T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

SİROTİK KARACİĞER HASTALIĞINDA MELD SKORU İLE ULTRASONOGRAFİ VE SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Said Ali ATALAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih ALPER

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Dr. Said Ali ATALAY

Ana Bilim Dalı : Radyoloji

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi : Prof. Dr. Fatih ALPER / 24.03.2022

Sınav tarihi: 10 / 10 / 2024

Tezin Konusu ve Başlığı : Sirotik Karaciğer Hastalığında MELD Skoru İle Ultrasonografi ve Shear Wave Elastografi Bulgularının Karşılaştırılması

Belirlenme Tarihi : 24.03.2022

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar (x) Prospektif () Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Fatih ALPER	Radyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Bahar YILMAZ ÇANKAYA	Radyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YEŞİLYURT	Radyoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Tanım 2
2.2. Epidemiyoloji 2
2.3. Patogenez 3
2.3. Sirozun Klinik Belirtileri 4
2.3.1. Semptomlar 4
2.3.2. Fizik Muayene Bulguları 5
2.3.3. Laboratuvar Bulguları 7
2.4. Sirozda Prognoz 9
2.4.1. MELD skoru 10
2.5. Sirozda Tanı 11
2.5.1. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri 12
2.5.1.1. USG 12
2.5.1.2. BT 13
2.5.1.3. MRG 13
2.5.1.4. Elastografi 14
2.5.2. Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesi 14
2.5.2.1. USG Temelli Elastografi 15
2.5.2.2. Manyetik Rezonans Elastografi 16
2.5.3. Nükleer Çalışmalar 17
2.5.4. Karaciğer Biyopsisi 17
2.6. Sirozda Tedavi 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM **20**

3.1. Hasta Seçimi 20
3.2. Görüntüleme 20
3.3. İstatistiksel Yöntem 21
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇ 38
KAYNAKÇA 39

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Hastalara ait etiyolojik nedenler.....22
Tablo 4.2. Ortalama hepatik ven ve ortalama portal ven çapları 23
Tablo 4.3. Dalak, epigastrik yağ dokusu ve karaciğere ait sertlik değerleri 24
Tablo 4.4. MELD-Na skorları ile damar çapları arasındaki korelasyona ait p değerleri ve R katsayıları.....24
Tablo 4.5. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skorları ile damar çapları arasındaki korelasyona ait p değerleri ve R katsayıları 24
Tablo 4.6. MELD-Na skorları ile diğer değişkenler arasındaki korelasyona ait p değerleri ve R katsayılarını gösteren tablo.....33
Tablo 4.7. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skorları ile diğer değişkenler arasındaki korelasyona ait p değerleri ve R katsayılarını gösteren tablo.....33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. 2D-SWE yöntemi ile karaciğer sertlik ölçümü.....16
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı 22
Şekil 4.2. MELD-Na skoru ile ortalama hepatik ven çapları arasındaki korelasyonu gösteren grafik 25
Şekil.4.3. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile ortalama hepatik ven çapları arasındaki korelasyonu gösteren grafik 25
Şekil 4.4. MELD-Na skoru ile ortalama portal ven çapları arasındaki korelasyonu gösteren grafik 26
Şekil.4.5. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile ortalama portal ven çapları arasındaki korelasyonu gösteren grafik.26
Şekil 4.6. MELD-Na skoru ile epigastrik yağ dokusuna ait sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.....27
Şekil 4.7. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile epigastrik yağ dokusuna ait sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.....27
Şekil 4.8. MELD-Na skoru ile dalağa ait sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.....28
Şekil 4.9. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile dalağa ait sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.....28
Şekil 4.8. MELD-Na skoru ile karaciğer segment 5 ve 6 düzeyindeki sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.....29
Şekil 4.9. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile karaciğer segment 5 ve 6 düzeyindeki sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik 29
Şekil 4.10. MELD-Na skoru ile karaciğer segment 7 ve 8 düzeyindeki sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.....30
Şekil 4.11. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile karaciğer segment 7 ve 8 düzeyindeki sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik 30

Şekil 4.12. MELD-Na skoru ile dalak sertliğinin karaciğer segment 5 ve 6 düzeyindeki sertliğe oranının korelasyonunu gösteren grafik.....31
Şekil 4.13. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile dalak sertliğinin karaciğer segment 5 ve 6 düzeyindeki sertliğe oranının korelasyonunu gösteren grafik 31
Şekil 4.14. MELD-Na skoru ile dalak sertliğinin karaciğer segment 7 ve 8 düzeyindeki sertliğe oranının korelasyonunu gösteren grafik.....32
Şekil 4.15. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile dalak sertliğinin karaciğer segment 7 ve 8 düzeyindeki sertliğe oranının korelasyonunu gösteren grafik 32

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2D-SWE	: Two Dimensional Shear Wave Elastografi
AFP	: Alfa-fetoprotein
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARFI	: Akustik Radyasyon Kuvveti impulsu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EFSUMB	: European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virüsü
INR	: International Normalized Ratio
IQR/Med	: Çeyrekler aralığı değerinin ortanca değere oranı
kPa	: Kilopaskal
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
miRNA	: MikroRNA
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRE	: Manyetik Rezonans Elastografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
PDGF	: Platelet Derived Growth-Factor
PLT	: Trombosit
ROI	: Region of interest
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SWE	: Shear Wave Elastografi
TE	: Transient Elastografi
TGF	: Transforming Growth Factor
TIPS	: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

TNF : Tumor Necrosis Factor

USG : Ultrasonografi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince radyolojiye ve hayata dair değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız ve danışman hocam Prof. Dr. Fatih Alper olmak üzere, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Suat Eren'e, Prof. Dr. Adem Karaman'a, Prof. Dr. Ümmügülsüm Bayraktutan'a, Prof. Dr. Recep Sade'ye, Doç. Dr. Ahmet Yalçın'a, Doç. Dr. Fadime Güven'e, Doç. Dr. Bahar Yılmaz Çankaya'ya, Doç. Dr. Elif Gözgeç'e, Dr. Öğr. Üyesi Fahri Aydın'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Yeşilyurt'a teşekkür ederim.

Aynı yolda yürümekten keyif aldığım, desteklerini hep yanımda hissettiğim tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beraber çalıştığımız tüm teknisyen, sekreter, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, bana güvenen ve inanan aileme: Anneme, babama ve abilerime teşekkür ederim.

Dr. Said Ali ATALAY

ÖZET

Sirotik Karaciğer Hastalığında MELD Skoru ile Ultrasonografi ve Shear Wave Elastografi Bulgularının Karşılaştırılması

Amaç: Çalışmamızda karaciğer, dalak ve properitoneal yağ dokusundan Shear wave elastografi (SWE) yöntemi ile elde edilen sertlik değerlerini ve portal ven ve hepatik ven çaplarını Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru ile karşılaştırmayı ve siroz hastalarında bu verilerin prognostik önemini ortaya çıkarmayı amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Organ Nakli Merkezi'nde Mart 2022 ile Ocak 2024 tarihleri arasında siroz tanısı ile takip edilen 18 yaşından büyük, karaciğerde tanılı malign lezyonu olmayan hastalar araştırmaya dahil edildi. Hastalara aynı gün içerisinde MELD-Na skoru hesaplandı ve Two-dimensional Shear Wave Elastografi (2D-SWE) özelliğine sahip Elite EPIQ, Philips ultrasonografi cihazı ile farklı doku ve organlardan sertlik değerleri ve damar çapları ölçüldü. Hastalar etiyolojik nedene göre viral hepatit olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmada istatistik analizi Statistical Package for Social Sciences Version 24.0 (SPSS) programı ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Farklı siroz etiyolojisine sahip 52 hastanın dalaktan, epigastik bölgedeki properitoneal yağ dokusundan, karaciğerde sağ portal ven komşuluğuna denk gelen segment 5 veya segment 6 düzeyinden ve sağ ve orta hepatik ven komşuluğuna denk gelen segment 7 veya segment 8 düzeyinden 2D-SWE yöntemi ile sertlik değerleri ölçüldü. Ayrıca dalak sertlik değerinin karaciğerde iki farklı bölgeden ölçülen sertlik değerlerine oranlanan bir değişken oluşturuldu. Elde edilen sertlik değerleri uygun korelasyon testi ile MELD-Na skorları ile karşılaştırıldı. Tüm hasta

grubunda ve viral hepatit alt grubunda yapılan analizlerde MELD-Na skoru ile karaciğerden elde edilen sertlik değeri ve dalak sertlik değerinin karaciğer sertlik değerine oranından elde edilen değer arasında anlamlı korelasyon saptandı. Dalak sertlik değeri, epigastrik bölgedeki yağ dokusu sertlik değeri, ortalama portal ve ortalama hepatik ven çap değerleri ile MELD-Na skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda karaciğer sertlik değeri artan hastaların daha yüksek MELD-Na skoruna sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca etiyolojik nedene ve ölçüm yerine göre değişen sertlik değerlerinin prognoz açısından farklılık gösterdiği görülmüştür. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların karaciğerin sağ lob üst segmentlerinden (7 ve 8. Segmentler) elde edilen sertlik değerlerinin MELD-Na skoru ile daha anlamlı pozitif korelasyona sahip olduğu görülmüştür. Dalak ve karaciğer sertliklerinin oranından elde ettiğimiz değişken ile kıyaslandığında yalnızca karaciğer sertliğinin kullanıldığı analizlerde korelasyon katsayılarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre karaciğer sertlik değeri, dalak ile oranlanarak elde edilen değişkene göre tek başına daha önemli bir prognostik belirteç olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu, Shear wave elastografi, MELD skoru

ABSTRACT

Comparison of MELD Score and Ultrasonography and Shear Wave Elastography Findings in Cirrhotic Liver Disease

Objective: In our study, we aim to compare the liver, spleen, and properitoneal fat tissue stiffness values measured by the Shear wave elastography (SWE) and portal vein and hepatic vein diameters obtained by the ultrasonography with the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score and to investigate the prognostic importance of these data in cirrhosis.

Material and Method: Patients over 18 years of age and who did not have a malignant lesion in the liver, who were followed up with a diagnosis of cirrhosis at Ataturk University Health Application and Research Center, Department of Gastroenterology and Organ Transplantation Center between March 2022 and January 2024, were included in the study. MELD-Na score was calculated for the patients on the same day, and stiffness values and vessel diameters were measured from different tissues and organs with Elite EPIQ, Philips ultrasonography device with Two-dimensional Shear Wave Elastography (2D-SWE) feature. Patients were divided into two groups, those with and without viral hepatitis, according to the etiological cause.

Statistical analysis in the study was carried out with the Statistical Package for Social Sciences Version 24.0 (SPSS) program. The suitability of the variables for normal distribution was investigated with the Kolmogorov-Smirnov test. Pearson correlation analysis was used for normally distributed variables, and Spearman correlation analysis was used for non-normally distributed variables. The statistical significance level was determined as $p<0.05$.

Results: Stiffness values were measured using the 2D-SWE method from the spleen, properitoneal fat tissue in the epigastric region, and the lower and upper segments of the right lobe of the liver from 52 patients with different cirrhosis etiologies. In addition, a variable was created by dividing the spleen stiffness value by the stiffness values measured from two different regions in the liver. The stiffness

values obtained were compared with MELD-Na scores using the appropriate correlation test. In the analyzes performed in the entire patient group and the viral hepatitis subgroup, a significant correlation was detected between the MELD-Na score and the stiffness value obtained from the liver and the value obtained from the ratio of the spleen stiffness value to the liver stiffness value. No significant correlation was found between spleen stiffness value, fat tissue stiffness value in the epigastric region, mean portal and mean hepatic vein diameter values and MELD-Na score.

Discussion and Conclusion: In our study, patients with increased liver stiffness values were observed to have higher MELD-Na scores. In addition, it has been observed that stiffness values varying according to the etiological cause and measurement site differ in terms of prognosis. It was observed that the stiffness values obtained from the upper segments of the right lobe of the liver (7th and 8th segments) of patients with viral hepatitis etiology had a more significant positive correlation with the MELD-Na score. Compared to the ratio of spleen and liver stiffness, correlation coefficients were found to be higher in analyzes where only liver stiffness was used.

Keywords: Liver cirrhosis, Shear wave elastography, MELD score

1. GİRİŞ

Karaciğer sirozu; progresif fibrozis ile ilerleyen, hepatik fonksiyonların geri dönüşsüz bozulduğu kronik karaciğer hastalığını ifade eder. En sık sebepleri hepatit B (HBV) ve C (HCV) enfeksiyonları, alkole bağlı karaciğer hastalığı ve alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) olmakla birlikte karaciğer sirozu için birçok farklı etiyoloji tanımlanmıştır. İlerlemiş sirotik karaciğer hastalığında transplantasyon en etkili tedavi yöntemidir. MELD (Model for End-stage Liver Disease) skoru, karaciğer sirozu şiddetini ve prognozunu değerlendirmek ve transplantasyon önceliğini belirlemek için kullanılmaktadır. Siroz hastalarında yüksek MELD skoru, karaciğer fonksiyon bozukluğunda ve 3 aylık mortalite riskinde artış ile ilişkilidir (1). Transplantasyon listesinde yer alan hastalarda; MELD skoru 9'un altında olanlarda 3 aylık mortalite %1,9 iken, MELD skoru 40 ve üzerinde olanlarda bu oran %71 bulunmuştur (2). Günümüzde karaciğer sirozu tanısının konulmasında ve şiddetinin belirlenmesinde non-invaziv yöntemler kullanılabilmektedir. Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT)ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi konvansiyonel kesitsel incelemeler ve Shear Wave Elastografi (SWE), Manyetik Rezonans Elastografi (MRE) gibi doku sertliğinin ölçülebildiği incelemeler bu amaçla kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri arasında yer alır. SWE yöntemi, oluşturulan mekanik dalgaların dokudaki yayılım hızının ölçülmesi ile dokunun sertliğinin belirlenmesi esasına dayanır.

