmine çeviren fibrinolizin fizyolojik başlatıcısıdır. Kanda aktif tpa konsantrasyonu; tpa sekresyonu, PAI-1 inhibisyonu ve tpa'nın hepatik klerensi ile belirlenir (128-130). Karaciğer tpa'nın dolaşımdan temizlenmesini sağlayan majör organdır. PAI-1 ise tpa'nın fizyolojik inhibitörüdür (131).

Epidemiyolojik çalışmalar azalmış fibrinolitik aktivite, artmış PAI-1 aktivasyonu, PAI-1 antijeni ve tpa antijeninin artmış MI riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (132,133) Birçok çalışma artmış PAI-1 antijeni ile artmış tpa antijeninin birbiri ile bağlantısı olduğunu göstermiştir. Kanda PAI-1 arttığı zaman aktif tpa ve tpa-PAI-1 kompleksini de artar.

Literatürde çeşitli karaciğer hastalıkları alt gruplarında yapılan çalışmalarında tPA, PAI-1 ve tpa-PAI-1 kompleks konsantrasyonlarında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (134-136).

Plazminojenin başlıca üretim yeri karaciğerdir. Bununla birlikte ilerlemiş karaciğer hastalıklarında dolaşımda olan düzeyleri normaldir, çünkü hematopoetik hücreler tarafından da üretilmektedir. Tersine, tPA düzeyleri karaciğer hastalıklarında anlamlı olarak etkilenmiştir, çünkü tpa karaciğer hücreleri tarafından temizlenmektedir. Karaciğer hastalıklarında fibrinolitik sistemle ilgili bazı anormallikler ortaya çıkabilir. Daha önceki çalışmalar karaciğer sirozunda fibrinolitik aktivitenin tamamıyla etkilendiğini göstermiştir (137-140). Bu bulgular sirozda asıl plazmin inhibitörü ($\alpha 2$ antiplazmin) konsantrasyonunun azalmasına sekonder plazmin aktivitesinin artmasını açıklayabilir. Fibrinolitik aktivitenin artması, sirozda plazminojen aktivatörünün sirkülasyonunda artması ile sonuçlanabilir ve upa ile tpa antijenin arttığını kanıtlar. Plazminojen aktivatörünün hepatik klerensinin azalması sirozlu hastalarda plazminojen aktivatörünün aktivitesinin artmasına neden olabilir. Ya da plazminojen aktivatör inhibitörlerinin konsantrasyonlarının azalması plazminojen aktivatör aktivitesinin artmasına neden olabilir (141,142). Karaciğer serbest ve PAI-tpa kompleksini hızlıca temizlemektedir. İlerlemiş karaciğer hastalıklarında özellikle sirozda, gecikmiş klerens tpa-PAI-1 kompleksindeki artışa sekonder fibrinolitik yetmezlik de risk faktörü olarak öne sürülmüştür (143). tpa ve tpa-PAI-1 kompleksinin azalmış hepatik klerensi karaciğer fonksiyonlarının azalmasının bir sonucu olarak kompleks tpa ve onun serbest konsantrasyonunun artmasına neden olabilir (144). Bizim çalışmamızda karaciğer hastalarında azalmış ateroskleroz düzeyi, karaciğer hasarına bağlı klerensi azalmış ancak artmış tpa seviyesi ve sonrasında artan ve asıl önemli olan PAI-1 düzeylerindeki artışla açıklanabilir. Kronik karaciğer hastalarında ateroskleroz sıklığı ve şiddetinin azalmasında daha önemli yer tuttuğu düşünülen serbest PAI-1 düzeylerindeki artışla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grubunda karotis intima media kalınlıkları sağ ve sol tarafta karşılaştırılmıştır. Olgu grubunda karotis intima media kalınlığı belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.

