



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA
SPLENİK ARTER ANEVRİZMA SIKLIĞI**

**Dr. Şengül BARAN
UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Muhsin KAYA
TEZ DANIŞMANI**

DİYARBAKIR - 2015



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA
SPLENİK ARTER ANEVRİZMA SIKLIĞI**

Dr. Şengül BARAN

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Muhsin KAYA

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR – 2015

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları eğitimim sürecinde, bana emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a, tezimin her aşamasında büyük emeği olan, yardımlarını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Muhsin KAYA'ya ve tezimin şekillenmesinde bana büyük desteği olan Prof. Dr. Vedat GÖRAL'a, Prof. Dr. M.Orhan AYYILDIZ'a, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN'a, Prof. Dr. Kendal YALÇIN'a, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU'ya, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'na, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN'a, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER'e, Yrd. Doç. Dr. Ali İNAL'a, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK'a, Yrd. Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. M.Sinan DAL'a, Yrd. Doç. Dr. Faruk KILINÇ'a, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI'ya, Uzm. Dr. Nazım EKİN'e, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCER'e teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimin yapımında bana yardımları olan değerli hocam Yrd.Doç. Dr. Cemil GÖYA'ya, rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Radyoloji A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine, teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimin şekillenmesinde bana büyük desteği olan arkadaşım Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA'ya, birlikte çalıştığım değerli hekim arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları bünyesinde çeşitli görevlerde çalışan, bana bu süreçte emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen değerli aileme teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Şengül BARAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR.....	IV
RESİM VE TABLO DİZİNİ.....	VI
ÖZET.....	VII
SONUÇ.....	VIII
İNGİLİZCE ÖZET.....	IX
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 Karaciğer.....	1
2.1.1 Anatomi.....	1
2.1.2 Karaciğerin Kanlanması.....	2
2.1.3 Karaciğerin Histolojisi.....	4
3.KARACİĞER SİROZU.....	7
3.1 Epidemiyoloji.....	7
3.2 Etyoloji.....	8
3.3 Patofizyoloji.....	9
3.4 Tanı.....	12
3.5 Doğal Seyir.....	12
3.6 Popülasyon Taraması.....	13
3.7 Nedene Yönelik Tedaviler.....	14
3.8 Portal Hipertansiyon Fizyopatolojisi ve Güncel Yenilikler.....	14
3.8.1 Artmış İntrahepatik Damar Rezistansı.....	15
3.8.2 Artmış Portal Venöz Kan Akımı.....	16
3.8.3 Splenik Dolaşımdaki Artış.....	17
3.8.4 Endojen Vazodilatör Ajanlarda Artış.....	17
3.8.5 Kan Vizkozitesi ve Portal Basınç İlişkisi.....	20
3.8.6 Sonuç.....	20
3.9 Ensefalopati.....	21
3.10 Hepatosellüler Karsinom.....	21

3.11 Karaciğer Transplatasyonu.....	22
3.12 Gelecek Tedaviler.....	22
3.13 Sonuçlar ve Gelecek Yönetimi.....	22
4.ANEVRİZMA.....	24
5.SPLENİK ARTER.....	25
5.1.Splenik Arter Anevrizmaları.....	25
6.MATERYAL VE METOD.....	27
7.BULGULAR.....	29
8.TARTIŞMA.....	35
KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

A-II:	Anjiotensin-II
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
BH4:	Tetrahidrobiopterin
BT:	Bilgisayarlı tomografi
Ca:	Kalsiyum
CB1:	Kanabioid-1
cGMT:	Soluble guanilat siklaz
Cm:	Santimetre
CO:	Karbonmonoksit
CO:	Kardiak output
COX-I:	Siklooksigenaz –I
CV:	Central ven
EDHF:	Endotel derived hyper polarizing faktör
eNOS:	Endotelyal NOS
ET-1:	Endotellin –1
ET-A:	Endotelin A
ET-B:	Endotelin B
GGT:	Gamma glutamil transferaz
γİFN:	Gama interferon
HBV:	Hepatit B virüsü
HCC:	Hepatosellüler karsinomu
HCV:	Hepatit C virüsü
Hgb:	Hemoglobin
Htc:	Hemotokrit
HVPG:	Hepatik ven basınç gardiyenti
INR:	İnternational normalization of ratio
iNOS:	İndüklenebilen NOS
İVC:	İnferior vena kava

Kr:	Kronik
MELD:	Model for End-stage Liver Disease
Mm:	Milimetre
MR:	Manyetik rezonans
Na:	Sodyum
NAFLD:	Non-alcoholic fatty liver disease
NE:	Norepinefrin
nNOS:	Nöronal NOS
NO:	Nitrit Oksit
PDGF:	Platelet derived grouuht faktör
PSL:	Parankimal sönme lezyonları
SD:	Standart deviasyon
SMA:	Süperior mezenterik arter
SMV:	Süperior mesenterik ven
TGF-β:	Tümör grought faktör beta
Th1:	T helper 1
TNFα:	Tümör nekroz faktör alpha
UKELD:	United Kingdom Model for End-stage Liver Disease
USG:	Ultrasonografi
VAA:	Visseral arter anevrizması
VEGF:	Vasküler endotelyal grought faktörü
WBC:	White blood cell (lökosit)

TABLÖLAR

Tablo 1: Sirozda portal hipertansiyon patofizyolojisi

Tablo 2: Tüm hastaların özellikleri.

Tablo 3: Tüm hastalarımızın biyokimya ve tam kan değerleri

Tablo 4: Splenik arter anevrizması olan ve olmayan hastaların parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 5: Multivariate analiz sonuçları

RESİMLER

Resim 1: Karaciğerin Segmentleri

Resim 2: Fonksiyonel asini yapısı

Resim 3: A.Karaciğer anatomi B.Histolojik slide C.Histolojik görünüm

ÖZET

Karaciğer Sirozlu Hastalarda Splenik Arter Anevrizma Sıklığı

Giriş ve amaç: Splenik arter anevrizması (SAA) karaciğer sirozunun önemli bir komplikasyonu olup, hastanın klinik seyrini etkileyebilir. Çalışmamızın amacı karaciğer sirozunda SAA sıklığını ve gelişiminde etkili olan faktörleri saptamaktır.

Materyal ve metod: Karaciğer sirozu tanısı konulan ve kontrastlı dinamik abdomen tomografisi çekilen vakaların klinik, laboratuvar, endoskopik ve tomografik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Radyolojik inceleme sırasında SAA'sının varlığı, lokalizasyonu, anevrizma çapı ve sayısı ile beraber portal ve splenik ven, hepatik arter çapı, portal ven trombozu, asit ve hepatosellüler kanser varlığı araştırıldı.

Bulgular: 109 (%63.7) erkek ve 62 (%36,3) kadın olmak üzere toplam 171 hasta değerlendirildi. Sirozun en sık sebebi sırasıyla kronik hepatit B (HBV) (%34.50), HBV+kronik hepatit delta (HDV) (%25.14), kriptojenik (%22.2), kronik hepatit C (HCV) (%11.6) enfeksiyonu, Budd-Chiari sendromu (%2.9) ve nadir sebeplerdi. Vakaların %37.4'ü Child A, %38'i Child B ve %24.5'i Child C hastasıydı. Toplam 27 (%15.7) vakada SAA'sı saptandı. Anevrizma ortalama çapı 11.66 (6.06-27.1 arasında) mm olup, 20 (%74) vakada dalak hilusunda, 4 (%14.8) vakada ortada, 2 (%7.4) vakada proksimalde ve 1 (%3.7) vakada splenik arterin hem hilus ve hem de orta kesiminde anevrizma vardı. Anevrizma 24 (%88.8) vakada tek ve 3 (%11.2) vakada birden fazlaydı. SAA'sı olan hasta grubu daha genç (49 ± 13.36 yıl vs. 56 ± 13.77 yıl, $p=0.031$) olup, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda (%23.2 vs %12, $p=0.05$) anevrizma saptandı. SAA'sı saptanan grupta daha düşük oranda kronik HCV enfeksiyonu (%0 vs %14.6, $p=0.008$) ve kronik HDV enfeksiyonu (%22.2 vs. %46.4, $p=0.005$) saptandı. Ayrıca SAA'sı olan grupta daha düşük AST (75 ± 85 vs 93 ± 192 , $p=0.034$) ve platelet düzeyi ($78000\pm47100/\text{mm}^3$ vs 115.8 ± 98.2 , $p=0.017$) saptandı. Portal ven çapı ve splenik ven çapı SAA'sı olan grupta anlamlı olarak daha geniş (sıra ile $15,4\pm3,8$ mm vs 13.1 ± 2.9 mm, $p=0.001$; 12.6 ± 4.3 mm vs 9.6 ± 2.7 mm, $p= <0.001$) saptandığı halde, hepatik arter çapı SAA'sı olan grupta anlamlı olarak daha dar (3.7 ± 1.2 mm vs. 4.5 ± 1.2 mm, $p=0.005$) saptandı. Yapılan

multivariant analizde SAA'sı gelişimiyle hepatik arter çapı arasında ters ilişki (OR=0.48, %95 CI=0.27-0.85; p=0.011) ve splenik ven çapı arasında doğru ilişki (OR=1.23, %95 CI=1.02-1.5; p=0.032) saptandığı halde, diğer parametreler ve anevrizma gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, SAA'sı sirozlu vakaların önemli kısmında gelişebilir. Sirozlu vakaların takibi sırasında splenik arter anevrizması varlığı ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonların göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer sirozu, splenik arter anevrizması(SAA)

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Splenic artery aneurysm (SAA) as an important complication of liver cirrhosis can have effect on the clinical course of the patient. The aim of our study was to determine the prevalence of SAA in liver cirrhosis and the effective factors in its development.

Materials and methods: Clinical, laboratory, endoscopic and tomographic findings of the cases which were diagnosed as liver cirrhosis and had Dynamic contrast-enhanced abdominal CT (DCEA CT) were evaluated retrospectively. In the radiologic assesment, the presence of hepatocellular carcinoma, ascites, portal vein trombosis were investigated along with presence of SAA, its localisation, count and diameter of aneurysm. Diameters of portal and hepatic veins and hepatic artery were measured.

Findings: 171 patients, 109 male (63.7%) and 62 female (36.3%), were assessed in total. Etiology of cirrhosis in these patients were chronic hepatitis B (HBV) (34.5%), HBV+ chronic hepatitis delta (HDV) (25.14%), cryptogenic (22.2%), chronic hepatitis C infection (HCV) (11.6%), Budd-Chiari syndrome (2.9%) and rare diseases, respectively. 37.4% of cases was Child A, 38% of cases were Child B, 24.5% cases were Child C patients. SAA was detected in 27 (15.7) patients. The average diameter of the aneurysm was 11.66 mm (between 6.06-27.1 mm). In 20 patients (74%), aneurysm was located in hilus of spleen; in 4 cases (11.2%), it was in the middle; in 2 patients, it was in proximal; and in one patient, there was aneurysm both in hilus and in the middle region. Aneurysm was one in 24 (88.8%) cases and more than one in 3 (11.2%) patients. The group of patient with SAA was younger (49 ± 13.36 year vs. 56 ± 13.77 year, $p=0.031$) and aneurysm was detected more frequent in women than in men (%23.2 vs %12, $p=0.05$). In the group of patients with SAA, a lower percentage of chronic HCV infection (%0 vs %14.6, $p=0.008$) and a lower percentage of chronic HDV infection (%22.2 vs. %46.4, $p=0.005$) were detected. Besides, in the group of patients with SAA, lower levels of AST (75 ± 85 vs 93 ± 192 , $p=0.034$) and platelet ($78000 \pm 47100/\text{mm}^3$ vs 115.8 ± 98.2 , $p=0.017$) were

detected. Although diameters of portal vein and splenic vein ($15,4\pm3,8$ mm vs 13.1 ± 2.9 mm, $p=0.001$; 12.6 ± 4.3 mm vs 9.6 ± 2.7 mm, $p= <0.001$, respectively) were significantly wider in group with SAA, diameter of hepatic artery was significantly more narrow (3.7 ± 1.2 mm vs. 4.5 ± 1.2 mm, $p=0.005$). In multivariate analysis, although an inverse relationship between development of SAA and diameter of hepatic artery ($OR=0.48$, $\%95$ $CI=0.27-0.85$; $p=0.011$), and a direct relationship between SAA and diameter of splenic vein were detected, a relationship between other parameters and occurrence of aneurysm was not detected.

In conclusion, SAA can develop in a significant part of cirrhosis cases. The existence of SAA and accordingly considering complications that could occur due to it can be useful during the monitoring of cirrhosis patients,.

Results: SAA can occur in important proportion of cirrhosis cases. During the monitoring of cirrhosis patients, considering existence of SAA and complications that could occur due to SAA can be useful.

