

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

**SİROZLU HASTALARDA SAFRA KESESİ TAŞ SIKLIĞI VE
HİPERSPLENİZM BULGULARININ SPLENİK ULTRASON
ELASTOGRAFİ BULGULARI İLE KORELASYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nesibe AYDOĞDU**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan değerli danışman hocam Yard. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL ‘ e

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen Radyoloji Bilim Dalı öğretim üyesi hocam Doç. Dr. Hakan ARTAŞ’ a,

Eğitimimin her aşamasında katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Emir DÖNDER, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. Ayhan A. DOĞUKAN, Prof. Dr. İ. Halil BAĞÇECİOĞLU, Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN, Prof. Dr. Mehmet YALNIZ, Doç. Dr. Bilge AYGÜN, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Doç. Dr. Handan ÇİPİL, Doç. Dr. Burak UZ, Uz. Dr. Ali GÜREL, Uz. Dr. Barış GÜNDOĞDU ve Uz. Dr. Servet YOLBAŞ’ a

Biyokimyasal analizleri yapan Biyokimya Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Süleyman Aydın ve Uz. Dr. Mehmet KALAYCI’ ya tezimin istatistiklerinin yapılması ve sonuçların yorumlanma safhasında emeği geçen Romatoloji Bilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA’ ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluklarını esirgemeyen tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, iç hastalıkları servislerinde çalışan tüm hemşire, personel ve radyoloji sekreteri Erdal DOĞAN’ a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen ve bana sabırlarını sunan eşim Yüksel AYDOĞDU, oğlum Aras Toprak AYDOĞDU ve aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Karaciğer sirozunda normal popülasyona göre safra kesesi taşı görülme sıklığı daha fazladır ve tanıda en değerli tetkik ultrasonografidir. Son yıllarda geliştirilen elastografi ile karaciğer, safra kesesi ve dalak patolojileri daha kolay ve non-invazif olarak ortaya konulabilir hale gelmiştir. Bu çalışma karaciğer sirozu tanılı hastalarda dalak sertliği ile hipersplenizm ve safra kesesi taş varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi, immün sistemde önemli bir rolü olan myeloperoksidaz seviyelerinin belirlenmesi ve yine sirozlu hastalarda insülin direncinin hesaplanması amaçlı yapılmıştır.

Çalışmada karaciğer sirozu (KC-S) tanılı hastalar; karaciğer sirozu ve hipersplenizm bulgusu olan hasta grubu (KC-S+H), karaciğer sirozu olup hipersplenizm bulgusu olmayan hasta grubu (KC-S-H) olarak iki alt gruba ayrıldı. KC-S+H grubunda 37, KC-S-H grubunda 23 olmak üzere toplam 60 KC-S' lu hasta ile 28 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Toplam hasta grubu ve alt grupların ayrı ayrı venöz kanlarında myeloperoksidaz seviyeleri, insülin direnci değerleri bakıldı. Safra kesesi taşı için her gruba ultrasonografi yapıldı ve dalak sertliği ise semi-kantitatif elastografi üzerinde gerilim değerlerinin ölçülmesi ile tespit edildi.

Karaciğer sirozu olan ve olmayan bireylerdeki MPO aktivitesi yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulundu. MPO aktivitesi KC-S hastalarında daha düşük bulundu. Bu iki grup arasında insülin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. KC-S grubunda SKT görülme sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Karaciğer sirozu ve hipersplenizmi olan ve KC-S-H grupları arasında MPO aktivitesi ve insülin direnci yönünden anlamlı fark bulunmadı. KC-S+H olan grupta SKT görülme sıklığı KC-S-H grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Karaciğer sirozu olan total hasta grubunda maximum ve minimum dalak gerilim değerleri ile HOMA değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken, MPO aktivitesi ve SKT görülme sıklığı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda maximum, minimum ve ortalama dalak gerilim değerleri ile MPO aktivitesi arasında korelasyon saptanmamışken, HOMA değeri arasında ise negatif korelasyon saptandı.

Karaciğer sirozu ve hipersplenizmi olan hasta grubunda maximum, minimum ve ortalama dalak gerilim değerleri ile SKT görülme sıklığı arasında pozitif korelasyon saptanmışken, MPO arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, hipersplenizmi olan gruptaki maximum, minimum ve ortalama dalak gerilim sonoelastografi değerleri ile safra kesesi taşı görülme sıklığı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Karaciğer sirozlu olgularda yapılacak olan sonoelastografi ile ölçülmüş artmış dalak sertliğinin gelecekte oluşabilecek safra kesesi taşı açısından risk faktörü olduğu kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, safra kesesi taşı, myeloperoksidaz, hipersplenizm, elastografi

ABSTRACT

THE EVALUTION OF CORRELATIONS BETWEEN THE INCIDENCE OF GALLSTONES IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND FINDINGS OF HYPERSPLENISM WITH THE SPLENIC ULTRASOUND ELASTOGRAPHY FINDINGS.

In liver cirrhosis the incidence of gallstones is more than normal population and the most valuable examination is the ultrasound. With elastography developed in recent years; liver, gallbladder, spleen pathologies have been diagnosed easier and non-invasively. This study is carried out for the patients who diagnosed with liver cirrhosis and for the examination of the relationship between gallstones presence and hypersplenism, and to identify levels of myeloperoxidase (MPO) that plays a significant role in immune system and also for calculation of insulin resistance in these patients.

In the study patients diagnosed with liver cirrhosis; were divided into two subgroups as patients with liver cirrhosis and hypersplenism findings (KC-S+H) and patients who have liver cirrhosis but don't have hypersplenism findings (KC-S-H). In the KC-S+H group thirty seven, in KC-S-H group twenty three, totally sixty patients with KC-S and twenty eight healthy controls included in the study. Insulin resistance values and MPO levels were measured for total patient group and subgroups from venous blood. Ultrasonography was performed for each group; gallstones and spleen stiffness is determined by measuring strain values on semiquantitative elastography.

Significant differences were found between groups in terms of MPO activity among the individuals with liver cirrhosis and control group. MPO activity was lower in patients with KC-S. Between these two groups no statistically significant difference were found in terms of insulin resistance. The incidence of gallstones in KC-S group were found significantly higher than control group. Between individuals with liver cirrhosis and hypersplenism and KC-S-H groups no significant difference were found in terms of MPO activity and insulin resistance. Incidence of gallstones in KC-S+H group were found to be significantly higher than KC-S-H group.

In the total group of patients with liver cirrhosis, while positive correlation was detected between maximum and minimum spleen strain and insulin resistance values, but no significant correlation were found between MPO activity and

incidence of gallstones. In the control group, no correlation were detected between spleen strain values and MPO activity but between HOMA values negative correlation was determined.

In the patients with liver cirrhosis and hypersplenism while positive correlation was detected between the incidence of gallstones with maximum, minimum and average spleen strain values but there was no correlation between MPO activity.

As a result, in the group with hypersplenism a significant positive correlation was found between maximum, minimum and average values of spleen strain sonoelastography and incidence of gallstones. In patients with liver cirrhosis, increased spleen stiffness which may be measured with sonoelastography can be considered as a risk factor in terms of gallstones in future.

Keywords: Liver cirrhosis, gallstones, myeloperoxidase, hypersplenism, elastography

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Karaciğer Sirozu (KC-S)	3
1.1.1.1. Tanım	3
1.1.1.2. Sınıflama	4
1.1.1.3. Etyoloji	4
1.1.1.4. Patogenez	5
1.1.1.5. Klinik Bulgular ve Semptomlar	6
1.1.1.6. Tanı	7
1.1.1.7. Prognoz	8
1.1.1.8. Komplikasyonlar	9
1.1.1.8.1. Portal Hipertansiyon ve Hipersplenizm	9
1.1.2. KC-S ve Safra Kesesi Taşları (SKT)	11
1.1.2.1. Safra Taşı Hastalığı	11
1.1.2.2. Epidemiyoloji	11
1.1.2.3. Taşların Morfoloji ve Bileşimi	11
1.1.2.4. Risk Faktörleri	12
1.1.2.5. Tanı	12
1.1.2.6. Tedavi Yöntemleri	12
1.1.2.7. Safra Kesesi Taşları ve Karaciğer Sirozu	13
1.1.3. Myeloperoksidaz (MPO)	15
1.1.4. İnsülin Direnci	16
1.1.4.1. İnsülin Molekülünün Yapısı	16

1.1.4.2. İnsülinin Metabolik Etkileri	17
1.1.4.3. İnsülin Direnci	18
1.1.4.4. Karaciğerde insülin Direnci	18
1.1.4.5. insülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	19
1.1.4.6. Homeostasis Model Assesment (HOMA)	19
1.1.5. Ultrason Elastografi	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. Hastaların Seçimi	22
2.2. Hastaların Child-Turcotte-Pough Sınıflaması (CTP) na göre değerlendirilmesi.	23
2.3. Myeloperoksidaz aktivitesi tayini	23
2.4. Ultrason Elastografi İnceleme	24
2.5. İstatistiksel Analizler	24
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	34
5. KAYNAKLAR	44
6. ÖZGEÇMİŞ	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	KC-S için etyolojik faktörler	5
Tablo 2.	Modifiye Child-Turcotte-Pough Skorlaması	9
Tablo 3.	Karaciğer siroz komplikasyonları (36)	9
Tablo 4.	Hasta ve kontrol grubuna ait laboratuvar sonuçları ve demografik bilgilerin ortalama ve standart hata değerleri	25
Tablo 5.	Hipersplenizm bulgusu olan ve olmayan hasta gruplarına ait laboratuvar sonuçlarının ortalama ve standart hata değerleri	26
Tablo 6.	Hipersplenizm bulgusu olan hasta grubu ve kontrol grubuna ait laboratuvar sonuçlarının ortalama ve standart hata değerleri	27
Tablo 7.	KC-S hastalarının etiyolojik dağılımı	28
Tablo 8.	Hasta ve kontrol grubuna ait MPO, HOMA düzeyi ve SKT sıklığı ortalamaları ve standart hata değerleri	28
Tablo 9.	Hipersplenizm bulgusu olan ve olmayan hasta gruplarına ait MPO, HOMA-IR düzeyi ve SKT sıklığı ortalamaları ve standart hata değerleri	29
Tablo 10.	Hasta ve kontrol grubuna ait elastografi ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları	29
Tablo 11.	Hipersplenizm bulgusu olan ve olmayan hasta gruplarına ait elastografi ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları	30
Tablo 12.	Hipersplenizm bulgusu olan hasta grubu ve kontrol gruplarına ait elastografi ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları	30
Tablo 13.	KC-S etiyolojisi ile SKT görülme sıklığı arasındaki analiz sonuçları	31
Tablo 14.	KC-S hasta grubunun dalak elastografi bulgularının HOMA, SKT ve MPO değerleri ile korelasyonu	31
Tablo 15.	Kontrol grubunun dalak elastografi bulgularının HOMA ve MPO değerleri ile korelasyonu	32
Tablo 16.	KC-S+H grubunun dalak elastografi bulgularının SKT sıklığı ve MPO değerleri ile korelasyonu	32
Tablo 17.	KC-S-H grubunun dalak elastografi bulgularının SKT sıklığı ve MPO değerleri ile korelasyonu	33

KISALTMALAR LİSTESİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARFI	: Acoustic Radiation Force Impulse Elastography
AS	: Alkolik siroz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BS	: Biliyer siroz
CIGMA	: Glikozun Sürekli İnfüzyon Modeli
CL	: Clorür
CRP	: C-Reaktif protein
CUR	: Ortalama dalak gerilimi
DS	: Diğer nedenlere bağlı siroz
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
GGT	: Gamma Glutamil Transpeptidaz
GLUT	: Glikoz transporter
H2O2	: Hidrojen Peroksit
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: High Density Lipoprotein
HDV	: Hepatit D virüsü
HECT	: Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi
HOCL	: Hipokloröz Asit
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance
IRS	: İnsülin reseptör substratı
İL	: İnterlökin
İNF	: İnterferon
KC-S	: Karaciğer Sirozu
KC-S+H	: Karaciğer sirozu ve hipersplenizmi olan hastalar
KC-S-H	: Karaciğer sirozu olan ancak hipersplenizmi olmayan hastalar
KHB	: Kronik hepatit B

KHB+D	: Kronik hepatit B+Delta
KHC	: Kronik hepatit C
KMS	: Kalıtsal metabolik siroz
KS	: Kardiak siroz
LDL	: Low Density Lipoprotein
MAX	: Maksimum dalak gerilimi
MIN	: Minimum dalak gerilimi
MPO	: Myeloperoksidaz
NASHS	: Non-alkolik steatohepatit sirozu
OGGT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OS	: Oto-immün siroz
PHT	: Portal hipertansiyon
PI	: Pulsatilité indeksi
PNL	: Polimorfo Nükleer Lökosit
PTZ	: Protrombin Zamanı
RI	: Rezistif indeks
RT-E	: Real Time Doku Elastography
SKT	: Safra Kesesi Taşları
TE	: Transient elastografi
TIPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik Şant
TNF	: Tümör nekroz faktörü
USG	: Ultrasonografi
VS	: Vasküler nedenlere bağlı siroz

1. GİRİŞ

Siroz; kronik viral hepatit (B, C ve Delta), oto-immün hepatit, non-alkolik steatohepatit, alkol kullanımı ve diğer nedenlere sekonder gelişen karaciğer yetmezlik tablosudur (1). Portal hipertansiyon portal basıncın 200 mmH₂O (14,7 mm civa (Hg))'nun üzerine çıkması olarak tanımlanır (2). Portal hipertansiyon, sirozun mortalitesinde önemli rol oynayan özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom gibi klinik tabloların gelişmesinde rol oynayan önemli bir komplikasyondur. Bu nedenle portal basıncın 12 mmHg'nın altında tutulması uygulanan tedavilerin başlıca hedefidir (3). Yukarıda bahsedilen komplikasyonların dışında portal hipertansiyon splenomegaliye neden olur. Splenomegali, hipersplenizm tablosuna yol açarak sirozlu hastaların medikal tedavilerinin (antiviral tedaviler) düzenli verilememesi ve cerrahi tedavi uygulamalarında mortalite artışına neden olan trombositopeni, artmış enfeksiyon riski ve anemi gibi tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir (4). Günümüzde siroz tablosunda ortaya çıkan hematolojik problemlerin patofizyolojisinde kemik iliği süpresyonu, büyüme faktörlerinin eksikliği ve immünolojik patolojilerin rol oynadığı bildirilse de çoğunlukla hipersplenizmle ilişkili olduğu kabul edilmektedir (5, 6). Siroz hastalarında bir diğer tablo ise artmış safra kesesi taş sıklığıdır. Bu sıklığın normal popülasyona oranla sirozlu hastalarda yaklaşık 2 kat arttığı bildirilmiştir. Bu taşlar sıklıkla bilirubin pigment taşlarıdır ve etyolojisinde hipersplenizme sekonder artmış hemoliz suçlanmaktadır (7-9).

Hipersplenizm varlığının doğrulanması için kan hücrelerinin bir veya birden fazlasında düşme, kemik iliği incelenmesinde kompansatuar hiperplazinin varlığı, splenomegali varlığı ve splenektomi sonrasında kan hücrelerinin normale dönmesi gibi kriterlerin karşılanması gerekmektedir. Bu kriterlerin karşılanmasının sirozlu hastalar için pek de pratik olmadığı açıktır (10). Hipersplenizm kısaca kan hücrelerinin artmış yıkımı ve azalmış eritrosit ömrü ile karakterize anormal artmış fonksiyonel dalak varlığıyla karakterize bir durumdur.

Sirozlu hastalarda azalmış eritrosit ömrünün işaretli krom (Cr) veya eritrosit kreatin düzeyinin ölçümü ile bunun ortaya konulabileceği bildirilmiştir (10, 11). Ancak bahsedilen bu testler radyoaktif madde kullanımı ve özel ekipman

gerektirmesi, uzun sürmesi, ulaşılabilirliğin oldukça kısıtlı olması gibi nedenlerle rutin kullanıma girememişlerdir. Myeloperoksidaz nötrofiller ve monositlerde yer alan, güçlü bir bakterisidal proteindir (12). Plazma myeloperoksidaz seviyesi splenomegali olmayanlara göre splenomegalisi olan siroz ve kronik hepatitli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hepatik klirensin azalması ve nötrofil tahribatına bağlı olarak myeloperoksidaz serbestleşir, sirozlu hastalarda plazma myeloperoksidaz seviyesi yüksek seviyelerde bulunur. Bu nedenle plazma myeloperoksidaz ölçümü, karaciğer hastalarında hipersplenik fonksiyonun değerlendirilmesinde yararlı olabilir (13).

İnsülin direnci; normal olarak insüline yanıtta insüline duyarlı hücrelerin yetersizliği olarak tanımlanır. İnsülin direnci periferik lipolizi uygunsuz bir şekilde aktive ederek beslenme durumunda adipositlerden serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu uyarır. Dolaşımda artmış serbest yağ asitleri karaciğer ve kaslarda yağ birikimine katkıda bulunur. Bu durum daha sonra bu dokularda insülin sinyal yollarının akışını bozarak insülin direncine yol açar (14). Bazı çalışmalarda karaciğer sirozunda insülin direncinin rapor edildiği gösterilmiştir (15).