Literatürde hepatit virüslerinin aterojenitesi araştırılmış fakat bir ilişki bulunamamıştır (145,146). Hepatit B virusu ile ateroskleroz arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (147) pozitif korelasyon olduğunu ve Hepatit B hastalarında daha sık ateroskleroz geliştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (148). Bununla birlikte hepatit C ile karotid arter plak arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren ve daha şiddetli ateroskleroz gelişme riski olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (149-151). Literatürde karaciğer sirozu olan hastalarda ateroskleroz geliştirme sıklığı ve şiddeti ile ilgili ilk yayın Vanecek tarafından yapılmıştır. 507 hastada karaciğer sirozu olan 12424 otopsi serisi değerlendirilmiştir. Aort ve koroner arterde aterosklerozu olan ve MI geçirmiş, postmortem sirotik 390 erkek ve 190 kadın ile çalışılmıştır. Referans grup ile yapılan karşılaştırmada sirotik hastalarda aort ve koroner arterde kalsifikasyonun daha sık ve şiddetli olduğu görülmüştür. Koroner stenoz, MI ve geniş myokardial skar sirozlu hastalarda daha az sıklıkta gözlenmiştir. Bu da koagülasyon ve fibrinolizdeki anormallikler, karaciğerin lipid metabolizmasındaki etkisi, östrojen inaktivasyonundaki bozukluklar, malnutrisyonun etkisi veya hatta hemodinamik anormalliklere bağlanmıştır (18). Otsuba ve ark. yaptıkları çalışmada otopsi serilerinde üç grubu karşılaştırılmıştır. Kronik karaciğer hastalığı nedeniyle ölen, herhangi bir hastalığı olmayıp ölen ve karaciğer hastalığı olmayıp başka bir hastalık nedeniyle ölen üç grubun karşılaştırılmasında kronik karaciğer hastalarında inflamasyon skorunun daha düşük olduğu, daha az unstabil plak geliştiği ve bu şekilde MI'dan korundukları düşünülmüştür (16). Diğer çalışmalar da sirozlu hastalarda aterosklerozun daha az şiddetli ve MI'ın daha az sık olduğu belirtilmiştir (152-155).

Aterosklerozun girişimsel olmayan gereçlerle ölçülüp değerlendirildiği hastalarda, karotis intima media kalınlığı olgu ve kontrol grubunda parametrik ve

nonparametrik değişkenlerin ateroskleroza katkısı değerlendirilmiştir. Hipersplenizm, asit, ikter, palmar eritem, telanjiektazi, solunum patolojisi, kardiyak patoloji, metabolik sendrom, geçirilmiş MI, CRP ykseklęi, ek kalp hastalık öyküsü, ortopeninin varlığı karaciğer hastalarında gelişen ateroskleroza etkileyen faktörlerdir. Bu etki karaciğer fonksiyonu ile direkt ilgili olmadığı gibi lipid ve koagülasyon faktörlerinde klinik olarak saptanabilen değişikliklerle de ilişkili değildir. Bu etkinin mekanizmalarının araştırılacağı çalışmaların; hem karaciğer hastalıklarının hemde aterosklerozun mekanizmalarını anlamada yeni ufuklar açacağını düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kronik karaciğer hastalığı, nihai etkisi hepatik inflamasyon ve hepatik hücre nekrozu sonucu karaciğer hasarı olan, çok sayıda etyolojik faktörlerin rol oynadığı bir sendromdur. Bu hastalarda, kronik hepatitten siroza kadar olan süreçte karaciğerin sentez kapasitesinde azalma ve klirens mekanizmalarında çeşitli bozukluklar olduğu görülmüştür. Ateroskleroza yol açan bazı mediatör ve sitokin seviyelerinin kronik karaciğer hastalıklarında sentez ve klerenslerinde de bozukluk olabileceği ve bunun sonucunda ateroskleroz şiddet ve sıklığında değişiklikler olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı tanısı alan olgular ile sağlıklı kontrol grubu ateroskleroza eğilim açısından karşılaştırılmıştır. Risk faktörlerine yönelik olarak Fibrinojen, D-Dimer, Homosistein, HsCRP, Lp (a), Tpa ve PAI-1 her iki grup arasında karşılaştırılmış ve Tpa ve PAI-1 seviyeleri olgu grubunda daha yüksek bulunmuştur. Noninvaziv olarak değerlendirilen karotis intima media kalınlığı hem sağ hem sol tarafta ölçülmüş, olgu grubunda daha düşük bulunmuştur.

Aterosklerozun indirekt göstergesi olan karotis intima media kalınlığı bu çalışmada kronik karaciğer hastalarında azalmış olarak bulundu. Bu hastalarda ateroskleroz şiddetinin azalmasının kronik karaciğer hasarına bağlı olarak kanda düzeyleri artan serbest Tpa ve PAI-1 düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca bu çalışmada kronik karaciğer hastalığının ateroskleroza karşı koruyucu olduğu ve MI riskinin de azalmış olabileceği sonucuna vardık.