Keywords: Liver cirrhosis, splenic artery aneurysm (SAA)

1. GİRİŞ

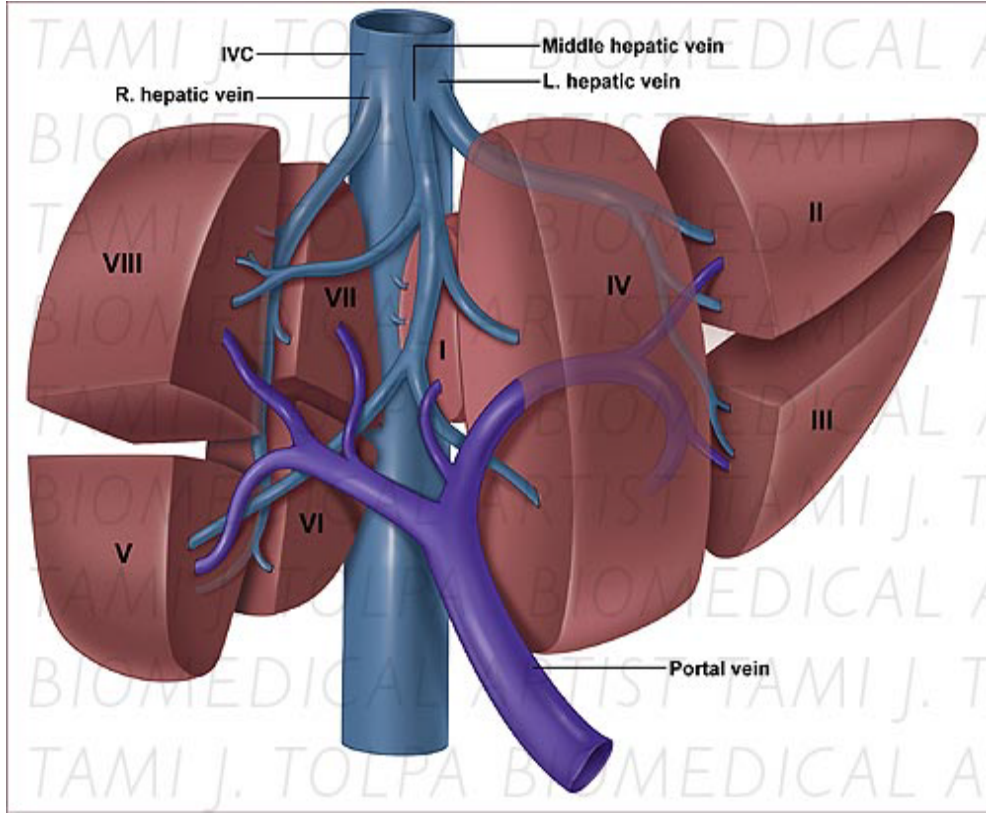
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

2.1.1. Anatomi

Karaciğerin British Museum'daki Assyro-Babylonion kil modelleri yaklaşık 4000 yıldan eskidir ve bunda karaciğer segmentleri dikkatli şekilde yazılmıştır. Bugünkü modern angiografik yada postmortem çalışmalarla dikkate değer şekilde benzerdir. Galenic anatomide kalp ve beyin öncelikli olup, karaciğer daha az vurgulanmıştı ve yanlış tanımlamıştı. Galen(129-200)'den bin yıl sonra, Vesalius(1514-1564), Fabrisius(1537-1619) ve William Harvey(1578-1657) ile diğerleri karaciğerin anatomi çalışmalarına önemli katkılar sağladılar. Glisson(1598-1677), hepatik damarlanmanın kompleks yapısını önemli şekilde çözdü. Portal ve hepatik venlerin üretimdeki rolleri ile bilier ağacın damarlarla ilişkisini ortaya koydu. Malpighi (1628-1694) ilkel mikroskobu kullanarak karaciğer yapısını tanımladı. Bu daha sonraki çalışmaların sağlam temelini oluşturdu (1). Karaciğer vücudun en büyük iç organı ve aynı zamanda en büyük dış ve iç salgı yapan bezidir. Karın sağ üst kadranda, diafragmanın altında yer alır. Karaciğerin ağırlığı, yetişkin insan ağırlığının ellide biri kadar olup, 1500-1700 gram (gr) kadardır. Kadınlarda vücuda nazaran ağırlık oranı biraz fazladır. Küçük çocuklarda vücut ağırlığının onsekizde biri kadardır. Uzunluğu 25-30 santimetre (cm) sağ tarafta önden arkaya uzunluğu 14-16 cm, sağ tarafta yüksekliği 8 cm kadardır. Karaciğer anterior, superior ve sağ lateral yüzeyleri düzgün ve yuvarlaklaşmıştır, diafragma ve abdominal duvar tarafından şekillendirilir. Inferior ve posterior yüzeyleri komşu damarlar ve organlar tarafından şekillendirilir. Karaciğerin sol inferior basısı mide yoluyla, karaciğer sağ posterior basısı sağ böbrek yoluyla (2,3). Karaciğer, glisson kapsülü denilen ince destek doku tabakası ile örtülüdür. Kapsül karaciğeri tam olarak çevreler ve inferior vena cava (İVC) ile porta hepatis çevresinde kalınlaşır. Porta hepatis, portal ven, proper hepatik arter ve safra kanalından oluşur. Peritoneal katlar arasında hepatoduedonal ligament adını alır (4). Karaciğer İVC, safra kesesi

fossası ve diafragmanın posterosüperioru (Bare area) dışında peritonla örtülüdür. Karaciğer diafragma antero-süperioruna falsiform ligament ve posterioruna ise koroner ligamentle bağlıdır. Lateralde süperior ve inferior koroner ligamentler şeklinde birlikte uzanırlar. Gastrohepatik ligament karaciğer ve mideyi birbirine bağlar (5,6).



Resim 1: Karaciğerin segmentleri (7,8).

2.1.2. Karaciğerin Kanlanması

Karaciğer kan akımı portal ven, hepatik arter ve hepatik ven tarafından düzenlenir. Karaciğer, portal ven ve hepatik arterin ikisinden birden çift kan alır. Portal ven, intestinal ve dalaktan gelen az oksijenlenmiş (%80) venöz kanı taşımaya rağmen, hepatositlerin oksijen ihtiyacının yarısını karşılar. Bu çift kanlanma, hepatik infarktın düşük insidansını açıklar (9). Portal ven, süperior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin pankreas başının arkasında birleşmesinden meydana gelir. Duodenumun arkasından yukarı doğru ilerleyerek ligamentum hepatoduodenalenin içine girer. Vena porta, porta hepatisten karaciğere

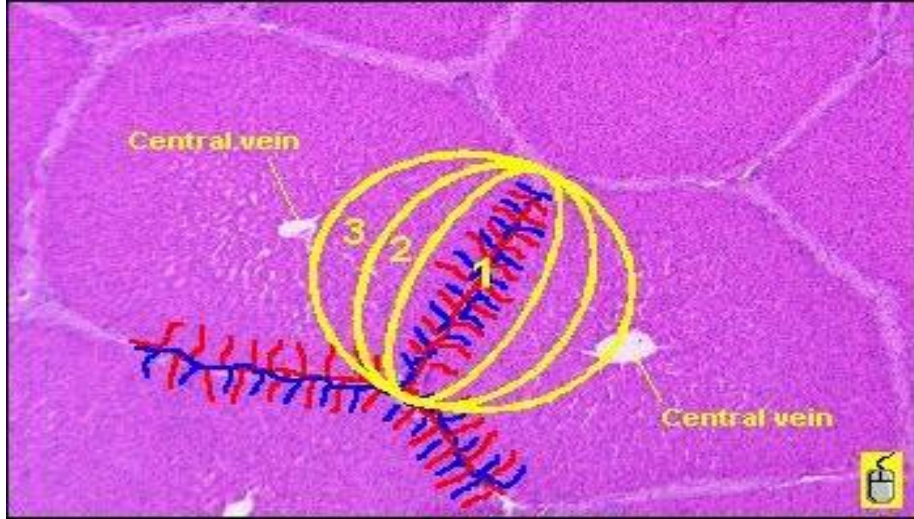
girer Sağ ve sol Süperior mezenterik ven (SMV); sağ kolon, ince bağırsaklar ve çekumdan, inferior mezenterik ven (İMV) ise sol kolon ve rektumdan gelen kanı taşır (3,6). Bireylerin %38'inde İMV splenik vene boşalır. Alternatif olarak, İMV, splenik ven ve SMV birleşim yerinde (%32) veya SMV'de (%25) sonlanır (5,14). Hepatik arter, abdominal aortadaki çölyak trunkustan köken alır. Çölyak trunkus, common hepatic arter, sol gastrik arter ve splenik arter dallarını verir (5). Common hepatic arter, proper hepatic arter ve gastroduodenal arter dallarına ayrılır. Proper hepatic arter, portal venin önünde ve safra kanalının solunda yukarıya doğru ilerler. Porta hepatisten sonra sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır. Hepatik arter anatomisinin birçok varyasyonu vardır (10,11). Sağ hepatic arterin parsiyel yada tamamıyla süperior mezenterik arter (SMA)'den ayrılması, hepatic arterin tamamının SMA'den çıkması, sol hepatic arterin parsiyel veya total olarak sol gastrik arterden orijin alması ve orta hepatic arterin sol hepatic arterden çıkması normal varyasyonlar arasındadır (12). Karaciğer parankimi içinde sinüzoidler yoluyla perfüze olan kan akımı, terminal hepatic venüller içine girmekte ve daha sonra hepatic venleri oluşturmaktadır (12). İnsanların büyük bir kısmında hepatic venler crow's foot konfigürasyonu şeklinde İVC'ya doğru yönelirler. Yaklaşık 1cm uzakta sağ atriuma açılırlar. Hepatic venlerde kapak yoktur (11). Üç ana hepatic ven vardır. Sağ hepatic ven, sağ hepatic lobun ön ve arka segmentleri arasında koronal düzlemde uzanır. Orta hepatic ven, sağ ve sol hepatic lobların arasında uzanır ve özellikle karaciğerin sagittal ve parasagittal imajlarında izlenir. Sol hepatic ven sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında seyreder. Bireylerin %96'sında orta ve sol hepatic venler İVC'ya girmeden önce birleşerek ortak bir gövde oluştururlar. Kaudat lobun direkt olarak İVC'ya kendi drenajı vardır. Sol hepatic ven sıklıkla dupliktedir ve hepatic ven anatomisinde birkaç farklı varyasyon bulunmaktadır(6-9). Lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e gelerek buradaki hepatic lenf düğümlerine ve bursa omentalis çevresindeki lenf nodüllerine açılır. Hepatic lenf nodlarından çıkan lenf damarları da çölyak lenf nodlarından geçerek ductus thoracicus'a açılırlar. Karaciğerin yüzeysel lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e giren derin lenf damarları ile birleşerek hepatic lenf nodlarına buralardan çıkan lenf damarları da sağ truncus lymphaticus ve daha sonrada ductus thoracicus

açılırlar (5). Karaciğerin innervasyonu medulla spinalis'in T9 ve L1 segmentlerinden gelen sempatik liflerle ve vagus sinirinden gelen parasempatik liflerle olur.

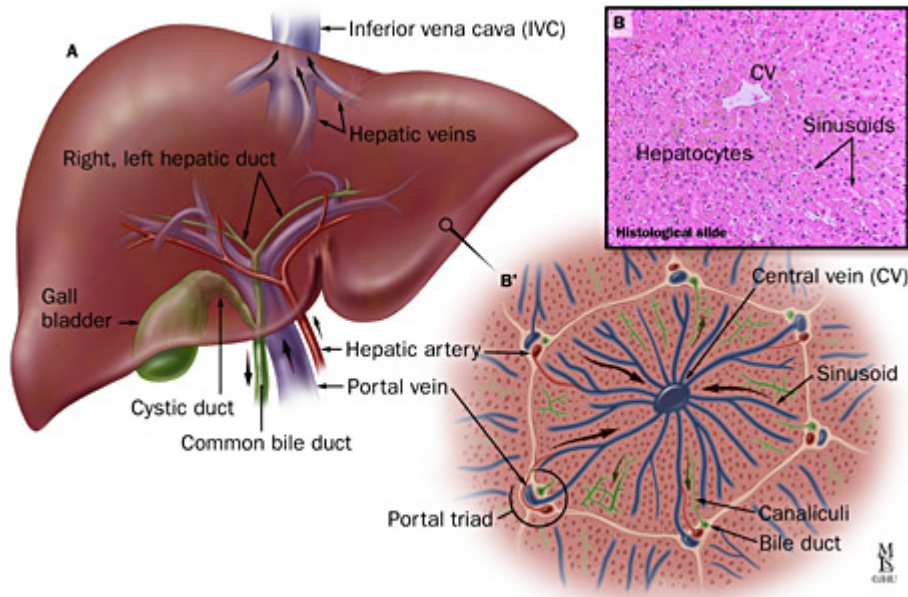
2.1.3. Karaciğer Histolojisi

Karaciğerin histolojisinde lobül yapısı görülür. Lobül yapısının ortasında bir hepatik ven dalı yani santral ven bulunur. Santral venden periferie doğru ışınal tarzda uzanan sinüzoidler ve parankim hücreleri bulunur. Klasik bir lobül altıgen şeklindedir. Bu altıgenin köşelerinde de portal ven, hepatik arter ve safra kanalının bulunduğu portal triadlar yerleşmiştir. Portal ven ve hepatik arterin uç dalları sinüzoidlerle temas halindedir. Sinüzoidler terminal hepatik venüllere drene olurlar. Sinüzoidlerin endotel tabakası ile hepatositler arasında disse aralığı bulunur. Endotel tabakası hücreleri arasında da fagositoz fonksiyonu olan Kupfer hücreleri bulunur (3). Safra yolları kanaliküller olarak başlar. Hepatositler tarafından oluşturulan safra bu kanaliküllere drene olur (9).

Daha sonra safra bu kanaliküller ile intralobüler duktuslara oradan da daha büyük safra kanallarına dökülür. Sağ ve sol hepatik kanallar birleşerek ductus hepaticus communisi oluştururlar. Ductus hepaticus communis, sistik kanal ile birleştikten sonra ductus choledochus olarak uzanır (5). Portal triad (portal alan), portal ven dalları, hepatik arteriol ve safra kanalı ile birkaç yuvarlak hücre ve az miktarda destek dokudan oluşur. Bunlar karaciğer hücrelerini çevreleyen alanla sınırlıdır. Karaciğer fonksiyonel olarak bölündüğünde, geleneksel ünite; santral hepatik ven ve onları çevreleyen karaciğer hücrelerinden oluşur. Rappaport tarafından tanımlanan fonksiyonel asinide; portal ven terminal branşları, hepatik arter ve safra kanalından oluşan portal triad merkezdedir (Zone 1). Komşu asinilerin terminal hepatik venleri ile dikey şekildedirler. Asinilerin periferinde sirküle alan (terminal hepatik venlere komşu alan) (Zon 3) viral, toksik yada anoksi hasarlarından daha fazla etkilenir (Resim 2). Köprüleşme nekrozu bu alanda lokalizedir.



Resim 2: Fonksiyonel asini yapısı (10).



Resim 3: A.Karaciğer anatomi B.Histolojik slide B'.Histolojik görünüm (13).