Abdominal organların incelenmesinde ultrasonografik inceleme non-invaziv olması, radyasyona maruziyetin olmaması, kısa sürede sonucun alınabilmesi, kolay ulaşılabilirliği ve tekrarlanabilir olması nedeniyle sık kullanılan bir tanı aracıdır (16). Ultrasonografi incelemelerinde dalak boyutu ve hacmi, non-invaziv olarak doğru bir şekilde hesaplanabilmektedir (17). Son yıllarda geliştirilen ultrason elastografi incelemesi, dışarıdan minimal bir kompresyon uygulanarak dokudaki gerinim derecesinin ölçüldüğü ve dokunun sertliği hakkında bilgi sağlayan yeni dinamik bir ultrason tekniğidir. Ultrasonografi probunun doku üzerinde oluşturduğu minimal basınç değişiklikleri ile elastografi görüntüleri elde edilmektedir. Kompresyon dokuda pozisyon değişikliğine neden olmakta ve doku deplasmanının derecesine göre lezyonun sertliği hakkında bilgi edinilmektedir.

Yapılan çalışmalarda karaciğerin sertliğini non-invaziv olarak değerlendirilebildiği ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda fibrozisi non-invaziv olarak gösterebildiği bildirilmektedir (18, 19). Yine Hirooka ve ark. portal hipertansiyon olgularında splenik elastografinin, portal hipertansiyonda uygun bir klinik belirteç olduğunu bildirmektedir (20).

Bu çalışmanın amacı; herhangi bir etyolojiye sekonder gelişen siroz tablosunda dalak sertliği ile hipersplenizm ve safra kesesi taş varlığı arasındaki korelasyonun incelenmesi, sirozlu hastalarda myeloperoksidaz seviyelerinin belirlenmesi ve yine sirozlu hastalarda insülin direncinin hesaplanmasıdır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1 Karaciğer Sirozu (KC-S)

Karaciğer sirozu, dünyanın birçok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’da çoğunlukla alkol tüketiminin fazla olması en sık KC-S nedeniyken dünyanın diğer birçok bölgesinde ise viral hepatitler en sık nedendir. Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV)’ ne bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığı nedeniyle ülkemizde de karaciğer sirozu önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır (21).

1.1.1.1 Tanım

Karaciğer yapısında; diffüz olarak hücresel nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozis ile karakterize, kronik ve çeşitli sosyoekonomik problemler oluşturabilen ciddi bir hastalıktır (21). Bu hastalık ilk defa, 1826 yılında Laennec tarafından tanımlanmıştır. Siroz kelimesi, Yunanca da scirrhus (katı bir çeşit ur) kelimesinden gelmektedir.

Epidemiyoloji: Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, karaciğer sirozu hala dünyada ve ülkemizde çok sık görülen ve komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır. 1965 yılında Hepatit B virusunun (HBV), 1977 yılında Hepatit D virusunun (HDV), 1989 yılında Hepatit C virusunun (HCV), 1991 yılında Hepatit G virusunun saptanması, kronik karaciğer hastalıklarının daha iyi tanınmasına ve takibine neden olmuştur. Dünyada batılı ülkelerde KC-S nun etyolojisinde alkol ve viruslar (özellikle HCV) rol oynarken (22, 23), Türkiyede viral nedenler (özellikle HBV) hala en sık sebeptir.

1.1.1.2 Sınıflama

Karaciğer sirozu hastalığı morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

Morfolojik olarak: KC-S' da karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; üç morfolojik tip tanımlanmıştır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:

- 1- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.
- 2- Mikronodüler siroz: 1'cm den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.
- 3- Mikst nodüler siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

Fonksiyonel olarak: Aktif ve inaktif, klinik evreye göre; kompanse ve dekompanse olarak sınıflandırılır (24).

1.1.1.3 Etiyoloji

Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik sebeplere ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde KC-S na yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir (25).

Tablo 1. KC-S için etyolojik faktörler

1- Kronik viral hepatitler (B, C, D)
2- Otoimmün hepatitler
3- Alkol
4- Biliyer hastalıklar: Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve sekonder biliyer siroz
5- Kalıtsal metabolik hastalıklar: Hemokromatozis, wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları, galaktozemi, herediter tirozinemi
6- İlaç ve toksinler: Metotreksat, amiodaron
7- Venöz obstrüksiyon: Budd-chiari sendromu ve venooklüzif hastalık
8- Kalp yetmezliği: Kronik sağ kalp yetmezliği, triküspit yetmezliği
9- İntestinal by-pass cerrahisi: Jejunoileal by-pass, gastroplasti
10- Diğer sebepler: sifilis, sarkoidoz, viral hepatit G, şistozomiazis, diabetes mellitus, mikotoksinler, malnutrisyon, obezite, indian çocukluk sirozu
11- Kriptojenik (idyopatik): Etyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur, bu hastaların önemli bir kısmı post hepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (26).

Batı ülkelerinde KC-S na yol açan en önemli neden alkol iken, ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (27).

1.1.1.4. Patogenezi

Siroz anatomik olarak fibrozis ve nodül formasyonu ile birlikte olan diffüz bir hadisedir. Hadiseyi başlatan hepatoselüler nekrozdur. Karaciğerde 3 tip nekroz gelişir. Spotty nekroz: Akut hepatitlerde olur. Piecemal (güve yeniği) nekrozu: İmmünolojik tipte bir nekrozdur. Portal mesafenin çevresinde başlayarak lobülün içine doğru ilerler, parankimi tahrip eder. Kronik aktif hepatitte görülür.

Bridging (köprüleşme) nekrozu: Vasküler yapılar arasında oluşarak karaciğerin çeşitli yapılarını birleştiren köprüleşme nekrozu, sentro-sentral, sentro portal, porto-portal nekroz olmak üzere üç tipte olabilir. Nekrozu fibrozis ve hepatik

çatının bozulduğu nodül oluşumu izler. Nekroz, tanı anında genellikle gösterilmez. Fakat aylarca veya yıllarca sürekli varlığı siroz oluşumu için şarttır.

Hepatit B virüsü (HBV), hepatositler için direkt sitopatik etki yapmaz. Burada nekroz vücudun hücrel immün yanıtı sonucu ortaya çıkar. Hepatit C virüsü (HCV) ise direkt sitopatik etkiyle nekroza yol açar. Alkol kullanımına bağlı kronik karaciğer hastalığı net olarak anlaşılamamışsa da kronik alkol kullanımı bozulmuş protein sentez ve sekresyonuna, mitokondriyal hasara, lipid peroksidasyonuna, asetaldehit oluşumuna ve oluşan asetaldehitin selüler membran ve lipidleriyle etkileşimi sonucu hücrel hipoksiyi tetiklemesine neden olur (28). Etiyoloji ne olursa olsun sonuç hemen hemen her zaman aynıdır. Zon-1'deki interface Hepatit, porto-portal fibröz köprülere neden olurken, zon-3'deki nekroz santral-portal köprüleşmeye ve fibroza yol açar. Hücre ölümü hepatik yapıyı bozan nodüllerin oluşumuyla sürer ve tam siroz gelişir.

Hepatit fibrogenezin temeli, matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliktir. Hepatik hasarda net sonuç, normal bazal membran kollajen yıkımındaki artış ve intersitisiyel kollajen yıkımındaki azalmadır.

Karaciğer, dominant olarak Kupffer hücreleri TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri üretir. Karaciğer, bu sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvar geçirgenliği ve kupffer hücre baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF- α , IL-1 ve INF- α yağ asidi üretimini arttırarak yağlı karaciğere neden olur ve IL-6, IL-1 ve TNF- α hepatik akut faz reaktanları (CRP, amiloid A, haptoglobin, kompleman B ve α 1-antitripsin) oluşumunu uyarır (29).

1.1.1.5. Klinik Bulgular ve Semptomlar

Karaciğer sirozu, klinikte karşımıza portal hipertansiyon ve hepatoselüler yetersizliğe bağlı bulgular şeklinde ortaya çıkar. Hastalığın başlangıcında semptom olmayabilir. Karaciğer fonksiyonlarının bozulmasıyla halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, bulantı, bitkinlik ve kilo kaybı gibi semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Zamanla hepatik yetmezlik ve portal hipertansiyon ortaya çıkar. Portal hipertansiyona bağlı olanlar; asit, ödem, splenomegali, özefagus varis kanamaları,

kollateral dolaşım ve pulmoner anormallikler (siyanoz, dispne) dir. Hepatoselüler yetersizlik bulguları: Sarılık, kanama diatezi (burun, diş eti kanaması vs.), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider angioma), protein metabolizma bozuklukları (adale atrofi, tenar ve hipotenar atrofi, asit ve ödem) ve hematolojik (anemi) bozukluklardır. Fötor hepatikus, telenjiektazi, tırnaklarda enine çizgilenmeler, beyaz tırnak lunuga kaybı, vücut kıllanmasında azalma, jinekomasti, steatore, safra taşları, çomak parmak, umbilikal herni diğer yandan karaciğer yetersizliğinin komplikasyonları da klinik bulgulara neden olabilir (asit, ensefalopati, sarılık ve varisiyel kanamalar). Bu komplikasyonların hiçbirinin olmadığı durumlarda kompanze siroz bir veya birkaçının varlığında ise dekompanze siroz adı verilir (30).

1.1.1.6. Tanı

Karaciğer sirozu'nun tanısı; Klinik olarak, biyokimyasal araştırmalar, görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik yöntemlerle konur.

Klinik: Hastanın hikâyesi ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için çok değerli ipuçları verir. Bu nedenle olası sebepleri saptama, hastalığın başlama zamanını ve seyrini, komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması ve sistemik olarak muayene edilmesi gereklidir.

Biyokimyasal araştırmalar: Hastalarda gizli veya aşık ar kanamalara bağlı olarak anemi görölür. Bunun yanında portal hipertansiyon neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni, trombositopeni oluşabilir.

Hepatoselüler yetmezlik nedeni faktörlerin sentezleri protrombin zamanında (PTZ) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma ile saptanırlar. Bu iki basit test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir. Hastalığın evresine ve etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubin, ALT, AST, ALP ve GGT normal veya yükselmiş olabilir. Hastada gelişen komplikasyonlara bağlı olarak diğer bazı biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler olabilir.

Görüntüleme Yöntemleri: Ultrasonografi (USG): İlk seçen ek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Ultrasonografik olarak karaciğer yüzey

nodüleritesi ve portal ven ortalama akım hızları siroz tanısında yardımcıdır. Kaudat lob, sağ loba oranla göreceli büyümüş izlenir. USG’de rejenere nodüller fokal lezyon olarak rapor edilebilirler. Ultrasonda portal ven çapı 13 mm’den fazla olanların üçte ikisinde varis saptanmaktayken, 13 mm’den az olanların ancak %10 unda varis vardır (31-33). Splenomegali ve asit görülür.

Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT (portal hipertansiyon) bulguları saptanabilir (31).

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme: Düzensiz nodüler yüz, yağlı değişim, demire bağlı artmış dansite, yer kaplayıcı lezyonlar saptanabilirken, benign rejeneratif nodüller görülmezler. İntravenöz kontrast sonrası portal ve hepatik venler görüntülenebilir ve splenomegaliye eşlik eden kollateral dolaşım varlığında PHT tanısı konur.

Histopatolojik Tanı: Karaciğer biyopsisi en önemli tanı şeklidir. Perkütan yapılabileceği gibi transjuguler ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemlerle özel boyalar kullanılarak incelenir. Sirozda biyopsi ile tanı zor olabilir. Nodül çevresinde fibrozu ortaya koymak için retikülin ve kollajen boyalarının kullanılması zorunludur.

1.1.1.7. Prognoz

Karaciğer sirozunda prognoz etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanze sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 arasında değişmektedir. Kompanze sirozlu hastalarda dekompanzasyon oranı yılda yaklaşık %10 civarındadır.

Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre, karaciğer yetersizliğinin derecesini gösteren Child-Pough sınıflamasıdır. Siroz tanısı konulan hastalarda hastalığın evre ve prognozunun değerlendirilmesinde günümüzde en sık Child-Turcotte-Pough kriterleri kullanılır (34). Child-Pough sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B ve C olarak 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerin toplanması sonucu yorumlanır (Tablo 2). Bunların dışında alkolik siroz, post nekrotik sirozdan daha iyi prognoza, karaciğerin büyük olması iyi prognoza, sık nükseden özefagus varis kanamalarının olması, sistolik kan basıncı 100 mmHg’nın

altında seyretmesi, albuminin 2,5 in altında olması, PTZ' nin K vitamin tedavisine rağmen 4 sn den daha uzun olması ve serum sodyumunun 120 mEq/lt' nin altında olması kötü prognoza işaret eder (35).

Tablo 2. Modifiye Child-Turcotte-Pough Skorlaması

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1–2	3–4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dl)	1–2	2–3	>3
Albumin (mg/dl)	>3.5	3.5–2,8	<2.8
PTZ (uzamış sn)	1–4	4–6	>6

Child A: 5–6 puan; Child B: 7–9 puan; Child C: 10–15 puan

1.1.1.8. Komplikasyonlar

Siroz hastalarında hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümlle sonuçlanabilecek olan komplikasyonlar görülür (Tablo 3), (36).

Tablo 3. Karaciğer siroz komplikasyonları (36)

1. Portal hipertansiyon
2. Assit ve spontan assit enfeksiyonlar (Spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatoselüler karsinoma
5. Karaciğer yetmezliği
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm
9. Enfeksiyonlar
10. Hematolojik, endokrin bozukluklar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

1.1.1.8.1. Portal Hipertansiyon ve Hipersplenizm

Portal hipertansiyon (PHT) portal basıncın 200 mmH₂O (14,7 mm civa (Hg))'nin üzerine çıkması olarak tanımlanır (2). PHT genellikle portal kan akımının, akım seyri boyunca herhangi bir yerde tıkanıklığı sonucu gelişir. Portal ven sistemi ile diğer venöz sistemler arasında birçok noktada anastomozlar mevcuttur (37, 38). Portal sistem vasküler yatağındaki direnç artışı kan akımındaki artıştan daha önemlidir (39). İntrahepatik vasküler direncin oluşumunda lobül yapısındaki bozulmanın yanı sıra, terminal portal ven dalları, sinüzoidler ve hepatik venüller düzeyinde, rejenerasyon nodülleri, artan bağ dokusu ve iltihabi infiltrasyondan

kaynaklanan bazı yapısal değişikler rol oynamaktadır (40). Sebebi ne olursa olsun, PHT'li hastalarda, portal venöz akımın artmış olduğu saptanmaktadır (41). Plazma hacim artışı, sirozun geç evrelerinde sabit bir bulgudur (42). Portal hipertansiyon, sirozun mortalitesinde önemli rol oynayan özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom gibi klinik tabloların gelişmesinde rol oynayan önemli bir komplikasyondur. Varis oluşumu ve kanamalar üzerine etkisi oldukça sınırlıyken asit oluşumu üzerine olan etkisi kuvvetlidir. Bu nedenle portal basıncın 12 mmHg'nın altında tutulması uygulanan tedavilerin başlıca hedefidir (3, 42).

Yukarıda bahsedilen komplikasyonların dışında portal hipertansiyon splenomegaliye neden olur (4). Splenomegali sirozun, portal hipertansiyon komplikasyonu olarak gelişen en önemli özelliğidir. Sirozlu hastalarda splenomegali prevalansı % 36–92 arasında değişmektedir (43, 44). Splenomegali, hipersplenizm tablosuna yol açarak sirozlu hastaların medikal tedavilerinin (antiviral tedaviler, mikofenolat mofetil vb.) düzenli verilememesi ve cerrahi tedavi uygulamalarında mortalite artışına neden olan trombositopeni, artmış enfeksiyon riski ve anemi gibi tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir (4, 45).

Günümüzde siroz tablosunda ortaya çıkan hematolojik problemlerin patofizyolojisinde; kemik iliği supresyonu, büyüme faktörlerinin eksikliği ve immünolojik patolojilerin rol oynadığı bildirilse de çoğunlukla hipersplenizmle ilişkili olduğu kabul edilmektedir (5, 6). Hipersplenizm gelişimi altında yatan çeşitli mekanizmalar vardır; dalakta kan hücrelerinin artmış yıkımı, artan kan hücrelerinin dilusyonel etkileri ve humoral faktörler gibi. Hipersplenizm portal hipertansiyonun önemli bir patofizyolojik değişimi ve siroz evrelemede önemli bir parametre olarak kabul edilir. Ayrıca trombositopeni siroz ve portal hipertansiyondaki hipersplenizmin en sık belirtisidir (46, 47). Portal hipertansif hastalarda trombositopeninin esas nedeninin dalaktaki sekestrasyon olduğu düşünülmektedir (48). Hipersplenizme bağlı trombositopeni tedavisi için splenektomi, parsiyel splenektomi, parsiyel splenik embolizasyon ve TIPS gibi çeşitli tedavi yöntemleri vardır (49-51). Splenik arter embolizasyonu, splenomegali ve hipersplenizmi olan seçilmiş HCV enfeksiyonlu hastalar için güvenli, minimal invaziv ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Hipersplenizm ile hemoglobin ve trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon bulunmaktadır (52, 53). Bu nedenle, periferik kan hücre sayımı hipersplenizm şiddetini temsil etmektedir ve ayrıca siroz evrelemesinde dikkate alınmalıdır (53). Şiddetli hipersplenizm sirozlu hastalarda sık görülür ve dekompanze KC-S ve alkol tüketim öyküsü ağır hipersplenizmin bağımsız göstergeleridir (54).