7.ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Kronik karaciğer hastalığı, biraraya toplanmış olan, uzun vadede siroz ve son dönem karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilecek birçok hastalığı içerir. Ateroskleroz ise kronik, yaygın ve ilerleyici bir durumdur. Kronik karaciğer hastalıklarında akut faz yanıtı ile ortaya çıkan bazı mediatör düzeylerinde değişiklik olduğu son dekattan beri yapılan çalışmalarda bulunmuştur. Bu mediatörlerin aterogenez ortaya çıkış sürecinde de rol oynadıkları bilinmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız, kronik karaciğer hastalarında aterosklerozun şiddetini ve sıklığını araştırmak ayrıca ateroskleroza neden olabilecek risk faktörlerini olgu ve kontrol grubu arasında karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı olan olgu ve kronik karaciğer hastalığı olmayan kontrol gruplarında yaş, cinsiyet, eğitim, kan grubu, operasyon durumu, dış müdahalesi, kan tx öyküsü, sigara, alkol, kronik karaciğer hastalığı risk faktörleri, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, kardiyak semptomlar sorgulandı. Hematojik ve biyokimyasal parametreler laboratuvarında değerlendirildi. Her iki grupta USG ile karotis intima media kalınlığı ölçüldü.

BULGULAR: Çalışmamıza 50 olgu ve 50 kontrol olmak üzere toplam 100 hasta onam formları alınarak dahil edildi. Olgu ve kontrol grubu biyokimyasal ve hematolojik faktörler açısından karşılaştırıldı. Kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu sonuçlar elde edildi. Aterosklerozun göstermek amacı ile USG ile ölçülen karotis intima media kalınlığı olgu grubunda daha düşük bulundu. Ateroskleroz risk faktörlerine yönelik olarak her iki grupta bakılan HsCRP, homosistein, Lp (a), Tpa ve PAI-1 değerlerinden Tpa ve PAI-1 sonuçları olgu

grubunda daha yüksekti ve bu fark istatiksels olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER: Bu çalışmada kronik karaciğer hastalığı grubu ve sağlıklı kontrol grubunda ateroskleroza sıklığı ve şiddeti araştırıldı. Sonuç olarak kronik karaciğer hastalarında ateroskleroz sıklığının noninvaziv yöntem ve biyokimyasal parametre sonuçlarından elde edilen verilere göre azaldığı tespit edildi. Kronik karaciğer hastalığının değişik mekanizmalarla ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği dşnlmektedir fakat bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Kronik karaciğer hastalığı, Ateroskleroz, Karotis intima media kalınlığı, HsCRP, Tpa, PAI-1, Lp(a), Homosistein

8. SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Chronic liver disease includes several diseases that may result to the liver failure or cirrhosis in the long term. Atherosclerosis is a chronic and progressive multifocal disease. The acute phase response with chronic liver disease resulting in some changes in mediator levels were found in studies performed since the last decade. This is known that these mediators also play a role in the process of atherogenesis.

The aim of our study was to investigating the severity of atherosclerosis in patients with chronic liver disease and to investigate the prevalence of risk factors that may also lead to atherosclerosis. For determining the causes of trends in atherosclerosis, patients with chronic liver disease and control group were compared.

MATERIALS AND METHODS: In our study, patients were examined about age, gender, education, blood type, operation status, dental intervention, blood tx history, smoking, alcohol, chronic liver disease risk factors, cardiovascular disease risk factors, cardiac symptoms in both chronic liver disease patients with chronic liver disease and the control groups. Haematological and biochemical parameters were evaluated in the laboratory. In both groups, carotid intima media thickness was measured with ultrasound.

FINDINGS: Fifty chronic liver disease patients and fifty healthy controls were included after obtaining the consent forms. Case and control groups were compared in terms of biochemical and hematological findings. The results of case group were consistent with chronic liver disease findings. Carotid intima

media thickness, that measured by ultrasound, was lower in case group and this difference was statistically significant. For evaluating the risk factors for atherogenesis HsCRP, homocysteine, Lp (a), TPA and PAI-1 were examined in two groups. The values of TPA and PAI-1 results in cases were higher, and this difference was statistically significant.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS: With this study, chronic liver disease and healthy control subjects were investigated in the frequency and severity of atherosclerosis. As a result the incidence of atherosclerosis in patients with chronic liver disease were decreased according to the data obtained from the results of biochemical parameters and noninvasive method. Different mechanisms of chronic liver disease is thought to be protective against atherosclerosis, but more extensive research on this subject are needed.