Amacımız USG ve *Two-dimensional* Shear Wave Elastografi (2D-SWE) yöntemleri ile elde ettiğimiz verileri MELD skorlarıyla karşılaştırmak, bu verilerin hastalardaki prognostik önemini ortaya çıkarmaktır. Literatürde SWE verilerinin MELD skorları ile karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Araştırmamızda farklı olarak karaciğerde iki ayrı bölgeden, dalaktan ve epigastrik bölgedeki properitoneal yağ dokusundan sertlik değerleri elde edilecektir; karaciğerdeki vasküler yapıların çapları ölçülecek ve MELD-Na skorlarıyla karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Karaciğer sirozu progresif fibrozis ile ilerleyen, karaciğer fonksiyonlarının geri dönüşsüz bozulduğu kronik karaciğer hastalığını ifade etmektedir. Sirozun üç ayrı morfolojik sınıflandırma tipi bulunmaktadır. Bunlar mikronodüler, makronodüler ve mikst tip siroz olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Mikronodüler siroz çapı 3 mm altında olan nodülleri ifade etmektedir. Mikronodüler siroz nedenlerinin alkol, hemokromatozis, kolestatik sebepler ve hepatik venöz çıkış obstrüksiyonu olduğuna inanılmaktadır. Makronodüler siroz ise çapı 3 mm üstünde olan nodüllerle karakterize edilmektedir ve neden olarak kronik viral hepatitler görülmektedir. Karaciğer morfolojisinin değerlendirilmesi etiyoloji açısından spesifik değildir. Hastalık ilerledikçe mikronodüller makronodüllere dönüşebilmektedir (4).

Karaciğer morfolojisi doğru bir şekilde ancak açık cerrahi esnasında, laparaskopi ile ya da biyopsi işlemi ile belirlenebilir fakat günümüzde tanı aşamasında girişimsel olmayan işlemler ön plana çıkmaktadır. Günümüzde serolojik belirteçler etiyolojiyi belirlemede daha spesifiktir. Söz konusu sınırlılıklar nedeni ile bu morfolojik sınıflandırma büyük oranda terk edilmiştir. Örneğin antimitokondrial antikorların primer biliyer kolanjit için %98 özgüllüğe sahip olduğu bilinmektedir (5).

2.2. Epidemiyoloji

Gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerde sirozun en sık sebepleri arasında özellikle HCV'nin sebep olduğu kronik viral hepatitler, alkol ve giderek daha sık görülen NASH yer almaktadır. Gelişmişlik düzeyi daha düşük olan ülkelerde ise en sık HBV enfeksiyonu siroza sebep olmaktadır (6, 7). Aşılama programları, tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ve sosyo-ekonomik değişimler sonrasında sirozun etiyolojik sebeplerinde değişiklikler görülmektedir. Türkiye'de 2001 ve 2018 yılları arasında siroz tanısı alan hastalar ile yapılan bir çalışmada HBV ve HCV enfeksiyonlarının sirozun en sık sebebi olduğu görülmüştür. Çalışmaya göre NASH sıklığı ise gittikçe artmaktadır (8). Sirozun diğer sebepleri arasında hemokromatozis,

otoimmün hepatit, kolestatik hastalıklar, Wilson hastalığı, sağ kalp yetmezliği ve bazı ilaçlar yer almaktadır (9).

2.3. Patogenez

Fibrozis terimi, hasar gören dokunun ekstrasellüler matriks veya skar aracılığı ile olan bir yara iyileşme sürecini ifade etmektedir. Kronik karaciğer hasarı olan hastaların neredeyse tamamında, altta yatan hastalığa bağlı olarak değişken oranlarda fibrozis meydana gelmektedir (10).

Fibrozis gelişimi genellikle birkaç ay ile yıllar arasında gelişen bir süreçtir. Veno-okluziv hastalıkta, mekanik biliyer obstrüksiyonda ve viral hepatit ilişkili fibrozan kolestatik hepatitte bu süreç çok daha hızlı olabilmektedir.

Fibrozis başlangıçta geri dönüşümlü bir süreç iken ilerleyici fibrozis siroza yol açmaktadır. Fibrozisin geri dönüşsüz hale geldiği nokta net olarak bilinmemektedir fakat sirozun erken safhalarında bile geri dönüşüm gözlenmiştir (11-13).

Karaciğerde parankim hücrelerinin yanı sıra sinüzoidal endotel hücreleri, Kupffer hücreleri ve stellat hücreleri yer almaktadır. Önceden ito hücreleri olarak da bilinen stellat hücreleri asıl olarak vitamin A ve diğer retinoidlerin depolanmasında görev almaktadır (14). Tekrarlayan karaciğer hasarında *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor* (TGF)-beta, interlökin-1 ve *tumor necrosis factor* (TNF)-alfa gibi enflamatuvar sitokinler stellat hücreler aracılığıyla çeşitli değişiklilere yol açmaktadır. Stellat hücrelerin uyarılması karaciğer fibrozisinde ve kollajen birikiminde önemli rol oynamaktadır (15, 16). Karaciğerde fibrozis geliştiğinde ekstrasellüler matrikste önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Total kollajen miktarında üç ya da on katına kadar artış görülmektedir (17). Aynı zamanda proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve fibronektin, laminin, osteonektin ve tenaskinin de içinde yer aldığı glikoproteinler gibi diğer ekstrasellüler matriks maddelerinde de artış olmaktadır (18).

Karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerindeki fenestrasyonun bozulması karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır ve aktif Kupffer hücreleri hepatositlerin yıkımına ve stellat hücrelerinin uyarılmasına neden olmaktadır. Hasar almış hepatositlerden salınan reaktif oksijen radikalleri ve fibrojenik maddeler sürece katkı sağlamaktadır. Ayrıca karaciğer hasarında meydana gelen hepatosit apoptozisi enflamasyona, fibrozis gelişimine ve siroz gelişimine yardımcı olmaktadır (19).

Bir post-transkript regülatörü olan MikroRNA (miRNA) fibrozis ve sirozda anahtar role sahiptir. (20, 21) miR-21, miR-214-5p, miR-221 ve miR222 gibi profibrojenik miRNA'lar stellat hücrelerin uyarılmasına sebep olan TGF-beta gibi sitokinlerin işlevlerini düzenlemektedir (22, 23). miRNA-150 ve miRNA-194 gibi antifibrojenik miRNA'lar fibrozise sahip deney hayvanlarının stellat hücrelerinde azalmış seviyede bulunmuştur. Bu iki miRNA stellat hücre aktivasyonunu ve ekstrasellüler matriks üretimini baskılamaktadır (24).

2.3. Sirozun Klinik Belirtileri

2.3.1. Semptomlar

Kompanse sirozda hastalar asemptomatik olabilmektedir. Hastalarda halsiz ve yorgun hissetme, iştah ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilmektedir. Dekompanse sirozda ise hastalarda sarılık, kaşıntı, hematemez, melena gibi gastrointestinal sisteme ait kanama bulguları, hepatik ensefalopati nedeni ile konfüzyon, asite bağlı olarak batın distansiyonu izlenebilmektedir. Siroz hastalarında şiddetli kas krampları olabilmektedir (25).

Hastalarda halsizlik, vücutta meydana gelen morarmalar, ayak ve bacaklarda ödem, istem dışı olan kilo kaybı, ateş, diyare, pruritus, konfüzyon ve uyku bozukluklarının sorgulanması gerekmektedir. Sirozda ishalin birçok sebebi vardır. Bağırsak hareketliğindeki değişiklikler, ince bağırsaklarda bakteriyel aşırı büyüme, safra asidi eksiklikleri bu nedenler arasında sayılabilmektedir (26). Kadınlarda kronik anovulasyon yaygındır. Bu nedenle amenore ve düzensiz adet kanamaları görülebilmektedir (27).

Erkeklerde hipogonadizm görülebilmektedir. Buna bağlı olarak impotans, infertilite, ve testislerde atrofi olabilmektedir. Bu durum özellikle alkolik sirozda ve hemokromatozis hastalığında meydana gelmektedir. Gonadal organlar direkt hasar görebilmektedir ya da hipotalamik ve hipofizer fonksiyonlar baskılanabilmektedir. Alkolün ve demir elementinin toksik etkilerinin buna sebep olduğu düşünülmektedir (28).

Hastalarda siroza sebep olan asıl hastalığın semptom ve bulguları da görülmektedir. Hemokromatozis hastalığında artropati ve diyabet görülmesi, otoimmün hepatit hastalarında hemolitik anemi ve otoimmün tiroidit görülmesi bu duruma örnek olarak verilebilmektedir.

2.3.2. Fizik Muayene Bulguları

Siroz hastalarında birçok fizik muayene bulgusu tanımlanmıştır. Siroz ilerledikçe hastaların ortalama kan basınçlarında düşüş olmaktadır (29). Önceden hipertansiyonu olan hastalarda normal kan basıncı ya da hipotansiyon görülebilmektedir. Ortalama kan basıncındaki düşüş hepatorenal sendrom gelişimine katkı sağlamaktadır.

Siroz olan hastalarda sıklıkla sarılık ve örümcek telenjiektazi gibi cilt bulguları görülebilmektedir. Serum bilirubin seviyelerindeki artış sonucunda ciltte ve mukozalarda sarılık meydana gelmektedir. Hiperbilirubinemi aynı zamanda hastaların idrar renginde koyulaşmaya sebep vermektedir. Cildin sarı renk alması aynı zamanda havuç içerisinde bulunan karoten maddesinin aşırı tüketilmesi sonucunda da olabilmektedir. Karotenemi olarak adlandırılan bu durumda farklı olarak skleralarda sarılık görülmemektedir.

Örümcek telenjiektazi, santral kesimde arteriol ve komşuluğunda küçük damarlardan oluşan vasküler bir lezyondur. Genellikle gövde, yüz ve üst ekstremitelerde görülmektedir. Örümcek telenjiektazilerin oluşum mekanizması net anlaşılamamıştır. Cinsiyet hormon metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıktığına inanılmaktadır. Bir çalışmada östradiol hormon seviyesinin serbest

testosteron hormon seviyesine oranında artışın erkeklerde örümcek telenjiektazilerle ilişkisi gösterilmiştir (30). Sonradan ortaya çıkan örümcek telenjiektaziler siroz için spesifik değildir. Ciddi malnütrisyonda ve gebelikte de ortaya çıkabilmektedir. Örümcek telenjiektaziler sağlıklı insanlarda da görülebilmektedir fakat genellikle sayısı üçü geçmez ve büyük boyuta ulaşmamaktadır. Karaciğer hastalığının şiddeti arttıkça örümcek telenjiektazilerin sayısı ve boyutu da artış göstermektedir (31).

Alkole bağlı sirozda parotis bezinde boyut artışı görülebilmektedir. Bu büyümenin sebebi genellikle yağlı infiltrasyon, fibrozis ve ödemdir (32). Siroz hastalarının nefeslerinde porto-sistemik şantlar sebebiyle akciğere geçen artmış dimetil sülfid maddesi nedeni ile fetor hepatikus denilen keskin koku oluşabilmektedir (33).

Jinekomasti erkek memesinde kötü huylu olmayan glandüler doku proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. Sirozda çok sık görülmekle birlikte siroz dışında birçok sebebi bulunmaktadır. Siroz hastalığında jinekomasti görülme sebebi adrenal bezlerden fazla üretilen androstenedion hormonundan aromatizasyon ile östron oluşturulması ve östronun da östradiol hormonuna dönüşmesi olarak görülmektedir (34). Ayrıca erkeklerde diğer feminizasyon bulguları da görülebilmektedir. Göğüs ve koltuk altı kıllarında kayıp buna örnek olarak gösterilebilir.

Sirotik karaciğer boyutunda artış ya da azalma görülebilmektedir. Karaciğer genellikle 21-23 cm horizontal genişliğe, 14-17cm vertikal uzunluğa sahiptir. Karaciğer boyutu cinsiyet ve boya bağlı değişiklik göstermektedir. Karaciğerin palpe edilebilmesi karaciğer hastalığını düşündürebilmektedir ancak palpe edilememesi karaciğer hastalığını dışlamamaktadır. Karaciğer muayenesi; karaciğerin şeklini, devamlılığını ve kenar yapısını değerlendirmek için fayda sağlamaktadır. Günümüzde boyut değerlendirmesi için radyolojik tetkikler ön plana çıktığı için fizik muayene daha az kullanışlı hale gelmiştir (35). Sağlıklı insanlarda göğüs kafesinin arkasında kaldığı için karaciğer genellikle palpe edilememektedir. Normal boyuta sahip karaciğer amfizem, ince vücut yapısı ve karaciğer sağ lobunun aşağı doğru uzanım gösterdiği anatomik varyant Riedel lobu varlığında palpe edilebilmektedir.