Karaciğer hücreleri (hepatositler), karaciğerin %60'ını oluşturur. Bunlar poligonaldır ve yaklaşık olarak 30 mikrometre çapındadır. Karaciğer hücrelerinin yaşamı hayvansal deneylerde 150 gündür. Hepatositlerin üç yüzeyi vardır. Birinci

yüzey; sinüzoid ve disse aralığı ile, ikinci yüzey; kanalikuluslar ve üçüncü yüzey; komşu hepatosit yüzeyi ile örtülüdür. Sinüzoidlerin duvarları endotel içerir. Kupfer hücreleri retiküloendotelyal sistemin fagositik hücreleridir. Disse aralığı; hepatositler ve sinüzoidal hat hücreleri arasında uzanan destek dokudur (Resim 3) (5,6).

3. KARACİĞER SİROZU

Siroz gelişmiş ülkelerde artan bir mortalite ve morbidite sebebidir. Dünya çapında en yaygın 14. ölüm sebebi iken Orta Avrupa'da 4. sıradadır. Artan bir şekilde sirozun tek yönlü bir hastalık olmadığı görülmüş olup, klinik prognostik evrelerine göre sınıflandırılabilir. 1 yıllık mortalite %1'den %57'ye kadar evreye bağlı olarak aralıklanır. Sirozlu hastaların yönetiminde yeni konsept; hastalık progresyonunu stabilize etmek için erken müdahale ve önleme ve de karaciğer transplantasyonu ihtiyacından ve klinik dekompanzasyondan kaçınmak veya onu ertelemek olmalıdır. 21. yüzyıldaki zorlu görev mümkün olduğu kadar sirozlu hastanın karaciğer transplantasyonu ihtiyacını engellemektir.

Siroz, fibrojenez ve nekroinflamasyona yol açan karaciğer hasarının farklı mekanizmalarından ortaya çıkar. Histolojik olarak, karaciğer yapısının kollapsı ve yoğun fibrotik septum ile bunu takiben parankim kaybı neticesinde diffüz nodüler rejenerasyon ile karakterizedir. Bunlar hep beraber hepatik vasküler yapının distorsiyonuna neden olur.(15,16)

Bu distorsiyon portal kan akımı için artmış direnç oluşturur ve böylelikle hem portal hipertansiyon hem de hepatik sentez disfonksiyonu ile sonuçlanır. Klinik olarak, siroz; karaciğer transplantı olmadıkça, değişkenlik göstermeden ölüme neden olan son dönem bir hastalık olarak ele alınmıştır. Yalnızca önleyici stratejiler, özefageal varisler ve hepatosellüler karsinom için izlenmiştir.

Sonradan, bu görüş zorlanmaya başlandı çünkü klinik dekompanzasyon olaylarının ortaya çıkmasına bağlı olarak siroz varislerinden kaynaklanan mortalite %1'den %57'ye aralıklanmıştır. Histopatologlar, dinamik süreçler ve bozukluğun değişken prognozlarını belirlemek için histopatolojik siroz tanımının ileri karaciğer hastalığı tanımı ile değiştirilmesi gerektiğini önerdiler.(18) Bunun da ötesinde, sirotik alanda bile, fibrozis, kronik hepatit b ya da c için olan antiviral tedavi gibi bir tedavi mevcutsa, spesifik tedavi ile hastalık regrese olur.(19)

3.1. Epidemiyoloji

Siroz, gelişmiş ülkelerde artan bir morbidite ve mortalite sebebidir. Tüm dünyada, yetişkinlerde 14. sırada olup, Orta Avrupa'da 4. sıradadır. Tüm dünyada 1.03 milyon ölüme sebep olurken Avrupa'da yıllık 170.000 ölüme sebep

olmaktadır.(20,21) ABD'de ise bu rakam yılda 33.539'dur.(22) Siroz her yıl Avrupa'da 5.500 karaciğer transplantasyonunun esas endikasyonudur. (21)

Gelişmiş ülkelerdeki ana sebepler; Hepatit C virüsü enfeksiyonu, alkol aşırı tüketimi ve gitgide artan alkolik olmayan karaciğer hastalığı olup Hepatit B virüsü ile enfeksiyon, Sahra altı Afrika ve Asya'nın birçok yerindeki en yaygın sebeptir. Sirozun prevalansını değerlendirmek zordur ve muhtemelen bildirilenden daha fazladır. Çünkü başlangıç evreleri asemptomatiktir. Böylelikle bozukluk tanı almaz. Bir Fransız tarama programında prevalans %0.3 olarak tahmin edilmiş olup, İngiltere ve İsveç'te yapılan çalışmalarda yıllık insidans 100.000'de 15,3-132,6 olarak bulunmuştur.

3.2.Etyoloji

Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C olup alkolik ve biliyer hastalıklarda onu izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebebidir. Günümüz koşullarında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen bir grup hastada sebep ortaya konamamakta ve bu hastalar idyopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır.

Morfolojik özellikler: Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip olarak tanımlanır. 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 görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

3- Karışık siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

A- Sık Görülenler

1-Kronik hepatitler:

a. Viral hepatitler (B, C, D) **b.** Kriptojenik (İdyopatik) **c.** Otoimmün hepatitler,

2-Alkol

3-Biliyer hastalıklar

a- Primer biliyer siroz **b-** Primer sklerozan kolanjit **c-** Sekonder biliyer siroz

B- Daha Az Sıklıkta Görülenler

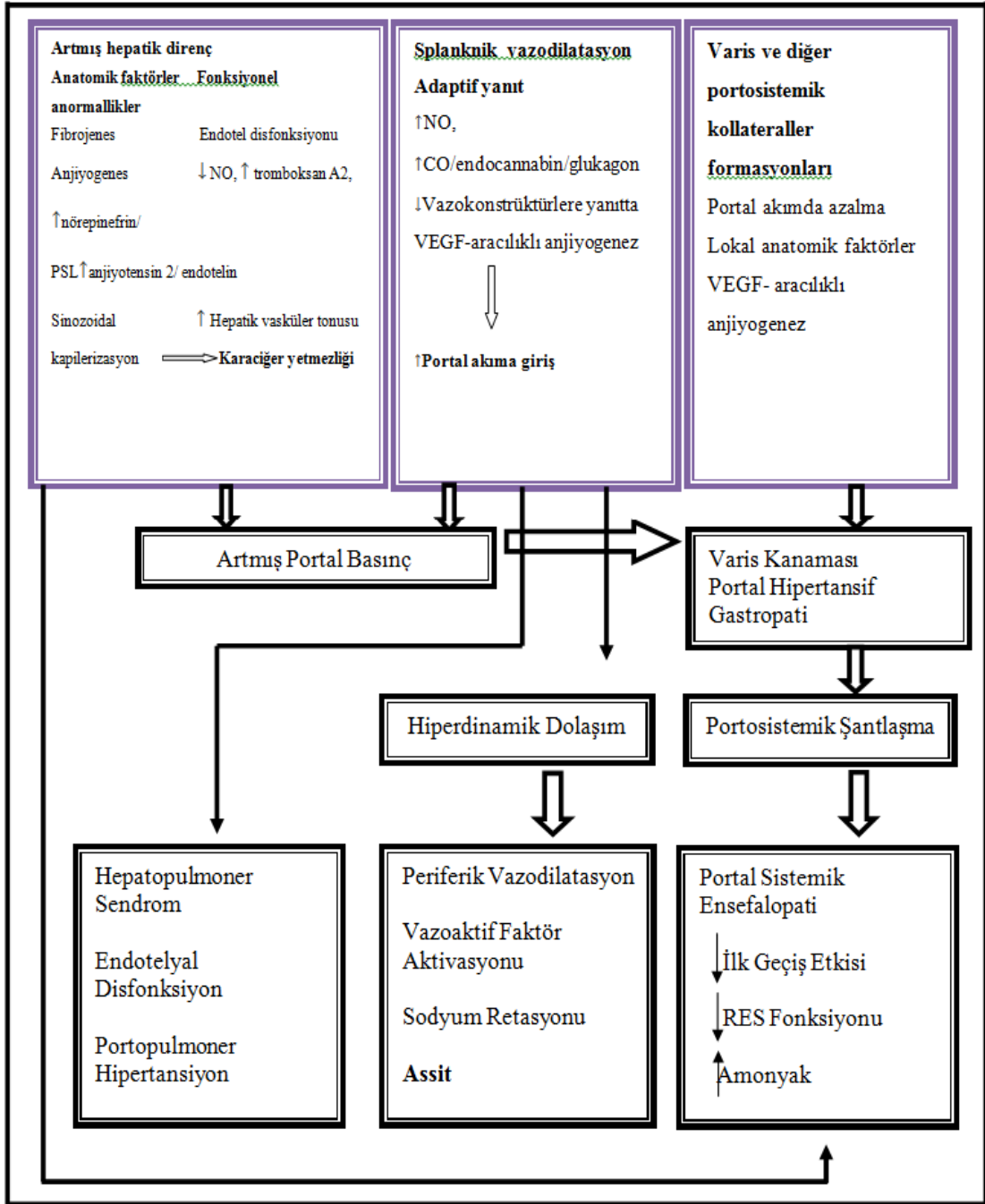
Hemokromatozis, Wilson Hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği, Kistik fibrozis, Glikojen depo hastalıkları, Galaktozemi, Herediter tirozinemi, Herediter Fruktöz intoleransı, Herediter hemorajik telenjektazi, Abetalipoproteinemi, Porfiriya, Byler's hastalığı, İlaç ve toksinler, Venöz çıkış obstrüksiyonu, Budd-Chiari Sendromu, Venooklüzif hastalık, Kalp yetmezliği, Kronik sağ kalp yetmezliği, Triküspit yetmezliği, İntestinal by-pass cerrahisi, Jejunoileal by-pass, Gastroplasty, Sifilis ve Sarkoidozdur.

3.3. Patofizyoloji

Kronik karaciğer hastalığından siroza dönüşüm, inflamasyon, hepatik stellat hücrelerin fibrojenez ile aktivasyonu, anjiogeneze ve vasküler oklüzyondan kaynaklanan parankimal sönme lezyonlarını içerir.(23) Bu süreç sinüzoidal remodelling (hepatik sinüzoidlerin kapillarizasyonu ile sonuçlanan proliferatif aktive stellat hücrelerden ekstrasellüler matriks depozisyonu), intrahepatik şant formasyonu (parankimal hücrelerin kaybı ve anjiogeneze bağlı olarak) ve hepatik endotelial disfonksiyonu ile karakterize hepatik mikrovasküler değişikliklere yol açar.(24) En önemlisi Nitrik Oksit gibi vazodilatörlerin, yetersiz salınımı ile karakterizedir. Nitrik oksit salınımı; endotelial nitrik oksit sentetazın düşük aktivitesi (yetersiz Protein-kinaz-B bağımlı fosforilasyon, kofaktörlerin azlığı, oksidatif stres ve nitrik oksidin endojen inhibitörlerinin yüksek konsantrasyonlarının bir sonucu olarak), vazokonstriktörlerin artmış üretimi ile (temel olarak, adrenerjik stimülasyon ve tromboksan A2 fakat bir de renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu, anti-diüretik hormon ve endotelinler) inhibe edilir.(25)

Portal kan akımı için artmış hepatik direnç, sirozdaki artan portal basınç için primer faktördür. Bu, ileri karaciğer hastalığı ile ilgili strüktürel bozukluklar (total hepatik vasküler direncin yaklaşık %70'i) ile artmış hepatik vasküler tonus ve endotel disfonksiyonuna yol açan fonksiyonel anormalliklerin kombinasyonundan ortaya çıkar; portal basınç eğer bu fonksiyonel anormallikler antagonize ise bu nedenler %30 kadar düşebilir. Bu anormalliklerin moleküler mekanizmaları belirlenmektedir ve tedavi için yeni hedefler sunar. Portal venöz sistem içerisine kanın akışında artma (geriye doğru) ile splanknik vazodilatasyon, portal basınçtaki artışı agrave etmeye olanak sağlar. Splanknik vazodilatasyon, sirozda, intrahepatik hemodinamideki değişikliklere adaptif bir yanıttır. Bunun mekanizması artmış hepatik vasküler tonustakinin direkt olarak zıttıdır. Bu zıtlıktan dolayı, portal kan akımı ya da hepatik direnç üzerinde oynanarak portal hipertansiyonu düzeltme girişimleri, intrahepatik ya da splanknik dolaşımda; mümkün oldukça selektif olarak uygulanacak stratejilere ideal olarak dayanmalıdır. Sistemik vazodilatasyon ileride ağır vakalarda hepatopulmoner sendrom ve arteriyel hipoksemiye yol açan pulmoner ventilasyon/perfüzyon bozukluğuna yol açar. Portopulmoner hipertansiyon, pulmoner dolaşımda endotel disfonksiyona bağlı olduğu düşünülen pulmoner vazokonstriksiyon ile karakterizedir. Varislerin boyutlarında artma ve formasyon; hepsi varis kanamasına katkı sağlayan VEGF bağımlı anjiogenez tarafından ve kollateral kan akımı artmış portal basınç ve anatomik faktörler tarafından oluşturulur. Gastrik mukozal damarların dilatasyonu portal hipertansif gastropatiye neden olur. Ek olarak, portosistemik kollateraller aracılığı ile portal kanın sistemik dolaşıma şantlaşması; hepatik ensefalopatinin, oral olarak alınan ilaçların ilk adım etkisinin azalmasının, retiküloendotelial sistem fonksiyonunda azalmanın majör bir belirtecidir. Ancak, sinüzoidlerin kapillerizasyonu ve intrahepatik şantlar; karaciğer yetmezliğinin majör bir belirteci olan etkin hepatosit perfüzyonunu etkiyelebildiğinden önemlidir.