Hipersplenizm varlığının doğrulanması için kan hücrelerinin bir veya birden fazlasında düşme, kemik iliği incelenmesinde kompensatuar hiperplazinin varlığı, splenomegali varlığı ve splenektomi sonrasında kan hücrelerinin normale dönmesi gibi kriterlerin karşılanması gerekmektedir. Bu kriterlerin karşılanmasının sirozlu hastalar için pek de pratik olmadığı açıktır (10). Hipersplenizm kısaca kan hücrelerinin artmış yıkımı ve azalmış eritrosit ömrü ile karakterize anormal artmış fonksiyonel dalak varlığıyla karakterize bir durumdur. Sirozlu hastalarda azalmış eritrosit ömrünün işaretli krom (Cr) veya eritrosit kreatin düzeyinin ölçümü ile ortaya konulabileceği bildirilmiştir (10, 11). Radyofrekans ablasyon tedavisi KC-S, portal hipertansiyonu ve hipersplenizmi olan hastalarda splenomegali yönetimi için güvenli, etkili ve minimal invaziv bir yaklaşımdır (55).

1.1.2. KC-S ve Safra Kesesi Taşları (SKT)

1.1.2.1. Safra Taşı Hastalığı

Safra kesesi taşı önemli bir morbidite nedenidir ve kolesistektomi birçok ülkede bu nedenle yapılan en yaygın abdominal operasyondur.

1.1.2.2. Epidemiyoloji

Safra taşı prevalansı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Güneybatı Amerika ülkelerinde ve Japonya’ da oldukça sık, üçüncü dünya ülkelerinde nadir görülmektedir (56-58). Prevalansı yaşla artar ve 50–65 yaşlarında pik yapar. Erkek/kadın oranı 1/2’dir (59).

1.1.2.3. Taşların Morfoloji ve Bileşimi

Morfoloji ve içeriklerine göre üç tür safra taşı mevcuttur (60):

1. Kolesterol taşları,

2. Siyah pigment taşları,
3. Kahverengi pigment taşları.

Kolesterol SKT'nin önemli bir bileşenidir oysa ortak safra kanalı taşları, bilirubin ağırlıklı oluşmaktadır. (61).

1.1.2.4. Risk Faktörleri

Yaş ve cinsiyet safra kesesi taşı ve safra kesesi duvar kalınlığı için risk faktörleridir. Ek bir risk faktörü ise karaciğer sirozlu hastalarda safra taşı gelişimi olabilir (62). Safra taşı hastalığı kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edilmiştir ve SKT'nin sıklığı her iki cinsde de yaşla birlikte önemli ölçüde yükselir (63-68). Kadın cinsiyet, ileri yaş ve etnik köken / aile (genetik özellikler); safra taşı için bazı değiştirilemez risk faktörleridir. Obezite, metabolik sendrom, hızlı kilo kaybı, bazı hastalıklar (siroz ve Crohn hastalığı), safra kesesi stazı (omurilik yaralanması veya somatostatin gibi ilaçlar) ve yaşam tarzı; değiştirilebilir risk faktörleridir (69). Yapılan bir çalışmada kontroller ile karşılaştırıldığında, safra taşı hastalığı; genç yaş, santral obezite ve karaciğer yağlanması ile birlikte HCV hastalarında sık saptanmış olup, kalıtım, dislipidemi, diabetes mellitus veya metabolik sendrom ile ilişkili saptanmamıştır (70).

1.1.2.5. Tanı

Tanıda en değerli tetkik ultrasonografi (USG)'dir. Sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir (%98) (71, 72). Radyoopak taşlar düz karın grafisinde de görülebilmektedir. Eskiden sık kullanılan tanısal işlem olan oral kolesistografik inceleme artık hemen hiç kullanılmamaktadır. Hepatobiliyer sintigrafinin sensitivitesi %95, spesifitesi %90 olarak tanımlanmıştır. Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP)'nin sensitivitesi ve spesifitesi %80 olarak bildirilmiştir (72).

1.1.2.6. Tedavi Yöntemleri

Ağrı atağı geçiren safra kesesi taşı hastaların tedavisinde laparoskopik veya açık kolesistektomi, altın standart tedavidir (73, 74). SKT'nin benign bir seyir izlemesi, maliyeti ve hemen daima ciddi komplikasyonlardan önce uyarıcı biliyer

kolik ataklarının olması nedeniyle asemptomatik taşlara profilaktik kolesistektomi tavsiye edilmemektedir (75, 76). Ancak bazı durumlarda asemptomatik olgularda profilaktik kolesistektomi önerilmektedir:

1. Sickle cell hastalıklarla birlikte olan safra taşı hastalar (ciddi komplikasyon gelişme riski yüksek)
2. Safra kesesi duvar kalsifikasyonlu veya porselen safra kesesi olanlar
3. Solid organ nakli yapılanlar (77-80)

1.1.2.7. Safra Kesesi Taşları ve Karaciğer Sirozu

Çeşitli bazı çalışmalarda sirozlu olgularda SKT prevalansının normal popülasyona göre 2–5 kat arttığı bildirilmiştir (65, 81). SKT prevalansı sirozlu hastalarda hastalığın etiyolojisi ve şiddetine göre farklılık gösterebilmektedir (62, 82). Bazı çalışmalarda SKT'nin alkole bağlı sirozda daha fazla izlendiği, sirozun süresi ve ciddiyeti ile birlikte SKT oluşumunun arttığı bildirilmiştir (83). Ülkemizde normal olgularda ve sirozlu olgularda SKT oranını farklı açılardan araştıran çalışmalar mevcuttur (84, 85).

Karaciğer sirozunda safra taşı görülme oranı artmaktadır (62-89). Bu artışın mekanizması halen belirsiz olarak kabul edilmektedir. Genel olarak karaciğer sirozundaki taşların bilirubin pigment taşları olduğu kabul edilmektedir (25). Kronik hemoliz, biliyer sistem enfeksiyonu ve enfestasyonları, ileri yaş pigment taşları için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Ancak siroz olgularında görülen taşların tamamı pigment taşları değildir. Olguların yaklaşık üçte birinde kolesterol taşları ve miks taşların varlığından bahsedilmektedir (66, 88-91). Ayrıca östrojen düzeyindeki yükselmeye bağlı olarak safra kesesi motilitesinin ve safra asidi havuzunun azalması, safra kesesinin boşalmasındaki bozulma, hipersplenizm ve hepatik konjuge enzim değişikliklerinin sirozda kolelitiazis prevalansına etki eden faktörler olduğu ileri sürülmüştür (92). Aynı zamanda SKT prevalansı sirozlu hastalarda, sirozun etyolojisi, evresi ve şiddeti, yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir (87, 91). Yapılan çalışmalar sirozlu kadın hastalarda SKT'nin daha yüksek mutlak frekansına rağmen, sirozlu erkek hastalarda SKT riskinin genel nüfusa göre daha yüksek olduğunu gösterir (64, 68, 93). SKT artan yaş, kadın cinsiyet ve obezite ile daha sık oluşan bir hastalıktır (94-96). Progresif karaciğer fonksiyon bozukluğu,

özellikle erkeklerde safra taşı için bir risk faktörüdür (97). Safra taşı sıklığı dekompanze karaciğer hastalığında artmıştır (63).

Yapılan çalışmalarda safra taşı hastalığı yaygınlığı sırasıyla anti-HCV pozitif hastalarda %23,3 HBsAg pozitif hastalarda %12,4 ve aşırı alkol alımı olan hastalarda % 24,2 olarak saptanmıştır (98) ve SKT prevalansını etkileyen ana faktör karaciğer hastalığının şiddeti olmuştur. Child sınıf B veya C hastaları sınıf A ile karşılaştırıldığında bunlarda SKT sıklığı artmıştır (99). Hastalarda SKT görülme sıklığı Child evresine göre en çok Child C sınıfında izlenmektedir. Bu ilişkide ilerleyen yaşı da katkısı söz konusudur (96). Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve ileri evre sirozda SKT için bir risktir. Buna ek olarak safra kesesi kontraktilitesi sirotik olgularda azalmıştır (100, 101). Sağlıklı popülasyonda yaş, kolesistiazis için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sirozlu hastalarda da yaşın kolesistiazis açısından bir risk oluşturduğu bazı çalışmalarda gösterilirken (102), bazıları kolesistiazis ile yaş arasında ilişkinin olmadığını ileri sürmektedirler (64, 88, 103). Karaciğer sirozunun etyolojisi ile SKT sıklığı arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar (64) postviral sirozda safra kesesi taşı sıklığının arttığını, bazıları (63) alkolik sirozla SKT arasında sıkı bir ilişkinin bulunduğunu bildirirlerken, bazı çalışmalarda (102) ise sirozun etyolojisi ile safra kesesi taşı arasında bir ilişkinin olmadığı belirtilmektedir. Siroz olguları etiyolojiye göre ayrıldığında en sık SKT oranının HCV ye bağlı karaciğer sirozunda izlendiği dikkat çekmiştir. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (104). Ökten ve arkadaşları da HCV ye bağlı karaciğer hastalığında SKT izlenme oranının çok daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır (105).

Sirozlu hastalarda SKT daha sık asemptomatik ve cerrahi nadiren gerekli olmasına rağmen cerrahinin zorunlu olduğu durumlarda birçok çalışma laparoskopik kolesistektominin (LC) majör intraoperatif kanama ve yüksek morbidite ve mortalite oranları ile yüksek riskli olduğunu düşünmektedir (106-110). Erkek cinsiyet, ileri yaş ve viral etyoloji komplikasyonların gelişimi için önemli risk faktörleridir (110). Sirozlu hastalarda özellikle açık kolesistektomi yüksek morbidite ve mortalite oranları, yani %17 %27 ile ilişkilidir (111-113). LC nin açık kolesistektomiye göre kısa ameliyat süresi, daha az komplikasyon oranı ve hastanede kalış süresini azalttığı ile ilişkili görünmektedir (114, 115).

Bazı çalışmalar ise sirozun LC için bir kontrendikasyon olmadığını düşünmektedir ve kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile kompanse sirozlu hastalarda güvenle uygulanabileceğini düşünmektedir (114, 116, 117). Bu çalışmalardan farklı düşünen bazı çalışmalar ise, sirotik hastalarda LC nin, özellikle semptomatik kompanse sirozu olan Child sınıf A ve B hastalarında güvenli görünüyor olduğunu göstermektedir ama Child sınıf C hastalarında çok yüksek riskli bir işlem olduğunu düşünmektedir (115, 118-123). Child-Pugh C hastalarında cerrahi endikasyon çok dikkatle değerlendirilmelidir ve hastaya akut kolesistit için acil kolesistektomi gerekmedikçe ameliyattan kaçınılmalıdır. Child-Pugh C sirozlu hastalarda safra kesesi perkütan drenajı yararlı olabilir (115). Postoperatif morbidite ve sirotik hastalarda mortalitenin önemli nedenleri aşırı kan kaybı, karaciğer yetmezliği ve sepsistir. Artmış kanama en korkulan komplikasyondur. Bunun nedeni pıhtılaşma faktörlerinin yetersiz sentezi, hipersplenizme bağlı trombositopeni veya portal hipertansiyona sekonder abdominal varisler olabilir (123).

1.1.3. Myeloperoksidaz (MPO)

İnflamasyonla mücadelede önemli bir olay olan fagositoz özellikle bakteriyel infeksiyonlarda önemli bir savunma mekanizmasıdır. Nötrofiller ve monositler bakterilerin öldürülmesi için, hem oksijen bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmaları kullanırlar. Oksijen bağımlı mekanizmalar, MPO sistemini ve oksijen türevi serbest radikallerin üretimini sağlayan bir başka sistemi içerirler. MPO, fagositik hücrelerde bulunan bir enzimdir (124). Polimorfonükleer lökosit (PNL)' in azurofil granüllerinde fazla miktarda bulunur (125). Diğer inflamatuvar hücreler olan monosit ve makrofajlarda çok az miktarda bulunur veya hiç bulunmaz. Bu yüzden MPO aktivitesinin ölçümü dokuya PNL toplanmasını göstermede oldukça yararlıdır (125). Myeloperoksidazın görevi nötrofiller tarafından fagosit edilen bakterileri sindirecek ürünleri oluşturan bazı tepkimeleri katalizlemektir (126). MPO, iki çift biçim içeren tetramer yapıda bir enzimdir. Oldukça stabil bir yapısı vardır. Nötrofillerin mikrobisid aktivitesinde MPO'nun rolü, hidrojen peroksidin varlığında halojenleri oksitleyerek hipohalöz asitleri oluşturmaktır.

Hücre içinde Cl derişimi 90 mM gibi yüksek bir düzeyde olduğundan fizyolojik şartlarda kullanılan Cl'dur. Oluşan asit ise HOCl'dir. Halojen olarak

Cl⁻'nin yanında I⁻ ve Br⁻'de kullanılabilir (127). Hipoiyodit (HOI) ve hipobromit (HOBr) oluşur. Hipohalöz asitler ve serbest radikaller mikroorganizmalara karşı toksiktir (128, 129). Hipoklorik asid, glukozamin ve taurin gibi aminoasitlerle tepkimeye girerek reaktif kloraminleri oluşturur. Kloraminler stabil olmayan bileşiklerdir ve kısa sürede amonyak, CO₂, Cl⁻ ve aldehitlerin oluşumuna yol açarlar. Amonyumla reaksiyonları kuvvetli bir oksitleyici olan NH₂Cl'ü meydana getirir. Bu bileşik özellikle tiyol grupları için zararlıdır. Onları sulfoksitlere dönüştürerek SH gruplarının oksidasyon/redüksiyon reaksiyonlarına katılmasını engeller (130). Nötrofillerin aktivasyonu büyük miktarda O₂⁻, H₂O₂ ve OH⁻ salınımına neden olur. Bunların MPO ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan HOCL ve N-kloraminler sitotoksik etkiyi başlatır. Ayrıca nötrofil sitoplazmasındaki granüllerde bulunan proteaz yapısındaki enzimler de (elastaz, kollajenaz ve katepsin) doku hasarına katkıda bulunur (131). Makato ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada plazma myeloperoksidaz seviyesi splenomegali olmayanlara göre splenomegalisi olan siroz ve kronik hepatitli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hepatik klirensin azalması ve nötrofil tahribatına bağlı olarak myeloperoksidaz serbestleşir, sirozlu hastalarda plazma myeloperoksidaz seviyesi yüksek seviyelerde bulunur. Bu nedenle plazma myeloperoksidaz ölçümü, karaciğer hastalarında hipersplenik fonksiyonun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Ayrıca başka bir çalışmada MPO plazma seviyeleri sağlıklı bireyler e göre HBV-ilişkili siroz ve Kronik hepatit B hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (132). Yine başka bir çalışmada, *Klebsiella pnömonia* ile infekte edilen farelerin periton sıvılarında, MPO aktivitesini gösteren bir belirteç olan 3-klorotirosin seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (133). Benzer olarak Yao ve arkadaşları (134), zymosan ile peritonit geliştirilen ratların asit sıvılarında MPO aktivitesinin arttığını göstermişlerdir.

1.1.4. İnsülin Direnci

1.1.4.1. İnsülin Molekülünün Yapısı

İnsan insülin geni 11.kromozomun kısa kolunda yer alır. Öncü molekülü preproinsülin, mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve c-peptide ayrılır. Proinsülinin yarı ömrü, insülinin 3-4 katıdır. Yarı ömrünün uzun olması, kanda birikmesine ve bazal durumda dolaşımdaki

immünreaktif insülinin %12-20'sini oluşturabilmesine neden olur. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin %7-8'ine sahiptir. C-peptid, β -hücrelerden insülin ile aynı miktarda salınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömüre sahiptir (135). Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, böbrek fonksiyonları üzerine direk etki ettiği, glikoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir (136). Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Başlıca karaciğer, böbrek ve plasentada katabolize edilir. Karaciğerden tek geçişte, insülinin % 50'si dolaşımdan alınır (135).

1.1.4.2. İnsülinin Metabolik Etkileri

Glikoz hücre içine girdikten sonra, heksokinaz enzimi ile hızla fosforile edilir. Daha sonra glikojen sentaz ile glikojen olarak depo edilir veya ATP sağlamak için pirüvat kinaz gibi enzimlerle okside edilir. Glikoz, karaciğer ve adipoz dokuda, yağ olarak da depo edilebilir. insülin, glikoliz ile glikojen ve lipid sentezinde rol alan enzimlerin bazılarını, fosforilasyon düzeyini etkileyerek düzenler (137). insülin, karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırıp, glikojenolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirken, VLDL yapımı, protein ve trigliserid sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip, glikolizi uyarır (135). insülin, kas dokuda, ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glikoz girişini sağlayıp, glikojen sentazı aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır (135). İnsülin, yağdokuda hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek de dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır (138).

Glikozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan α -gliserol fosfatın düzeyini de artırmış olur. Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikoneogenez ve ketogenezi azaltmaktaki kilit rolü üstlenmiş olur (135). insülin glikoz metabolizmasını dolaylı yoldan da etkileyebilir. Düşük insülin düzeyinde, kas proteinleri ve yağ doku trigliseridlerinin yıkımı, alanin ve serbest yağ asitleri gibi glikoneojenik substratları artırır. Lipolizin insülin ile inhibisyonuna subkütan yağ dokudan daha az duyarlı olan visceral yağ doku, portal ven yoluyla karaciğere yüksek

oranda serbest yağ asidi sağlar. Böylece santral obezite, diyabet patogenezinde katkıda bulunmuş olur (137).