Siroz hastalarında özellikle alkole bağlı olmayan hastalıklarda splenomegali yaygın olarak görülmektedir (36). Portal hipertansiyona bağlı dalaktaki konjesyon nedeni ile meydana geldiği düşünülmektedir. Siroz dışında birçok hastalıkta da splenomegali görülebilmektedir. Asit periton kavitesi içerisinde sıvı birikmesini ifade etmektedir. Sıvı birikim yerine ve miktarına bağlı olarak fizik muayene ile asit tespit edilebilmektedir.

Siroz hastalarında hipogonadizm gelişmesi nedeni ile testislerde atrofi görülebilmektedir. Hastalarda ayrıca tırnaklarda değişiklikler, çomak parmak yapısı, Marie-Bomberger sendromu ve Dupuytren'in kontraktürü gibi ekstremite bulguları görülebilmektedir. Hastalarda görülebilen palmar eritem, cinsiyet hormonlarının metabolizmasındaki değişikliler nedeni ile meydana geldiği düşünülen avuç içindeki kızarık görünümü ifade etmektedir. Özellikle tenar ve hipotenar bölgede görülmektedir. Palmar eritem ayrıca gebelikte, romatoid artrit hastalığında, hipertiroidizmde ve hematolojik malignitelerde görülebilmektedir.

2.3.3. Laboratuvar Bulguları

Siroz hastalarının laboratuvar değerlerinde çeşitli bozukluklar görülmektedir. Sıklıkla hastaların serum bilirubin değerlerinde artış, aminotransferaz, alkalen fosfataz (ALP) ve gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) enzim yükseklikleri, protrombin zamanında uzama, hiponatremi ve trombositopeni görülmektedir.

Karaciğer fonksiyon testleri tabiri sık kullanılsa da bu testler karaciğer fonksiyonunu tam olarak yansıtmamaktadır. Karaciğer fonksiyon testi olarak nitelendirilen laboratuvar değerleri aminotransferaz enzimleri, ALP ve GGT enzimleri, serum bilirubin değeri, albümin konsantrasyonu ve protrombin zamanıdır. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) siroz hastalarında genellikle orta düzeyde artış göstermektedir. AST yüksekliği ALT yüksekliğine göre daha sık görülmektedir. Normal AST ve ALT değerleri siroz tanısını dışlamamaktadır (37). Çoğu kronik hepatit formlarında alkol ile ilişkili karaciğer hastalığına zıt olarak AST/ALT oranı birden düşük hesaplanmaktadır fakat kronik hepatitte siroza ilerleyiş devam ettikçe bu oranda terse dönüş görülebilmektedir (38).

ALP enzim değeri genellikle sirozda normal değerlerinin iki ya da üç katı artış gösterebilmektedir. Daha yüksek değerlerdeki artış altta yatan kolestatik karaciğer hastalığında görülebilmektedir. GGT enzim değeri ALP değeri ile korele olarak karaciğer hastalığında artış gösterebilmektedir. GGT değeri özellikle alkole bağlı karaciğer hastalığında yükselmektedir (39). Bilirubin seviyeleri kompanse sirozda normal olabilmektedir. Siroz ilerledikçe bilirubin seviyeleri de artış göstermektedir. Primer biliyer siroz hastalarında artmış serum bilirubin değerleri hastalığın kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir (40).

Albümin sadece karaciğerde sentezlenmektedir. Karaciğerin sentez fonksiyonları bozulduğunda albümin seviyeleri düşmektedir. Bu nedenle serum albümin seviyeleri sirozun şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Hipoalbüminemi karaciğer hastalığına spesifik değildir. Kalp yetmezliğinde, nefrotik sendromda, protein kaybettiren enteropatide ve malnütrisyonda hipoalbüminemi görülebilmektedir.

Pıhtılaşma sürecinde rol alan proteinlerin büyük bir kısmının üretim yeri karaciğerdir. Bu nedenle karaciğer hastalığında bu proteinlerin eksikliklerine bağlı protrombin zamanı gibi pıhtılaşma testlerinde uzama görülebilmektedir. Protrombin zamanındaki bu artış ve pıhtılaşma bozuklukları karaciğer hastalığının şiddetini gösterebilmektedir. Hiponatremi asiti olan siroz hastalarında sık görülmektedir. Sebebi özellikle anti-diüretik hormon sekresyonundaki artış nedeni ile serbest suyun atılımındaki azalma olarak gösterilmektedir (41). Siroz ilerledikçe daha şiddetli hiponatremi görülebilmektedir (42).

Sirozda birçok hematolojik bozukluk görülebilmektedir. Trombositopeni en sık görülen hematolojik bozukluktur. Trombositopeni portal hipertansiyon ve eşlik eden konjestif splenomegali nedeni ile meydana gelmektedir. Dalaktaki büyüme dolaşımda olan trombositlerin %90'ının göllenmesine sebep olabilmektedir. Buna rağmen trombosit sayısı nadiren 50.000/mL değerinin altına düşmektedir. Bu nedenle bu durum genellikle klinik bir probleme yol açmamaktadır. Ayrıca trombopoietin seviyelerindeki düşüş trombositopeni gelişmesine katkı sağlamaktadır.

Siroz hastalarında görülen aneminin birçok sebebi vardır. Akut ve kronik gastrointestinal sistem kanamaları, folat eksikliği, alkole bağlı direkt toksik etki, hipersplenizm, kemik iliğinde baskılanma, kronik hastalık anemisi bu sebepler arasında sayılmaktadır. Lökopeni ve nötropeni ise hipersplenizme bağlı görülmektedir. Koagülasyon proteinlerinin eksikliği nedeni ile dissemine intravasküler koagülasyon, fibrinolizis, K vitamini eksikliği ve disfibrinojenemi gelişebilmektedir ve tüm bunlar hastalarda kanamalara yol açabilmektedir.

Siroz hastalarının %15-30'unda diabetes mellitus görülmektedir. Bu nedenle hastaların laboratuvar değerlerinde diabetes mellitus hastalığına bağlı bozukluklar görülebilmektedir (43). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında insüline direnç görülebilmektedir. Ayrıca kronik hepatit C hastalığında insüline direnç ve pankreas beta hücrelerinden uygunsuz salınan insülin nedeniyle diyabet gelişimi sıktır (44). Hemokromatozis hastalığında da diyabet görülebilmektedir.

2.4. Sirozda Prognoz

Sirozun prognozu altta yatan hastalığa, komorbid hastalıkların ve komplikasyonların varlığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Siroz dekompansasyon sürecine girdiğinde mortalite oranları artış göstermektedir. Majör komplikasyonların görülmeye başlanmadığı hastalar kompanse siroz olarak nitelendirilmektedir. Varise bağlı kanama, asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatoselüler karsinom (HCC), hepatorenal ve hepatopulmoner sendromlar bu majör komplikasyonlardan sayılmaktadır. Varisleri olan ama varis kanaması görülmeyen hastalar kompanse siroz olarak kabul edilmektedir ancak bu hastaların klinik seyri varisi olmayan kompanse siroz hastalarının klinik seyrinden daha kötü bulunmuştur.(45)

Sirozun değerlendirilmesi için bazı prognostik modeller geliştirilmiştir. Child-Pugh skoru, MELD skoru, MELD-sodyum (MELD-Na) skoru ve MELD 3.0 günümüzde sıklıkla kullanılan modellerdir (45, 46).

2.4.1. MELD skoru

MELD skoru, hastanın laboratuvar değerlerinden serum bilirubin, serum kreatinin ve *International normalized ratio* (INR) değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Siroz hastalarında MELD skorundaki artış karaciğer fonksiyon bozukluğundaki artış ve üç aylık mortalite riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur (1). Zamanla MELD skorunda değişiklikler meydana gelmiştir ve MELD-Na ve MELD 3.0 skorlama modelleri geliştirilmiştir.

Hiponatremi siroz hastalarında yaygın bir problem olup hiponatreminin şiddeti ile sirozun şiddeti ilişkili bulunmuştur (47). MELD skoruna ek olarak sodyum değerinin de kullanılarak hesaplandığı MELD-Na skorunun, orijinal MELD skoru ile kıyaslandığında mortaliteyi daha isabetli gösterdiği bulunmuştur (48, 49). 125 ve 140 mmol/L sodyum değerleri arasında sodyum değerindeki her bir düşüş için mortalitede %5 artışın izlendiği doğrusal bir oran bulunmaktadır (49).

MELD skorlama sistemlerinin asıl kullanım amacı karaciğer nakli bekleyen hastaların önceliğini belirlemektir. Karaciğer nakli bekleyen hastalar arasında üç aylık mortalite oranını belirleyebilmek için orijinal MELD skorunun faydası 3437 yetişkin karaciğer nakli adayını içeren bir çalışmada gösterilmiştir (2). Bu hastaların 412'si üç aylık takip esnasında hayatını kaybetmiştir. Bekleme listesindeki hastaların mortalitesi MELD skoruyla doğru orantılı olarak görülmüş olup MELD skorları 9'dan az olan hastalar için mortalite %1,9 ve MELD skorları ≥40 olan hastalar için %71 olarak hesaplanmıştır.

HCC, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, ailesel amiloid polinöropati, primer hiperoksalüri, kistik fibrozis, hiler/perihiler kolanjiyokarsinom ve nakil sonrasında meydana gelen hepatik arter trombozu gibi durumlarda ve hastalıklarda istisna olarak ek MELD puanları kullanılmaktadır (50, 51).

Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre MELD skorunun kullanılmaya başlaması ile karaciğer nakil bekleme listesine eklenen hasta sayısında %12 düşüş

olmuştur. Kadavradan yapılan karaciğer nakil sayısında %10 artış olmuştur. Nakil bekleme listesindeki hastaların ölüm sayısında %3,5 azalma meydana gelmiştir (52).

MELD skorlama sistemleri ayrıca transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) işlemi uygulanan hastaların üç aylık sağkalım oranlarının tahmin edilmesinde de kullanılmaktadır (53). MELD skoru 24'ün üstünde olan hastalarda aktif varis kanamasını kontrol altına almak amaçlanmıyorsa TIPS işleminden kaçınılması gerekmektedir (54).

Bir çalışma, çeşitli skorlama sistemleri arasında, MELD skorunun alkolle ilişkili hepatitli hastalarda mortalitenin en doğru belirleyicisi olduğunu göstermiştir (55). MELD skoru >20 olan hastalar, şiddetli alkolle ilişkili hepatite sahip olarak sınıflandırılır ve glukokortikoidlerle tedavi için potansiyel adaylar olarak görülmüştür (56). MELD skorlama sistemi ayrıca hepatorenal sendromda, akut karaciğer yetmezliğinde, akut varis kanamasında ve ameliyat olacak karaciğer hastalarının risk değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (57, 58).

2.5. Sirozda Tanı

Sirozdan şüphelenilen hastalarda, karaciğer parankiminin değerlendirilmesi ve sirozun karaciğer dışındaki bulgularının saptanması için özellikle ultrasonografi olmak üzere batın görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kesin tanının konulması için karaciğer biyopsisi yapılmaktadır fakat klinik durum, laboratuvar ve görüntüleme bulguları siroz tanısını güçlü bir şekilde destekliyorsa biyopsi ihtiyacı ortadan kalkabilmektedir.

Hastalarda siroza ait fiziksel muayene bulgularının olması, radyolojik veya laboratuvar bulgularının sirozu desteklemesi, varise bağlı kanama, spontan bakteriyel peritonit veya hepatik ensefalopati gibi ölümcül dekompanse siroz komplikasyonları görülmesi halinde siroz hastalığından şüphe edilmesi gerekmektedir (59). Bir meta-analiz çalışmasında siroz tanısı konulmasında en çok yardımcı olan faktörlerin asit varlığı, trombosit sayısının 160.000 değerinin altında olması, örümcek telenjiektazi ve

Bonacini skorunun yediden büyük olması olarak gösterilmiştir (60). Bonacini skoru trombosit sayısı, ALT/AST oranı ve INR değeri ile hesaplanmaktadır (61).

2.5.1. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Sirozdan şüphelenildiğinde batına yönelik görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Radyolojik görüntüleme bulgularının yanı sıra tanı için laboratuvar ve fizik muayene bulguları da birlikte değerlendirilmelidir. Tanıya ek olarak HCC veya karaciğer dışında görülen dalakta büyüme, asit, vasküler yapılarda trombüs ve varis gibi bulgular görüntüleme ile ortaya çıkarılabilmektedir. Bazı nadir durumlarda radyolojik bulgular hastalığın etiyolojisi hakkında bilgi verebilmektedir. Örneğin kaudat lob hipertrofisi Budd-Chiari sendromunu, MRG'de karaciğerdeki demir birikimine bağlı düşük sinyal intensitesi görülmesi hemokromatozisi düşündürmektedir (62, 63).

2.5.1.1. USG

Batın USG tetkiki; düşük maliyetli ve rahat erişilebilir olması, hastalara intravenöz kontrast madde verilmemesi ve radyasyona maruziyete sebep olmaması nedeni ile genellikle ilk tercih edilen yöntem olmaktadır. Ultrasonografi aynı zamanda girişimsel işlem gerektirmeyen, iyi tolere edilen ve değerli bilgiler sunabilen bir tetkiktir. İlerleyen sirozda karaciğer küçük boyutta ve nodüler görünümde izlenir. Yüzeyinde nodüler görünüm, artmış ekojenite ve düzensiz alanların görülmesi siroz ile uyumlu bulgular olmakla birlikte karaciğer yağlanmasında da görülebilmektedir (64, 65).