Tablo 2: Sirozda portal hipertansiyon patofizyolojisi



PSL: parankimal sönme lezyonları,

NO: nitrik oksit

RES: retikulo endotelial sistem,

CO: kardiyak output

3.4. Tanı

Çoğu kronik karaciğer hastalığı, klinik dekompanzasyonlu siroz ortaya çıkana kadar asemptomatiktir. Dekompanzasyon olayları, asit, sepsis, varis kanaması, ensefalopati ve non-obstrüktif sarılığı içerir. Azalmış sentez fonksiyonlu, nodüler ve irregüler bir karaciğerin USG, BT ya da MR görüntülemesi, siroz tanısı için yeterlidir. Diğer bulgular, küçük ve düzensiz sınırlı karaciğer, splenomegali ve portosistemik kollaterallerin kanıtlanmasını içerir. Ayırıcı tanı; konjenital hepatik fibrozis (rejenerasyon nodülü olmayan fibrozis), nodüler rejeneratif hiperplazi (nodül var ama fibrozis yok) ve non-sirotik hipertansiyondur. Karaciğer biyopsisine duruma göre ihtiyaç duyulabilir. Fakat bir örneğin çalışılması kesin tanı sağlayabilir ve kesin olmayan vakalarda etiyojolojiyi onaylayabilir. Perkütana göre aynı kalitede örnek sağlayan transjuguler yaklaşım güvenlidir ve hepatik ven basınç gradientinin ölçülmesi yoluyla daha fazla prognostik bilgi sağlar. (HVPg).(26)

Erken sirozda, geleneksel görüntülemeler yalancı-negatif tanılara yol açabileceğinden, başka stratejilere gereksinim vardır. Fibrozisin non-invaziv markerlarının kullanımı git gide artmaktadır.(27)

3.5. Doğal Seyir

Siroz artık terminal dönem hastalığı olarak değerlendirilmemelidir ve dinamik bir süreç konseptinin kabulü giderek artmaktadır. Dört ayrı evreli prognostik bir klinik alt sınıflama önerilmiştir ve evre 1 (özefagus varisi yok, kompanse) yıllık %1 mortaliteye sahipken evre 2 (varis var, kompanse) %3.4, evre 3 (asit+dekompanse) %20, evre 4 ise (dekompanse+GIS kanaması) yıllık %57 mortaliteye sahiptir.(17) Enfeksiyonlar ve renal yetmezlik, 1 yıllık %67'lik mortalitesiyle evre 5 olarak değerlendirildi.(28,29) Akut dekompanse hadiseler (organ yetmezliğine giden) %30'luk mortaliteye sahip olup mortalite önceden dekompanse olan hastalarda, önceden kompanse olanlardan daha yüksektir, bu da inflamatuvar yanıtın etkilerine olan daha büyük bir toleransı işaret eder.(30) Dekompanse olaylar genel olarak enfeksiyon, portal ven trombozu, cerrahi ve hepatosellüler karsinomu içeren presipite edici olaylar tarafından tetiklenir.

İleri prognozlama, özellikle erken asemptomatik fazdaki hastalar için

önemlidir. Geleneksel kalitatif histolojik alt sınıflamalar sizrozun ötesinde bir evreye sahip değildir, bu yüzden daha ileri bir prognoz ayarlaması için kullanılamaz. Nodüler boyut ve septal genişlik üzerine dayanan semikantitatif histolojik alt sınıflama hem HPVG ve hem de klinik sonuçlar ile ilişkilidir.(31) Karaciğer dokusundaki kollajen dağılımlı alan ile kantitatif fibrozise dayanan alt sınıflama da HVPG ve klinik sonuçlarla ilişkili olup umut vaat etmektedir.(32) Fibroscan, Fibrotest gibi non-invaziv fibrozis markerlarının prognostik markerlar olarak kullanımı artmaktadır.(33,34) Bu metotların tahmin edicilik yetenekleri ideal olarak sirozu alt sınıflaması için mevcut olan semikantitatif veya kantitatif histolojik metotlar ile karşılaştırılmalıdır.

Hastalığı daha ileri olan hastalar için, prognostik skorlar yaygın olarak, transplantasyon ihtiyacını ve sağkalımı tahmin etmek için kullanılır. MELD skoru kreatinin, bilirubin konsantrasyonları ve INR'ye dayalıdır; 3 aylık mortaliteyi tahmin eder.UKELD, MELD bileşenlerine, 1 yıllık tahmin için, sodyum konsantrasyonlarını ekler. Child-Pugh skoru, asit ve ensefalopatinin varlığı ve şiddetine, INR'ye, albumin ve bilirubin konsantrasyonlarına dayanmaktadır. Tedavide amaç, ilk dekompanzasyon hadisesini de içererek sirozun başlangıç evrelerinde önleme ve tedavi üzerinedir.

3.6. Popülasyon Taraması

Karaciğer hastalığının artan yükü ve dekompanzasyon ile geç prezentasyonu, kardiyovasküler risk faktörleri için taramaya benzer olarak kronik karaciğer hastalarını tanımlamak için popülasyon taramasına ihtiyaç vardır. ABD'de, kronik hepatit C taraması, 1945-1965 arasında doğanlar için fiyat etkinliği vardır.(35) Non-invaziv fibrozis, özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve alkol bağımlıları için primer bakımda tarama aracı olarak kullanılabilir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için NAFLD skorları basit belirteçlere dayalıdır (yaş, platelet sayısı, serum albumin, aminotransferazlar ve diyabet) ve ileri fibrozis için %96'lık bir negatif tahmin değeri vardır.(36) Benzer olarak, daha kompleks kan tahlilleri, toplum içinde hastaları 3 prognostik grup olarak sınıflandırmıştır.(37,38) Artık ABD'de lisanslı olan transient elastografi, spesifik test cut-off'ları hastaları sınıflandırmak için kullanılmıştır.(39)

3.7. Nedene Yönelik Tedaviler

Sirozlu hastalar, eğer mümkünse , progresyonu önlemek için altta yatan hastalığa göre tedavi edilmelidir (Otoimmün hepatit için İmmünsüpresif, hemokromatozis için veneseksiyon, Wilson hastalığı için bakır şelatörleri ya da çinko). Viral hepatitli hastalar antiviral tedavi için değerlendirilmelidir. HBsAg pozitif olan tüm sirozlu hastalar güçlü antiviral etkinliği olan bir ilaçla (entecavir ya da tenofovir), viral yüke bakılmaksızın tedavi edilmelidir.(40) Oral antiviral tedavi HVPg'yi azaltır ve dekompanzasyonun klinik progresyonunu geciktirir.(41,42) Hepatit B ilişkili 96 siroz hastasından 71'i (%74), 5 yıllık tenofovir tedavisi ile regrese oldu.(19) Asitsiz hepatit C ilişkili sirozlu hastalarda, virolojik yanıtla ilgili başarı belirgin olarak karaciğer kaynaklı morbidite ve mortaliteyi düşürdü.(19) Bir hasta subgrubunda regresyon dahi vardı. Bu strateji, transplantasyon listesindeki hepatit C'liler için de geçerlidir. Çünkü bunlarda portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlardan ziyade hepatosellüler karsinom göz önüne alınmış ve elde edilen virolojik yanıtın post-transplant hepatit C rekürrensini düşürmüş olduğu görülmüştür.(43) Yeni lisans alan direkt etkili antiviral ilaçlar olan boceprevir ve telaprevir genotip 1'li hastalarda virolojik yanıtı daha da azalmış hale getirir.(44,45) Kohort çalışmalarında gösterildiği üzere zor tedavi edilen hasta grubundaki azalmış yanıt sağlayabilen destek stratejileri ; obez hastalarda kilo kaybı konsantrasyonların düşük olduğu durumlarda D vitamini, diyabetli hastalarda statinleri ve kahve içimini içerir.(46,47,48,49) Antiviral tedaviye yanıt veren sirozlu hastalar, hepatosellüler kanser açısından hala düzenli takibe ihtiyaç duyarlar. Çünkü azalmasına rağmen risk tam olarak elimine edilememiştir.(19,50)

3.8. Portal Hipertansiyon Fizyopatolojisi ve Güncel Yenilikler

Portal hipertansiyon; portal basıncın 6-10 mmHg üzerine çıkması yada vena porta-hepatik ven basınç gradientinin 5 mmHg üzerine çıkması şeklinde tanımlanabilir. Gradient 10-12 mmHg üzerine çıkarsa özofageal varisler gibi klinik olarak aşikar bulgular ortaya çıkar.

Sirozda portal hipertansiyon i) portal akıma olan rezistans ve ii) portal venöz sisteme gelen kan akımı artışı sonucu gelişir. Artmış intrahepatik vasküler

rezistans portal akıma olan rezistansın sebebidir. İntrahepatik vasküler rezistansı başlatan mekanizma ise sinüzoidal fibrozis ve rejeneratif nodüllerin basısı gibi sabit komponentler ve hemodinamik vazoaktif faktörlerin oluşturduğu fonksiyonel komponentlerin bileşimiyle oluşmuş sinüzoidal hipertansiyondur.

3.8.1.Artmış İntrahepatik Damar Rezistansı

Disse aralığında kollajen birikimi sinüzoidal lümeni daraltır. Sinüzoidal lümen ile hepatositler arasındaki mesafeyi artırır. Kollajenin fibrotik dokuya dönüşümü ve hepatositlerin rejenerasyonu da vasküler sistemin yapısını bozar. Rejenerasyon nodülleri, granülomlar ve portal inflamasyon vasküler yatağa bası yaparak hepatic direncin artmasına neden olur (51).

Disse aralığında bulunan stellat (ito) hücreleri normalde endokrin ve parakrin görevleri ile hepatic mikrosirkülasyonda rol alırken karaciğer hasarı geliştiğinde yapısal değişikliğe uğrayarak miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşerek kolajen sentezleme ve kontraksiyon özelliklerine sahip olarak ekstraselüler matriks ve kolajen depolanmasında rol oynar (52).

Vasküler faktörler artmış basıncın %25'inden sorumlu ve sıklıkla da reversibl nedenlerdir. Portal hipertansiyonda oluşan vasküler değişiklikler her ne kadar hepatic dolaşımda vazokonstriksiyon ve sistemik dolaşımda vazodilatasyon gibi reaktif değişikliklere bağlı olsa da daha yeni çalışmalarda vasküler remodeling ve anjiyogenesis gibi vasküler kompartmanda önemli yapısal değişikliklerin de oluştuğunu gösterilmiştir (53). Bu yapısal değişiklikler duvar gerilimi gibi kronik çevresel faktörlere cevaben gelişir (54).

Sinüzoidal rezistansın fonksiyonel komponenti, sinüzoidal endotelial hücrelerin çevresindeki hepatic stellat hücrelerin kontraksiyonuyla ve vazokonstriktör-vazodilatör maddelerin etkileşimi ve etkileri ile oluşur (55). Sirozda stellat hücre yoğunluğu artar, sinüzoidal lümeni daha fazla sarar. Bu özelliğini gerçekleştirebilmesi için migrasyon ve motiliteye ihtiyaç duyan stellat hücreler bunu da TGF-beta ve platelet derived growth factor (PDGF) arasındaki etkileşim ile gerçekleştirirler (56). Yakın zamanda akciğer dokusunda imatinib kullanılarak bu yollar inhibe edildiğinde vasküler remodeling olayının sınırlandırılabilirdiği gösterilmiştir (57). Benzer etkiler nedeniyle ileride karaciğer

fibrosisini engellemede de kullanılabileceği umulmaktadır. Endotel hücrelerinin çevresini saran stellat hücreler kronik karaciğer hastalığında aktive olarak kollajen sentezi ve kontraktileiteyi de içeren miyofibroblastik özellik kazanır. Myofibroblast fenotipik özellikleri gösteren stellat hücreler sirotik karaciğerden izole edilebilirken, normal karaciğerden izole edilemezler. Bu hücreler fibrogenez modelinde kullanılan kültürde aktive edilmiş stellat hücrelerden genomik ve fonksiyonel olarak da farklıdır. Stellat hücreler aynı zamanda NO aracılıklı relaksasyona da direnç gösterirler. Deneysel sıçan siroz modellerinde guanilat siklaz sinyal yolağındaki defektlere bağlı olarak stellat hücrelerde NO donörlerine cevaben NO'e karşı oluşacak vazorelaksasyon cevabında azalma olduğu gösterilmiştir (58, 59).

Sirotik karaciğerde endotelial NO sentaz kaynaklı NO üretiminde bozukluk sonucu sinozoidal relaksasyon bozulur ve intrahepatik resistans artar (60-61)

3.8.2.Artmış Portal Venöz Kan Akımı

Portal venöz kan akımının artması; splanknik alandaki kan volümünün artması ve gelişen vazodilatasyonun bir sonucudur. Birçok farklı vazodilatör-vazokonstriktör moleküllerin etkilerinin net sonucu olarak da splanknik alanda vasküler direncin azalması sonucu hiperdinamik dolaşım gelişir. Bu duruma neden olan faktörler aşağıda sırası ile ele alınmıştır:

1. Hiperdinamik Dolaşım Sendromu: Splanknik akımın artışı splenik ve mezenterik arteriyel direncin azalmasının bir sonucudur. Bu durum kardiyak indeksin artıp sistemik vasküler direncin azaldığı hiperdinamik dolaşım sendromu oluşumuna katkıda bulunan bir faktördür. Portokollateral dolaşım; hem periferik direnci azaltır, hem de intestinal vazoaaktif maddelerin karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma geçmesini sağlar. Dolaşımdaki artmış volüm de sendromun oluşmasına katkıda bulunur. Portal hipertansiyon geliştikten sonra splanknik vazodilatasyon, ona cevaben de gelişen renal sodyum tutulumu artmış volüm miktarının nedenidir.

2. Splanknik Vazodilatasyon: Periferik vasküler dirençteki azalma her vasküler sistemde görülmez. Splanknik arterlerde vazodilatasyon sonucu kan akımı artarken, böbrek kas ve beyinde ise kan akımı azalır. Siroz ilerledikçe bu

dengeşizlik daha da ilerleyerek bozuluur. Bu mekanizma dekompanse sirozda renal perfüzyon bozukluğunun neden renal vazodilatörlerle değil de splanknik alanda vazokonstrikyon yapan terlipresin veya octreotide gibi ajanlarla düzeldeğini de açıklar (62).

3.8.3.Splenik Dolaşımdaki Artış

Dalak boyutu portal ven çapı, portal akım ve splenik kan akımı ile doğru orantılıdır. Normalde portal akımın %40 kadarı splenik kan akımından sağlanırken sirozda bu oran %50'yi geçebilir.

3.8.4.Endojen Vazodilatör Ajanlarda Artış

Son yıllarda fizyopatolojiyi anlamak için gösterilen çabaların büyük kısmı arteriyel vazodilatasyona yol açan nedenleri anlamaya adanmıştır. Portal hipertansiyonda vasküler tonus ve sodyum-su tutulumunu sağlayan NO, glukagon, prostoglandinler, histamin, vazoaktif intestinal peptit, substance P, kolesistokinin, östrojen, endotoksinler, adenozin, safra asitleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), alfa-kalsitonin gen ilişkili peptit, adrenomedülin gibi nörohumoral faktörler vardır.