1.1.4.3. İnsülin Direnci

İnsülin direnci; normal olarak insüline verilen yanıtta insüline duyarlı olan hücrelerin yetersizliği olarak tanımlanır. İnsülin direnci periferik lipolizi uygunsuz bir şekilde aktive ederek beslenme durumunda adipositlerden serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu uyarır. Dolaşımda artmış serbest yağ asitleri karaciğer ve kaslarda yağ birikimine katkıda bulunur. Bu durum daha sonra bu dokularda insülin sinyal yollarının akışını bozarak insülin direncine yol açar (14).

1.1.4.4. Karaciğerde insülin Direnci

Bazı çalışmalarda karaciğer sirozunda insülin direncinin rapor edildiği gösterilmiştir (15). Hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı karaciğer sirozlu neredeyse tüm hastalarda (139, 140), mevcuttur ve insülin direnci, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, hastalığın ilerlemesi ve surveyi için ortaya konmuş bir risk faktörüdür (139–143). İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler (144). Karaciğer hastalıklarında hepatosellüler hasar ve portal sistemik shunt'lar bulunması insülinin yıkılmasını azaltır. Bu yolla hiperinsülinemi ve bunu izleyen insülin direnci gelişir (145). İnsülinin karaciğer glikoz üretimi üzerindeki direkt etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, aşikar diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir (146).

Karaciğerde, insülin direncinde, artmış neoglikojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glikoz alımında bozukluk söz konusudur (138). İnsülinin, glikoneojenik prekürsörler, serbest yağ asitleri ve glukagonu baskılayarak hepatik glikoz üretimini baskıladığı ve tip 2 diyabetlilerde açlık hiperglisemisi gelişiminin, hepatik glikoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğerde insülin etkisi engellenirse ağır bir glukoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişecektir. Kronik hiperinsülinemi,

karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneogenez ve trigliserid üretimine neden olur (147).

1.1.4.5. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını *in vivo* olarak ölçmek için, OGTT ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) ile hassas c-peptid ve insülin ölçümleri, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesini sağlamıştır. Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır.

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - C - peptid oranları
3. OGTT
4. Glikozun Sürekli infüzyon Modeli (CIGMA)
5. Minimal Model ile sık örnekli iv glikoz tolerans testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

1.1.4.6. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Glikoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayan bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üç kan örneğinin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır. CIGMA, HECT ve sık örnekli iv glikoz tolerans testi ile korele sonuçlar bildirilmiştir (148).

$$\text{HOMA-İR} = [\text{Açlık glikozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22,5$$

$$\text{HOMA-}\beta = (20 \times \text{Açlık insülini}) / (\text{Açlık glikozu} - 3,5)$$

1.1.5. Ultrason Elastografi

Abdominal organların incelenmesinde ultrasonografik inceleme non-invaziv olması, radyasyona maruziyetin olmaması, kısa sürede sonucun alınabilmesi, kolay ulaşılabilirliği ve tekrarlanabilir olması nedeniyle sık kullanılan bir tanı aracıdır

(12). Son yıllarda geliştirilen elastografi ve ultrasonografik kontrast maddeler kullanılarak uygulanan ultrasonografik incelemelerle karaciğer, safra kesesi patolojileri ve hatta karaciğer dokusunun fonksiyonel düzeyi daha kolay ve non-invazif olarak ortaya konulabilir hale gelmiştir (13, 14). Ancak, çeşitli dokuların elastikiyetini değerlendirmek için yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır (149).

Ultrasonun dokular üzerine uyguladığı mekanik basıncın doku boyutunda meydana getirdiği küçük değişikliklerin ölçülmesi doku karakteristiği hakkında bilgi vererek yeni bir görüntüleme metodunun ortaya çıkmasını sağlamıştır. Birbirine komşu doku bölgelerinde, normal dokuda işaretlenen iki küçük nokta arasındaki mesafe, dokunun komprese edilmesinden önce ve sonra ölçülür. Doku katmanları içinde işaretlenecek iki küçük nokta arasındaki mesafe, malign tümöral oluşumlarda, kompresyondan önce ve sonra değişiklik göstermezken, normal dokularda ve muhtemel benign yapılarda azalacaktır. Böylece tümörün yapısı hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu mesafe değişikliklerinin görüntülenmesine "elastografi" denir (150, 151). Bu yöntemin temelinde malign lezyonların komşu dokulardan daha sert olması nedeniyle ilgilenilen alana baskı uygulandıktan sonra farklı elastik özellikler göstermesi yatmaktadır (152). Bu dokular içerdikleri yaygın desmoplastik reaksiyonlar nedeniyle genellikle benign dokulara göre sonoelastografik incelemelerde daha az elastik olarak izlenirler (153-155).

Ultrason elastografi doğrudan dokunun elastik özelliklerini ortaya çıkaran, kalitatif ve semi-kantitatif doku sertlik değişikliklerini belirlemeyi sağlayan bir USG tekniğidir (156, 157). Elastisite haritalarında, normal doku alanlarının gerilme derecesi ile lezyonlu alanların gerilme derecesi birbirine oranlanarak semi-kantitatif gerilim indeksleri elde edebilmek mümkündür (158, 159).

Halen ultrason elastografinin klinik uygulanabilirliğini saptamaya yönelik yapılacak araştırmaların iki ana yolu mevcuttur. İlk yol hedef alana kompresyon uygulamadan önce ve sonra kitlenin boyutunu değerlendirme temeline dayanır. Bu değerlendirmede yumuşak lezyonların parlak, sert lezyonların karanlık görüldüğü ve malign lezyonların benign lezyonlardan daha belirgin olduğu bir yazılım kullanılır (160–162). Diğer yolda ise dokuların sertliğine göre farklı renk spektrumunda görüldüğü (yumuşak dokular kırmızı, ara sertlikteki dokular yeşil, sert dokular koyu mavi) bir yazılım kullanılır (163–165).

Elastografi dalgaları ile karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için kullanılan non-invaziv yöntemler şunlardır: Transient elastografi (TE) (Fibroscan) (166-168); SonoElastografi (Real-Time Doku Elastography) (RT-E) (169–173) ve ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Elastography) (174–177).

Transient elastografi ve ARFI elastografi siroz erken tanısı için de değerli yöntemlerdir. TE portal hipertansiyon varlığının tahmini için umut verici bir yöntem olmasına rağmen ARFI nin karaciğer sirozlu hastalarda, tanısal doğruluğu fakir gibi görünmektedir (178).

Kronik karaciğer hastalığının gelişmesi sırasında dalak hemodinamisi ve morfolojik özellikleri değişebilir ve bu durum siroz tanısı için yararlı bilgiler sağlayabilir (179, 180). Splenik elastisitenin hepatik venöz basınç gradyanı (HVPg) i ile yakın bir doğrusal ilişkisi bildirilmekte olup ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda özefagus varislerinin varlığının tahmininde yardımcı olabilir (181).

Portal hipertansiyon başlangıçta doğrudan dalak elastikiyetini artırır ve dalakta histolojik değişikliklere yol açacak olan hipersplenizme neden olmaktadır (182, 183). Çeşitli çalışmalar önemli özefagus varis varlığının TE yoluyla değerlendirilmesinde karaciğer ve dalak sertliğinin prediktif değeri ile ilgili yayınlar yapmıştır (184-187).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 15.03.2012 tarih ve 10 sayılı kararla onay alındı. Bu çalışma kapsamında kullanılan kitler tarafımdan temin edilmiş olup; bu amaçla herhangi bir kurum ve kuruluştan destek alınmamıştır.

2.1. Hastaların Seçimi

Bu çalışmaya Ocak 2012- Ocak 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran hastalardan kronik viral hepatit (B, C, D), alkol, non-alkolik steatohepatit, otoimmün hepatit, kriptojenik ve diğer nedenlere bağlı olarak gelişen siroz tanısıyla takip edilen 18 yaşından gün almış erkek ve kadın hastalar dahil edildi. Hastalar öncelikle etyolojilerine göre Kronik hepatit B (KHB), kronik hepatit B+Delta (KHB+D), kronik hepatit C (KHC), alkolik siroz (AS), otoimmün siroz (OS), non-alkolik steatohepatit sirozu (NASHS), biliyer siroz (BS), vasküler nedenlere bağlı siroz (VS), kardiyak siroz (KS), kalıtsal metabolik siroz (KMS) diğer nedenlere bağlı siroz (DS) olarak alt gruplara ayrıldı. Karaciğer sirozu hastaları eğer biyopsi yapılmışsa karaciğer biyopsi sonuçlarına göre eğer biyopsi yapılmamışsa klinik (assit, splenomegali, özofagial varislerin varlığı) ve laboratuvar bulgularına göre tanımlandı. Hastalığın şiddeti Child-Turcotte-Pough Sınıflaması (CTP) na göre değerlendirildi. Evreleme için gerekli albumin, bilirubin ve PTZ /INR değerleri siroz tanısıyla takip edilmekte olan hastalarda rutin çalışılan tetkiklerdir. Ayrıca insülin direnci (klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür) hesaplamak için insülin ve glukoz çalışıldı. Bu değerler için alınan kan örnekleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarında çalışıldı. Batında asit varlığı ve derecesi, safra kesesi taşları ve dalak boyutu ve elastografisini değerlendirilmek amacıyla her hasta abdominal ultrasonografik incelemeye tabi tutuldu. Abdominal ultrasonografik inceleme sirozlu hastalara hepatosellüler karsinom gelişimi ve asit varlığının kontrolü amacıyla rutin yapılan tetkiktir. Bu çalışmaya toplam 28 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak, 37 karaciğer sirozu ve hipersplenizm bulgusu olan hasta (KC-S+H) ve 23 karaciğer sirozu olan ancak hipersplenizmi olmayan hasta (KC-S-H); toplam 88 kişi dahil edildi.

Hasta ve sağlıklı kişilere işlemler yapılmadan önce hasta onam formu hazırlandı ve hazırlanan form hastaya bakan ilgili hekim tarafından dolduruldu ve imzalatıldı.

Kontrol grubu olarak, kronik hepatit, diabetes mellitus öyküsü olmayan, obes olmayan, daha önce safra kesesi, dalak ve karaciğer operasyon öyküsü olmayan ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan 18 yaşından gün almış erkek ve bayan hastalar dahil edildi.

Bu çalışmaya gebeler, komada olanlar, hematolitik-hematolojik patoloji tanısı olan hastalar, karaciğer sirozu dışında splenomegali yapan diğer hastalıklara sahip hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, boy ve kilosu, tetkik sonuçları analiz edilmek üzere çalışma formlarına kaydedildi. Hasta gruplarına ait diğer klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler (tam kan sayımı, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, INR, LDL, total protein, albumin, üre, kreatinin, total bilirubin, direk bilirubin, açlık kan şekeri, insülin) eř zamanlı hasta dosyalarından kayıt altına alınarak değerlendirildi.

2.2. Hastaların Child-Turcotte-Pough Sınıflaması (CTP)’na göre değerlendirilmesi.

Karaciğer sirozu tanılı hastaların Child-Turcotte-Pough Sınıflaması (CTP) na göre değerlendirilmesi Tablo 1’e göre yapıldı.

2.3. Myeloperoksidaz aktivitesi tayini

Karaciğer sirozu tanısı konulan hastalardan antekubital venden Düz jelli biyokimya tüplerine 4 ml kan alındı. Aynı şekilde gönüllü katılımı kabul eden toplam 28 sağlıklı kontrol grubundan da örnekler alındı. Örnekler yarım saat bekletildikten sonra 5000 rpm de 5 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 mm’lik eppendorf tüplerinde plazma myeloperoksidaz düzeyi çalışılmak üzere çalışma gününe kadar -70 C’de derin dondurucuda muhafaza edildi. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminde kaçınılarak analizin yapılacağı gün dondurulmuş serum örneklerinin oda ısısında çözünmesi sağlanarak Serum MPO düzeyleri, Human MPO Instant ELISA kiti (eBioscience, katalog no: BMS2038INST, Vienna,

Austria) kullanılarak ve kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı.

Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’ de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları 1: 100 dilusyon nedeniyle 100 ile çarpıldı ve ng/mL olarak belirtildi. İntra-assay CV: % 6,2 ve inter-assay CV: % 9,5’di.

2.4. Ultrason Elastografi İnceleme

Olgulara tanısal USG incelemesi sonrasında abdominal duvardan 5-10 sn süreli ritmik olarak minimal bası uygulanarak elastografi hacimleri alınarak kaydedildi. İşlem non-invaziv olup normal tanısal uygulama sonrası 15-30 sn sürmektedir. Alınan hacimler iş istasyonunda daha sonra değerlendirilip maksimum (MAX), minimum (MIN) ve ortalama (CUR) dalak gerilim değerleri ölçümleri, splenik artere yapılan rezistif indeks (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ölçümleri ve dalak volümü (VOLÜM) ölçümleri yapıldı.

2.5. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS 18.00 istatistik programı kullanıldı. Analizlerde parametrik veriler için *Student t, analysis of variance* (ANOVA) ve *post-hoc Tukey* testleri, non-parametrik veriler için *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Kategorik veriler ise ki-kare (*Chi-square*) testi ile analiz edildi. Veriler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde *Pearson korelasyon* analizi kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 88 birey alındı. KC-S li hastalar hipersplenizm bulgusu olan ve olmayan olarak iki alt gruba ayrıldı. Hastaların %61,7 sinde hipersplenizm mevcuttu. KC-S li tüm hastalar 36 erkek (%60), 24 kadın (%40), karaciğer sirozu ve hipersplenizm bulgusu olan hasta grubu (KC-S+H) 19 erkek (%51), 18 kadın (%49), karaciğer sirozu olan ancak hipersplenizm bulgusu olmayan hasta grubu (KC-S-H) ise 18 erkek (%78), 5 kadından (%22) oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 13'ü erkek (%46,4), 15'i kadındı (%53,6). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Yaş ortalaması KC-S li tüm hastalarda $58,48\pm1,8$ yıl, karaciğer sirozu ve hipersplenizm bulgusu olan hasta grubunda $60\pm2,2$ yıl, karaciğer sirozu olan ancak hipersplenizm bulgusu olmayan hasta grubunda $56\pm3,1$ yıl ve kontrol grubunda $38,11\pm1,39$ yıl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sadece demografik özelliklerden olan hastaların vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,4$), (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubuna ait laboratuvar sonuçları ve demografik bilgilerin ortalama ve standart hata değerleri

	KC-S (n: 60)	Kontrol (n: 28)	p
Hemoglobin (g/dL)	$11,1\pm0,3$	$13,58\pm0,2$	$<0,001$
Hematokrit (%)	$34,9\pm1,0$	$42,0\pm0,7$	$<0,001$
Beyaz küre (mm^3)	4839 ± 352	6666 ± 291	$<0,001$
Platelet (mm^3)	105871 ± 7585	262892 ± 10448	$<0,001$
Glukoz (mg/dL)	114 ± 9	$75\pm1,8$	$<0,001$
ALT (U/L)	$41\pm4,4$	$26\pm2,6$	$<0,004$
AST (U/L)	$63\pm5,4$	$24\pm1,3$	$<0,001$
GGT (U/L)	$84\pm10,1$	$18\pm2,1$	$<0,001$
ALP (U/L)	$124\pm10,1$	$66\pm4,6$	$<0,001$
LDH (U/L)	$230\pm10,0$	$211\pm9,3$	$<0,01$
INR	$1,3\pm0,2$	$1,0\pm0,01$	$<0,001$
Total Protein(g/dL)	$6,6\pm0,1$	$7,1\pm0,1$	$<0,01$
Albumin (g/dL)	$3,1\pm0,8$	$4,5\pm0,5$	$<0,001$
T.bilirubin (mg/dL)	$2,04\pm0,2$	$0,7\pm0,06$	$<0,01$
LDL	$73\pm4,5$	$118\pm6,3$	$<0,001$
VKI	$26\pm0,6$	$25\pm0,6$	$>0,4$
Yaş	$58\pm1,8$	$38,1\pm 3$	$<0,001$

Hipersplenizm bulgusu olan ve olmayan hasta gruplarında hemoglobin ve platelet değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($<0,001$). Hipersplenizm bulgusu olan hasta grubunda Hb ve platelet değerleri daha düşük izlendi. Diğer laboratuvar bulguları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Grupların demografik özellikleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($>0,05$), (Tablo 5).

Tablo 5. Hipersplenizm bulgusu olan ve olmayan hasta gruplarına ait laboratuvar sonuçlarının ortalama ve standart hata değerleri

	KC-S+H (n: 37)	KC-S-H (n: 23)	<i>p</i>
Hemoglobin (g/dL)	10,3±0,4	12,32±0,5	$>0,05$
Hematokrit (%)	32,5±1,3	38,6±1,1	$<0,001$
Beyaz küre (mm ³)	4644±451	5153±573	$>0,05$
Platelet (mm ³)	85.927±8526	137956±11631	$<0,001$
Glukoz (mg/dL)	114±10	113±16	$>0,05$
ALT (U/L)	38±5	47±8	$>0,05$
AST (U/L)	65±8	59±6	$>0,05$
GGT (U/L)	73,08±10,3	102,09±20,3	$>0,05$
ALP (U/L)	106,±7,9	153±22	$>0,05$
LDH (U/L)	228±13,8	233,7±14,2	$>0,05$
INR	1,4±0,04	1,3±0,05	$>0,05$
Total Protein(g/dL)	6,5±0,1	6,7±0,1	$>0,05$
Albumin (g/dL)	3,0±0,1	3,3±0,1	$>0,05$
T.bilirubin (mg/dL)	2,1±0,3	1,8±0,3	$>0,05$
LDL	66,8±3,9	86,2±9,5	$>0,05$
VKI	26,5±1,0	25,7±0,7	$>0,05$
Yaş	60±2,2	56,04±3,1	$>0,05$

Hipersplenizm bulgusu olan hasta grubu ve kontrol grubu arasında laboratuvar verilerinden Hb, WBC, LDH, total protein sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu fakat diğer sonuçlar açısından anlamlı fark görüldü, (Tablo 6). İki grubun yaş ortalaması arasında ise anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). KC-S+H grubunun yaş ortalaması daha büyüktü (Tablo 6).