Tipik olarak sağ lobta atrofi, kaudat ve sol lobta hipertrofi izlenmektedir. Kaudat lob ve sağ lob boyutları arasındaki oran siroz tanısında kullanabilmektedir fakat duyarlılığı düşüktür (66). Yüksek çözünürlüğe sahip ultrasonografi ile yapılan bir çalışmada sirozdan şüphelenilen ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda ultrasonografinin %91 duyarlılığa ve %94 özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür (67).

USG, HCC görüntülemesinde ve portal hipertansiyonda da fayda sağlamaktadır. USG'de görülen nodüller ileri inceleme yöntemlerini gerektirebilmektedir çünkü iyi huylu ve kötü huylu nodüller benzer görünümlere sahip olmaktadır. Portal hipertansiyonda portal vende çap artışı ve kollateral venler izlenmektedir. Doppler incelemede ise portal akımda azalma görülmektedir (9, 68). Portal ven trombozu da ultrasonografi ile tespit edilebilmektedir.

2.5.1.2. BT

BT siroz tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır. BT, USG'ye benzer bilgileri vermektedir fakat kontrast madde ve radyasyon maruziyeti bulunmaktadır. Karaciğer kontur bozuklukları, sağ lobta atrofi, sol lobta ve kaudat lobta hipertrofi, asit, varisler BT ile tespit edilebilmektedir. Portal fazda çekilen BT ile portal vende tıkanıklık olmadığı gösterilebilir fakat akım yönü belirlenememektedir.

2.5.1.3. MRG

MRG'nin siroz tanısı için rolü belirsizdir. Pahalı bir tetkik olması, bazı hastaların işlemi tolere edememesi ve MRG tarafından elde edilen bilgilerin başka yöntemler ile de elde edilebilmesi nedeni ile kullanımı sınırlı olabilmektedir.

Bazı araştırmacılar MRG ile siroz tanısının doğru bir şekilde konulabildiğini ve şiddetini belirleyebildiğini belirtmektedir (69-71). Yapılan bir çalışmada MRG, Child-Pugh sınıflamasına göre Child-Pugh sınıfı A olan hastaları B ve C olanları ayırmada %93 duyarlılığa ve %82 özgüllüğe sahip bulunmuştur (69). MRG ayrıca karaciğerdeki demir yüklenmesini ve demir konsantrasyonunu gösterebilmektedir (63, 72). Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ultrasonografiye göre portal ven trombozu gibi siroz komplikasyonlarını göstermede daha duyarlı bulunmuştur (73). BT portal faz görüntüleri ile kıyaslandığında MRA ile portal ven akım yönü ve hacmi hesaplanabilmektedir.

2.5.1.4. Elastografi

Elastografi, karaciğer sertliğini belirlemek için mekanik dalgaların uygulandığı ve dokulardaki yayılma hızının ölçüldüğü görüntüleme tetkikidir. Ultrasonografi veya MRG ile yapılabilmektedir. *Transient elastography* (TE), *acoustic radiation force impulse* (ARFI), 2D-SWE ultrasonografi ile uygulanan elastografi teknikleridir.

Ultrasonografi temelli elastografi yöntemi öncelikle karaciğer biyopsisine alternatif olarak karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ayrıca sirozdaki komplikasyonları öngörmek için ve fokal karaciğer lezyonlarını değerlendirmek için de bu yönteme başvurulmaktadır. Çoğu karaciğer lezyonunun karaciğer parankimine göre daha sert olması nedeni ile ultrasonografi temelli elastografi yöntemi fokal karaciğer lezyonları hakkında güvenilir kantitatif bilgi sağlayabilmektedir. Ancak benign ve malign lezyonların ayrımında güvenilir değildir (74, 75). Fokal nodüler hiperplazi sertlik değeri yüksek olan benign karaciğer lezyonuna örnek olarak gösterilmektedir (76, 77). Penetrasyon derinliğinin sınırlı olması nedeni ile lezyonların tespit edilmesinde zorlanılabilmektedir. Sonuç olarak ultrason temelli elastografi yöntemi benign ve malign karaciğer lezyonlarının ayrımında henüz önerilmemektedir. Yeni bir yöntem sayılan *shear wave dispersion* yöntemi ile karaciğer viskozite parametrelerinin analiz edilmesi cerrahi işlem öncesinde fokal karaciğer lezyonlarının viskoelastik yapısı hakkında ek bilgi verebilmektedir (78).

2.5.2. Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesi

Karaciğer fibrozisi geleneksel olarak karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmektedir fakat biyopsi işleminin dezavantajları nedeni ile klinik pratik değişiklik gösterebilmektedir. Biyopsi işlemi invaziv bir yöntemdir, nadir ama ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir ve karaciğerin sadece hedeflenen tek bir bölgesini değerlendirebilmektedir (79).

Karaciğer sertliği, elastisite ve viskozite gibi birçok faktöre bağlıdır. Fibrozis, karaciğer sertliğine sebebiyet veren önemli bir nedendir ve genellikle çalışmalar bu

konuda yoğunlaşmaktadır. Karaciğer yetmezliği ve hepatite bağlı inflamasyon (80, 81), karaciğer perfüzyonu, yağlı infiltrasyon (82-84), kolestaz (85), akut ve kronik kalp yetmezliği (86) ve tokluk (87-89) karaciğer sertliğini etkileyebilen faktörler arasındadır.

2.5.2.1. USG Temelli Elastografi

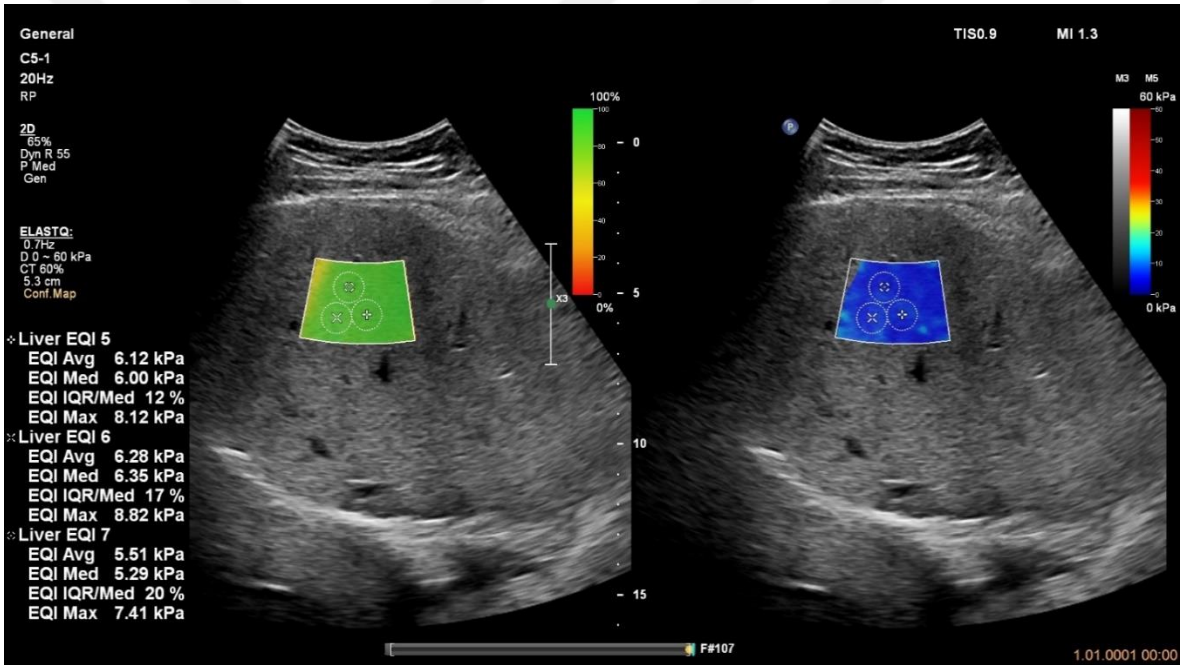
Karaciğer sertliğini değerlendirmek için temel olarak USG temelli olan SWE ve strain elastografi tekniği kullanılmaktadır. İki teknik de karaciğerin mekanik olarak uyarılması ve dokuya ait tepkinin gösterilmesi esasına dayanmaktadır. Fibrotik doku sağlıklı dokuya kıyasla uyarılma sonucunda farklı tepki göstermektedir. *Shear* dalgalarının fibrotik dokuda hızı artmaktadır ve fibrotik doku sıkıştırıldığında daha az *strain* yer değiştirmesi göstermektedir.

SWE ve strain elastografide dış mekanik uyarı yolu ve ölçülen değerler farklılık göstermektedir (90, 91). SWE ölçülebilir elastisite değeri vermektedir ve dinamik bir yöntem olarak gösterilmektedir. Strain elastografi yöntemi ile direkt olarak elastisite ölçülememektedir, diğer dokulardaki farklılıklara göre sonuç vermektedir. İki teknikte de renklendirilmiş *elastogram* görüntüleri B-mod ultrasonografi görüntüleri üzerine eklenerek gösterilmektedir.

Shear dalgaları dış basınç ile ya da ARFI kaynaklı transdüser aracılı titreşimler ile oluşturulabilmektedir. Shear dalgaları biyolojik dokular da dahil tüm katı ortamlarda yayılım göstermektedir. Dokulara yönlü kuvvet uygulanması ile üretilmektedir ve shear deformasyonuna sebep olmaktadır (92). Karaciğer sertlik ölçümleri shear dalgalarının yayılım hızına ve shear dalgalarının içerisinde ilerlediği maddenin yoğunluğuna göre yapılmaktadır (92-94). Daha sert karaciğer dokusu içinde shear dalgası daha hızlı yayılım göstermektedir (95, 96).

SWE uygulama yöntemleri arasında transient elastografi (97), point-SWE (98, 99) ve 2D-SWE (100, 101) yer almaktadır. Uygulama yöntemi shear dalgalarının oluşum mekanizması ve ölçümlerin yapılması ile farklılık göstermektedir. Transient elastografide shear dalgaları tek elementli ultrasonografi transdüseri ve mekanik piston

ile oluşturulmaktadır. Cilt interkostal aralığa doğru hafifçe itilir ve oluşan shear dalgaları karaciğer boyunca yayılım göstermektedir. Sonrasında ölçümler ultrason dalgaları yönü boyunca kaydedilmektedir. Point-SWE ve 2D-SWE yöntemlerinde shear dalgası oluşturulması için ARFI kullanılmaktadır. ARFI, dokuyu deforme ederek düşük genlikli shear dalgalarının oluşturulması için odaklanmış akustik radyasyon kuvveti uygulanmasını ifade etmektedir (102, 103). Ortaya çıkan shear dalgaları izlenir ve yer değiştirmenin dağılımı veya normalleştirilmiş değeri görüntülenir (92-94). Shear dalgası hızları ya noktasal küçük bir alandan (point-SWE) ya da ardışık ölçüm alanlarından (2D-SWE) elde edilmektedir (92, 96, 104). Şekil 2.1'de 2D-SWE yöntemi ile karaciğer sertlik ölçümü gösterilmektedir.



Şekil 2.1. 2D-SWE yöntemi ile karaciğer sertlik ölçümü

2.5.2.2. Manyetik Rezonans Elastografi

Ultrasonografi temelli elastografi tekniklerine benzer bir biçimde, mekanik dalgaların oluşturulması ve bu dalgaların dokudaki yayılımın etkilerinin tespit edilmesi MRE görüntüleme yönteminin esasını oluşturmaktadır. Tipik bir MRE düzeneğinde odanın dışında yer alan aktif pnömatik mekanik dalga sürücüsü ve batın duvarına bağlanan pasif sürücü yer almaktadır.

Pasif sürücü karaciğer ve batın boyunca ilerleyen, genellikle 60 Hz frekansa sahip devamlı akustik titreşim oluşturmaktadır. Pasif sürücü ile oluşturulan mekanik dalgaların frekansı, hareket kodlama *gradientlerine* sahip bir *faz-kontrast pulse sekansı* ile senkronize edilmektedir. Bu sekans daha sonra *magnitude* görüntü oluşturulması için kullanılan shear dalgalarının oluşturduğu mikron düzeydeki siklik yer değişimlerini görüntülemek için kullanılmaktadır (105).

Tüm ultrasonografi temelli elastografi yöntemleri ile kıyaslandığında MRE karaciğerden daha geniş bir alana ait sertlik haritası çıkarabilmektedir. MRE, ayrıca yağ ve demir birikimine ait sayısal bir veri sunmakta ve elde edilen diğer görüntüler ile en kapsamlı karaciğer görüntülemesine olanak sağlamaktadır (106).

2.5.3. Nükleer Çalışmalar

Radyonüklid testi siroz tanısında yardımcı olabilmektedir (107). 99mTc sülfür kolloid retiküloendotelyal sisteme ait hücreler tarafından alınmaktadır. Siroz hastalarında karaciğerin 99mTc sülfür kolloid alımında farklılık görülebilmektedir. Ayrıca dalak ve kemik iliğinin 99mTc sülfür kolloid alımında artış olabilmektedir. Bu bulguların siroz tanısındaki duyarlılıkları ve özgüllükleri tam olarak bilinmemektedir. Diğer görüntüleme yöntemlerinin yaygınlığı nedeni ile bu yöntem günümüz klinik pratiğinde nadiren uygulanmaktadır.