Hepatik ven ve portal ven duvarında bulunan düz kas hücreleri ile miyofibroblastlar norepinephrine, substance P, trombin, anjiyotensin II, endotelin ve prostanoidler gibi birçok farklı nöromediatörlere cevaben vazokonstriksiyon-vazodilatasyona neden olurlar (63-64).

Çoğu yazar endotel kökenli faktörlerin asıl rolü oynadığını düşünür. Sirotik sıçanlarda endotelin tamamen çıkarıldığı durumlarda mezenterik vasküler yatağın vazokonstiktör maddelere olan cevap azlığının tamamen düzeldeğinin gösterilmesi bunun bir kanıtı olabilir (65). Farmakolojik ajanlarla miyofibroblastların tonusunu ayarlayarak intrahepatik resistans azaltılabilir. İntrahepatik resistansı artıran en önemli fizyopatolojik mekanizma endotel disfonksiyonudur.

Kuvvetli bir vazokonstriktör olan endotelin 1(ET-1) endotel hücrelerince salgılanıp hepatik stellat hücrelerindeki ET-A reseptörlerine bağlanıp vazokonstriksiyona neden olurken aynı zamanda endotelde bulunan ET-B reseptörlerine de bağlanabilir ve paradoks olarak eNOSu aktive ederek

vazodilatasyona yol açabilir. ET-1 deneysel siroz modellerinde stellat ve sinüzoidal hücre endotelinden fazla miktarda salgılandığı gösterilmiştir (66). Yine sirotik karaciğerde ET-1, ET-A ve ET-B reseptörlerinde artış olduğu gösterilmiştir (67). Her ne kadar endotelinin portal hipertansiyon patogenezinde rolü olabileceği düşünülse de Poo ve grubunun yaptığı bir çalışmada deneysel siroz oluşturulmuş sıçanlarda kronik ET-1 reseptör blokajının portal hipertansiyon ve hiperdinamik dolaşımı düzeltmediğini göstermesi de akla bazı soru işaretleri getirmektedir (68). Hatta ET reseptör antagonistlerinin sirozda kolajen üretimini artırdığı da gösterildiğinden bu ilaçların sirozda kullanımı önerilmez (69).

Splanknik ve sistemik dolaşımda arteriyel vazodilatasyondan sorumlu olan en önemli molekülün NO olduğu düşünülmektedir. Yarı ömrü 20-30 saniye olan nitrik oksit (NO) hücre membranlarından kolayca diffüze olabilir ve damar düz kas hücrelerinde soluble guanilat siklaz aracılığıyla cGMP oluşumuna yol açarak vazodilatasyona neden olur. NO üretiminde üç ayrı NO sentaz (NOS) izoformu rol oynar; endotelial NOS (eNOS), indüklenebilen NOS (iNOS) ve nöronal NOS (nNOS). Bunların arasında en önemlisi eNOS'dur. Son yıllarda deneysel siroz modellerinde nNOS'un da hiperdinamik dolaşım oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (70) iNOS normalde makrofaj ve vasküler düz kas hücrelerinde endotoksin lipopolisakkaritler ve bazı inflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu sonrası eksprese olurken sirozlu sıçanlarda endotoksemi varlığında bile splanknik sistemde tesbit edilememiştir (71). eNOS aktivitesindeki azalmanın; eNOS fosforilasyonunda azalma, caveolin ekspresyonunda artma, kofaktör tetrahidrobiopterin miktarın azalması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (72, 73.) Deneysel sirotik hayvanlarda bakteriyel translokasyonun eNOS'u (iNOS değil) aktive ettiği ve bunun norfloksasinle durdurulabildiği gösterilmiş olmasına rağmen; açıkça gösterilmemiş olsa da bakteriyel translokasyon ve proinflamatuvar sitokinler sirozda sistemik NO aşırı üretiminde rol oynar. Mezenterik lenf nodlarına bakteriyel translokasyon da erken dönemde TNF-alfa sentezini, tetrahidrobiopterin düzeylerini artırarak NO sentezini artırır (71).

Sirotik hayvanların periferik kanında ve mezenterik lenf nodlarında Th1 ve monosit sayısı artışı bakteriyel translokasyona eşlik eder. Bağırsak dekontaminasyonu ile bakteriyel translokasyonunun eliminasyonu, aktive Th

hücrelerinin ve monositlerin sayısını ve onların ürünü olan γ IFN ve TNF α' yı azaltır. Enterik bakteriler mezenterik lenf nodlarında immün cevabı başlatır, daha sonra aktive efektör immün hücrelerin lenf nodlarından kana girişi ile sistemik inflamasyon, NO üretimini artırır ve vazodilatasyon gelişir.

eNOS aktivitesi için fosforile olması gereklidir. Kofaktör olarak da tetrahidrobiopterin (BH4) kullanır. Sirotik sıçanlarda artmış endotoksinler BH4'ü artırarak eNOS aktivitesini artırır (74). Akt-protein kinaz B eNOSu direct olarak fosforile ederek NO oluşumunu artırır. VEGF, inflamatuvar sitokinler, artmış damar duvar gerilimi bu yolla NO düzeylerini artırır (75). Portal basıncın artması da doğrudan eNOS aktivitesini artırır.

Normalde plazma membranı ve golgi cisimciğinde perinükleer alanda bulunan eNOS'un sirotik sıçanlarda hücre içine ve plazma membranına doğru yerleşmesinin de aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (76).

Vasküler endotel hücrelerinden salgılanan endojen bir vazodilatör olan prostosiklin üretimi hiperdinamik dolaşımı düzelterek portal basıncı azaltır (77). Erken dönem portal basınçtaki hafif yükselmeler bile intestinal mikrosirkülasyonda eNOS üretimini artırırken bunu sağlayan faktörlerden bir tanesi de VEGF upregülasyonudur (78).

Dekompanse sirozda iNOS aracılığı ile de mezenterik yataktan NO üretimi artar. NO aynı zamanda anjiogenik bir moleküldür ve portal hipertansif sıçanlarda splenik anjiogeneze rolü olabileceğine ait çalışmalar vardır (79). Dekompanse sirotik sıçanlarda kronik NOS inhibitörü verildiğinde hiperdinamik dolaşım parametreleri tamamen düzelse bile mezenterik vazodilatasyonda sadece kısmi düzelme görülmesi mezenterik sistemdeki direncin azalmasında çoklu faktörlerin rolü olduğunu desteklemektedir. Süperior mezenterik artere NOS/COX inhibitörü verilen sirotik sıçanlarda, endotel derived hiperpolarizing factor (EDHF) denilen, NOS/COX ürünleriyle yer değiştirerek endotel bağımlı vazodilatasyon yapan bir molekül gösterilmiştir (80). Bu yolakta görevi olabileceği düşünülen araşidonik asit metabolitleri, katyon K^+ , hidrojen peroksit üzerinde çalışmalar devam etmektedir. CO düzeylerinin artması sirotik sıçanların mezenterik sisteminde vazodilatasyona yol açar (81).

Nadolol tedavisine cevapsız sirotiklerde kronik isosorbid-5- mononitrat

kullanımının portal direnci azaltarak portal hipertansiyonu azalttığı gösterilmiştir(82).

Simvastatin sirozda Akt-bağımlı eNOS fosforilasyonunu ve cGMPyi artırarak sirotik karaciğerde NO miktarını artırır ve hepatik direnci azaltır (83).

Askorbik asit süperoksit anyonlarını nötralize ederek nitrik oksitin süperoksitle birleşip atılmasını önler, böylelikle NO düzeylerinin artmasına neden olur. Hernandez ve ark. Sirotik hastalarda postprandial portal basıncın artışını askorbik asit verilmesi sonucu azaldığını göstermişlerdir (84).

Endokanaboidlerin mezenterik sistemde CB1 reseptörleri aracılığı ile ve NO'den bağımsız olarak da splenik vazodilatasyona yol açtığına dair bulgular vardır(85).

Vasodilator ajanlara ilaveten sirozda olduğu düşünülen reseptör afinite bozukluğu, reseptörlerde downregülasyon gibi bazı otonom sistem defektlerinin de vazopressin, Anj II, ET- 1 gibi vazokonstiktör ajanlara olan cevabı azaltarak periferik vazodilatasyon oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

3.8.5.Kan Vizkositesi ve Portal Basıncı İlişkisi

Normal şartlarda splanknik alanda kan vizkositesinin azalmasının portal basıncı düşüreceği beklenir fakat azalmış vizkosite hiperdinamik dolaşımı artırarak, damar çaplarında oluşan reaksiyonel değişimler sonucu vasküler direnci artırarak portal basıncı artırabilir (86). Yapılan insan çalışmalarında kan vizkositesinin azaltılarak (87) yada artırılarak (88) portal basıncın azaltılabileceği yönünde birbirleriyle çelişkili veriler mevcuttur. Yine pentoksifilinin vizkositeyi azaltarak ve eritrosit deformabilitesini artırarak portal hipertansif hastalarda varis içi basıncı azalttığı gösterilmiştir (88).

3.8.6.Sonuç

Portal hipertansiyonda hepatik vasküler sistemdeki otokrin ve parakrin endotel kökenli faktörlerin rolü hakkındaki bilgiler son yıllarda artarak çoğalmaktadır. Vazoaktif faktörlerin sinusoidal direnç ve periferik-mezenterik sistemdeki karmaşık etkilerinin hiperdinamik dolaşım sendromuna yol açtığı düşünülmektedir. Fizyopatolojinin iyi bilinmesi de hepatik ensefalopati, asit,

özofageal varisi gibi komplikasyonların önlenmesi ve etkin tedavisi hakkında bize olumlu katkılar sağlayacaktır.

3.9.Ensefalopati

Ensefalopati gelişimi, sirozda çok tehlikeli bir bulgudur. Çünkü ilişkili 1 yıllık mortalite %64'e kadar varmaktadır(89). Korunmuş karaciğer rezervi olmasına rağmen ensefalopati gelişen hastalar, spontan portosistemik şantlar açısından izlenmelidir. Seçili vakalarda büyük şantların embolizasyonu güvenli ve etkindir(91). Bariz ensefalopati, genellikle gastrointestinal kanama, enfeksiyon, dehidratasyon, konstipasyon ya da sedatif kullanımı gibi presipite edici bir olayla ilişkilidir ve geçicidir. Laktuloz ensefalopati gelişimin önlemede birinci basamak ilaçtır; bir çalışmada; rekürren ensefalopati riski plasebo grubunda %47 iken, ilaçlı grupta %20 olarak bulunmuştur(91). L-ornitin-l-aspartat, ilk basamak tedavide laktuloza eşittir(92). Absorbe edilemeyen bir antibiyotik olan Rifaximin, ensefalopati oluşursa laktuloza eklendiğinde etkilidir; ileri rekürrens riskini %46'dan %21'e düşürür(93).

Subklinik ensefalopati ya da minimal hepatik ensefalopati, aşikar (overt) ensefalopatiden daha yaygındır ve araba kullanma gibi kognitif ve koordinasyon yeteneklerini etkiler, kazalara yol açar(94). Bir fiyat-etkinlik analizi, araç kullanan sirozlu hastalarda minimal ensefalopati için takip edilmeli ve gerekirse laktuloz ile tedavi edilmesinin doğru olacağı sonucuna ulaştı. Bir çalışmada 42 hastada Rifaximin'in belirgin olarak sürüş simülasyonunu iyileştirdiği görülmüştür(94,95,96).

3.10.Hepatosellüler Karsinom

Kılavuzlar 6 aylık USG takibi önerir, çünkü araştırmacılar tarafından bu yaklaşım yetersiz değerlendirilmesine karşın küçük hepatosellüler karsinomların tedavisinde daha etkin tedavi ile sonuçlanır. Ancak rutin sürveyans bir ABD kohortunda 13.002 hastanın sadece %12'sinde izlenmiştir. Karsinom, herhangi bir sebepten kaynaklanan sirozun herhangi bir evresinde gelişebilir(97).

3.11.Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu, sirozda, dekompanzasyon ya da hepatosellüler karsinom için endikasyon ve kontraendikasyonlar panelde verilmiştir. En sık kullanılan skorlar, ABD'de MELD ve İngiltere'de UKELD'dir.

3.12.Gelecek Tedaviler

Mevcut durumda lisanslı ilaçlar, (non-selektif beta blokörler, statinler, oral antibiyotikler ve antikoagülanlar vs.) yakın gelecekte sirozun komplikasyonlarını tedavi etmede ve düzenlemede farklı kombinasyonlar içerisinde kullanılması olasıdır. Statinler HVPG'yi düşürür ve hepatosellüler karsinom insidansının düşmesi ile ilişkilidir(98,99). Antikoagülasyon daha önceden siroz için bir kontraendikasyon olarak görülürdü. Anca stabil siroz, normal trombin jenerasyonu hatta hiperkoagülebilirlik ile karakterizedir(100). Mevcut olarak, antikoagülasyon yalnızca karaciğer transplantasyonu bekleyen portal ven trombozlu hastalarda düşünülebilir(101). Ancak ileri sirozlu 70 hastada enoksaparin ilacın, sadece portal ven tromboz riskini düşürmediği aynı zamanda dekompanzasyonu geciktirdiği ve sağkalıma katkıda bulunduğunu göstermiştir(102). Bu bulgular klinikte rutin hale gelmeden önce onaylayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır(103). Herhangi bir direnç bildirilmediğinden, Rifaximin spontan bakteriyel peritoniti önlemek için potansiyel alternatif bir ilaçtır ve gözlem çalışmalarında HVPG ve plazma endotoksin konsantrasyonları bu tedavi ile daha düşüktür(104,105). Sistemik hemodinami ve renal fonksiyon da düzelmiştir(105). Fakat bu bulgular için onaya ihtiyaç vardır. Metforminin hepatit C sızorlu hastaların bir çalışmasında ve ayrı bir HCC çalışmasında HCC insidansını düşürmesi bağımsız olarak gösterilmiştir(106,107). Bu ilaç evre 1 ya da 2 sirozda önleyici özelliklere sahip olabilir.