Tablo 6. Hipersplenizm bulgusu olan hasta grubu ve kontrol grubuna ait laboratuvar sonuçlarının ortalama ve standart hata değerleri

	KC-S+H (n: 37)	Kontrol (n: 28)	<i>p</i>
Hemoglobin (g/dL)	10,3±0,4	13,5±0,2	>0,05
Hematokrit (%)	32,5±1,3	42,0±0,7	<0,001
Beyaz küre (mm ³)	4644±451	7359±291	>0,05
Platelet (mm ³)	85.927±8526	262892±10448	<0,001
Glukoz (mg/dL)	114±10	75±1,8	<0,001
ALT (U/L)	38±5	26±2,6	<0,001
AST (U/L)	65±8	24±1,3	<0,001
GGT (U/L)	73,08±10,3	18,3±2,1	<0,001
ALP (U/L)	106,±7,9	66±4,6	<0,001
LDH (U/L)	228±13,8	211±9,3	>0,05
INR	1,4±0,04	1,0±0,01	<0,001
Total Protein(g/dL)	6,5±0,1	7,1±0,1	>0,05
Albumin (g/dL)	3,0±0,1	4,5±0,06	<0,001
T.bilirubin (mg/dL)	2,1±0,3	0,1±0,06	<0,001
LDL	66,8±3,9	118±6,3	<0,001
VKI	26,5±1,0	25,3±0,7	>0,05
Yaş	60±2,2	38,1±1,3	<0,001

Çalışmadaki 60 hastanın 31 (%51,7) ini hepatit B enfeksiyonuna bağlı gelişen KC-S hastaları oluşturmaktaydı. Bunu takiben kriptojenik siroz (%20), hepatit B+D enfeksiyonuna sekonder gelişen siroz (%10), HCV ye sekonder gelişen siroz (%5), PBS (%1,7), alkolik siroz (%1,7), oto-immün siroz (1,7) olarak çoktan aza doğru sıralanmıştı (Tablo 7).

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 23 (%38,3)' ü Child A, 23 (%38,3)' ü Child B ve 14 (23,3)' ü Child C sınıfındaydı. Hastaların 22 (% 36,7) si B bloker kullanmaktaydı. Hastaların 45 (%80,4) inin özefagiel varisi ve 37 (%61,7) sinin hipersplenizm bulgusu mevcuttu. Hastalardan alınan anamnez sonucu hastaların 11 (%18,3) inde safra kesesi taşı açısından aile öyküsü pozitif.

Tablo 7. KC-S hastalarının etiyolojik dağılımı

Etyoloji	Sıklık	Yüzde %
Kriptojenik	12	20,0
PBS	3	5,0
OIH	1	1,7
HBV	31	51,7
B+D	6	10,0
HCV	5	8,3
Alkol	1	1,7
Budd-chiari	1	1,7
Toplam	60	100,0

Karaciğer sirozu olan ve olmayan bireylerdeki MPO aktivitesi yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). MPO aktivitesi KC-S hastalarında daha düşük bulundu. Hastaların ortalama HOMA-IR değeri 4,97, kontrol grubunun ise ortalama HOMA-IR değeri 2,24 olarak belirlendi. Bu iki grup arasında HOMA-IR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). 59 KC-S hastasının 33 (%55,9)'ünde safra kesesi taşı saptanmazken 26 (%44,1)'sında safra kesesi taşı saptandı. Kontrol grubunun ise hiçbirinde safra kesesi taşı saptanmadı. Gruplar arasında taş sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubuna ait MPO, HOMA düzeyi ve SKT sıklığı ortalamaları ve standart hata değerleri

	Kontrol	KC-S	P
MPO (ng/ml)	172,86±17	108,8±11	<0,003
HOMA-IR	2,24±0,2	4,97±1,2	>0,137
SKT (n,%)	0 (%0,0)	26 (%44,1)	<0,00

Karaciğer sirozu ve hipersplenizmi olan hastalar ve KC-S-H grupları arasında MPO aktivitesi yönünden anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). KC-S+H grubunun ortalama HOMA-IR değeri 5, KC-S-H grubunun ise ortalama HOMA-IR değeri 4,8 olarak belirlendi. Bu iki grup arasında HOMA-IR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hasta gruplarında 37 KC-S+H olan hastanın, 20 (%54)'sinde safra kesesi taşı saptanırken, 23 KC-S-H olan hastanın 6 (%26)'sında safra kesesi taşı saptandı.

Gruplar arasında taş sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hipersplenizm bulgusu olan ve olmayan hasta gruplarına ait MPO, HOMA-IR düzeyi ve SKT sıklığı ortalamaları ve standart hata değerleri

	KC-S+H	KC-S-H	<i>p</i>
MPO (ng/ml)	106,2 ($\pm 14,7$)	113 ($\pm 19,5$)	$>0,05$
HOMA-IR	5,0($\pm 1,4$)	4,8 ($\pm 2,2$)	$>0,05$
SKT sıklığı	20 (%54)	6 (%26)	$<0,05$

Olgulara yapılan semi-kantitatif elastografi ölçümlerinde KC-S grubu ile kontrol grubu arasında maksimum, minimum ve ortalama gerilim değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,06$ - $p>0,08$ - $p>0,5$). Yine splenik artere yapılan RI ve PI ölçümlerinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,07$). Hasta ve kontrol grubu arasındaki splenik volüm ölçümleri farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,00$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna ait elastografi ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları

	KC-S	Kontrol	<i>p</i>
Maksimum gerilim	89 $\pm$ 2,8	99 $\pm$ 5,2	$>0,06$
Minimum gerilim	74 $\pm$ 3,1	85 $\pm$ 5,7	$>0,08$
Ortalama gerilim	81 $\pm$ 3,3	85 $\pm$ 5,7	$>0,5$
PI	1,4 $\pm$ 0,09	1,2 $\pm$ 0,07	$>0,07$
RI	0,7 $\pm$ 0,02	0,6 $\pm$ 0,01	$>0,07$
S. volüm	709 $\pm$ 71,5	240 $\pm$ 19,0	$<0,00$

Olgulara yapılan semi-kantitatif elastografi ölçümlerinde KC-S+H grubu ile KC-S-H grubu arasında maksimum, minimum ve ortalama gerilim değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Splenik artere yapılan RI ve PI ölçümlerinde ve splenik volüm ölçümlerinde KC-S+H grubu ile KC-S-H grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Hipersplenizm bulgusu olan ve olmayan hasta gruplarına ait elastografi ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları

	KC-S+H	KC-S-H	<i>p</i>
Maksimum gerilim	92,6 (±3,2)	84,6 (±5,0)	>0,05
Minimum gerilim	78,5 (±3,7)	67,9 (±5,4)	>0,05
Ortalama gerilim	86,6 (± 3,7)	74,5 (±6,0)	>0,05
PI	1,5 (±0,1)	1,3 (±0,08)	>0,05
RI	0,7 (±0,03)	0,6 (± 0,02)	>0,05
S. volüm	810,4(±105,1)	561 (±77,5)	>0,05

Karaciğer sirozu ve hipersplenizmi olan hastalar grubu ile kontrol grubuna yapılan elastografi ölçümlerinde maksimum, minimum ve ortalama gerilim değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Splenik artere yapılan RI ve PI ölçümlerinde KC-S+H grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Gruplar arasındaki splenik volüm ölçümleri farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hipersplenizm bulgusu olan hasta grubu ve kontrol guplarına ait elastografi ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları

	KCS+H(n: 37)	Kontrol (n: 28)	<i>p</i>
Maksimum gerilim	92,6 (±3,2)	99,7 (±5,2)	>0,05
Minimum gerilim	78,5 (±3,7)	85,0 (±5,7)	>0,05
Ortalama gerilim	86,6 (± 3,7)	85,9 (±5,7)	>0,05
PI	1,5 (±0,1)	1,20 (±0,07)	>0,05
RI	0,7 (±0,03)	0,6 (± 0,01)	>0,05
S. volüm	810,4(±105,1)	240,6 (±19,0)	<0,001

Karaciğer sirozu grubundaki safra kesesi taşı olan ve olmayan hastalarda cinsiyet, siroz etiyojisi, Child evresi, B bloker kullanımı ve hastaların aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Fakat assitli hastalarda safra kesesi taşı görülme oranı istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p: 0,02$). Aynı hasta grubunda safra kesesi taşı olan ve olmayan hastaların Hb, Hct, WBC ve Plt değerleri ve dalak volümü arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Taşı olan hastaların Hb, Hct, WBC ve Plt ortalamaları düşük, ölçülen dalak volümleri yüksekti. Hastalarımızda SKT görülme sıklığı Child evresine göre en çok Child B (%50) ve A (%27) sınıfında

izlendi. Etiyolojisine göre ise en sık SKT kriptojenik ve B+D enfeksiyonuna sekonder KC-S hastalarında görüldü (%50).

Tablo 13. KC-S etiyojisi ile SKT görülme sıklığı arasındaki analiz sonuçları

		Etyoloji							Toplam
		Kriptojenik	PBS	HBV	B+D	HCV	Alkol	Budd-Chiari	
SKT	Sayı	6	1	14	3	1	0	1	26
	%	50,0%	33,3%	45,2%	50,0%	20,0%	0,0%	100,0%	44,1%
Total	Sayı	12	3	31	6	5	1	1	59
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Hepatit B enfeksiyonuna bağlı gelişen KC-S hastalarını kontrol grubu ve diğer etyolojilere bağlı KC-S hastaları ile karşılaştırdığımızda MPO seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubunda en yüksek, hepatit B ye bağlı KC-S grubunda en düşük düzeydeydi.

Karaciğer sirozu olan total hasta grubunda maksimum dalak gerilim değeri ile HOMA değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken ($p<0,05$), MPO değeri ve SKT arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). KC-S total hasta grubunda minimum dalak gerilim değeri ile HOMA değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Splenik artere yapılan RI değeri ile SKT arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). (Tablo 14).

Tablo 14. KC-S hasta grubunun dalak elastografi bulgularının HOMA, SKT ve MPO değerleri ile korelasyonu

	HOMA		MPO		SKT	
	p	r	p	r	p	r
Maksimum gerilim	0,00	0,40	0,78	-0,03	0,95	0,01
Minimum gerilim	0,00	0,43	0,76	-0,43	0,55	0,08
Ortalama gerilim	0,00	0,38	0,67	-0,67	0,77	0,04
S. volüm	0,34	-0,13	0,60	-0,73	0,84	-0,02
RI	0,28	0,11	0,35	-0,22	0,00	0,86
PI	0,43	0,11	0,10	-0,22		1

Kontrol grubunda maksimum dalak gerilim değeri ile MPO değeri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$), HOMA değeri arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır ($p: 0,03$ $r: -0,40$). Kontrol grubunun minimum dalak gerilim değeri ile

HOMA değeri arasında da negatif korelasyon saptanmıştır (p: 0,03 r: -0,39). Yine ortalama dalak gerilim değeri ile HOMA değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (p:0,03 r: -0,39). (Tablo 15).

Tablo 15. Kontrol grubunun dalak elastografi bulgularının HOMA ve MPO değerleri ile korelasyonu

	HOMA		MPO	
	p	r	p	r
Maksimum gerilim	0,03	-0,40	0,29	-0,20
Minimum gerilim	0,03	-0,39	0,29	0,20
Ortalama gerilim	0,03	-0,39	0,31	0,19
S. volüm	0,41	0,01	0,65	-0,08
RI	0,55	0,11	0,98	0,00
PI	0,65	0,08	0,81	-0,04

Karaciğer sirozu ve hipersplenizmi olan hastalar grubunda maksimum dalak gerilim değeri ile SKT sıklığı arasında pozitif korelasyon saptanmışken, MPO arasında korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). Grubun minimum dalak gerilim değeri ile SKT sıklığı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,05), MPO değeri arasında ise korelasyon saptanmamıştır. Yine ortalama dalak gerilim değeri ile SKT sıklığı arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,05), (Tablo 16).

Tablo 16. KC-S+H grubunun dalak elastografi bulgularının SKT sıklığı ve MPO değerleri ile korelasyonu

	SKT		MPO	
	p	r	p	r
Maksimum gerilim	0,03	0,39	0,39	-0,16
Minimum gerilim	0,01	0,45	0,22	-0,22
Ortalama gerilim	0,02	0,41	0,38	-0,16
S. volüm	0,08	0,31	0,46	-0,13
RI	0,85	0,03	0,28	-0,20
PI	0,41	0,15	0,13	-0,27

Karaciğer sirozu ve hipersplenizmi olmayan hastalar grubunda maximum dalak gerilim değeri ile SKT ve MPO değeri arasında korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). Grubun minimum dalak gerilim değeri ile SKT ve MPO değeri arasında da korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). Grubun splenik volüm değerleri ile SKT sıklığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,05), (Tablo 17).

Tablo 17. KC-S-H grubunun dalak elastografi bulgularının SKT sıklığı ve MPO değerleri ile korelasyonu

	SKT		MPO	
	p	r	p	r
Maksimum gerilim	0,99	0,00	0,65	0,10
Minimum gerilim	0,94	0,01	0,45	0,17
Ortalama gerilim	0,97	0,00	0,78	0,06
S. volüm	0,04	0,43	0,69	0,09
RI	0,60	-0,12	0,92	0,02
PI	0,34	-0,21	0,54	-0,13

4. TARTIŞMA

Siroz, karaciğerin anatomik yapısının fibrozis ve nodülleşme sonucu bozulması olarak tanımlanmaktadır. İlerleyici ve kronik bir karaciğer hastalığıdır. Değişik etyolojik nedenlerle ortaya çıkan hastalığın seyri etyolojiye bağımlı değildir (188). Çalışmamızda, olguları, karaciğer sirozunun etyolojisi açısından değerlendirdiğimizde, % 70 viral etkenler, % 1,7 etanol saptanırken, % 20 vakada herhangi bir neden tespit edilemedi. Bu bulgular, ülkemizde bildirilen diğer çalışmalarla ve ülke gerçekleri ile uyumluydu (189, 190).

Bu çalışma ile İç hastalıkları pratiğinde sık karşılaşılan hasta gruplarından birini oluşturan karaciğer sirozu ve hipersplenizm bulgusu olan hastalar (KC-S+H) ve karaciğer sirozu olan ancak hipersplenizm bulgusu olmayan hastaların (KC-S-H) safra kesesi taş sıklığının splenik elastografi bulguları ile korelasyonu, ayrıca KC-S li hastalardaki insülin direnci ve myeloperoksidaz seviyeleri saptandı. Bu değerlendirmeler kontrol grubundaki sağlıklı bireylerle kıyaslandı.

Bu amaçla karaciğer sirozu ve hipersplenizm bulgusu olan ve karaciğer sirozu olan ancak hipersplenizm bulgusu olmayan toplam 60 hasta ile kontrol grubunu oluşturmak üzere 28 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu durum yaş ortalamalarının hastalığın klasik yaş dağılımı ile uyumlu değişimine bağlandı. Hastalar gruplara rastgele seçim prensibine göre dahil edildiği için hasta gruplarında erkek cinsiyetin, hastalığın cinsiyete göre dağılım sıklığı ile uyumlu şekilde, ağırlıkta olduğu görüldü. Diğer laboratuvar tetkiklerinin (hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre, platelet, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, total protein, albumin, total bilirubin) hastalık progresyonu ile uyumlu biçimde değiştiği görüldü. Hipersplenizm bulgusu olan hasta grubu ve kontrol grubu arasında laboratuvar verilerinden Hb, Wbc, LDH, total protein sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu fakat diğer sonuçlar açısından anlamlı fark görüldü.

Karaciğer siroz komplikasyonu olan PHT portal basıncın 200 mmH₂O (14,7 mm civa (Hg))'nın üzerine çıkması olarak tanımlanır (2). Splenomegali sirozun, portal hipertansiyon komplikasyonu olarak gelişen en önemli özelliğidir. Sirozlu hastalarda splenomegali prevalansı %36–92 arasında değişmektedir (43, 44).

Splenomegali, hipersplenizm tablosuna yol açarak sirozlu hastaların medikal tedavilerinin (antiviral tedaviler, mikofenolat mofetil vb.) düzenli verilememesi ve cerrahi tedavi uygulamalarında mortalite artışına neden olan trombositopeni, artmış enfeksiyon riski ve anemi gibi tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir (4, 45). Hipersplenizm anemi, lökopeni veya kemik iliği hiperplazisi ile trombositopeni ve splenomegali olarak tanımlanır (191).

Ashraf ve Naeem' in (192) yaptığı çalışma hipersplenizmin kronik karaciğer hastalarında oldukça sık görüldüğünü (%68) ve pansitopeni vakalarının çoğunun hipersplenizm nedeniyle olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda, bu çalışmaya benzer şekilde %61, 7 hastada hipersplenizm görüldü.