2.5.4. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer sirozunun altın standart tanısı tüm karaciğer doku ve mimarisinin incelenmesine olanak sağlaması sebebiyle otopsi ya da transplantasyon sırasında çıkarılan karaciğer dokusunun incelenmesi ile konulmaktadır. Ancak klinik pratikte tanı karaciğer biyopsisi ile konulmaktadır. Bu işlem perkütanöz, transjuguler, laparaskopik ya da radyolojik yöntemler eşliğinde iğne biyopsi yöntemleri ile gerçekleştirilmektedir. Hangi yöntemin seçileceği klinik duruma bağlı olarak değişmektedir (108). Siroz tanısında biyopsinin duyarlılığı %80 ve %100 arasındadır. Seçilen yönteme, örnek sayısı ve boyutuna bağlı olarak oran değişiklilik göstermektedir.

Hastanın klinik durumu, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bulguları sirozu kuvvetli bir şekilde destekliyorsa ve sonuçlar hastanın yönetiminde bir değişikliğe sebep olmayacaksa karaciğer biyopsisi genellikle tercih edilmemektedir. Örneğin aşırı miktarda alkol kullanım öyküsü bulunan, ağır koagülopati ve asitin yanı sıra ultrasonografi görüntülerinde nodüler karaciğer yapısı görülen bir hastada karaciğer biyopsisine genellikle gerek duyulmamaktadır.

2.6. Sirozda Tedavi

Hastalığın erken safhalarında siroza sebep olan hastalığa yönelik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Altta yatan hastalığın kontrol edilmesi hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilmekte ve fibrozisi geri döndürebilmektedir. Örneğin 12 aylık takipte, siroz ve HCV tanısı olan 37 hastanın %43'ünde antiviral tedavi ile kür elde edilmiş ve hastalık daha düşük bir fibrozis evresine gerilemiştir (109). Bir başka çalışma örneğinde ise tenofovir ilacını kullanan HBV'ye bağlı sirozu olan ve 240 hafta boyunca takip edilen 96 hastanın %28'inde biyopside siroz tespit edilememiştir (110).

Alkol kullanımı kronik karaciğer hastalığında ilerlemeye sebep olmaktadır. Alkol kullanım bozukluğu olan hastalar tespit ve tedavi edilmelidir (111).

Hastalarda gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi, tanısı ve tedavisi sağlanmalıdır. Hastalar özefagus varisleri için endoskopik olarak taranmalıdır. Kanama riski bu şekilde belirlenebilen hastalarda beta blokör ilaç grubuna ait olan propranolol ve endoskopik varis ligasyonu gibi kanama önleyici tedaviler uygulanmaktadır. Asit gelişen hastalarda sodyum ve sıvı alımı kısıtlanır, gereklilik halinde diüretik ilaçlar, parasentez ve TIPS işlemi uygulanabilmektedir. HCC gelişimi görüntüleme yöntemleri ve alfa-fetoprotein (AFP) değeri ile takip edilmektedir. HCC gelişen hastalarda cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli, radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon, transarteriyel radyoembolizasyon, kemoterapi ve immunoterapi tedavileri kullanılmaktadır. Hepatik ensefalopatide laktuloz tedavisi kullanılabilmektedir. L-ornitin L-aspartat ise amonyak konsantrasyonlarını düşürebilen diğer tedavi seçeneğidir. Portal ven trombozunda antikoagülan ilaçlar kullanılabilmektedir ancak varis varlığı tespit edilmelidir. Hepatorenal sendrom

gelişen hastalarda terlipressin, norepinefrin, oktreotid ve midodrin gibi vazokonstrüktör ilaçlar, albümin, TIPS ve ekstrakorporeal albümin diyalizi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur (112). Geri dönüşsüz fibrozis görülen dekompanse siroz hastalarında tam tedavi edici seçenek ise karaciğer naklidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Etik Kurulunun 31.03.2022 tarihli, 68 karar numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Organ Nakli Merkezi'nde Mart 2022 ile Ocak 2024 tarihleri arasında histopatolojik olarak kanıtlanmış siroz tanısı ile takipte olan 18 yaşının üstündeki hastalar çalışmaya dahil edildi.

18 yaşının altındaki hastalar, HCC veya malign karaciğer tümörü tanılı hastalar ve MELD-Na skorunun hesaplanması için gerekli laboratuvar tetkiklerine sahip olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. MELD-Na skoru bakılan olgulara aynı gün içerisinde ultrasonografi ve SWE tetkikleri yapılarak prospektif değerlendirme yapıldı. Hastalar etiyolojik nedene göre viral hepatit olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı.

3.2. Görüntüleme

Siroz tanısı olan olgularda, 2D-SWE özelliği bulunan Elite EPIQ (Philips, Amsterdam, Hollanda) ultrasonografi cihazı ile çekimler gerçekleştirildi. Tetkikler uygun karaciğer elastografi yöntemi için belirlenen *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB) önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. En az sekiz saat açlığı bulunan hastalar supin pozisyonunda, sağ eli başının altına gelecek şekilde yatırıldıktan sonra düşük frekanslı *kurvilineer* prob ile çekim gerçekleştirildi. Öncelikle B-Mod inceleme ile karaciğer parankimi değerlendirildi. Sağ ve sol portal ven çapları ve sağ, orta ve sol hepatik ven çapları ölçüldü. Ardından sırasıyla dalaktan, karaciğerde belirlenen alanlardan ve properitoneal epigastrik yağlı dokudan sertlik ölçümleri yapıldı. Karaciğer ölçümleri interkostal bakı ile sağ lobta belirlenen segment 5 ve 6 düzeyinden ve segment 7 ve 8 düzeyinden ayrı ayrı olarak yapıldı. 2D-SWE ölçümleri esnasında derin nefes

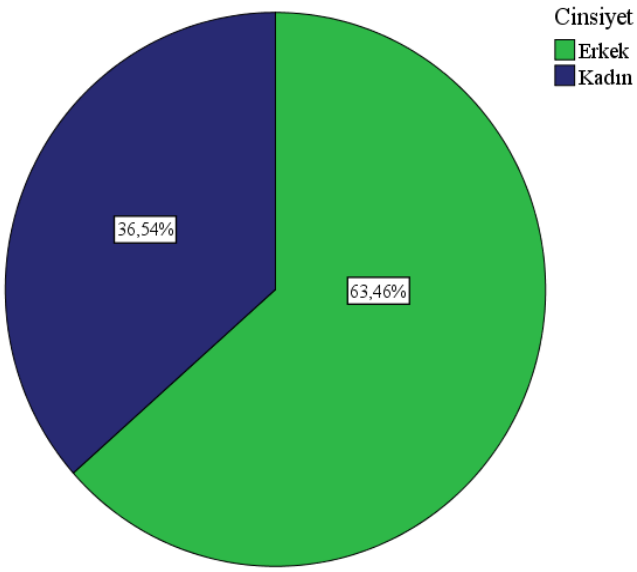
almamak şartıyla hastalardan nefeslerini tutması istendi. Güvenilirlik endekslerinin uygun olduğu, çeyrekler aralığı değerinin ortanca değere oranının (IQR/Med)%30 değerinin altında olduğu, 10mm *Region of interest* (ROI) çapına sahip alanlardan en az beş ölçüm yapılarak ortalama sertlik değerleri kaydedildi. Properitoneal epigastrik yağlı doku düzeyinden yapılan ölçümler yüksek frekanslı *lineer* prob ile 2mm ROI çapına sahip alanlardan yapıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada istatistik analizi Statistical Package for Social Sciences Version 24.0 (SPSS) programı ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistik bilgileri sayı ve yüzde olarak sunuldu. Numerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistik bilgileri ortalama± standart sapma ve ortanca (en düşük ve en yüksek değer) şeklinde sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin birbiri ile korelasyonu için "Pearson korelasyon Analizi", normal dağılıma uymayan değişkenlerin birbiri ile korelasyonu için "Spearman Korelasyon Analizi" kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise $p<0.05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 52 hastadan %36,6'sı kadın (n=19), %63,4'ü erkekti(n=33). Hastaların yaş ortalaması 55±15,8 idi. (23-82)



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların etiyolojisinde %38,5'inde kronik HBV(n=20), %23,1'inde kriptojenik siroz(n=12), %9,6'sında kronik HCV(n=5),%9,6'sında otoimmün hepatit(n=5), %5,8'inde NASH(n=3) ve %13,4'ünde ise PSK, Wilson hastalığı, alkole bağlı siroz, sağ kalp yetmezliğine bağlı siroz görülmektedir.(n=7) Hastalara ait etiyolojik nedenler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalara ait etiyolojik nedenler

Etiyolojik Neden	Sayı (N)	Yüzde (%)
Kronik HBV	20	38,5
Kriptojenik Siroz	12	23,1
Kronik HCV	5	9,6
Otoimmün Hepatit	5	9,6
NASH	3	5,8
PSK	2	3,8
Wilson	2	3,8
Alkol	2	3,8
Sağ Kalp Yetmezliği	1	1,9

Hastaların MELD-Na skoru 9-33(ortanca 15,5) aralığında olup, ortalaması 17,69±6,36 bulunmuştur.

Hastaların sağ,orta ve sol hepatik ven çaplarının ortalama değeri 2,4-12,7 mm(ortanca 5,9) aralığında olup, ortalaması 5,8±1,6 mm bulunmuştur.Hastaların sağ ve sol portal ven çaplarının ortalama değeri 4,4-15,8 mm(ortanca 8,9) aralığında olup, ortalaması 9,1±1,8 mm bulunmuş olup portal ven trombüsü nedeniyle bir hastanın verileri istatistiksel analiz dışında tutulmuştur. Hastaların vasküler yapılara ait çap değerleri Tablo 4.2'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Ortalama hepatik ven ve ortalama portal ven çapları

Değişken	Ortalama + SS	En düşük-en yüksek(ortanca)
Ortalama hepatik ven çapları (mm)	5,8±1,6	2,4-12,7 (5,9)
Ortalama portal ven çapları (mm)	9,1±1,8	4,4-15,8 (8,9)

Hastaların SWE incelemesinde dalağa ait sertlik değeri 4,72-19,02 kPa(ortanca 7,13) aralığında olup, ortalaması 8,53±3,72 kPa bulunmuştur. Epigastrik bölgedeki properitoneal yağ dokusundan elde edilen sertlik değeri 20,08-94 kPa(ortanca 36,6) aralığında olup, ortalaması 43,22±17,25 kPa bulunmuştur.

Karaciğerde sağ portal ven komşuluğuna denk gelen segment 5 ve segment 6 düzeyinden elde edilen sertlik değeri 6,65-12,83 kPa(ortanca 9,17) aralığında olup, ortalaması 9,43±1,63 kPa bulunmuştur. Sağ hepatik ven veya orta hepatik ven komşuluğuna denk gelen segment 7 ve segment 8 düzeyinden elde edilen sertlik değeri ise 6,55-18,10 kPa(ortanca 10,62) aralığında olup, ortalaması 10,62±2,64 kPa bulunmuştur. Dalak, epigastrik yağ dokusu ve karaciğere ait sertlik değerleri tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Dalak, epigastrik yağ dokusu ve karaciğere ait sertlik değerleri

Doku veya Organ	Özellik	Ortalama + SS	En düşük ve en yüksek (Ortanca)
Epigastrik Yağ Dokusu	Sertlik değeri (kPa)	43,22±17,25	20,08-94 (36,6)
Dalak	Sertlik değeri (kPa)	8,53±3,72	4,72-19,02 (7,13)
Karaciğer Segment 5 ve 6	Sertlik değeri (kPa)	9,43±1,60	6,65-12,83 (9,17)
Karaciğer Segment 7 ve 8	Sertlik değeri (kPa)	10,62±2,64	6,55-18,10 (10,62)

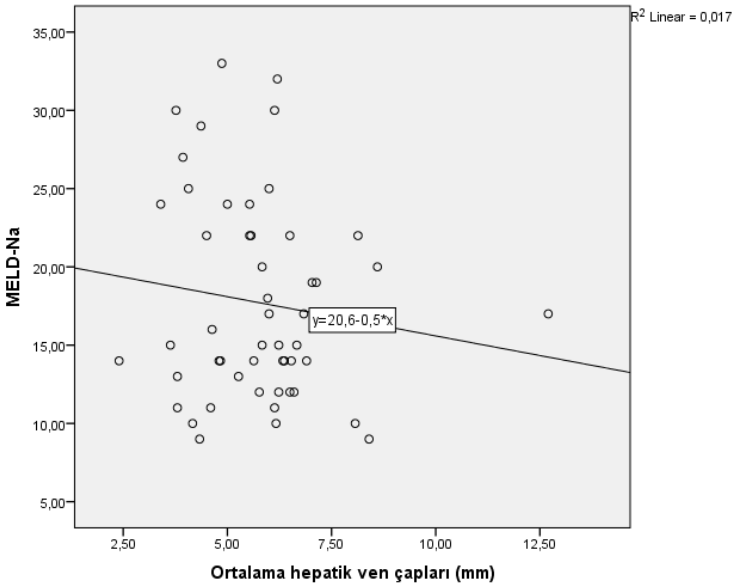
Hastaların MELD-Na skorları ile ortalama hepatik ven çapları ve portal ven çapları arasında yapılan korelasyon testine ait p değerleri sırası ile 0,416 ve 0,969 bulunmuştur. Korelasyon katsayıları ise sırasıyla -0,115 ve 0,006 bulunmuştur. Buna göre bu iki değişken arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalarda ortalama hepatik ven çapları ve portal ven çapları için ayrıca yapılan korelasyon testinde p değerleri sırasıyla 0,086 ve 0,951 bulunmuştur. R korelasyon katsayıları ise sırasıyla -0,350 ve -0,013 bulunmuştur. MELD-Na skorları ile damar çapları arasındaki korelasyona ait p değerleri ve R katsayıları Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. MELD-Na skorları ile damar çapları arasındaki korelasyona ait p değerleri ve R katsayıları