3.13.Sonuçlar ve Gelecek Yönetimi

Sirozun artık tek hastalık evreli olduğu düşünülmeyebilir. 1 yıllık sağkalım farklılıklarıyla ayrı klinik prognostik evreleri vardır(108).

Klinisyenler en kısa sürede tanı koymalı ve progresyonu önlemelidir(98).

Propranolol+Simvastatin+Norfloxacin+Warfarin'in bir yıllık maliyeti ABD'de hasta başına 200\$'dır(99). Popülasyon taraması için test edilmelidir.

Yaşam tarzı değişikliklerinin eğitimi bir şekilde yapılmalıdır. Dekompanzasyon ve implementasyon öncesi tanı, mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Dekompanse hastaların tümü yakın takipte olmalıdır. Hastalığa göre transplant adayı olabilirler.

21. yüzyıldaki zorlu hedef, olabildiğince çok siroz hastasının karaciğer transplant ihtiyacını önlemektir.

4.ANEVRİZMA

Visseral arter anevrizmaları oldukça nadir görülen fakat klinik olarak büyük öneme sahip anevrizmalardır. Klinik olarak yaşamı tehdit eden hipotansiyon ve kanama yapabileceği gibi çoğu durumda başka bir nedenle yapılan araştırma sırasında insidental olarak veya komşu yapılar üzerindeki sekonder kitle etkisi nedeni ile tespit edilirler.

Anevrizmalar arterial duvarın 3 tabakasını da içeren gerçek anevrizma ve arterial duvarın tamamını içermeyen psödoanevrizma şeklinde olabilir. Bir çok anevrizmada arterin media tabakasında elastik liflerin kaybı veya parçalanması, düz kasta azalma ile giden dejenerasyon mevcuttur. Atheroskleroz, fibromüsküler displazi ve kollajen bozuklukları VAA'nın diğer olası sebepleridir. Psödoanevrizmalar travma, inflamasyon, enfeksiyon ve vaskülit sonucu oluşabilir. Ek olarak pankreatitte pankreatik enzimlerin kaçıışı arter duvarının yıkımına neden olup splenik, hepatik, gastroduodenal ve pankreatikoduodenal arterlerde psödoanevrizmalara sebep olabilir.(109)

Visseral arter anevrizmaları çölyak arter, süperior ve inferior mezenterik arterleri, renal arterleri ve dallarını etkileyen intraabdominal anevrizmalardır. Aort ve iliak arter anevrizmaları dışındaki vakaların % 60-80'i splenik arteri, % 20'si hepatik arteri, % 5,5'i superior mezenterik arteri, % 4 'ü çölyak arteri, % 4'ü gastrik ve gastroepiploik arteri, % 6'sı gastroduodenal arter ve pankreatik dalları, % 3'ü jejunal ve ileokolik arterleri, ve % 1'den daha azı inferior mezenterik arteri içerir.(109,110,111) Gerçek renal arter anevrizmaları nadirdir ve geleneksel olarak VAA içerisinde yer almazlar. Çünkü daha çok hipertansiyonla giden farklı klinik bulgulara yol açarlar. Bazı merkezlerde girişimsel prosedürlerin artması nedeniyle travmatik intrahepatik anevrizmalar en sık görülen VAA olmuştur. Benzer nedenlerle renal arterlerin iatrojenik anevrizmaları sıklığı da giderek artmaktadır.(109)

5.SPLENİK ARTER

Splenik arter, çöliak trunkusun en kalın ve en büyük dalı olup çapı 6-10 mm, ortalama uzunluğu 13 cm'dir. Esas olarak dalağı besler. Ana dalları pankreatik, posterior gastrik, kısa gastrik ve sol gastroepiploik arterlerdir. Splenik arter superior ve inferior terminal dallara ayrılır. Her ikisi de daha sonra 4-6 segmental intrasplenik dallara ayrılır. Major splenik arteryal beslenmeyi genellikle superior terminal dallar sağlar. Sol gastroepiploik arter distal splenik arterden orijin alan en geniş daldır. % 72 oranında superior ve inferior dallanmadan hemen önce ayrılır. Midenin büyük kurvaturu boyunca büyük omentum anterior kısmında iner ve vakaların büyük bölümünde sağ gastroepiploik artere katılır.(110)

5.1.Splenik Arter Anevrizmaları

Splenik arter anevrizması genel polpulasyonda sık görülmeyen bir patolojidir. Aorta ve iliak arterlerden sonra üçüncü sıklıkta görülen intraabdominal anevrizmadır. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık dört kat daha sık görülür. Anevrizmaların çoğu küçük (2-4 cm), asemptomatik, soliter, sakkülerdir ve splenik arterin orta kısmında lokalize olmuşlardır. Yaklaşık % 20 vakada multipl olurlar. Splenik arter anevrizmalarının kadın cinsiyet, gebelik ve portal hipertansiyon ile ciddi ilişkisi mevcuttur. Buna rağmen bu anevrizmaların, elastik liflerin fragmentasyonu, media tabakasındaki düz kasların kaybı gibi çoğu dejeneratif birçok sebebi vardır. Pankreatit ilişkili psödoanevrizmalar ve pankreatik psödokistler de splenik arter anevrizmalarının diğer sık sebepleridir.(110,111)

SAA'nın kadın cinsiyet, gebelik ve parite ile olan ilişkisinin daha çok arteryel duvardaki östrojen ve progesteron reseptör bölgeleri ile olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin geç dönemlerinde görülen ve symphysis pubis elastikiyetinden sorumlu hormon olan relaksin, arteryel duvar elastikiyetini de değiştirebilir. Arteryel duvardaki yıkıcı etkilere gebelik esnasında oluşan yüksek akımlı durum da sebep olur. Gebelik sırasında SAA rüptürü genellikle 3. trimesterde olur ve oldukça fataldır. Maternal mortalite % 70, fetal mortalite % 90 olarak bildirilmiştir.(110)

Birçok splenik arter anevrizması başka bir endikasyon nedeniyle tanınal görüntüleme uygulanırken insidental olarak saptanır. SAA rüptürü nadirdir fakat

mortalite oranı oldukça yüksektir. Epigastrik ağrı, sol üst kadran veya sırt ağrısı gibi semptom gösteren anevrizma veya psödoanevrizmalar, hamile veya reproduktif çağıdaki kadınlar, portal hipertansiyonu olan veya karaciğer transplantasyonu yapılacak hastalar, genişleyen ve 2,5-3 cm veya daha büyük anevrizmalar tedavi edilmelidir. Tedavi kararı verilirken hastanın yaşı ve komorbid durumları da değerlendirilmelidir.(111)

6. MATERYAL VE METOD

Hastalar; Ocak 2010 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde karaciğer sirozu tanısı alan tüm hastalar alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık hikayesi, fizik muayene bulguları, biyokimya tetkikleri, tam kan, viral parametreleri, endoskopi bulguları ve kontrastlı dinamik batın tomografisi bulguları retrospektif olarak kaydedildi.

Tüm hastalarda siroz tanısı klinik, laboratuvar, endoskopi ve radyolojik bulgularına dayanılarak konuldu. Siroz tanısı konulduğu halde kontrastlı dinamik tomografisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Birden fazla tomografi tetkiki olan vakalarda en son çekilen tomografi değerlendirmeye alındı. Kayıtlarımızda birden fazla laboratuvar tetkiki olan vakaların tomografi çekim tarihine en yakın olan değerleri kaydedildi.

Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylandı.

Tomografik inceleme

Hastalara en az 8 saatlik açlıktan sonra 1,5 L suya 10 cc ürografın %76 katılarak 5 dakikada 1 bardak su içilecek şekilde hastaya verildi. Oral alım bittikten yaklaşık 1 saat sonra çekime başlandı. Çekim esnasında kg başına 1-1.5 cc İV kontrast madde 4ml/sn hızla verildi. Görüntüleme ksifoid proçesten başlayarak simfiz pubise kadar inguinal kanal orifislerini de içine alacak şekilde nefes tutturularak yapıldı. İnceleme 64 dedektörlü multislice Philips Brilliance V2.6.1 (2007) ve 16 dedektörlü Toshiba Activion V3.00 (2010) cihazlarıyla yapıldı. Alınan görüntüler, iş istasyonunda (Philips Extented Brilliance Workspace Philips Medical systems, Best The Netherlands) batın pelvik BT konusunda deneyimli iki uzman radyolog ile birlikte değerlendirildi. Görüntüler aksiyal kesitlerde incelendi. Daha sonra, gerekli durumlarda 3 boyutlu reformat görüntüler oluşturularak sagittal ve koronal kesitlerden faydalanıldı. Görüntüler arteryel fazda 10. saniyede, portal fazda 50. saniyede ve venöz fazda 165. saniyede elde edildi. Görüntüler öncelikle aksiyal değerlendirildi ve daha sonra koronal ve sagittal imajları da incelendi. Asit varlığı, karaciğer buyutu ve kontürleri, karaciğerde kitle varlığı ve lokalizasyonu, portal ven trombozu, portal ven çapı, hepatik arter çapı, splenik ven çapı, splenik arter çapı, splenik anevrizma varlığı, saptanan

anevrizmanın çapı ve lokalizasyonu kaydedildi. Tomografide splenik arter normal çapının %25'inden daha fazla genişlemesi olan segment anevrizma olarak kabul edildi.

İstatistik

Veriler SPSS 16 yazılım programı yardımıyla hazırlanan veri tabanına girildi ve istatiki testler bu program üzerinde yapıldı. Hastalar splenik arter anevrizması olan ve olmayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. Kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare ve fisher exact test ile yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-smirnov veya shapiro testleriyle yapıldıktan sonra normal dağılan parametreleri karşılaştırmak için student t testi, normal dağılmayanlar için Man witney U testi ile test edildi. P değeri <0.05 olanlar anlamlı kabul edildi. Tüm bu analizler sonunda anlamlı çıkan parametreler Lineer regresyon analiziyle multivariate analize tabi tutuldu.

7.BULGULAR

Ocak 2010 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında toplam 403 hastaya siroz tanısı konuldu. Bu hastalardan tomografi çekimi olmayan 231 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Geriye kalan 109 (%63.7) erkek ve 62 (%36,3) kadın olmak üzere toplam 171 hasta değerlendirildi. Tüm hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı, siroz etiyojisi, ortalama Child skoru; diabetes mellitus, asit, endoskopide varis görülmesi, tomografide hepatosellüler kanserle uyumlu görünüm, varis kanaması hikayesi, hepatik ensefalopati hikayesi, spontan bakteriyel peritonit, tomografide portal ven trombozu ve splenik arter anevrizması sıklığı tablo 1’de gösterilmiştir. Tüm hastaların biyokimya ve tam kan sonuçları tablo 2’de gösterilmiştir.

Sirozun en sık sebebi sırasıyla kronik hepatit B (HBV) enfeksiyonu (%34.50), HBV+kronik hepatit delta (HDV) (%25.14), kriptojenik (%22.2), kronik hepatit C (HCV) (%11.6) ve Budd Chiari sendromuydu (%2.9). Ayrıca Wilson hastalığı, ilaç kullanımı, HBV+HDV+HCV, HBV+HCV, kist hidatik ve alkol kullanımına bağlı birer vakada siroz mevcuttu. Tüm hastaların ortalama Child skoru 7.97 ± 2.64 (5-15) olup, 64 (%37.4) Child A, 65 (%38) Child B ve 42 (%24.5) Child C hastasıydı. Toplam 25 (%14.6) vakada diabetes mellitus vardı.

Tomografide vakaların %43.9’unda asit, %22.2’inde hepatosellüler kanser ve %14’ünde portal ven trombozu vardı. Toplam 27 (%15.7) vakada splenik arter anevrizması saptandı. Anevrizma ortalama çapı 11.66 (6.06-27.1 arasında) mm olarak saptandı. Anevrizma 20 (%74) vakada dalak hilusunda (distalde), 4 (%14.8) vakada ortada, 2 (%7.4) vakada proksimalde ve 1 (%3.7) vakada splenik arterin hem hilus ve hem de orta kesiminde anevrizma vardı. Anevrizma 24 (%88.8) vakada tek ve 3 (%11.2) vakada birden fazlaydı. Anevrizma saptanan 9 (%33.3) hastada Child A, 15 (%55.5) Child B ve 3 (%11.1) Child C siroz mevcuttu.

Endoskopide vakaların %55.55’inde varis saptandı. Vakaların %18.1’inde varis kanaması hikayesi, 16.4’ünde hepatik ensefalopati ve 10.5’inde spontan bakteriyel peritonit hikayesi vardı.

Splenik arter anevrizması olan ve olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında splenik arter anevrizması olanlar olmayanlara göre daha genç (49 ± 13.36 vs. 56 ± 13.77 , $p=0.031$) olup, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda (%23.2 vs %12, $p=0.05$) anevrizma saptandı. Splenik arter anevrizması saptanan grupta

anevrizma olmayan gruba göre daha düşük oranda kronik HCV enfeksiyonu (%0 vs %14.6, $p=0.008$) ve kronik HDV enfeksiyonu (%22.2 vs. %46.4, $p=0.005$) saptandı. Ayrıca splenik arter anevrizması olan grupta anevrizma olmayan gruba göre daha düşük AST (75 ± 85 vs 93 ± 192 , $p=0.034$) ve daha düşük platelet düzeyi ($78000\pm47100/\text{mm}^3$ vs 115.8 ± 98.2 , $p=0.017$) saptandı. Portal ven çapı ve splenik ven çapı splenik arter anevrizması olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha geniş (sıra ile $15,4\pm3,8$ mm vs 13.1 ± 2.9 mm, $p=0.001$; 12.6 ± 4.3 mm vs 9.6 ± 2.7 mm, $p= <0.001$) saptandı. Hepatik arter çapı splenik arter anevrizması olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha dar (3.7 ± 1.2 vs. 4.5 ± 1.2 , $p=0.005$) saptandı. Child skoru, total bilirubin, ALT, ALP, GGT, albumin, INR, hemoglobin, WBC, HBV enfeksiyonu sıklığı, varis kanaması, ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit ve asit sıklığı bakımından splenik arter anevrizması olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Yapılan multivariant analizde splenik arter anevrizması gelişimiyle hepatik arter çapı arasında ters ilişki (OR=0.48, %95 CI=0.27-0.85; $p=0.011$) ve splenik ven çapı arasında doğru ilişki (OR=1.23, %95 CI=1.02-1.5; $p=0.032$) saptandığı halde, diğer parametreler ve anevrizma gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 2. Tüm hastaların özellikleri.