İkura ve ark.' nın (193) yaptığı çalışmada siroz olgularında trombosit sayısı ($88000 \pm 51000/L$) sirozu olmayan olgulara ($150000 \pm 120000/L$) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştu. Ayrıca dalak ağırlığı da siroz olmayan olgulara göre daha fazla ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda da siroz olgularında trombosit sayısı (105871 ± 7585) sirozu olmayan kontrol grubuna göre (262892 ± 10448) anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca dalak volümü de kontrol grubuna göre daha fazla ölçülmüştür.

Karaciğer sirozu olan hastalarda dalağın fagositik aktivitesinin artmasına bağlı olarak dalak büyür. Ancak bu karaciğerin fagositik aktivitesinin azalmasına bağlı değildir. Sirozda dalağın fagositik etkinliği muhtemelen, splenomegali, anemi ve lökopeniye katkıda bulunur fakat başka faktörler trombositopeniye katkıda bulunmaktadır (194).

Shi ve ark. (53) 38 sirozlu hasta ve 20 sağlıklı kişi üzerinde yaptığı bir çalışmada hipersplenizmi olan hasta grubunda dalak büyüklüğü ile hemoglobin ve trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle, periferik kan hücre sayımı hipersplenizm şiddetini temsil etmektedir ve ayrıca siroz evrelemesinde dikkate alınmalıdır. Bizim çalışmamızda ise hipersplenizmi olan hasta grubunda dalak büyüklüğü ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon varken hemoglobin ile bu korelasyon bulunmadı.

Kronik karaciğer hastalığında, özellikle sirozda safra kesesi taşı insidansının normal popülasyonundan yüksek olduğu bilinmektedir (68, 86, 103).

Ülkemizde de safra kesesi taşı insidansının normal popülasyonundan yüksek olduğu bildirilmektedir (85, 195). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun %44'ünde safra kesesi taşı görülmesine rağmen kontrol grubunda hiç safra kesesi taşı görülmemiştir. Karaciğer sirozu ve hipersplenizm bulgusu olan hasta grubundaki 37 hastanın 20'sinde (%54) safra kesesi taşı tespit edilmiştir. Karaciğer sirozu olan ancak hipersplenizm bulgusu olmayan hasta grubundaki 23 hastanın ise 6 'sında (%26) safra kesesi taşı tespit edilmiştir.

Sheen ve Liaw (64) yaptığı çalışmada sirozlu kadın hastalarda SKT'nin daha yüksek mutlak frekansına rağmen, sirozlu erkek hastalarda SKT riskinin genel nüfusa göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda sirotik erkeklerde SKT görülme oranı %36,1 kadınlarda ise % 56,5 olarak bulunmuştur. Fakat fark istatistik olarak anlamlı değildir.

Attili ve ark. (96) yaptığı çalışmada SKT prevalansı artan yaş, kadın cinsiyet ve obezite ile artmaktadır ve SKT görülme sıklığı Child evresine göre en çok Child C sınıfında izlenmektedir. Bu ilişkide ilerleyen yaşın da katkısı söz konusudur. Bizim çalışmamızda SKT prevalansının artış yaş ve obezite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakat bizde de kadın cinsiyette SKT görülme sıklığı fazlaydı. Ayrıca Child evresine göre en sık SKT Child B ve daha sonra da Child A sınıfında görüldü.

Ökten ve ark.'da (105) HCV ye bağlı karaciğer hastalığında SKT izlenme oranının çok daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak etiyojisine göre SKT kriptojenik ve hepatit B+D enfeksiyonuna sekonder KC-S hastalarında en sık görüldü (%50).

Stroffolini ve ark. (98) yaptığı çalışmada safra taşı hastalığı yaygınlığı sırasıyla anti-HCV pozitif hastalarda % 23,3 HBsAg pozitif hastalarda % 12,4 ve aşırı alkol alımı olan hastalarda %24,2 olarak saptanmıştır ve SKT prevalansını etkileyen ana faktör karaciğer hastalığının şiddeti olmuştur.

Alvaro ve ark. (99) yaptığı çalışmada Child sınıf B veya C hastaları sınıf A ile karşılaştırıldığında bunlarda SKT sıklığı artmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde en sık SKT Child B sınıfında görüldü. Fakat ikinci sıklıkta Child A sınıfında görüldü.

Safra kesesi taşları gelişiminin yaşla arttığı bilinmektedir. Yaş ilerledikçe olguların hormonal değişiklikleri, ilaç gibi safra taşı sebebi olabilecek faktörlerle karşılaşma oranı artmaktadır. Olgularımızın yaş ortalaması hasta grubunda $58 \pm 1,8$ kontrol grubunda ise $38,1 \pm 3,0$ tür. Sirozlu hastalarda da yaşın kolelitiazis açısından bir risk oluşturduğu bazı çalışmalarda gösterilirken (102), bazıları kolelitiazis ile yaş arasında ilişkinin olmadığını ileri sürmektedirler (64, 88, 103). Bizim çalışmamızda da kolelitiazisle yaş arasında ilişki bulunmamıştır.

Shaikh ve Muneer (196) yaptığı çalışmada intravasküler hemoliz, hipersplenizm, safra asidindeki azalma, östrojen düzeylerinde artış ve safra kesesi fonksiyonel değişiklikleri de dahil olmak üzere (boşaltma ve hareketliliğinde azalma) patojenik faktörler sirozda safra taşı görülme sıklığından yüksek derecede sorumlu görülmüştür. Yine bu çalışmada laparoskopik kolesistektominin Child-Pugh A ve B sirozlu seçilmiş hastalarda semptomatik safra taşı hastalığı için etkili ve güvenli bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, uygun preoperatif hazırlıklar ve dikkatli ameliyat teknikleri daha iyi sonuçlar için gerekli görülmüştür. LC nin düşük morbidite oranı ve hastanede kalış süresinin azalması açısından açık kolesistektomiye göre avantajlarının var olduğu saptanmıştır (196). LC, sirozlu hastalarda kontrendike olmasına rağmen yavaş yavaş safra taşı hastalığında açık kolesistektominin yerini almıştır. Yıllar içinde, LC nin biriken deneyimle güvenle sirozlu hastalarda yapılabileceğini bildiren yazarların sayısı giderek artmaktadır (197).

Myeloperoksidaz ailesi kalıtsal immünite, hücre-hücre etkileşimleri, hormon yapımı ve diğer çeşitli biyolojik fonksiyonlarda önemli rolleri olan hem proteinlerini içermektedir. Myeloperoksidaz PMNL'de azurofilik granüllerinde salınır ve bu salınan enzim dokularda hasara yol açar. Memelilerde myeloperoksidazlar, dış ortama salgılanmadan veya azurofilik granüller içerisine katılmadan önce geniş bir posttranslasyonel modifikasyona uğrar. Myeloperoksidaz, fagolizozom içerisinde, endositozla alınmış olan patojenlerin hipohalous asitler veya üretilen diğer toksik bileşikler tarafından öldürülmesini kolaylaştıran bir ortam hazırlar (198-200).

Myeloperoksidaz, oksidatif patlama sürecinde immun sistemi tarafından oksidanların oluşumunda temel rol oynar. Özellikle aktive fagositlerin MPO-H₂O₂-CL sisteminin inflamasyon (örneğin; ateroskleroz, glomeruloskleroz ve iskemi

reperfüzyonu hasarlanmasında) sonucu ortaya çıkan doku hasarında önemli rol oynadığı ve bu oksidize sistemin spesifik biomarkerlerinin belirlenmesi ve ölçülmesinin hastalığın evresini yansıtabileceği görünmektedir (201-207).

Makato ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada plazma myeloperoksidaz seviyesi splenomegali olmayanlara göre splenomegalisi olan siroz ve kronik hepatitli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hepatik klirensin azalması ve nötrofil tahribatına bağlı olarak myeloperoksidaz serbestleşir, sirozlu hastalarda plazma myeloperoksidaz seviyesi yüksek seviyelerde bulunur. Bu nedenle plazma myeloperoksidaz ölçümü, karaciğer hastalarında hipersplenik fonksiyonun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Ayrıca başka bir çalışmada MPO plazma seviyeleri sağlıklı bireyler e göre HBV-ilişkili siroz ve Kronik hepatit B hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (132). Biz de çalışmamızda karaciğer sirozu olan hastalarda serumda MPO düzeylerini çalıştık. Karaciğer sirozunda oksidatif stresin biyolojik göstergesi olarak myeloperoksidaz seviyelerini kanda inceleyen bir çalışma yapılmış. Sirotik hastalarda MPO düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (208). Bizim çalışmamızda gruplar arasındaki kan MPO düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında MPO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Hasta grubunun MPO düzeyi daha düşük görüldü. Fakat KC-S+H ile KC-S-H grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Mohamadkhani ve ark. (209) yaptığı çalışmada HBV enfeksiyonuna sekonder progresif karaciğer hasarında, plazma miyeloperoksidaz seviyeleri yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda bu çalışmanın aksine sağlıklı grupta plazma MPO seviyesi en yüksek, non-HBV ye bağlı KC-S grubunda en düşük bulundu.

İnsülin direnci; normal olarak insüline yanıtta insüline duyarlı hücrelerin yetersizliği olarak tanımlanır. İnsülin direnci periferik lipolizi uygunsuz bir şekilde aktive ederek beslenme durumunda adipositlerden serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu uyarır. Dolaşımda artmış serbest yağ asitleri karaciğer ve kaslarda yağ birikimine katkıda bulunur. Bu durum daha sonra bu dokularda insülin sinyal yollarının akışını bozarak insülin direncine yol açar (14). Bazı çalışmalarda karaciğer sirozunda insülin direncinin rapor edildiği gösterilmiştir (15). Hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı karaciğer sirozlu neredeyse tüm hastalarda (139, 140) mevcuttur

ve insülin direnci, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, hastalığın ilerlemesi ve surveyi için ortaya konmuş bir risk faktörüdür (139–143). İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler (144). Homeostasis Model Assesment (HOMA); glikoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayan bir testtir. Çalışmamızda HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR[+]) olarak kabul edildi. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında HOMA-IR ile VKİ arasında korelasyon saptanmamıştır ($r=0,10$, $p=0,44$). Çalışmamızdaki bulguların aksine, VKİ ile HOMA arasında ilişki saptanan çalışmalar da vardır.

Bonora ve ark. (210) rastgele seçimle belirledikleri 888 hastalık prevalans çalışmalarında, fazla kilolu ($BKİ>25$) olarak belirledikleri hastaların yaklaşık % 40'ında insülin direnci saptamışlardır.

Goral ve ark. (15) yaptığı bir çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda HOMA-IR seviyesi yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde HOMA-IR seviyesi hasta grubunda yüksek bulundu. Fakat gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Doku elastik özelliklerinin görüntülenmesi tanı ve tedavi için noninvazif ve yeni bilgi sağlama yeteneği nedeniyle son on yıl içinde popülerlik kazanmıştır (211). Elastografi yüzyıllar boyunca klinisyenler tarafından kullanılan klinik tanıda yardımcı olan elle yapılan doku muayenesine benzetilmiştir (212).

Elastografinin temel prensibi dokunun kompresyon derecesini değerlendirmektir ve böylece dokunun gerginliği ölçülmüş olur. Bizim çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda dalağın göreceli sertliğini araştırmak için teknik olarak semi-kantitatif gerilim elastografisi kullanıldı. Semi-kantitatif elastografide görüntüler doku üzerine uygulanan basınca, dokunun tekrar eski haline dönmesi cevabının tahminen ölçülmesiyle elde edilir. Uygulanan basınca yanıt olarak, normal doku ve lezyonlu dokunun gerilim oranları gerilim indeksi olarak tanımlanır. Lezyonların sertliği gerilim indeksi değerleriyle karşılaştırılır.

Dalağın hemodinamik ve morfolojik özellikleri kronik karaciğer hastalığının gelişimi sırasında değişebilir ve bu durum siroz tanısı için yararlı bilgiler sağlayabilir (179, 180, 213). Dalak elastikiyetinin karaciğer fibrozisinin gelişmesi esnasındaki ve fibrozis evrelemesindeki tanısal değeri henüz tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar da kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda portal hipertansiyon ve özofagus varislerinin değerlendirilmesi için MR Elastografi, ARFI, Transient Elastografi ile dalak sertliği ölçülmektedir (184, 214-218). Stafenescu ve ark.'nın Fibroscan elastografi ile yaptıkları çalışmada karaciğer hastalığının progresyonu ile dalak sertliğinin arttığı saptanmıştır (184). Nedredal ve ark. MR elastografi ile dalak sertliğini değerlendirmişler ve hepatik venöz basınç gradyanı ile dalak sertliği arasında doğrudan bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (214). Bota ve ark. ARFI elastografi ile ölçtükleri dalak ve/veya karaciğer sertliğinin önemli özofagus varisleri olan hastalarda varisi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (215). Colecchia ve ark. Hepatit C' li hastalarda özofagus varislerinin ve portal hipertansiyonun değerlendirilmesinde Fibroscan elastografi ile dalak sertliğinin ölçülmesinin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (216). Tejima ve ark. splenomegalisi olan kronik hepatit hastalarında transient elastografi ile trombositopeni ve karaciğer sertliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve artmış karaciğer sertliği olan hepatit C ilişkili hepatoselüler karsinomlu hastalarda trombositopeni şiddetinin hepatit B ilişkili hepatoselüler karsinomlu hastalara göre daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (217). Vermehren ve ark. karaciğer sirozu komplikasyonlarını tespit etmek için ARFI elastografinin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (218).

Hu ve ark.'nın (219) yaptıkları çalışmada dalak ve karaciğer elastikiyetinin karaciğer fibrozisindeki tanısal değeri değerlendirilmiştir. Bu çalışma; tüm hastalarda dalak ve karaciğer sertlikleri arasında mükemmel bir ilişki olduğunu göstermiştir ve dalak sertliğinin ölçümünün dolaylı olarak karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için uygun olabileceğini bildirmektedir. Teorik olarak özellikle fibrozisin son dönemlerini, hiperdinamik dalak kan akımını, dalak parankim hiperplazisini ve splenomegaliyi içeren kronik karaciğer hastalığının patofizyolojik değişikliklerine bağlı olarak dalak ve karaciğer sertlikleri arasında bir ilişki vardır (179, 180, 217). Bu çalışmanın sonuçları, aynı hastalarda dalak sertlik değerlerinin, karaciğer sertlik

değerlerinden daha büyük olduğunu göstermiştir, bu sonuç diğer çalışmalarla uyumludur (154, 214, 218). Çalışma sonucu olarak karaciğer fibrozisi ilerledikçe yani siroza yaklaştıkça dalak sertliğinin arttığı saptanmıştır. Bu çalışma, dalak ve karaciğer sertliği arasındaki ilişkiyi göstermiştir ve karaciğer fibrozisinin farklı aşamalarında dalak sertlik ölçümünün kullanılabileceğini göstermiştir. Dalak sertliğinin tanısal değeri istatistiksel analize göre karaciğer sertliğinin tanısal değerine benzer saptanmıştır. Çalışmanın sonucu olarak, dalak sertliğinin kantitatif ölçümünün karaciğer fibrozunu tahmin etmek için uygun ve gelecek vaat eden bir teknik olduğunu düşünmüşlerdir (219). Bizim çalışmamızda; olgulara semi-kantitatif elastografi ölçümleri yapıldı ve KC-S grubu ile kontrol grubu arasında maksimum, minimum ve ortalama dalak gerilim değerleri açısından anlamlı farklılık görülmedi. Fakat ölçüm ortalamalarına göre gerilim değerlerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Yine splenik artere yapılan RI ve PI ölçümlerinin ve dalak volümünün ise hasta grubunda daha büyük olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grubu arasındaki dalak volüm ölçümleri farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,00$).

Hasta grubunun hipersplenizmi olan ve olmayan alt gruplarındaki semi-kantitatif elastografi ölçümlerinde ise hipersplenizmi olan grupta minimum, maksimum ve ortalama gerilim değerleri; ayrıca RI ve PI değerleri ve dalak volümü hipersplenizmi olmayan gruba göre daha yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Yeh ve ark. (220) göre siroz hastalarında, karaciğer gerginliği azalmış olup, bu nedenle solid karaciğer lezyonlarında da gerginlik indeks değerinde önemli bir azalma beklenebilir.

Çalışmamızda total hasta grubunda maksimum dalak gerilim değeri ile HOMA değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken, MPO ve safra kesesi taşı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca minimum dalak gerilim değeri ile HOMA değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Splenik artere yapılan RI değeri ile safra kesesi taşı arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Kontrol grubunda maksimum dalak gerilim değeri ile MPO değeri arasında korelasyon saptanmamıştır. HOMA değeri arasında ise negatif korelasyon

saptanmıştır. Ayrıca minimum dalak gerilim değeri ve ortalama dalak gerilim değeri ile HOMA değeri arasında da negatif korelasyon saptanmıştır.

Karaciğer sirozu ve hipersplenizmi olan hastalar grubunda maksimum dalak gerilim değeri, minimum dalak gerilim değeri ve ortalama dalak gerilim değeri ile safra kesesi taş sıklığı arasında pozitif korelasyon saptanmışken, MPO arasında korelasyon saptanmamıştır.