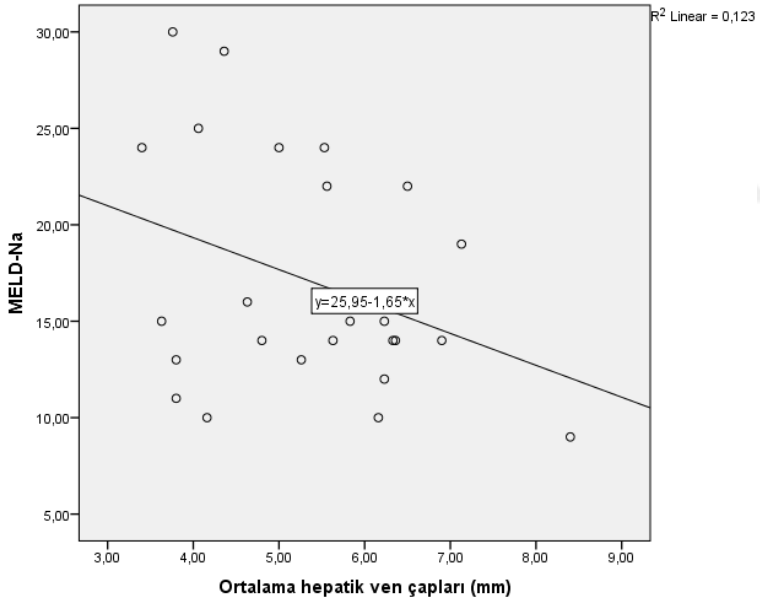
Korelasyon bakılan değişkenler	p değeri	R katsayısı
MELD-Na skoru ve Ortalama hepatik ven çapları	0,416	-0,115
MELD-Na skoru ve Ortalama portal ven çapları	0,969	0,006

Tablo 4.5. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skorları ile damar çapları arasındaki korelasyona ait p değerleri ve R katsayıları

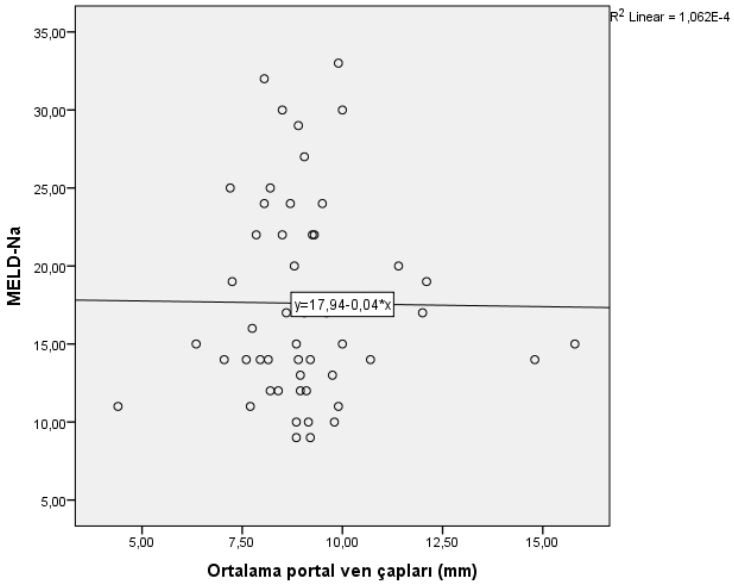
Korelasyon bakılan değişkenler	p değeri	R katsayısı
MELD-Na skoru ve Ortalama hepatik ven çapları	0,086	-0,35
MELD-Na skoru ve Ortalama portal ven çapları	0,951	-0,013



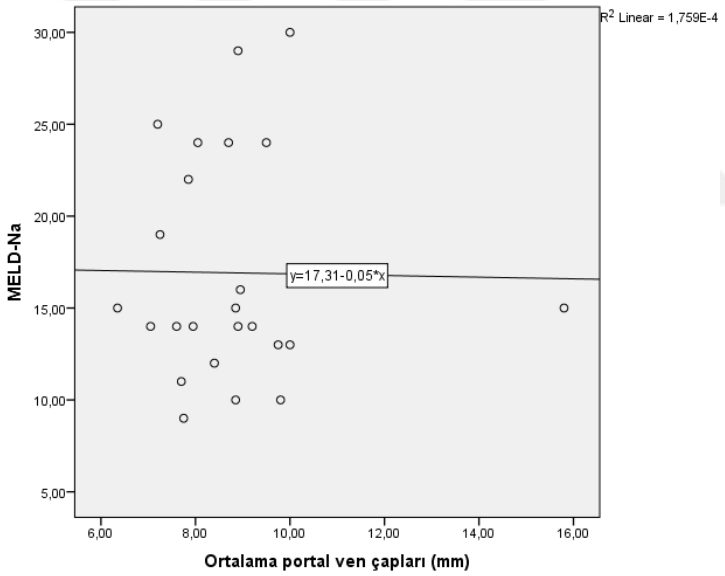
Şekil 4.2. MELD-Na skoru ile ortalama hepatik ven çapları arasındaki korelasyonu gösteren grafik



Şekil.4.3. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile ortalama hepatik ven çapları arasındaki korelasyonu gösteren grafik



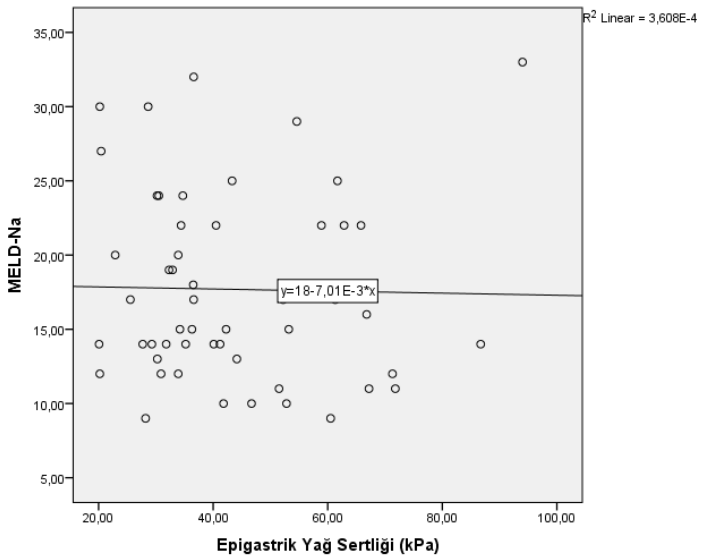
Şekil 4.4. MELD-Na skoru ile ortalama portal ven çapları arasındaki korelasyonu gösteren grafik



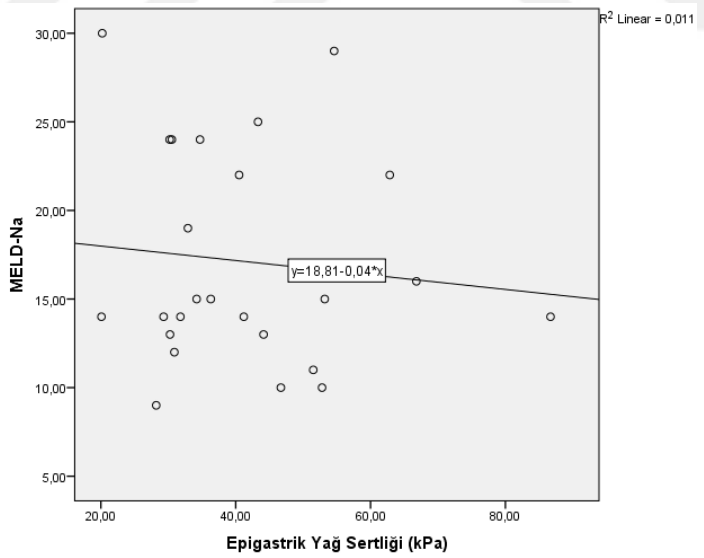
Şekil.4.5. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile ortalama portal ven çapları arasındaki korelasyonu gösteren grafik

Hastaların MELD-Na skorları ile dalak ve epigastrik properitoneal yağ dokusuna ait sertlik değerleri arasında yapılan korelasyon testine ait p değerleri sırası ile 0,919 ve 0,516 ve R korelasyon katsayıları sırası ile 0,015 ve -0,092 bulunmuştur. Buna göre bu değerler arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar için ayrıca yapılan korelasyon testinde p değerleri sırasıyla

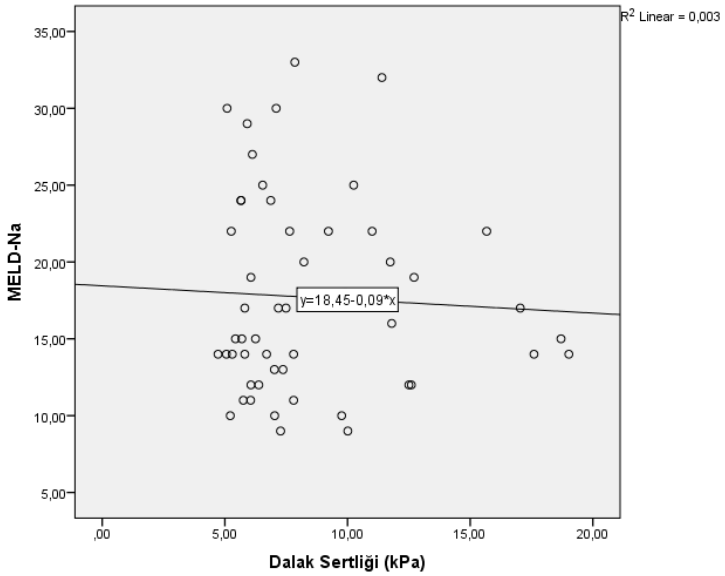
0,216 ve 0,991 bulunmuştur. R korelasyon katsayıları ise sırasıyla -0,256 ve -0,002 bulunmuştur.



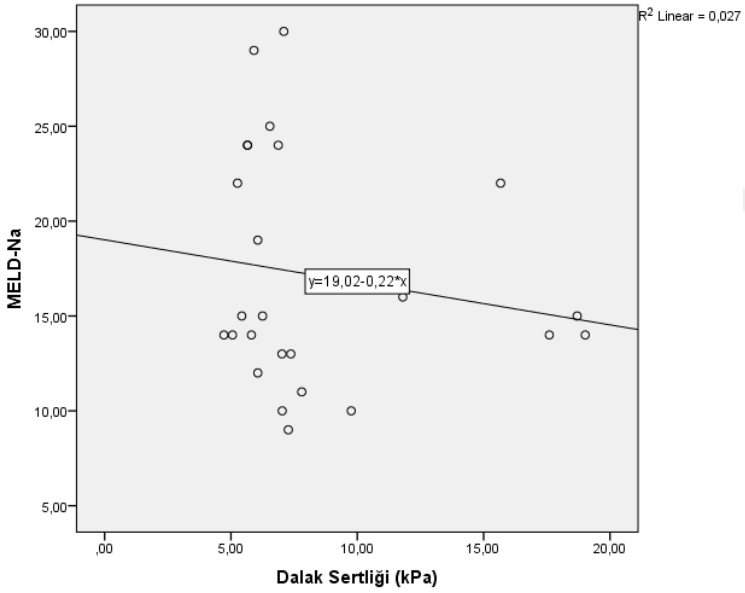
Şekil 4.6. MELD-Na skoru ile epigastrik yağ dokusuna ait sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik



Şekil 4.7. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile epigastrik yağ dokusuna ait sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik

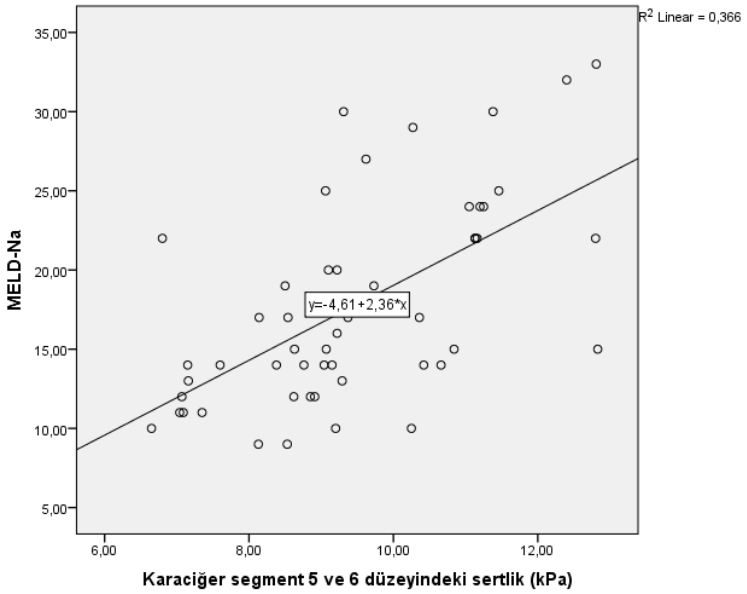


Şekil 4.8. MELD-Na skoru ile dalağa ait sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik

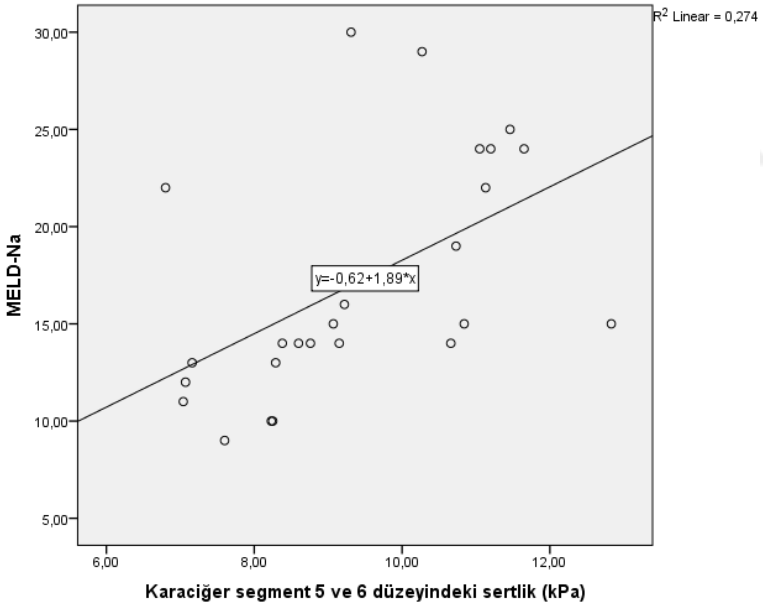


Şekil 4.9. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile dalağa ait sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik

Hastaların MELD-Na skorları ile karaciğerde sağ portal ven komşuluğuna denk gelen segment 5 ve segment 6 düzeyinden elde edilen sertlik değerleri arasında yapılan korelasyon testine ait p değeri <0,001 ve korelasyon kat sayısı R değeri 0,605 bulunmuştur. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar için ayrıca yapılan korelasyon testinde p değeri 0,007 ve korelasyon katsayısı R değeri 0,524 bulunmuştur.