<u>Parametre</u>	<u>Hasta sayısı; n(%)</u>
Yaş (yıl) (Ortalama $\pm$ SD; aralık)	55 $\pm$ 13.9 (19-81)
Cinsiyet	
Kadın	62 (%36.3)
Erkek	109 (%63.7)
Siroz etiyolojisi	
HBV	59 (%34.50)
HBV + Delta	43 (%25.14)
Kriptojenik	38 (%22.2)
HCV	20 (%11.6)
Budd-Chiari sendromu	5 (%2.9)
Diğer sebepler*	6 (%3.5)
Child skoru (ortalama $\pm$ SD; aralık)	7.97 $\pm$ 2.64 (5-15)
Diabetes mellitus	25 (%14.6)
Asit	75 (%43.9)
Endoskopide varis	95 (%55.55)
Hepatosellüler CA	38 (%22.2)
Varis kanaması	31 (%18.1)
Hepatik ensefalopati	28 (%16.4)
Spontan bakteriyel peritonit	18 (%10.5)
Portal ven trombozu	24 (%14)
Splenik arter anevrizması	27 (%15.7)

SD: standart deviasyon, HBV: hepatit B virusu, Delta: delta virusu, HCV: hepatit C virusu.,

*:Wilson hastalığı, alkol, ilaç hepatiti, HBV+HCV+Delta, kist hidatik, HBV+HCV;

Tablo 3. Tüm hastalarımızın biyokimya ve tam kan değerleri

<u>Parametre</u>	<u>Ortalama $\pm$ SD</u>
T.Bil (mg/dL)	2.96 $\pm$ 4.36
ALT (U/L)	62.59 $\pm$ 110.27
AST (U/L)	90.4 $\pm$ 179.8
ALP (U/L)	132.6 $\pm$ 77.8
GGT (U/L)	95.3 $\pm$ 113.3
Albumin (g/dL)	2.94 $\pm$ 0,75
INR	1.66 $\pm$ 1.49
Hemoglobin (g/dL)	11.4 $\pm$ 2.29
WBC (n/mm ³)	5.602 $\pm$ 3.709
Platelet (n/mm ³)	110.002 $\pm$ 93.100

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gamma glutamil transferaz, INR: international normalization of ratio, WBC: white blood cell (lökosit).

Tablo 4. Splenik arter anevrizması olan ve olmayan hastaların parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Splenik arter anevrizması olan; n(%)	Splenik arter anevrizması olmayan; n(%)	P değeri
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	49 $\pm$ 13.36	56 $\pm$ 13.77	0.031
Cinsiyet			
Erkek	13(%12)	95(%88)	0.05
Kadın	15 (%23.4)	49 (%76.6)	
HBV	%71.4	%56.9	0,153
HCV	%0	%14,6	0,008
Delta	%22,2	%46,4	0,005
Child skoru	7.2 $\pm$ 1.9	8.1 $\pm$ 2.7	0,408
Total bilirubin (mg/dL)	2.2 $\pm$ 3.8	3.08 $\pm$ 4.44	0.554
ALT (U/L)	55 $\pm$ 73	103 $\pm$ 222	0.201
AST (U/L)	75 $\pm$ 85	93 $\pm$ 192	0.034
ALP (U/L)	110 $\pm$ 37	136 $\pm$ 82	0.098
GGT (U/L)	68 $\pm$ 46	100 $\pm$ 120	0.185
Alb (g/dL)	3.2 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 0.7	0.187
INR	1.4 $\pm$ 0.6	1.7 $\pm$ 1.6	0.453
Hgb (g/dL)	11.4 $\pm$ 2.5	11.4 $\pm$ 2.2	0.790
Platelet (n/mm ³)	78000 $\pm$ 47100	115.8 $\pm$ 98.2	0.017
WBC (n/mm ³)	5163 $\pm$ 3835	5681 $\pm$ 3695	0.522
Portal ven çapı (mm)	15,4 $\pm$ 3,8	13.1 $\pm$ 2.9	0.001
Splenik ven çapı (mm)	12.6 $\pm$ 4.3	9.6 $\pm$ 2.7	<0.001
Hepatik arter çapı (mm)	3.7 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.2	0.005
Varis kanaması hikayesi	%25	%16.7	0,294
Ensefalopati varlığı	%14.3	%16.7	0,294
Spontan bakteriyel peritonit	%10.7	%10.4	0,962
Asit varlığı	%39.3	%45.8	0,700

Tablo 5. Multivariate analiz sonuçları

<u>Parametre</u>	<u>P değeri</u>	<u>Odds Ratio (OR)</u>	<u>% 95 CI</u>
Yaş	0.663	0.99	0.96 - 1.02
Cinsiyet	0.141	0.48	0.18-1.28
Hepatik arter çapı	0.011	0.48	0.27- 0.85
Portal ven çapı	0.261	1.10	0.93-1.31
Splenik ven çapı	0.032	1.23	1.02 -1.50
AST	0.760	1	0.99-1.00
Platelet	0.995	1	0.99-1
Hepatit C	0.998	1	0.98-1.03
Hepatit delta	0.283	1.76	0.63-4.95

8. TARTIŞMA

Splenik arter anevrizması genel popülasyonda sık görülmeyen bir patolojidir. Aorta ve iliak arterlerden sonra üçüncü sıklıkta görülen intraabdominal anevrizmadır. Her ne kadar eski yayınlarda normal popülasyonda görülme sıklığı %0.05 ile %0.16 arasında bildirilmiş olmakla beraber (112), bu oranın %0.8'ye yakın olduğu düşünülmektedir (113). Splenik arter anevrizmasının en sık hamilelik ve sirozla beraber olduğu bildirilmiştir. Genel popülasyonda kadın-erkek oranı 4:1 civarındadır. Gebelik, portal hipertansiyon, medial fibrodisplazi, arteritis, kollajen vasküler hastalıklar, alfa-1 antitripsin yetmezliği ve pankreatit varlığının anevrizma gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (114). Gebelik sırasında toplam kan volümü ve kalp atım volümünün artmasının portal konjesyona ve dolayısıyla splenik arter anevrizması gelişimine sebep olduğu kabul edilir (115). Diğer visseral anevrizmalardan farklı olarak splenik arter anevrizması gelişiminde aterosklerozun rol almadığı ve ateroskleroz gelişen vakalarda da bunun anevrizma gelişiminden sonra olduğu bildirilmiştir (114). Splenik arter anevrizmasının erişkin sirozlularda daha fazla görüldüğü ve bu oranın %7 ile 17 arasında değiştiği bildirilmiştir (116,117). Yapılan bir çalışmada splenik arter anevrizması olan vakaların %50'sinde portal hipertansiyon olduğunu saptamıştır (118). Karaciğer transplantasyonu yapılan 242 vakanın retrospektif analizinde portal hipertansiyonu olmayan hiçbir vakada splenik arter anevrizması saptanmamıştır (116). Siroza bağlı artmış portal kan akımı anevrizma gelişiminden sorumludur. Yaptığımız çalışmada vakaların 171 vakanın 27'sine (%15.7) splenik arter anevrizması saptandı. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazla anevrizma görüldüğü halde (%23.4 vs. %12; $p=0.05$), multivariant analizde cinsiyet ile anevrizma gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Kadın hastalarda yapılan doğum sayısı ile orantılı olarak anevrizma gelişim riski artabilir. Ancak kadın hastalarımızın yaptığı doğum sayısı hakkında herhangi bir veri mevcut değildi. Sirozun evresiyle orantılı olarak portal basıncın ve dolayısıyla anevrizma sıklığının artması beklenir. Ancak çalışmamızda siroz evresiyle anevrizma sıklığı arasında herhangi bir ilişki saptamadık.

Splenik kan akımı ile splenik arter çapı arasında ve splenik arter çapı ile splenik arter anevrizması çapı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (119,120).

Splenik arter anevrizması sıklıkla splenik arterin distaline veya intrasplenik kısmına lokalize, tek (121,122) veya çok sayıda olabilir (116). Çalışmamızda splenik anevrizmanın çoğunlukla dalak hilusunda lokalize ve tek olduğunu saptadık. Portal ve splenik ven çapı anevrizması olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha geniş saptandığı halde, hepatik arter çapı anevrizması olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha dar saptandı. Artmış portal basınçla orantılı olarak portal ve splenik venler ile hepatik arter çaplarının artması beklenir. Çalışmamızda bulduğumuz bu çelişkili durumun izah edilebilmesi için daha geniş serilerde, prospektif olarak portal hemodinamik ölçümlerin yapılması gerekir.

Splenik arter anevrizması çoğunlukla asemptomatik olup, tesadüfen radyolojik görüntüleme sırasında tespit edilir. Nadiren rüptüre olmamış anevrizmalar epigastrik ağrı ve sol omuza yayılan sol üst kadranda ağrısı ile kendini gösterebilir (125). Nadiren ekstrahepatik portal hipertansiyon bulgularıyla kendini gösterebilir. Bazı vakalarda anevrizma içindeki pıhtının embolizasyonuna bağlı olarak dalak infarktı görülebilir. Anevrizmanın midede oluşturduğu erezyon sonrası üst gastrointestinal kanamaya sebep olabilir (115) Spontan anevrizma rüptürü olduğunda hipovolemik şok ve intraperitoneal kanamaya bağlı akut karın semptomları görülür. Sirozlu vakalarda spontan anevrizma rüptürü nadir görülmekle beraber, çok merkezli çalışmanın sonuçlarına göre splenik arter anevrizması vakalarının %29'unda transplantasyon öncesi rüptür olduğu bildirilmiştir (123). Karaciğer transplantasyonu sonrası meydana gelen hemodinamik ve proteolitik değişiklikler splenik arter anevrizması için önemli predispozan faktörlerdir(116). Her ne kadar çapı 10 mm kadar küçük olan vakalarda da bildirilmiş olmakla beraber, rüptür tipik olarak anevrizma çapı 15 mm'den büyük olan vakalarda görülür (124) . Çalışmamızın retrospektif olması anevrizmaya bağlı semptomların saptanmasını zorlaştırmaktadır. Sirozlu vakalarda gelişen portal hipertansiyon, asit, spontan bakteriyel peritonit ve portal hipertansif gastroduodenopati nedeniyle çeşitli gastrointestinal semptomlar görülebildiğinden, bu semptomların gelişiminde splenik arter anevrizmasının rolünü belirlemek oldukça zordur. Sirozlu vakalarda anevrizma rüptürü hipovolemik şoka bağlı ölümle sonuçlanabildiğinden, anevrizm rüptürü oranının saptanması için

postmortern incelemenin yapılması gerekir.

Anjiyografi splenik arter anevrizması tanısında altın standart olmakla beraber, arter kateterizasyonu gerektirmesi önemli dezavantajdır. Abdomen ultrasonografisi, dört fazlı abdomen tomografisi ve magnetik rezonans anjiyografi kullanılabilen radyolojik yöntemlerdir. Özellikle yeterli böbrek fonksiyonu olanlarda dört fazlı tomografi splenik arter anevrizması tanısında kolaylıkla tercih edilebilen bir tanı yöntemidir (126). Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kontrast madde verilemediğinden magnetik rezonans anjiyografisi tercih edilen tanı yöntemidir. Anevrizma normal arter çapının %25'inden fazla dışarı doğru genişlemesi olarak tarif edilir. Dört zamanlı tomografi çekimi sırasında ilk aşamada kontrast madde verilmeden önce çekilen ve vasküler kalsifikasyon gibi yapıları gösteren fazdır. Arteriyel faz kontras madde verilmesinden sonraki 25. saniye görüntüleri olup bu aşamada splenik ve hepatik arterler iyi görüntülendiği halde venöz yapılar görüntülenmez. Portal faz kontras madde verilmesinden 50 saniye sonra çekilen görüntüler olup, bu aşamada portal venöz sistem iyi görüntülenir. Sistemik venöz faz kontras madde verilmesinden 120 saniye sonrad çekilen görüntüler olup, bu aşamada inferior vena cava ve hepatik venler iyi görüntülenir (126). Çalışmamızda anevrizma saptanması için kontrastlı dört fazlı üst abdomen incelemeleri kullanıldı. Bu inceleme ile anevrizmanın lokalizasyonu, çapı ve sayısı ortaya konuldu. Ancak kontrastlı tomografi incelemesinin anevrizma tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğünün daha iyi ortaya konulabilmesi için anjiyografik inceleme sonuçlarıyla karşılaştırılması daha uygun olabilir. Ancak, kronik karaciğer hastalığı tanısı alan hastalarda hepatosellüler kanser gelişimini takip etme amacıyla kullanılan dinamik karaciğer tomografisi incelemesi aynı zamanda portal hipertansiyonun komplikasyonu olarak gelişen anevrizmaların saptanması bakımından da önemli avantaj sağlar.

Karaciğer hastalığının etiyolojisi ile anevrizma gelişimi arasındaki ilişki hakkındaki veriler tartışmalıdır. Heestand ve arkadaşları splenik arter anevrizması olan sirozlu vakaların %93'ünde (126), Mayo klinik tarafından bildirilen splenik arter anevrizması olgularında %83 (117), Kobori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %17 (116) oranında viral etiyoloji olduğu bildirilmiştir. Bizim hastalarımızın %71.24'ünde viral etiyoloji mevcuttu. Çalışmamızda ilginç olarak

anevrizmalı vakaların hiç birinde HCV enfeksiyonu saptanmadı. Ayrıca anevrizmalı hastalarda anlamlı olarak hepatit delta enfeksiyonu daha düşük ($p=0.005$) saptandı. Ancak yaptığımız multivariant analizde siroz etiyojisi ile anevrizma gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Siroz etiyojisi ile anevrizma gelişimi arasındaki ilişkinin daha geniş serili prospektif çalışmalarda araştırılması daha uygun olabilir.