Karaciğer sirozu ve hipersplenizmi olmayan hastalar grubunda maksimum dalak gerilim değeri, minimum dalak gerilim değeri ve ortalama dalak gerilim değeri ile safra kesesi taşı ve MPO değeri arasında korelasyon saptanmamıştır. Grubun splenik volüm değerleri ile safra kesesi taş sıklığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatürde semi-kantitatif elastografi bulguları ile safra kesesi taş sıklığı, MPO ve HOMA değerleri arasındaki korelasyonu değerlendiren başka bir çalışma yoktu.

Onur ve ark. (221) yaptığı bir çalışmada Hepatosellüler karsinom ve siroz tanısı olan hastaların karaciğerine semi-kantitatif elastografi yapmış ve hepatosellüler karsinomlu hastaların ortalama gerginlik endeks değerinin benign lezyonlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu sonuç malign fokal solid karaciğer lezyonlarının benignlerden ayırt edilmesinde semikantitatif elastografinin yardımcı olabileceğini göstermiştir (221).

Ye ve ark. (222) ARFI elastografi ile karaciğer fibrozisi olan hastalarda dalak ve karaciğer sertliğini ölçmüşler, karaciğer ve dalak sertliği ile fibrozis arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır. Ayrıca dalak sertliği ile özefagus varis derecesi arasında da anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucuna göre ARFI ile ölçülen dalak sertliği özofagus varislerinin varlığı ve şiddetini belirlemek için non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Elastografinin temel sınırlamaları; operatör bağımlı olması, gözlemciler arasında değişkenlik göstermesi ve uygun tekniği öğrenmek için eğitim ve deneyime gerek duyulmasıdır (223).

Bizim çalışmamızda bazı sınırlamaları vardı bunlardan birisi asitli hastalarda uygulanan basıncın yeterli olamaması, nefes alıp vermekte hasta uyumsuzluğunun olmasıydı. Bir diğer sınırlama ise gerilim indeks değerlerinin geniş

bir aralıkta olmasıydı. Semi-kantitatif yöntemin bir diğer dezavantajı, elastisite haritası elde edildikten sonra ek hesaplama ve zaman gerektirmesidir.

Sonuç olarak çalışmamızda KC-S hastalarında safra kesesi taş sıklığı kontrol grubuna göre artmıştır. Sirozlu olgularda nadiren cerrahi girişim gerekebildiği için ve ileri evrede tespit edilen vakalarda cerrahi yaklaşımlar riskli olduğu için vakaların tanı konduğu andan itibaren bu açıdan incelenmesi yararlı olacaktır. Çalışmamızda KC-S hasta grubunda MPO değeri, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı. Myeloperoksidazın immün sistemde önemli bir rolü olması nedeniyle bu düşüklüğün sirozda enfeksiyonlara yatkınlıkta bir artışa neden olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak sirozlu bireylerin insülin direnci yüksek bulunmuştur ve bu bireylerin insülin direnci yönünden taranması ve önleyici tedavilerin başlanması gerektiği ortadadır. Çalışmamızın sonucunda hipersplenizmlili gruptaki maksimum, minimum ve ortalama dalak gerilim sonoelastografi değeri ile safra kesesi taş sıklığı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Karaciğer sirozlu olgularda yapılacak olan sonoelastografi ile ölçülmüş artmış dalak sertliği gelecekte oluşabilecek safra kesesi taşı açısından risk faktörü olarak kabul edilebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 12.
2. The Japan Society For Portal Hypertension. The General Rules for Study of Portal Hypertension, 2nd Edn. Tokyo: Kanehara, 2004: 3-11.
3. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, Rodés J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-1059.
4. Watanabe Y, Horiuchi A, Yoshida M, Yamamoto Y, Sugishita H, Kumagi T, et al. Significance of laparoscopic splenectomy in patients with hypersplenism. *World J Surg* 2007; 31: 549-555.
5. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 1000-1007.
6. Noguchi H, Hirai K, Aoki Y, Sakata K, Tanikawa K. Changes in platelet kinetics after a partial splenic arterial embolization in cirrhotic patients with hypersplenism. *Hepatology* 1995; 22: 1682-1688.
7. Morino M, Cavuoti G, Miglietta C, Giraudo G, Simone P. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhosis: contraindication or privileged indication? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 360-363.
8. Poggio JL, Rowland CM, Gores GJ, Nagorney DM, Donohue JH. A comparison of laparoscopic and open cholecystectomy in patients with compensated cirrhosis and symptomatic gallstone disease. *Surgery* 2000; 127: 405-411.
9. Li CP, Hwang SJ, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Lu RH, Chu CJ, Lee SD. Evaluation of gallbladder motility in patients with liver cirrhosis: relationship to gallstone formation. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1109-1114.
10. Jiao YF, Okumiya T, Saibara T, Kudo Y, Sugiura T. Erythrocyte creatine as a marker of excessive erythrocyte destruction due to hypersplenism in patients with liver cirrhosis. *Clin Biochem* 2001; 34: 395-398.

11. Lee GR. The hemolytic disorders: general considerations. Lee GR, Bithel TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (editors). Wintrobe's Clinical Hematology, 9th Ed. PA: Lea& Febiger, 1993: 944-964.
12. Winterbourn CC, Vissers MC, Kettle AJ. Myeloperoxidase. Current Opinion in Hematology 2000; 7: 53-58.
13. Makoto N, Masao OM, Yuichi T, Kaichiro H, Hajime N. High plasma concentration of myeloperoxidase in cirrhosis: A possible marker of hypersplenism. Hepatology 2005; 5: 1377-1378.
14. Basaranoglu M, Basaranoglu G. Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis. World J Gastroenterol 2011; 17: 4055-4062.
15. Goral V, Atalay R, Kucukoner M. Insulin resistance in liver cirrhosis. Hepatogastroenterology 2010; 57: 309-315.
16. Dietrich CF, Braden B. Sonographic assessments of gastrointestinal and biliary functions. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23: 353-367.
17. Yetter EM, Acosta KB, Olson MC, Blundell K. Estimating splenic volume: sonographic measurements correlated with helical CT determination. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 1615-1620.
18. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology 2011; 53: 325-335.
19. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. J Hepatol 2011; 54: 621-628.
20. Hirooka M, Ochi H, Koizumi Y, Kisaka Y, Abe M, Ikeda Y, et al. Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension. Radiology 2011; 261: 960-968.
21. Göral V, Karaciğer sirozunda tanım ve epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3: 1-5.

22. Leon DA, Mccambridge 3. Liver cirrhosis mortalities in Britain from 1950 to 2002: An analysis of routine data. *Lancet* 2006; 367: 52-56.
23. Vong S, Beli BP. Chronic liver disease mortality in the United States. 1990-1998. *Hepatology* 2004; 39: 476-483.
24. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y (eds). *Gastroenterohepatoloji*. Karaciğer Sirozu Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 449-450.
25. Sherlock S, Dooley J. Chronic hepatitis. Sherlock S, (ed). *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th edition, London: The Blackwell Science, 1997: 303-335.
26. Caldwell SH, Oelsner DH. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-669.
27. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S. Kronik Hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Tr J Gastroenterol* 1997; 8: 9.
28. Esteban J, Gomez J, Maetel M. Hepatitis C. Wilson RA (eds). *Viral Hepatitis*. New York: 1997: 147-216.
29. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. *J Hepatol* 1997; 27: 1120-1132.
30. Erlinger S, Benhamau JP (eds). *Cirrhosis: clinical aspects*. Oxford Hepatology 2000: 629-640.
31. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. Porro G (ed). *Gastroenterology and Hepatology*. The McGraw-Hill Company, 1999: 549-58.
32. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatology* 1997; 27: 979-985.
33. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, Wada K, Kita K, Hirooka N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990; 12: 592-598.

34. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 110-122.
35. Uygun A. Sirozun laboratuvar tanısı, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 28-33.
36. Christensen E, Schlichting P, Andersen PK, Fauerholdt L, Schou G, Pedersen BV, et al. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with COX' s multiple regression model for time dependent variables. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 163-74.
37. Kitano S, Terblanche J, Kahn D, Bornman PC. Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. *Br J Surg* 1986; 73: 525-531.
38. Mc Indoe AH. Vascular lesions of portal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 1928; 5: 23-40.
39. Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1805-1815.
40. Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5: 643-648.
41. Vorobiof J, Bredfelt J, Grossmann RJ. Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983; 244: G52-7.
42. Kravetz D, Arderiu MT, Bosch J, Piera C, Setoain J, Rodés J. Increased plasma volume in two models of portal hypertension in the rat: cirrhosis of the liver and partial portal vein ligation. *Rev Esp Fisiol* 1987; 43: 179-183.
43. Mutchnick MG, Lerner E, Conn HO. Effect of portacaval anastomosis on hypersplenism. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 929-938.
44. Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2003; 326: 111-116.

45. Sibulesky L, Nguyen JH, Paz-Fumagalli R, Taner CB, Dickson RC. Treatment modalities for hypersplenism in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5010-5013.
46. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 144-150.
47. El-Khishen MA, Henderson JM, Millikan WJ, Kutner MH, Warren WD. Splenectomy is contraindicated for thrombocytopenia secondary to portal hypertension. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 233-238
48. Akyüz F, Yekeler E, Kaymakoglu S, Horasanlı S. The role of thrombopoietin and spleen volume in thrombocytopenia of patients with noncirrhotic and cirrhotic portal hypertension. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 95-99.
49. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24: 135-140.
50. Sangro B, Bilbao I, Herrero I. Partial splenic embolization for the treatment of hypersplenism in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 309-314.
51. Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, Campbell WE, Marsh JW, Stieber AC, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1989; 210: 180-183.
52. Gielchinsky Y, Elstein D, Hadas-Halpern I, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A. Is there a correlation between degree of splenomegaly, symptoms and hypersplenism? A study of 218 patients with Gaucher disease. *Br J Haematol* 1999; 106: 812-816.
53. Shi BM, Wang XY, Mu QL, Wu TH, Xu J. Value of portal hemodynamics and hypersplenism in cirrhosis staging. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 708-711.
54. Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chasalani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2003; 326: 111-116.
55. Liu Q, Ma K, He Z, Dong J, Hua X, Huang X, Qiao L. Radiofrequency ablation for hypersplenism in patients with liver cirrhosis: a pilot study. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 648-657.

56. Egbert AM. Gallstone symptoms: myth and reality. *Postgrad Med* 1991; 90: 119-26.
57. Adedeji A, Akande B, Olumide F. The changing pattern of cholelithiasis in Lagos. *Scand J Gastroenterol* 1986; 124: 63-66.
58. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalance and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117: 632-639.
59. Lowenfels AB, Velema JP. Estimating gallstone incidence from prevalence data. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 984.
60. *Gastrointestinal and Liver Disease. Sleisenger and Fordtran's*. 6th ed. WB Saunders Comp, 1998; 631-644.
61. Kaufman HS, Magnuson TH, Lillemoe KD, Frasca P, Pitt HA. The role of bacteria in gallbladder and common duct Stone formation. *Ann Surg* 1989; 209: 584-592.
62. Zhang Y, Liu D, Ma Q, Dang C, Wei W, Chen W. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1455-1458.
63. Acalovschi M, Badea R, Dumitrascu D, Varga C. Prevalence of gallstones in liver cirrhosis: a sonographic survey. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:954-956.
64. Sheen IS, Liaw YF. The prevalence and incidence of cholecystolithiasis in patients with chronic liver diseases: a prospective study. *Hepatology* 1989; 9:538-540.
65. Conte D, Barisani D, Mandelli C, Bodini P, Borzio M, Pistoso S, et al. Cholelithiasis in cirrhosis: analysis of 500 cases. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1629-1632.
66. Fornari F, Civardi G, Buscarini E, Cavanna L, Imberti D, Rossi S, et al. Cirrhosis of the liver: a risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1403-1408.
67. Iber FL, Caruso G, Polepalle C, Kuchipudi V, Chinoy M. Increasing prevalence of gallstones in male veterans with alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1593-1596.

68. Castellano L, De Sio I, Silvestrino F, Marmo R, Del Vecchio Blanco C. Cholelithiasis in patients with chronic active liver disease: evaluation of risk factors. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 425-429.
69. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 157-169.
70. Acalovschi M, Buzas C, Radu C, Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis. *Viral Hepat* 2009; 16: 860-866.
71. Kratzer W, Mason RA, Kachele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 1.
72. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinosian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2573.
73. Hölbling N, Pilz E, Feil W, Schiessel R. Laparoscopic cholecystectomy a meta-analysis of 23,700 cases and status of a personal patient sample. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107: 158-162.
74. Roslyn JJ, Binns GS, Hughes EF, Saunders-Kirkwood K, Zinner MJ, Cates JA. Open cholecystectomy. A contemporary analysis of 42,474 patients. *Ann Surg* 1993; 218: 129-137.
75. Picci R, Perri SG, Dalla Torre A, Pietrasanta D, Castaldo P, Nicita A, et al. Therapy of asymptomatic gallstones: indications and limits. *Chir Ital* 2005; 57: 35-45.
76. Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 1990; 77: 368-72.
77. Ware RE, Kinney TR, Casey JR, Pappas TN, Meyers WC. Laparoscopic cholecystectomy in young patients with sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1992; 120: 158.
78. Winter SS, Kinney TR, Ware RE. Gallbladder sludge in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1994; 125: 747-749.

79. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: Recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1402.
80. Menegaux F, Dorent R, Tabbi D, Pavie A, Chigot JP, Gandjbakhch I. Biliary surgery after heart transplantation. *Am J Surg* 1998; 175: 320-321.
81. Maggi A, Solenghi D, Panzeri A, Borroni G, Cazzaniga M, Sangiovanni A, et al. Prevalence and incidence of cholelithiasis in patients with liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 330-335.
82. Buchner AM, Sonnenberg A. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 905-909.
83. Benvegnù L, Noventa F, Chemello L, Fattovich G, Alberti A. Prevalence and incidence of cholecystolithiasis in cirrhosis and relation to the etiology of liver disease. *Digestion* 1997; 58: 293-298.
84. Kadayıfçioğlu N, Göral V, Değertekin H. Karaciğer sirozunda safra kesesi taşı sıklığı. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 51-53.
85. Aksöz MK, Ünsal B, Önder G. Karaciğer sirozunda kolelitiazis. *Gastroenteroloji* 1995; 6: 208-209.
86. Ian A D. Bouchier. Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 1969; 10: 705-710.
87. Iber FL, Caruso G, Polepalle C, Kuchipudi V, Chinoy M. Increasing prevalence of gallstones in male veterans with alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1593-1596.
88. Fornari F, Imberti D, Squillante MM, Squassante L, Civardi G, Buscarini E, Cavanna L, Caturelli E, Buscarini L. Incidence of gallstones in a population of patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 797-801
89. Finucci G, Tirelli M, Bellon S, Zambon M, Toffolo L, Merkel C, Zuin R. Clinical significance of cholelithiasis in patients with decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol* 1990; 12: 538-541.

90. Zhu JF, Shan LC, Chen WH. Changes in lipids, bilirubin and metal elements in the gallbladder bile in patients with cirrhosis of the liver. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1994; 33: 767-769.
91. Steinberg HV, Beckett WW, Chezmar JL, Torres WE, Murphy FB, Bernardino ME. Incidence of cholelithiasis among patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastrointest Radiol* 1988; 13: 347-50.
92. Pompili M, Rapaccini GL, Caturelli E, Curró D, Montuschi P, D'Amato M, et al. Gallbladder emptying, plasma levels of estradiol and progesterone, and cholecystokinin secretion in liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 428-434.
93. Dario C, Mirella F, Fabio F, Lucia L, Paolo B, Luigi B. Close relation between cirrhosis and gallstonescross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1.
94. Barbara L, Sama C, Morselli LAM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology* 1987; 7: 913-917.
95. Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I. COL.) *Am J Epidemiol* 1995; 141: 158-165.
96. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997; 26: 809-818.
97. Elzouki AN, Nilsson S, Nilsson P, Verbaan H, Simanaitis M, Lindgren S. The prevalence of gallstones in chronic liver disease is related to degree of liver dysfunction. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2946-2950.
98. Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Cottone C, Almasio PL. Italian Hospitals' Collaborating Group. HCV infection is a risk factor for gallstone disease in liver cirrhosis: an Italian epidemiological survey. *J Viral Hepat* 2007; 14: 618-623.

99. Alvaro D, Angelico M, Gandin C, Corradini SG, Capocaccia L. Physico-chemical factors predisposing to pigment gallstone formation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10228-10234.
100. Li CP, Hwang SJ, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Lu RH, et al. Evaluation of gallbladder motility in patients with liver cirrhosis: Relationship to gallstone formation. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1109-1114.
101. Kurihara N, Ide H, Omata T, Yonamine S, Mashima Y, Tanno M, et al. Evaluation of gallbladder emptying in patients with chronic liver disease by ^{99m}Tc-EHIDA hepatobiliary scintigraphy. *Radioisotopes* 1989; 38: 269-274.
102. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1075-1083.
103. Nicholas P, Rinaudo PA, Conn HO. Increased incidence of cholelithiasis in Laennec's cirrhosis. A postmortem evaluation of pathogenesis. *Gastroenterology* 1972; 63: 112-21.
104. Oruç N, Özütmez Ö, Ersöz G, Tekeşin O, Günşar F, İlter T, Batur Y. Karaciğer sirozunda safra kesesi taşı prevalansı Prevalence of cholelithiasis in cirrhotic patients. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008; 7: 87-90.
105. Ökten A, Beşışık F, Ağan F. Ülkemizde karaciğer sirozunda safra kesesi taşı sıklığı: 333 vakanın ultrasonografik değerlendirilmesi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1992; 3: 241-244.
106. Castaing D, Houssin D, Lemoine J, Bismuth H. Surgical management of gallstones in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1983; 146: 310-313.
107. Dunnington G, Alfrey E, Sampliner R, Kogan F, Putnam C. Natural history of cholelithiasis in patients with alcoholic cirrhosis (cholelithiasis in cirrhotic patients). *Ann Surg* 1987; 205: 226-229.
108. Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB. Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. *Am J Surg* 1982; 143: 55-60.