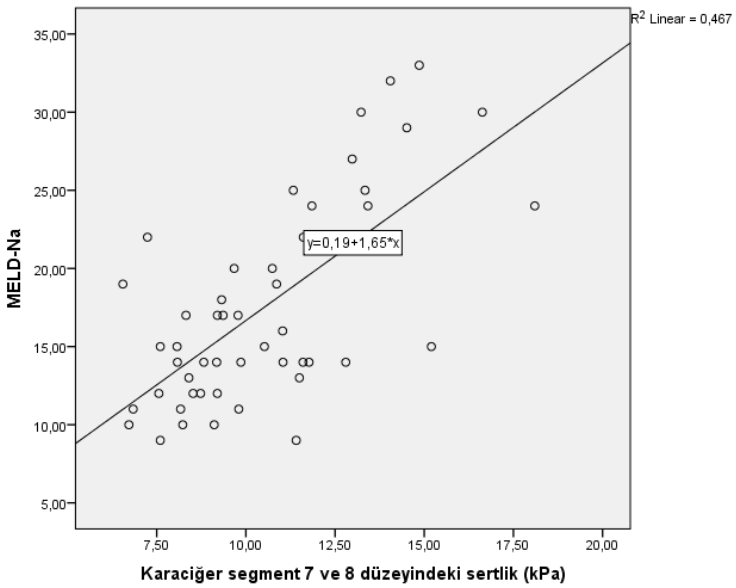
Şekil 4.8. MELD-Na skoru ile karaciğer segment 5 ve 6 düzeyindeki sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik



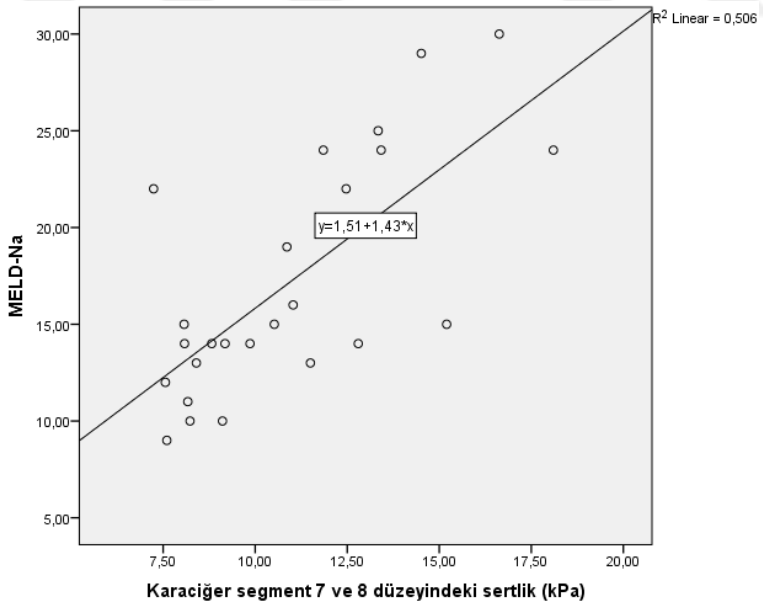
Şekil 4.9. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile karaciğer segment 5 ve 6 düzeyindeki sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik

Hastaların MELD-Na skorları ile karaciğerde sağ ve orta hepatik ven komşuluğuna denk gelen segment 7 ve segment 8 düzeyinden elde edilen sertlik değerleri arasında yapılan korelasyon testine ait p değeri <0,001 bulunmuştur. Korelasyon katsayısı R=0,683 bulunmuştur. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar

için ayrıca yapılan korelasyon testinde p değeri <0,001 bulunmuştur. R değeri 0,711 bulunmuştur.



Şekil 4.10. MELD-Na skoru ile karaciğer segment 7 ve 8 düzeyindeki sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik

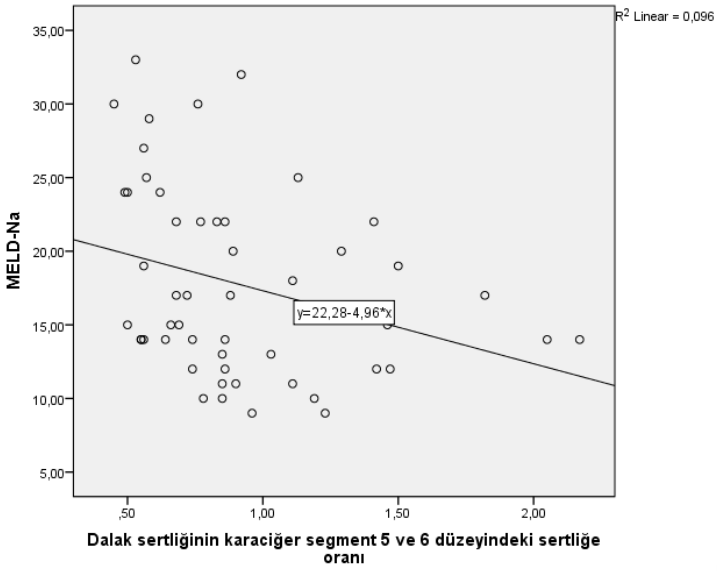


Şekil 4.11. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile karaciğer segment 7 ve 8 düzeyindeki sertlik değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik

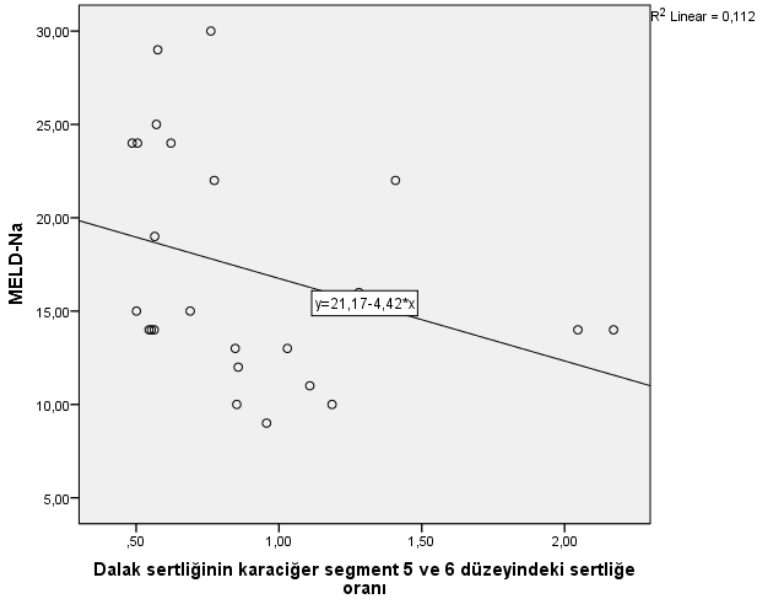
Dalak sertlik değerlerinin karaciğer portal ven komşuluğundaki segment 5 ve 6 düzeyinden elde edilen sertlik değerlerine oranlanması ile eldilen değerlerin

hastaların MELD-Na skorları arasında yapılan korelasyon testine ait p değeri 0,010 bulunmuştur. Korelasyon katsayısı R değeri -0,354 bulunmuştur.

Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar için ayrıca yapılan korelasyon testinde p değeri 0,048 bulunmuştur. R değeri -0,399 bulunmuştur.



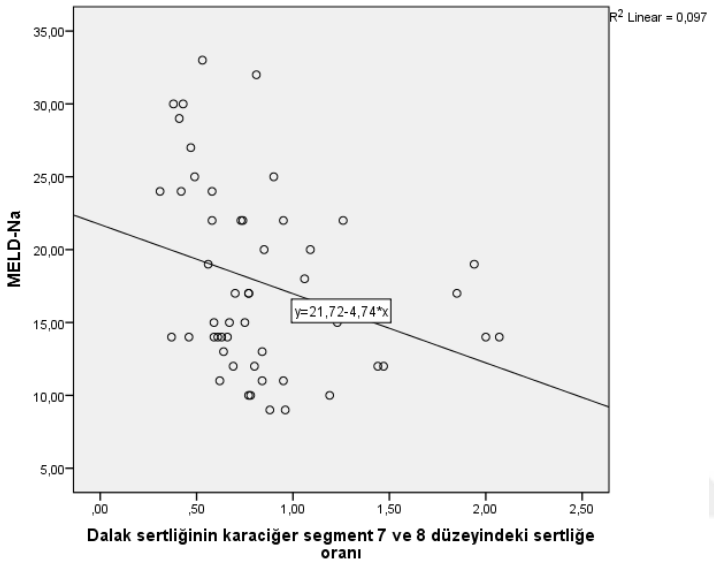
Şekil 4.12. MELD-Na skoru ile dalak sertliğinin karaciğer segment 5 ve 6 düzeyindeki sertliğe oranının korelasyonunu gösteren grafik



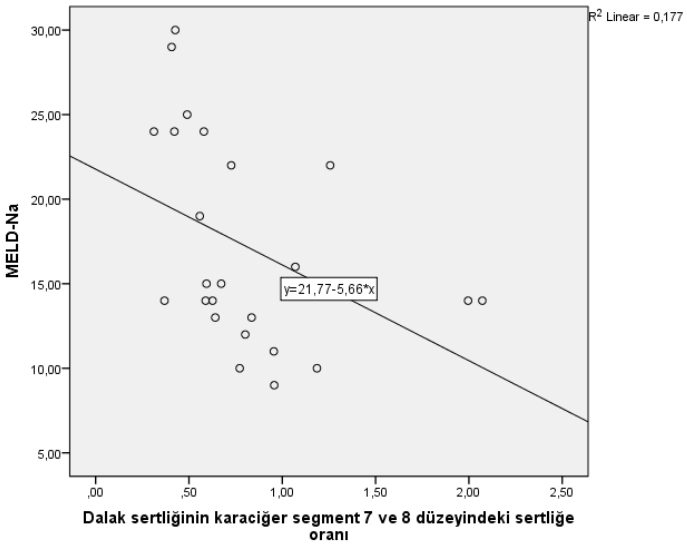
Şekil 4.13. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile dalak sertliğinin karaciğer segment 5 ve 6 düzeyindeki sertliğe oranının korelasyonunu gösteren grafik

Dalak sertlik değerlerinin karaciğer hepatik ven komşuluğundaki segment 7 ve 8 düzeyinden elde edilen sertlik değerlerine oranlanması ile eldilen değerlerin hastaların MELD-Na skorları arasında yapılan korelasyon testine ait p değeri 0,006 bulunmuştur. Korelasyon katsayısı R değeri 0,375 bulunmuştur.

Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar için ayrıca yapılan korelasyon testinde p değeri 0,005 bulunmuştur. R değeri -0,545 bulunmuştur.