Sonuç olarak; kronik karaciğer hastalığında hepatosellüler kanser gelişimi takibi için kullanılan dinamik üst abdomen tomografisi aynı zamanda splenik arter anevrizması varlığının saptanmasında da kullanılabilen önemli bir tetkikdir. Özellikle kadın sirozlu vakaların önemli bir kısmında, çoğunlukla dalak hilusunda lokalize, tek ve küçük çaplı anevrizmalar gelişir. Anevrizma gelişimiyle splenik ven çapı arasında doğru ilişki ve hepatik arter çapı arasında ters ilişki saptandı. Sirozlu vakaların klinik takibi sırasında splenik arter anevrizması varlığı ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonların göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

KAYNAKÇA

- 1- Geller SA, Petrovic LM, Biopsy interpretation of the liver, Biopsy interpretation series, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1-10.
- 2- Gazelle GS, Saini S, Mueller PR, Hepatobiliary and pancreatic radiology: Imaging and intervention, New York Thieme, 1998; 2-3.
- 3- Emre A. Karaciğerin Cerrahi Anatomisi, Genel Cerrahi/İ.Ü.T.F. Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 2: 1083-3.
- 4- Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Diagnostic Ultrasound St.Louis: Mosby 2005; 1: 3: 1885-1894.
- 5- Jamieson G. Karaciğer Anatomisi: Genel Cerrahi Operasyonlarının Anatomisi, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 8-22.
- 6- Soyer P. Segmental anatomy of the liver: Utility Of A Nomenclatur Accepted Worldwide, AJR 1993; 161: 572-573.
- 7- From Blumgart LH, Hann LE, Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In Blumgart LH, Fong Y [eds]: Surgery of the Liver and Biliary Tract. London, WB Saunders, 2000, 34-3.
- 8- Yıldırım M. Topografik Anatomi, 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 251-253.
- 9- Sherlock S. Dooley J. Diseases of the liver and biliary system, Ninth edition, Blackwell Scientific Publications, 1993; 6-8: 114-131: 134-173.
- 10- Allan PL, Dubbins PA, et al. Clinical doppler ultrasound, second edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2006; 144-155.
- 11- Killi R, Özbek S, Abdomen Doppler Ultrasonografi, İzmir Güven Kitabevi, 2004; 4-5.
- 12- Johns-Hopkins Medicine Gastroenterology and Hepatology, Liver Cancer Anatomy (web adresi:www.hopkins-gi.org)
- 13- Arthur C, Guyton MD, John E, Textbook of Medical Physiology, Tıbbi Fizyoloji, 1.Baskı, Yüce Yayınları a.ş, Nobel tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2001; 64: 748- 751.
- 14- Ökten A. Türkiyede kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinoma etyolojisi, Güncel Gastroenteroloji, 2003;7: 187-191.
- 15- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet 2008;371: 838–51.

- 16-** Dooley J, Lok A, Burroughs AK, et al. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*, 12th edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011.
- 17-** D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217–31.
- 18-** Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, et al. Beyond “cirrhosis”: a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 5–9.
- 19-** Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468–75.
- 20-** Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
- 21-** Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593–608.
- 22-** Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 61: 1-52.
- 23-** Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21: 1238–47.
- 24-** Fernández M, Semela D, Bruix J, et al. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604–20.
- 25-** García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 458–61.
- 26-** Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, et al. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut* 2006; 55: 1789–94.
- 27-** Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293–302, e4.
- 28-** Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis

increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246–56.e5.

29- Fede G, D’Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56: 810–18.

30- Moreau R, Jalan R, Gines P, et al, and the CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426–37, e1–9.

31- Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, et al. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 556–63.

32- Manousou P, Dhillon AP, Isgro G, et al. Digital image analysis of liver collagen predicts clinical outcome of recurrent hepatitis C virus 1 year after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17: 178–88.

33- Parkes J, Roderick P, Harris S, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010; 59: 1245–51.

34- Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1970–79, e1–3.

35- Rein DB, Smith BD, Wittenborn JS, et al. The cost-effectiveness of birth-cohort screening for hepatitis C antibody in U.S. primary care settings. *Ann Intern Med* 2012; 156: 263–70.

36- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54.

37- Sheron N, Moore M, Ansett S, et al. Developing a ‘traffic light’ test with potential for rational early diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in the community. *Br J Gen Pract* 2012; 62: 616–24.

38- Roulot D, Costes JL, Buyck JF, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011; 60: 977–84.

39- Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the

diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650–59.

40- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167–85.

41- Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol* 2009; 51: 468–74.

42- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al, and the Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–31.

43- Everson GT, Terrault NA, Lok AS, et al, and the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2013; 57: 1752–62.

44- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al, and the PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827–38.

45- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al, and the SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.

46- Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 1177–86.

47- Cholongitas E, Theocharidou E, Goulis J, et al. Review article: the extra-skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 634–46.

48- Rao GA, Pandya PK. Statin therapy improves sustained virologic response among diabetic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 144–52.

49- Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, et al. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1961–69.

- 50-** Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, et al, and the HEPNET. Greece Cohort Study Group. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011; 60: 1109–16.
- 51-** Nagula S, Jain D, Groszmann, RJ et al. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatology* 2006;44:111-7.
- 52-** Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hypertension: stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide. *Hepatology* 1997;25:2-5.
- 53-** Lee JS, Semela D, Iredale J, et al. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology* 2007;45:817-25.
- 54-** Fernandez-Varo G, Ros J, Morales-Ruiz M, et al. Nitric oxide synthetase 3-dependent vascular remodeling and circulatory dysfunction in cirrhosis. *Am J Pathol* 2003;162:1985-93.
- 55-** Rockey D, Shah V. Nitric oxide and the liver. *Hepatology* 2004;39:250-7.
- 56-** Lee J, Decker N, Chatterjee S, et al. Mechanisms of nitric oxide interplay with Rho GTPase family members in modulation of actin membrane dynamics in pericytes and fibroblasts. *Am J Pathol* 2005;166:1861-70.
- 57-** Daniels C, Wilkes M, Edens M, et al. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF-beta and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J Clin Invest* 2004;114:1308-16.
- 58-** Dudenhoefer A, Loureiro-Silva M, Cadelina G, et al. Bioactivation of nitroglycerin and vasomotor response to nitric oxide are impaired in cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2002;36:381-5.
- 59-** Perri RE, Langer DA, Chatterjee S, et al. Defects in cGMP-PKG pathway contribute to impaired NO dependent responses in hepatic stellate cells upon activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:535-42.
- 60-** Shah V, Toruner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1999;117:1222-8.

- 61-** Gupta T, Toruner M, Chung M, et al. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998;28:926-31.
- 62-** Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-18.
- 63-** Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of Losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:334-9.
- 64-** Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, et al. Cyclooxygenase derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2003;37:172-181.
- 65-** Atucha NM, Shah V, Garcia-Cardena G, et al. Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:1627-32.
- 66-** Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ, et al. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rats: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998;27:472-80.
- 67-** Leivas A, Jimenez W, Bruix J, et al. Gene expression of endothelin-1 and ETA and ETB receptors in human cirrhosis: relationship with hepatic hemodynamics. *J Vasc Res* 1998;35:186-93.
- 68-** Poo JL, Jimenez W, Munoz RM, et al. Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats: hepatic and hemodynamic effects. *Gastroenterology* 1999;116:161-7.
- 69-** Mallat A, Fouassier L, Preaux AM, et al. Growth inhibitory properties of endothelin-1 in human hepatic myofibroblastic Ito cells. An endothelin B receptor-mediated pathways. *J Clin Invest* 1995;96:42-9.
- 70-** Xu L, Carter EP, Ohara M, et al. Neuronal nitric oxide synthase and systemic vasodilation in rats with cirrhosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F1110-5.
- 71-** Wiest R, Das S, Cadelina G, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-33.
- 72-** Garcia-Cardena G, Fan R, Stern DF et al. Endothelial nitric oxide synthase

is regulated by tyrosine phosphorylation and interacts with caveolin-1. *J Biol Chem* 1996;271:27237-40.

73- Matei V, Rofriguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, et al. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl₄ cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:44-52.

74- Wiest R, Cadelina G, Milstien S, et al. Bacterial translocation up-regulates GTP-cyclohydrolase-I in mesenteric vasculature of cirrhotic rats. *Hepatology* 2003;38:1508-15.

75- Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.

76- Fulton D, Babbitt R, Zoellner S, et al. Targeting of endothelial nitric-oxide synthase to the cytoplasmic face of the Golgi complex or plasma membrane regulates Akt- versus calcium-dependent mechanisms for nitric oxide release. *J Biol Chem* 2004;279:30349-57.

77- Hou MC, Cahill PA, Zhang S, et al. Enhanced cyclooxygenase-1 expression within the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats: role in the hyperdynamic circulation. *Hepatology* 1998;27:20-7.

78- Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, et al. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:980-7.

79- Sumanoski LT, Battegay E, Stumm M, et al. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology* 1999;29:1044-9.

80- Barriere E, Tazi KA, Pessione F, et al. Evidence of an endothelium-derived hyperpolarizing factor in the superior mesenteric artery from rats with cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:935-41.

81- Bolognesi M, Sacerdoti D, Piva A, et al. Carbon monoxide-activation of large-conductance calcium activated potassium channels contributes to mesenteric vasodilatation in cirrhotic rats. *J Pharm Exp Ther* 2007;321:187-94.

82- Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, et al. Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with

insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology* 1997;26:34-9.

83- Abraldes JG, Rodriguez-Vilarrupla A, Graupera M, et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCL4 cirrhotic rats. *J Hepatol* 2007;46:1040-6.

84- Hernandez-Guerra M, Gracia-Pagan JC, Turnes J, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2006;43:485-91.

85- Moezi L, Gaskari SA, Liu H, et al. Anandamide mediates hyperdynamic circulation in cirrhotic rats via CB1 and VR1 receptors. *Br J Pharmacol* 2006;149:898-908.

86- Cirera I, Elizalde JJ, Pique JM, et al. Anemia worsens hyperdynamic circulation of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1997;42:1697-702.

87- LeVeen HH, Ip M, Ahmed N, et al. Lowering blood viscosity to overcome vascular resistance. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150:139-49.

88- Dan ZL, Li SB. Studies on hemorrheology in dogs with chronic portal hypertension. *Tongji Med Univ* 1990;10:146-9.

89- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675–82.

90- Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al, and the EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57: 2448–57.

91- Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885-91,891.

92- Bai M, Yang Z, Qi X, et al. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783–92.

93- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071–81.

94- Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, et al. Rifaximin improves driving

simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478–87, e1.

95- Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, et al. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012; 55: 1164–71.

96- Soriano G, Román E, Córdoba J, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1922–30.

97- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245–55.

98- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 1983–92.

99- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Prolonging survival in patients with cirrhosis: old drugs with new indications. *Gastroenterology* 2010; 139: 1813–15, e1.

100- Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al, and the Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients

101- Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366–74.

102- Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253–60, e1–4.

103- Bellot P, Welker MW, Soriano G, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol* 2013; 58: 922–27.

104- Vlachogiannakos J, Saveriadias AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 992–99.

105- Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, et al. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 815–18.

106- Nkontchou G, Cosson E, Aout M, et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin*

Endocrinol Metab 2011; 96: 2601–08.

107- Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. Gut 2013; 62: 606–15.

108- Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, et al. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. Hepatology 2010; 51: 1445–49.

109- Noshier JL, Chung J, Brevetti LS, et al. Visceral and Renal Artery Aneurysms: A Pictorial Essay on Endovascular Therapy. RadioGraphics 2006; 26:1687–1704

110- Madoff DC, Denys A, Wallace MJ, et al. Splenic arterial interventions: anatomy, indications, technical considerations and potential complications. Radiographics 2005; 25:191-211.

111- Kasirajan K, Greenberg RK, Clair D, et al. Endovascular management of visceral artery aneurysm. J Endovasc Ther 2001; 8:150-155.

112- Moore SW, Lewis RJ. Splenic artery aneurysm. Ann Surg 1961;153:1033-45.

113- Stanley JC, Fry WJ. Pathogenesis and clinical significance of splenic artery aneurysms. Surgery 1974;76:898-909.

114- Youngin Kim and Samir Johna. Laparoscopic Excision of splenic artery aneurysm. Journal of the Society of Laparoscopic surgeons 2013;17:132-34.

115- Zubaidi A. Rupture of multiple splenic artery aneurysms: A common presentation of a rare disease with a review of literature. Saudi J Gastroenterol 2009;15:55-8.

116- Kobori L, van der Kolk MJ, de Jong KP, et al. Splenic artery aneurysms in liver transplant patients. Liver transplant group. J Hepatol 1997;27:890-3.

117- Ayalon A, Weisner RH, Perkins JD, et al Splenic artery aneurysms in liver transplant patients. Transplantation 1988;45:386-9.

118- Manenti F, Williams R. Injection studies of the splenic vasculature in portal hypertension. Gut 1966;7:175-80.

119- Ohta M, Hashizume M, Ueno K, et al. Hemodynamic study of splenic artery aneurysm in portal hypertension. Hepatogastroenterology 1994;41:181-4.

- 120-** Puttini M, Aseni P, Brambilla G, et al. Splenic artery aneurysms in portal hypertension. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1982;23:490-3.
- 121-** Ali S, Verma V, Sastry R, et al. Giant splenic artery aneurysm: Case report international scholarly research network ISRN Surgery Volume. 2011.383450.
- 122-** Yadav S, Sharma P, Singh PK, et al. Giant splenic artery aneurysm: A rare but potentially catastrophic surgical challenge. *Int J Surg Case Rep* 2012;3:533-36.
- 123-** Telfah MM. Splenic artery aneurysm: pre-rupture diagnosis is life saving. *BMJ Case Rep* 2014. doi:10.1136/bcr-2014-205115
- 124-** Gaglio PJ, Regenstein F, Slakey D et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and splenic artery aneurysm rupture: an association? *Am J gastroenterol* 2000;95:1531-4.
- 125-** Jovine E, Mazzioti A, Grazi GL, et al. Rupture of splenic artery aneurysm after liver transplantation. *Clin Transplant* 1996;10:451-4.
- 126-** Heestand G, Sher L, Lightfoote J et al. Characteristics and management of splenic artery aneurysm in liver transplant candidates and recipients. *Am Surg* 2003;69:933-40.