109. Bloch RS, Allaben RD, Walt AJ. Cholecystectomy in patients with cirrhosis: a surgical challenge. *Arch Surg* 1985; 120: 669-672.
110. Acalovschi M, Blendea D, Feier C, Letia AI, Ratiu N, Dumitrascu DL, Veres A. Risk factor for symptomatic gallstones in patients with liver cirrhosis: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1856-1860.
111. Cucinotta CE, Lazzara S, Melita G. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Endosc* 2003; 17: 1958.
112. Gadacz TR, Talamini MA. Traditional versus laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991; 161: 336
113. Cuschieri A, Dubois F, Mouiel J, Mouret P, Becker H, Buess G, et al. The European experience with laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991; 161: 385.
114. Laurence JM, Tran PD, Richardson AJ, Pleass HC, Lam VW. Laparoscopic or open cholecystectomy in cirrhosis: a systematic review of outcomes and meta-analysis of randomized trials. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 153-161.
115. Nguyen KT, Kitisin K, Steel J, Jeyabalan G, Aggarwal S, Geller DA, Gamblin TC. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic cholecystectomy: results and practical recommendations. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 192-197.
116. Mohammad T, Muhammad R, Khan NR. Laparoscopic Cholecystectomy in Cirrhotic Patients: Feasibility in a Developing Country. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 66–69.
117. Bernardo WM, Aires FT. Is laparoscopic cholecystectomy safe in patients with liver cirrhosis? *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 360-361.
118. Curro G, Baccarani U, Adani G, Cucinotta E. Laparoscopic Cholecystectomy in Patients With Mild Cirrhosis and Symptomatic Cholelithiasis *Transplant Proc* 2007; 39: 1471-1473.
119. Giuseppe Currò, MD, Giuliano Iapichino, MD, Giuseppinella Melita, MD, Cesare Lorenzini, MD, and Eugenio Cucinotta, MD. Laparoscopic Cholecystectomy in Child-Pugh Class C Cirrhotic Patients. *JSLs* 2005; 9: 311–315.

120. Delis S, Bakoyiannis A, Madariaga J, Bramis J, Tassopoulos N, Dervenis C. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: the value of MELD score and Child-Pugh classification in predicting outcome. *Surg Endosc* 2010; 24: 407-412.
121. Theodoros EP, Nikolaos GS, Kyriakos P, Christos S, Theodoros MK, Konstantinos B, et al. Laparoscopic Cholecystectomy in Patients With Cirrhosis of the Liver and Symptomatic Cholelithiasis. *JSLS* 2009; 13: 342-345.
122. Lledó JB, Ibañez JC, Mayor LG, Juan MB. Laparoscopic cholecystectomy and liver cirrhosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21: 391-395.
123. Pavlidis TE, Symeonidis NG, Psarras K, Skouras C, Kontoulis TM, Ballas K, Rafailidis SF, Marakis GN, Sakantamis AK. Laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis of the liver and symptomatic cholelithiasis. *JSLS* 2009; 13: 342-345.
124. Schultz J, Cortin R, Oddi F, Kaminker K, Jones W. Myeloperoxidase of the leukocyte of normal blood. *Arch Biochem Biophys* 1965; 111: 73-79.
125. Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. *Gastroenterology* 1984; 87: 1344-1350.
126. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 413-421.
127. Laine L. Gastrointestinal effects of NSAIDs and Coxibs. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 32-40.
128. Grisham MB, Hernandez LA, Granger DN. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am J Physiol* 1986; 251: 567-74.
129. Yoshikawa T, Ueda S, Naito Y, Takahashi S, Oyamada H, Morita Y, et al. Role of oxygen-derived free radicals in gastric mucosal injury induced by ischemia or ischemia-reperfusion in rats. *Free Radic Res* 1989; 7: 285-91.
130. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı, Mimoza Yayınları 1995.
131. Karmeli F, Okon E, Rachmilewitz D. Sulphydryl blocker induced gastric damage is ameliorated by scavenging of free radicals. *Gut* 1996; 38: 826-831.

132. Mohamadkhani A, Jazii FR, Sayehmiri K, Jafari-Nejad S, Montaser-Kouhsari L, Poustchi H, Montazeri G. Plasma myeloperoxidase activity and apolipoprotein A-1 expression in chronic hepatitis B patients. *Arch Iran Med* 2011; 14: 254-258.
133. Gaut JP, Byun J, Tran HD, Lauber WM, Carroll JA, Hotchkiss RS. Myeloperoxidase produces nitrating oxidants in vivo. *J Clin Invest* 2002; 109: 1311-139.
134. Yao V, McCauley R, Cooper D, Platell C, Hall JC. Myeloperoxidase response to peritonitis in an experimental model. *ANZ J Surg* 2003; 73: 1052-1056.
135. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th Ed, New York: Mc Graw Hill, 2004: 660-666.
136. Henquin JC. *Cell Biology of Insulin Secretion*. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th Ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.
137. Kahn CR, Saltiel AR. The molecular mechanism of insulin action and the regulation of glucose and lipid metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 145-164.
138. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie* 2006; 54: 375-386.
139. Petrides AS: Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1994; 2: 2-18.
140. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000.
141. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 119-125,
142. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004; 39: 1239-1247.

143. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Kaiser O, Malinverni R, et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2005; 42: 41–46.
144. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009.
145. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367-72.
146. Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, Acilci D. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics* 1998; 20: 294-98.
147. Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci. Antalya: 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu, 2004: 75-77.
148. Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
149. Levinson SF, Shinagawa M, Sato T. Sonoelastographic determination of human skeletal muscle elasticity. *J Biomech* 1995; 28: 1145-1154.
150. Merritt CRB. Technology Update. *Radiol Clin North Am* 2001; 39: 385-397.
151. Ophir J, Cespedes I, Garra B. Elastography: Ultrasonic imaging of tissue strain and elastic modulus in vivo. *Eur J Ultrasound* 1996; 3: 49.
152. Cho N, Moon WK, Park JS, Cha JH, Jang M, Seong MH. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography. *Korean J Radiol* 2008; 9: 111-118.
153. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13: 111-134.
154. Gao L, Parker KJ, Lerner RM, Levinson SF. Imaging of the elastic properties of tissue-a review. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 959-977.

155. Chen EJ, Adler RS, Carson PL, Jenkins WK, O'Brien WD. Ultrasound tissue displacement imaging with application to breast cancer. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21: 1153-1162.
156. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zurbier RA, Magnant CM, Pennanen MF. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202: 79-86.
157. Waki K, Murayama N, Matsumura T, Mitake T. Investigation of strain ratio using ultrasound elastography technique. Paper presented at: first international symposium on information and computer elements. Kitakyushu, 2007: 12-14.
158. Ueno E, Umemoto T, Bando H, Tohno E, Waki K, Matsumura T. New quantitative method in breast elastography: fat-lesion ratio (FLR). Paper presented at. Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting 2007; 25-30.
159. Zhi H, Xiao XY, Yang HY, Wen YL, Ou B, Luo BM, Liang BL. Semi-quantitating stiffness of breast solid lesions in ultrasonic elastography. *Acad Radiol* 2008; 15: 1347-1353.
160. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology* 2007; 245: 401-410.
161. Regner DM, Hesley GK, Hangiandreou NJ, Morton MJ, Nordland MR, Meixner DD, et al. Breast lesions: evaluation with US strain imaging—clinical experience of multiple observers. *Radiology* 2006; 238: 425-437.
162. Moon WK, Chang RF, Chen CJ, Chen DR, Chen WL. Solid breast masses: classification with computer-aided analysis of continuous US images obtained with probe compression. *Radiology* 2005; 236: 458-464.
163. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341-350.
164. Tohno E, Ueno E. Current improvements in breast ultrasound, with a special focus on elastography. *Breast Cancer* 2008; 15: 200-204.

165. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, Mariani L, Marchesini M, Suman L, et al. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol* 2008; 18: 2381-2389.
166. Rockey DC. Noninvasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008; 134: 8-14.
167. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1214-1220.
168. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Bota M, Cornianu M. Liver stiffness evaluated through transient elastography in patients chronically infected with HBV. *J Hepatol* 2009; 50: 143-144.
169. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, Sarrazin C. et al. Real-Time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 758-764.
170. Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. *Intervirol* 2008; 51: 27-33.
171. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Odegaard S, Eide GE, Matre K, Nesje LB. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra-and interobserver validations. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 1638-1650.
172. Fujimoto K, Wada S, Oshita M, Kato M, Tonomura A, Mitake T. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C using elastography. *Medix Suppl* 2007.
173. Popescu A, Sporea I, Focsa M. Assessment of liver fibrosis by real time sono elastography (hitachi) as compared to liver biopsy and transient elastography. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 152.
174. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis. noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009; 252: 595-604.

175. Sporea I, Şirli R, Popescu A, Deleanu A, Focsa M. Transient elastography (fibro scan) as compared to real time- elastography (siemens) in patients with chronic hepatopathies. *Gastroenterology* 2009; 136: 326-327.
176. Sporea I, Sirli R, Popescu A, Deleanu A, Focsa M. How relevant is real-time elastography (siemens), for the evaluation of liver stiffness? *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 53.
177. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18: 303-310.
178. Roxana Şirli, Ioan Sporea, Simona Bota, Iulia Ratiu. Liver elastography for the diagnosis of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Medical Ultrasonography* 2012; 14: 225-230.
179. Leão J, Brock M, Castilho M, Scariot A, Scariot A, Braga W. Gray and color Doppler ultrasonography in differentiation between chronic viral hepatitis and compensated early stage cirrhosis. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86: 273-279.
180. Iliopoulos P, Vlychou M, Margaritis V, Tsamis I, Tepetes K, Petsas T, Karatza C. Non-invasive assessment of fibrosis using color Doppler ultrasound in patients with hepatitis C virus in the Amazon rainforest, Brazil. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16: 279-286.
181. Masashi H, Hironori O, Yohei K, Yoshiyasu K, Masanori A, Yoshio I, et al. Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension from the department of gastroenterology and metabolism. *Radiology* December 2011; 261: 3.
182. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 397-410.
183. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Pathophysiology of portal hypertension Pathophysiology of portal hypertension and its complications. *Oxford textbook of clinical hepatology*. 2nd ed. Vol 1 New York, NY: Oxford University Press 1999: 653-660.

184. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 164-170.
185. Pritchett S, Cardenas A, Manning D, Curry M, Afdhal NH. The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific. *J Viral Hepat* 2011; 18: 75-80.
186. Ioan S, Iulia R, Roxana Ş, Alina P, Simona B. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2206-2210.
187. Calvaruso V, Di Marco V, Bronte F, Licata G, Simone F, Butera G, et al. Spleen stiffness correlates with portal hypertension and increases the accuracy of detection of esophageal varices in HCV cirrhosis. *J Hepatology* 2010; 52: 159.
188. Sherlock, S. and Dooley, J. Diseases of the Liver and Biliary System. Hepatic Cirrhosis. (9th Ed), Blackwell Scientific Publications, 1987: 371-384.
189. Ökten A. Türkiye’de Karaciğer Sirozunun Etyolojisi. *Hepatolojide Güncel Gelişmeler Sempozyumu Kitabı*, 1998: 67.
190. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y, Kaymakoglu S, Boztaş G. Karaciğer sirozunun etyolojisi (1052 vakanın analizi). *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995; 6: 45-49.
191. Tsuji H, Fujishima M. Hypersplenism in liver cirrhosis. *Nihon Rinsho* 1994; 52: 85-90.
192. Ashraf S, Naeem S. Frequency of Hypersplenism in Chronic Liver Disease Patients Presenting with Pancytopenia. *Special Edition Annals* 2010; 16: 1.
193. Ikura Y, Ohsawa M, Okada M, Iwai Y, Wakasa K. The significance of platelet consumption in the development of thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2013; 346: 199-203.
194. Shah SH, Hayes PC, Allan PL, Nicoll J, Finlayson ND. Find all citations by this author (default). Or filter your current search measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. *Am J Gastro* 1996; 91: 2580-2583.

195. Dobrucalı A, Şavlı H, Tuncer M, Hülügü S, Sander E, Bal K, Uzunismail H, Yurdakul İ, Altın M, Oktay E, Dinç İ. Cholelithiasis liver cirrhosis; Analysis of 145 Patients. *Endoskopi Dergisi* 1993; 3: 35-46.
196. Shaikh AR, Muneer A. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *JSLs* 2009; 13: 592-596.
197. Puggioni A, Wong LL. A metaanalysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 921–926.
198. Daiyaso H, Toh H. Molecular evolution of the myeloperoxidase family. *J Mol Evol* 2000; 51: 433-445.
199. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 197-223.
200. Hirche TO, Gaut JP, Heinecke JW, Bealaaovaj A. Myeloperoxidase plays critical roles in killing *klebsiella pneumoniae* and inactivating neutrophil elastase; effect on host defense. *J Immunol* 2005; 174: 1551-565.
201. Klebanotf SJ. Myeloperoxidase: Friend and Foe. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 598-625.
202. Malle E, Marsche G, Panzenboeck U, Sattler W. Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: Fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins. *Arch Biochem Biophy* 2006; 445: 245-255.
203. Malle E, Buch T, Gröne HJ. Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1956-1967.
204. Hazell LJ, Arnold L, Flowers D, Waeg G, Malle E, Stocker R. Presence of hypochloride-modified proteins in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1996; 97: 1535-1544.
205. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, Sun M, Goormastic M, Settle M, et al. Apolipoprotein A-1 is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subject with cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2004; 114: 529-541.

206. Gröne HJ, Gröne EF. Immunohistochemical detection of hypochlorite-modified proteins in glomeruli of human membranous glomerulonephritis. *Lab Invest* 2002; 82: 5-14.
207. Hasegawa T, Malle E, Farhood A, Jasechke H. Generation of hypochlorite- modified proteins by neutrophils during ischemia-reperfusion injury in rat liver: attenuation by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest* 2005; 289: 760-767.
208. Işıksal F. Gastroenteroloji ve hepatoloji serum nitrit/nitrat ölçümünün klinik önemi. *Gastroenterohepatoloji* 2003; 14: 18-22.
209. Mohamadhani A, Jazii FR, Sayehmiri K, Jafari-Nejad S, Montaser-Kouhsari L, Poustchi H, Montazeri G. Plasma myeloperoxidase activity and apolipoprotein A-1 expression in chronic hepatitis B patients. *Arch Iran Med* 2011; 14: 254-258.
210. Bonora E, Kiehl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalance of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes*, 1998; 47: 1643- 1649.
211. Dickinson RJ, Hill CR. Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound Med Biol* 1982; 8: 263-71.
212. Fung, YG. *Biomechanical Properties of Living Tissues*. Vol. chapter 7. New York: Springer Verlag; 1981.
213. Lin Dy, Sheen Is, Chiu Ct, Lin Sm, Kuo Yc, Liaw Yf. Ultrasonographic changes of early liver cirrhosis in chronic hepatitis b: a longitudinal study. *J clin ultrasound* 1993; 21: 303-308.
214. Nedredal GI, Yin M, McKenzie T, Lillegard J, Luebke-Wheeler J, Talwalkar J, et al. Portal hypertension correlates with splenic stiffness as measured with mr elastography. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: 79-87.
215. Bota S, Sporea I, Sirli R. Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? *Ann hepatol* 2012; 11: 519-525.
216. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of

- esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 646-654.
217. Tejima K, Masuzaki R, Ikeda H, Yoshida H, Tateishi R, Sugioka Y, et al. Thrombocytopenia is more severe in patients with advanced chronic hepatitis c than b with the same grade of liver stiffness and splenomegaly. *J Gastroenterol* 2010; 45: 876-884.
218. Vermehren J, Polta A, Zimmermann O, Herrmann E, Poynard T, Hofmann WP, et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 852-858.
219. Hu X, Zhang Q, Liu J, Qian L. Indirect prediction of liver fibrosis by quantitative measurement of spleen stiffness using the fibroscan system. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 73-81.
220. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 467-474.
221. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Özeran IH, Ogur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1061-1067.
222. Ye XP, Ran HT, Cheng J, Zhu YF, Zhang DZ, Zhang P, Zheng YY. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1245-1253.
223. Yerli H, Yılmaz T, Ural B, Gülay H. The diagnostic importance of evaluation of solid breast masses by sonoelastography. *Ulusal Cer Derg* 2013; 29: 67-71.

6. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Darende/Malatya’da doğdum. İlköğretim 3. sınıfa kadar Darende’de okuduktan sonra ilköğretimin kalan kısmını, ortaöğretimi ve liseyi Malatya’da tamamladım. 2002 yılında yükseköğrenime başladığım Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2008 yılında mezun oldum. 1.5 yıl Diyarbakır Huzurevleri Sağlık Ocağı’nda pratisyen hekim olarak çalıştım. Ocak 2010 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda eğitimime başladım. Dört yıldan fazla süredir aynı birimde eğitimimi tamamlamak üzere çalışmaya devam etmekteyim.