Key words: Chronic liver disease, atherosclerosis, Carotid intima media thickness, hsCRP, tPA, PAI-1, Lp (a), Homocysteine

9.KAYNAKLAR

1. Lee Goldman MD, Dennis Ausiello MD. Chronic hepatitis. Cecil Textbook of Medicine Volume 152, Issue 22, 2006; Pages 917-924
2. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhup J. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. Arch Intern Med. 1999; 24: 1077-1080
3. W.B.Kannel. Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease. Lipids 40(2005) 2472-2479
4. P.Pignoli, E.Tremoli, A.Poli, P.Oreste. İntimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 74 (1986) 1399-1406
5. E.Braunwald. Shattuck Lecture –cardiovascular medicine at the turn of the millennium:triumphs, concerns and opportunities. N. Engl. J. Med. 337 (1997) 1360-1369
6. R.Ross. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N.Engl.J.Med.340(1999)115-126
7. Howel WL, Manion WC. The low incidence of myocardial infarction in patients with portal cirrhosis of the liver:a review of 639 cases of cirrhosis of the liver from 17731 autopies. Am Heart J 1960 ;60:341
8. D'Arienz A, Manguso F, Scaglione, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh viral cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1998;33:1213-8

9. Henriksen JH, Moller S. Haemodynamics and fluid retention in liver disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:320-32
10. Marchesini G, Ronchi M, Forlani G, Bugianesi E, Bianchi G, Fabbri A, et al. Cardiovascular disease in cirrhosis. A point-prevalence study in relation to glucose tolerance. *Am J Gastroenterol* 1999;94:655-62
11. Natalia Ferre, Frederic Gomez, Jordi Camps .Plasma homocysteine concentrations in patients with liver cirrhosis *Clinical Chemistry* 48, no.1, 2002, 183-185
- 12 . Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997; 277: 1775-1781
13. M.R. Nagaoka, M. Kouyoumdjian, D.R. Borges Braz. The hepatic clearance of recombinant tissue –type plasminogen activator decrease after an inflammatory stimulus. *J Med Biol Res* vol.33 n.1 Ribeirão Preto Jan. 2000
14. F.Bilora, R. Rinaldi, V. Bocioletti. Chronic viral hepatitis:a prospective factor against atherosclerosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:1001-1004
15. M. Tamura, Y. Kihara, M. Otsuki. Carotid intima-media thickness in patients with liver cirrhosis associated with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 78 (2007) 176-181
16. R. Otsuba, M. Higuchi, P. Gutierrez. Influence of chronic liver disease on coronary atherosclerosis vulnerability features. *International Journal of Cardiology* 109 (2006)387-391
17. Howel WL, Manion WC. The low incidence of myocardial infarction in patients with portal cirrhosis of the liver:a review of 639 cases of cirrhosis of the liver from 17731 autopsies. *Am Heart J* 1960;60:341
18. Vanecek R. Atherosclerosis and cirrhosis of the liver. *Bull World Health Organ Suppl* 1976;53(5-6):567-70

19. Bissel DM, Maher JJ. Hepatik fibrosis and cirrhosis. Zakim D, Boyer TD (Ed.) A Textbook of Liver Disease. Philadelphia: W.B.Sounders Company. 1996; 506
20. Tulunay Ö. Kronik viral hepatit patolojisi. Kılıçturgay K, Badur S (Ed.) Viral Hepatit 2001.İstanbul 2001; 317
21. Sherlock S, Dooley J. Anatomy and Function. In: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the Liver and Biliary System 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:1-15
22. Demirci U. Yayınlanmamış tez karaciğer hastalıklarında vasküler endotel büyüme faktör düzeyleri 2006
23. Marsano LS. Hepatitis.Prim Care Clin Office Pract 2003;30:81-107
24. Wisnom C, Siegel MA. Advances in the diagnosis and management of human viral hepatitis . Dent Clin N Am 2003;47:431-47
25. White FV, Dehner LP . Viral Disease of the liver in Children:Diagnostic and Differential Diagnostic Considerations, Pediatric and Developmental Pathology 2004;7:552-67
26. Boyer JL, Reuben A. Chronic hepatitis. Schiff L, Schiff ER (eds): Disease of the Liver, J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1993, s.586-637
27. Desmet VJ, Gerber M, Hoofangle JH, Scheuer PJ. Classification of chronic Hepatitis. Diagnosis, Gradig and Staging. Hepatology 2000;31:241-6..
28. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis:The Knodell Histology Activity Index and Beyond . Hepatology 2000;31:241-6..
29. Jevon G.P. Grade and Stage in Chronic Hepatitis , Pediatric and Developmental Pathology 2001;4:372-80
30. Koukoulis GK. Chronic Hepatitis C:Grading, Staging and Searching for Reliable Predictors of Outcome, Human Pathology 2001;32:899-903

31. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH: Management of hepatitis B:2000:summary of a workshop .Gastroenterology 2001;120:1828-1853
32. Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. Excellent and concise summary of the virology, immunopathogenesis, epidemiology, and natural history of hepatitis C. N Engl J Med 2001;345:41-52.
33. Rizzetto M, Smedile A. Viral Hepatitis: Hepatitis D. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. , eds. Schiff's Disease of Liver volume 1,8th ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 837-847
34. Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve Delta. Göksoy E, Şentürk H eds. Hepatobilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Sempozyumu Dizisi Ocak 2002. İstanbul:2002:67-77
35. Al-Khalidi JA, Czaja A. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and treatment of autoimmune hepatitis. Mayo Clin Proc 2001;76:1237-52
36. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology:a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the international Autoimmun Hepatitis Group.J Hepatol 2004;41:677-83
37. Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis:A retrospective analysis.Hepatology 2002 ;35:890-97
38. Dolar E. Karaciğer sirozu ve komplikasyonları. Klinik Karaciğer Hastalıkları 2002.s.343-60
39. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: An analysis of routinedata. Lancet 2006;367:52-6
40. Koruk M, Onuk MD, Yılmaz A. Erzurum yöresinde siroz hastalarının etyolojik ve klinik özellikleri. T Klin Gastroenterohepatol 2000,11:17-20

41. Fox RK, Wright TL. Viral Hepatitis. In:Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, eds. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology.Sekond ed.NY:Lange Medical Boks/McGraw-Hill Companies;2003.p.546-62
42. Maher JJ.Alcoholic Liver Disease. In:Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, eds. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. Sek ed.NY:Lange Medical boks/McGraw- Hill Companies;2003.p603-15
43. Angulo P,Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterology and Hepatology 2002;17(Suppl):S187-S91
44. Adams PC. Iron Overload Diseases. In:Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, eds. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. Sek.ed. NY:Lange Medical Boks/McGraw-Hill Companies;2003.p.664-79
45. Schilsky ML. Copper Overload Diseases. In:Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, eds. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology.Sek.ed. NY:Lange Medical Boks/McGraw-Hill Companies;2003.p.622-7
46. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. Review of the intricacies of hepatic fibrosis, how it produces disease, and hom potential treatments might be developed in the future Clin Liver Dis 2001;5:315-334
47. Rodes J (ed) . Liver Diseases:2000 and beyond. J Hpatol 32 (supp), 2000
48. Erlinger S Benhamou JP. Cirrhosis:Clinical aspects in Oxford Textbook of Hepatology. Bircher, Benhamou, McIntyre, Rodes (eds).Newyork 1999 s:627-641
49. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al: Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA 281:727, 1999

50. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al: High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 103:2705, 2001
51. Petty RG, Pearson JD. Endothelium the axis of vaskular health and disease. *J R Coll Physicians* 1989;23:92-101
52. Lucher TF. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Myocard Ischemia*.1995;7:15-20
53. Rubanyi GM:The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993 ;22:s1-s4
54. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32:293-304
55. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W ve ark. İnflammation, sepsis and coagulation. *Hematologica* 1999;84:254-259
56. Lee, A.J., Smith, W.C.S., Lowe, G.D.O., Tunstall-Pedoe, Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish heart health study. *J.Clin.Epidemiol.*, 43(9):913-9, 1990
57. Geppert A, Graf S, Beckmann R, Hornykewycz S, Schuster E. Concentration of Endogenous tPA Antigen in Coronary Artery Disease : Relation to Thrombotic Events, Aspirin Treatment, Hyperlipidemia, and Multivessel Disease *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1634-1642
58. Feely J, Barry M, Keeling PWN. Lipoprotein(a) in cirrhosis *BMJ* 1992;304:545-6
59. Dobrovolsky AB. The fibrinolysis system: Regulation of activity and physiologic functions af its main components. Titaeva EV.*Biochemistry (Moscow)* 2002;67(1):116-126
60. Önder MR, Gürgün C, Yavuzgil O, Özerkan F, Nalbantgil I. Endotel ve fonksiyonları, İstanbul, 1997

61. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-2478
62. Morrow DA, Ridker PM. Inflammation in cardiovascular disease. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine Updates*. Lippincott Williams-Wilkins, Cedar Knolls, NJ, 1999, pp.1-12
63. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135, 2002
64. Wight TN: Versican: A versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. *Curr Opin Cell Biol* 14: 617, 2002
65. Ley K, Huo Y: VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest* 107:1209, 2001
66. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, et al: The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 102:145, 1998
67. Luster AD. Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 338:436, 1998
68. Witztum JL, Berliner JA: Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 9: 441, 1998
69. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, et al: Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1885, 1998
70. Tabas I: Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Ann Rev Nutr* 19: 123, 1999
71. Aqel NM, Ball RY, Waldmann H, Mitchinson MJ. Monocyte origin of foam cells in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1984;53:265-271
72. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, et al: Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 14: 437, 2003
73. Carmena R, Duriez P. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 15; 10912- 7. 2004

74. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1370, 2002
75. Libby P, Simon DI, Rogers C. Inflammation and arterial injury. In Topol EJ (ed): *Textbook of Interventional Cardiology*. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Science, p 381. 2003
76. Braunwald E. *A textbook of cardiovascular medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia; 1105- 1125. 1997
77. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16: 285, 2001
78. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:11201, 2003
79. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 44: 349, 2002
80. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 288:2724, 2002
81. Kalayoglu MV, Hoerneman B, LaVerda D, et al. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by Chlamydia pneumoniae. *J Infect Dis* 180:780, 19
82. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 9: 471, 1998
83. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91: 281, 2002
84. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 8: 1218, 2002
85. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:1753-1756
86. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert panel on Detection, Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel 2) *Circulation* 1994;89:1333-1445

87. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-4210
88. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;99:1965-1971
89. Guo B, Willerson JT, Bearman G, et al. Application of infrared fiber optic imaging of atherosclerotic plaques. *Proc of SPIE* 1999;3698:75-82
90. Moreno PR, Lodder RA, O'Connor WN, et al. Characterization of vulnerable plaques by near infrared spectroscopy in an atherosclerotic rabbit model. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:66A
91. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *JACC* 2006;47: C7-12
92. Heinrich J., Assmann G. Fibrinogen and cardiovascular risk *Cardiovasc.Risk*, 2(3): 197-205, 1995 Jun
93. Lowe, G.D.O. Fibrinogen and cardiovascular disease; Hystorical introduction *European Heart Journal*, 16(Suppl.A):2-5, 1995 Mar
94. Paul M.Ridker, Peter Libby, In Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine, eds: Douglas P. Zipes MD, Peter Libby MD, Robert O. Bonow MD, Risk Factors for Atherothrombotic Disease Eugene Braunwald MD. 7th Edition, Elsevier Saunders, Printed in USA 2005, P: 939-958
95. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*. 1999; 24: 1077-1080

96. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997; 277: 1775-1781
97. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102
98. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT. Increased Aortic Intima-media Thickness A Marker of Preclinical Atherosclerosis in High Risk Children. *Circulation* 2001;104:2943-2947
99. Geenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention; noninvasive tests of atherosclerotic burden; Writing Group III. *Circulation* 2000;101(1):4
100. Choi CJ, Kramer CM. MR imaging of atherosclerotic plaque. *Radiol Clin North Am* 2002;40(4):887-898
101. Anand DJ, Lahiri A. EBCT coronary calcium imaging for the early detection of coronary artery disease in asymptomatic individuals. *Br J Cardiol* 2003;10(4):273-280
102. Topol E, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-2342
103. Eusterman JH. Atherosclerotic disease of the coronary arteries. A pathologic radiologic correlativa study. *Circulation* 1962;26:1288-1295
104. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:145-154
105. Grant WC, Wasserman F, Rodensky PL et al. The incidence of myocardial infarction in portal cirrhosis. *Ann Intern Med* 1959; 51: 774-9

106. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis: West J Med 1989; 151: 99-113
107. Morris JJ, Hellman CL, Gawey BJ et al. Three patients requiring both coronary artery bypass surgery and orthotopic liver transplantation. J Vase Anesth 1995; 9: 322-32
108. Plotkin JS, Benitez RM, Kuo PC et al. Dobutamine stress echocardiography for preoperative cardiac risk stratification in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Liver Transpl Surg 1998;4:253-7
109. Barh MJ, Manns MP. Function of the immune system in liver cirrhosis. Z Gastroenterol 2001;39(8):607
110. Bannister P, Losowsky MS. Sex hormones and chronic liver disease. J Hepatol 1988;6(2):258-62
111. Moreau R. Hyponatremia in cirrhosis. Pathophysiology, prevalence, prognostic value, treatment Acta Gastroenterol Belg. 2008 Oct-Dec;71(4):379-85
112. Sherlock S, Dooley J.: Hepatic cirrhosis. Diseases of the liver and biliary system. Tenth ed. Blackwell Science. 371, 1997
113. S Sherlock. Proc. R. Immunological changes in liver disease. Soc. Med. 1977 Dec; 70(12):851-855
114. Sherlock S, Dooley J.: Cholestasis, Diseases of the liver and biliary system. Tenth ed. Blackwell science, 217, 1997
115. Önder G, Aksöz MK, Kara B, Önder A, Yazıcıoğlu N. Karaciğer hastalıklarında serum fosfolipid düzeyleri. Gastroenteroloji. 1994;5(4):595-6
116. Miller JP. Dyslipoproteinemia of liver disease. Baillieres Clin. Endocrinol . Metab. 1990 Dec ;4(4) :807-32
117. Selvais P, Henrion J, Schapira M et al. Lipoprotein (a) in liver disease. Correlation between low levels and liver function. Pres. Med. 1995 Feb 25;24(8):382-6

118. Alessandri C, Basili S, Maurelli M, Andreozzi P, Violi F, Cordova C. Relationship between lipoprotein(a) levels in serum and some indices of protein synthesis in liver cirrhosis. *Clin Chim Acta* 1994 Jan 31; 224(2):125-9
119. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. 1997 Apr 14; 157(7):792-6
120. Dursun M, Karagöz A, Tuzcu A, Canoruç F. The Changes in the levels of lipid and lipoprotein in liver cirrhosis *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2003, 14:133-138
121. Dyslipoproteinaemia of liver disease. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1990 Dec; 4 (4):807-32
122. Iglesias A, Arranz M, Alvarez JJ, Perales J, Villar J, Herrera E, Lasuncion MA. Cholesteryl ester transfer activity in liver disease and cholestasis, and its relation with fatty acid composition of lipoprotein lipids *Clin Chim Acta.* 1996 Apr 30; 248(2):157-74
123. Tietge UJ, Boker KH, Bahr MJ, Weinberg S, Pichlmayr R, Schmidt HH, Manns MP. Lipid parameters predicting liver function in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1998 Nov-Dec; 45(24):2255-60
124. Perales J, Angel Lasuncion M, Cano A, Martin-Scapa MA, Maties M, Herrera E. Changes in the lipid profile in chronic hepatopathies. *Med Clin (Barc).* 1994 Mar 19; 102(10):364-8. Spanish [ABSTRACT]
125. Breier C, Lisch HJ, Braunsteiner H. Lipoproteins, HDL-apolipoproteins, activities of hepatic lipase and lecithin-cholesterol acyltransferase in the plasma of patients with post alcoholic end-stage liver cirrhosis. *Klin. Wochenschr.* 1983 Sep 15; 61(18):929-31

126. Pacifico A, Cherchi GM, Deiana MG, Maioli M. HDL2 and HDL3 cholesterol in hepatic cirrhosis. *Boll.Soc. Ital. Biol. Sper.* 1983 Jan 31; 59(2):199-205..
127. Cavanna A, Tappero R, Brizio T, Griffa G, Garlanda PF, Molino G. Change in plasma lipids and lipoproteins in chronic liver disease. *Quad scavo Diagn* 1981 Dec; 17 (4):553-6
128. Chandler WL, Levy WC, Stratton JR. The circulatory regulation of TPA and UPA secretion, clearance, and inhibition during exercise and during the infusion of isoproterenol and phenylephrine. *Circulation.* 1995;92:2984-2994
129. Chandler WL, Levy WC, Veith RC, Stratton JR. A kinetic model of the circulatory regulation of tissue plasminogen activator during exercise, epinephrine infusion, and endurance training. *Blood.* 1993;81:3293-3302
130. Chandler WL. A kinetic model of the circulatory regulation of tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost.* 1991;66:321-322
131. Otter M, Kuiper J, Bos R, Rijken DC & van Berkel ThJC (1992). Characterization of the interaction both in vitro and in vivo of tissue-type plasminogen activator (t-PA) with rat liver cells. Effects of monoclonal antibodies to t-PA. *Biochemical Journal*, 284: 545-550
132. Thompson S, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction and death. *N Engl J Med.* 1995;332:635-641
133. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet.* 1993;341:1165-1168
134. K Leiper, A Croll, N A Booth, N R Moore, T Sinclair, and B Bennett. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and activator-inhibitor complex in liver disease. *J Clin Pathol.* 1994 March; 47(3): 214–217

135. M.R. Nagaoka, M. Kouyoumdjian, D.R. Borges. The hepatic clearance of recombinant tissue-type plasminogen activator decreases after an inflammatory stimulus. *Braz J Med Biol Res*, J 2000, Volume 33(1)119-125
136. Ton Lisman, Frank W.G. Leebeek Hemostatic Alterations in Liver Disease: A Review on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment *Dig Surg*. 2007;24:250-258
137. Ratnoff OD. Studies on a proteolytic enzyme in human plasma IV. The rate of lysis of plasma clots in normal and diseased individuals with particular reference to hepatic disease. *Bulletin of the Johns Hospital* 1949;84:29-42
138. Purcell G, Phillips LL. Fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:139-44
139. Fletcher AP, Biederman O, Moore D, Alkjaersig N, Sherry S. Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: its cure and consequences. *J Clin Invest* 1964;43:681-95
140. Ogston D, Bennett B, Ogston CM. The fibrinolytic synthesis and clearance of components of the enzyme system in hepatic cirrhosis and malignant metastases. *J Clin Pathol* 1971;24:822-6
141. Booth NA, Anderson JA, Bennett B. Plasminogen activators in alcoholic cirrhosis: demonstration of increased tissue type and urokinase type activator. *J Clin Pathol* 1984;37:772-7
142. Tran-Thang C, Fasel-Felley J, Pralong G, Hofsetter JR, Bachmann F, Kruithof EKO. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in liver deficiencies caused by chronic alcoholism or infectious hepatitis *ThrombHaemostas* 1989;62:651-3
143. Lind S. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991;77:2547-52

144. K Leiper, A Croll, N A Booth, N R Moore, T Sinclair, and B Bennett. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and activator-inhibitor complex in liver disease *J Clin Pathol*. 1994 March; 47(3): 214–217
145. Henry Völzke, Christian Schwahn, Birger Wolff. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population *Atherosclerosis*. 174 (2004) 99-103
146. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from a large population study. *Circulation* 2001; 103: 1064–1070
147. Yang KC, Chen MF, Su TC, Jeng JS Hwang BS, Lin LY, et al. Hepatitis B virus seropositivity is not associated with increased risk of carotid atherosclerosis in Taiwanese. *Atherosclerosis* 2007; 195 392 – 397
148. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Toda Ei E, Hashimoto H, Ohno M, et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation* 2002; 105: 1028–1030
149. Omer Alyan, MD; Fehmi Kacmaz, MD; Ozcan Ozdemir, MD; Bulent Deveci, MD Ramazan Astan, MD; Aksuyek Savas Celebi, MD ; Erdogan Ilkay, MD, Hepatitis C Infection is Associated With Increased Coronary Artery Atherosclerosis Defined by Modified Reardon Severity Score System *Circ J* 2008; 72: 1960–1965
150. Ishizaka Y, Ishizaka N, Takahashi E, Unuma T, Tooda E, Hashimoto H, et al. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ J* 2003; 67: 26 –30
151. Vassalle C, Masini, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 565 – 566

152. Creed, D. L. Et AL. Am.J.Med. Sci.,230:385(1955)
153. Grant, W.C. ET AL. Ann. Intern. Med.,51:774(1959)
154. Hall, E.M.ET AL.Am. J. Pathol.,29:993(1953)
155. HIRST, A.R. ET.AL. Am.J. med.sci.,249:143 (1965)