Şekil 4.14. MELD-Na skoru ile dalak sertliğinin karaciğer segment 7 ve 8 düzeyindeki sertliğe oranının korelasyonunu gösteren grafik



Şekil 4.15. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skoru ile dalak sertliğinin karaciğer segment 7 ve 8 düzeyindeki sertliğe oranının korelasyonunu gösteren grafik

Tablo 4.6. MELD-Na skorları ile diğer değişkenler arasındaki korelasyona ait p değerleri ve R katsayılarını gösteren tablo

Korelasyon Bakılan Değişkenler	p değerleri	R katsayıları
MELD-Na - Dalak Sertliği	0,919	0,015
MELD-Na - Epigastrik Yağ Doku Sertliği	0,516	-0,092
MELD-Na - Karaciğer Segment 5 ve 6	<0,001	0,605
MELD-Na - Karaciğer Segment 7 ve 8	<0,001	0,683
MELD-Na - Dalak/Segment 5 ve 6	0,01	-0,354
MELD-Na - Dalak/Segment 7 ve 8	0,006	-0,375

Tablo 4.7. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların MELD-Na skorları ile diğer değişkenler arasındaki korelasyona ait p değerleri ve R katsayılarını gösteren tablo

Korelasyon Bakılan Değişkenler	p değerleri	R katsayıları
MELD-Na - Dalak Sertliği	0,216	-0,256
MELD-Na - Epigastrik Yağ Doku Sertliği	0,991	-0,002
MELD-Na - Karaciğer Segment 5 ve 6	0,007	0,524
MELD-Na - Karaciğer Segment 7 ve 8	<0,001	0,711
MELD-Na - Dalak/Segment 5 ve 6	0,048	-0,399
MELD-Na - Dalak/Segment 7 ve 8	0,005	-0,545

5. TARTIŞMA

Karaciğer fibrozisi erken tanınabildiğinde ve müdahale edildiğinde geri dönüşlü olabilmektedir (11, 13). Günümüzde fibrozisin ve sirozun tanınması için invaziv işlemlerin kullanılması daha geri planda kalmıştır. Özellikle kolay erişilebilir ve duyarlı oluşu nedeni ile elastografi gibi non-invaziv tanı yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Tanıdaki önemine ek olarak siroz progresyonunda ve dekompansasyon sürecinde elastografi yöntemlerinin değeri gittikçe artmaktadır. Örneğin 2D-SWE yöntemi ile hesaplanan artmış karaciğer sertlik değerleri özefagus varis görülme sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (113). HBV enfeksiyonu etiyolojisine sahip kronik karaciğer hastaları ile yapılan bir çalışmada SWE yöntemi ile hesaplanan artmış karaciğer sertlik değerlerinin, laboratuvar testlerine ve biyopsi ile belirlenen fibrozis derecesine göre karaciğere bağlı gelişen olaylar için daha iyi prognostik belirteç olduğu görülmüştür (114).

Siroz hastalarında portal ven çapında artış ve hepatik ven çaplarında azalma beklenir (115). Garg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada portal ven çapı ile MELD skoru arasında bir korelasyon bulunamamıştır (116). Benzer olarak çalışmamızda sağ ve sol portal ven çaplarının ortalaması alınmış ve MELD-Na skoru ile arasındaki korelasyonu incelenmiştir. Yapılan korelasyon testinde p değeri 0,969 ve R korelasyon katsayısı 0,006 bulunmuş olup ortalama portal ven çapları ile MELD-Na skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Literatürde MELD-Na skoru ile hepatik ven çaplarının ilişkisinin incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda sağ, orta ve sol hepatik ven çaplarının ortalaması hesaplanmış ve MELD-Na skoru ile arasındaki korelasyon incelenmiştir. Yapılan korelasyon testinde p değeri 0,416 ve R korelasyon katsayısı -0,115 bulunmuş olup ortalama hepatik ven çapları ile MELD-Na skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde MELD-Na skoru ile ortalama portal ven çapları arasındaki korelasyon testine ait p değeri 0,951 ve R korelasyon katsayısı -0,013 bulunmuş olup benzer şekilde anlamlı korelasyon saptanmamıştır. (115) Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar ortalama hepatik ven çapları ve MELD-Na skoru arasındaki korelasyon için ayrıca değerlendirildiğinde ise p değeri 0,086 ve R

korelasyon katsayısı -0,35 bulunmuştur ve benzer şekilde anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Siroz hastalarında mezenterde, omentumda ve retroperitonda ödem olmaktadır (117). Bu yağlı dokulardaki ödematöz değişiklikler göz önüne alınarak çalışmamızda properitoneal yağ dokusundandan 2D-SWE yöntemi ile sertlik değerleri ölçülmüş ve MELD-Na skorları ile karşılaştırılmıştır. Korelasyon testlerine ait p değerleri tüm hastalar için ve viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar için sırasıyla 0,516 ve 0,991 bulunmuştur. R katsayıları ise sırasıyla -0,092 ve -0,002 hesaplanmıştır. Buna göre MELD-Na skoru ile properitoneal yağ dokusu sertliği arasında anlamlı korelasyon bulunmamaktadır.

Çeşitli elastografi yöntemleri ile ölçülen dalak sertlik değerlerinin kronik karaciğer hastalığında artış gösterdiği ve özellikle özefagus varislerinin varlığını ve şiddetini belirlemek için kullanılabileceği gösterilmiştir (118) (119). Cho ve ark. tarafından 313 hasta üzerinde yapılan araştırmada 2D-SWE yöntemi ile yapılan dalak sertlik ölçümlerinin splenomegali ve kronik karaciğer hastalığı varlığına göre değiştiği görülmüştür ve başarılı ölçüm oranı %52,9 bulunmuştur (120). Çalışmamızda 2D-SWE yöntemi ile ölçülen dalak sertlik değerleri ve MELD-Na skoru arasındaki korelasyon araştırılmış, p değeri 0,919 ve R katsayısı 0,015 bulunmuştur. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar ayrı değerlendirildiğinde p değeri 0,216 ve R katsayısı -0,256 bulunmuştur. Buna göre dalak sertliği ile MELD-Na skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Huang ve ark. tarafından sağlıklı yetişkinler ile yapılan çalışmada karaciğerin normal ortalama sertlik değer aralığı SWE yöntemi ile 5.10±1.02 olarak hesaplanmıştır (121).

Trebicka ve ark. yaptığı çok merkezli kohort çalışmasında MELD skoru ve 2D-SWE tekniği ile ölçülen karaciğer sertlik değerleri ile risk belirlenmesi için bir algoritma oluşturulmuş ve MELD skoru 10 ve üzerinde olan ve karaciğer sertlik değeri 20 kPa ve üzerinde olan hastaların daha yakın takip edilmesi gerektiği ve gelişebilecek

komplikasyonlar ve yüksek mortalite açısından riskli konumda oldukları gösterilmiştir (122).

Rusak ve ark. tarafından sağlıklı yetişkin insanlar ile yapılan bir çalışmada MRE yöntemi ile karaciğerin farklı bölgelerinde farklı sertlik değerlerinin ölçüldüğü görülmüştür (123). EFSUMB kılavuzuna göre ultrasonografi temelli elastografi yöntemlerinde ölçüm için karaciğer sağ lobunun tercih edilmesi önerilmektedir (104). Samir ve ark. tarafından 136 hasta ile prospektif şekilde yapılan çalışmada kronik karaciğer hastalığında histopatolojik olarak incelenen fibrozis derecesi ile SWE yöntemi ile ölçülen karaciğer sertlik değerleri için en yüksek korelasyonun karaciğer sağ lobunun üst segmentlerinde olduğu görülmüştür (124). Ludwig ve ark. tarafından 229 hasta ile yapılan tek merkezli retrospektif çalışmada karaciğer fibrozisinde santral karaciğer atrofisine bağlı periportal alanda genişlemenin olduğu görülmüştür (125).

Fibroziste meydana gelen periportal alandaki özel değişiklikler ve karaciğerde elastografi yöntemleri ile ölçülen sertlik değerlerinin ölçüm yerine göre farklılık göstermesi nedeni ile çalışmamızda karaciğerin iki farklı bölgesinden ayrı olarak sertlik değerleri elde edilmiştir. Sağ ve ana portal ven komşuluğuna denk gelen karaciğer segment 5 veya segment 6 düzeyinden elde edilen sertlik değerleri ile MELD-Na skoru arasındaki korelasyon testinde p değeri <0,001 bulunmuş korelasyon katsayısı R ise 0,605 hesaplanmıştır. Sağ ve orta hepatik ven komşuluğuna denk gelen karaciğer segment 7 veya segment 8 düzeyinden elde edilen sertlik değerleri ile MELD-Na skoru arasındaki korelasyon testinde p değeri <0,001 bulunmuş korelasyon katsayısı R ise 0,683 hesaplanmıştır. Buna göre sertlik değerinin ölçüldüğü alan fark etmeksizin MELD-Na skoru ile karaciğer sertlik değerleri arasında pozitif anlamlı korelasyonun bulunduğu görülmüştür. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde ise segment 5 veya segment 6 düzeyindeki sertlik değeri ile MELD-Na skoru arasındaki korelasyon testinde p değeri 0,007 ve korelasyon katsayısı R ise 0,524 olarak bulunmuştur. Bu hasta grubunda segment 7 veya segment 8 düzeyindeki sertlik değeri ile MELD-Na skoru arasındaki korelasyon testinde p değeri <0,001 ve korelasyon katsayısı R ise 0,711 olarak bulunmuştur. Buna göre tüm hastalar için yapılan incelemede sertlik değerinin ölçüldüğü yer prognozu belirleme açısından anlamlı bir farklılık göstermemektedir ancak viral hepatit etiyolojisine sahip

hastalarda karaciğer segment 7 veya segment 8 düzeyinden ölçülen sertlik değerleri prognoz açısından daha kuvvetli korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızda dalak ve karaciğer sertlik değerleri oranlanarak iki değişkenin birlikte değerlendirme şansının olduğu bir veri elde edilmiştir. Dalak sertliğinin karaciğer segment 5 veya 6 düzeyindeki sertliğe oranı ile MELD-Na skoru arasındaki korelasyon testinde p değeri 0,01 ve korelasyon katsayısı R ise -0,354 olarak bulunmuştur. Dalak sertliğinin karaciğer segment 7 veya 8 düzeyindeki sertliğe oranı ile MELD-Na skoru arasındaki korelasyon testinde p değeri 0,006 ve korelasyon katsayısı R ise -0,375 olarak bulunmuştur. Viral hepatit etiyolojisine sahip hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde dalak sertliğinin karaciğer segment 5 veya 6 düzeyindeki sertliğe oranı ile MELD-Na skoru arasındaki korelasyon testinde p değeri 0,048 ve korelasyon katsayısı R ise -0,399 olarak bulunmuştur ve dalak sertliğinin karaciğer segment 7 veya 8 düzeyindeki sertliğe oranı ile MELD-Na skoru arasındaki korelasyon testinde p değeri 0,005 ve korelasyon katsayısı R ise -0,545 olarak bulunmuştur. Buna göre etiyolojik neden ve ölçüm yeri fark etmeksizin dalak sertliğini karaciğer sertliğine oranlayarak elde ettiğimiz değişken MELD-Na skoru ile kıyaslandığında negatif anlamlı korelasyon göstermektedir ancak bu orandaki korelasyon katsayıları yalnızca karaciğer sertliğinin MELD-Na skoru ile kıyaslandığı korelasyon katsayılarından daha düşüktür.

Çalışmamızın başlıca sınırlılıkları hastalarda dekompansasyon varlığına bakılmaksızın prognostik belirteç olarak yalnızca MELD-Na skorunun kullanılması, etiyolojik neden olarak çok sayıda kriptojenik siroz hastasının olması ve kontrol hasta grubunun olmamasıdır. Farklı etiyolojilere sahip daha fazla hasta ile çok merkezli çalışmaların yapılması sonuçlarımızın desteklenmesi açısından önem arz etmektedir.

6. SONUÇ

Günümüzde önemli bir sağlık problemi olan karaciğer sirozunun tanısı girişimsel bir işleme gerek kalmaksızın radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yardımı ile konulabilmektedir. Tanı konulmasının yanı sıra siroza bağlı gelişen komplikasyonlar tespit edilebilmekte ve hastalığın seyri öngörülebilmektedir. 2D-SWE yönteminin hastalığın prognozunu daha iyi belirleyebilmek için günümüz klinik pratiğinde gün geçtikçe daha fazla kullanılması beklenmektedir.

MELD skoru, siroz hastalarında özellikle organ nakli bekleyen hastaların önceliğini tespit etmek ve hastalığın prognozu hakkında fikir sahibi olmak için etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Çalışmamızda karaciğer sertlik değeri artan hastaların daha yüksek MELD-Na skoruna sahip olduğu görülmüştür. Literatürde benzer çalışmalar bulunmaktadır farklı olarak bizim çalışmamızda etiyolojik nedene ve ölçüm yerine göre değişen sertlik değerlerinin MELD-Na skorları ile kıyaslandığında farklılık gösterdiği görülmüştür. Daha yüksek MELD-Na skoru olan viral hepatit etiyolojisine sahip hastaların, segment 5 veya 6 ile kıyaslandığında karaciğer segment 7 veya 8 düzeyinde daha yüksek sertlik değerine sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ek olarak dalak ve karaciğer sertliğinin oranlandığı bir değişken elde edilerek MELD-Na skoru ile korelasyonu incelenmiştir ve etiyolojik neden ve ölçüm yeri fark etmeksizin anlamlı korelasyon gösterdiği görülmüştür. Elde ettiğimiz bu oran ile kıyaslandığında yalnızca karaciğer sertliğinin kullanıldığı analizlerde korelasyon katsayılarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre karaciğer sertlik değeri, dalak ile oranlanarak elde edilen değişkene göre tek başına daha önemli bir prognostik belirteç olmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl. 2002;8(9):851-8.
2. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(1):91-6.
3. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol. 1978;31(5):395-414.
4. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology. 1983;3(6):928-31.
5. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med. 1989;320(21):1377-80.
6. 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(3):593-608.
7. Merican I, Guan R, Amarapuka D, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. J Gastroenterol Hepatol. 2000;15(12):1356-61.
8. Idilman R, Aydogan M, Oruncu MB, et al. Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. Dig Dis. 2021;39(4):358-65.
9. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 2006;74(5):756-62.
10. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol. 2003;38(3):257-65.
11. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? N Engl J Med. 2001;344(6):452-4.
12. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. Hepatology. 2006;44(2):472-7.
13. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. Ann Intern Med. 2008;149(6):399-403.
14. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. Apoptosis. 2005;10(5):927-39.
15. Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, et al. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. Hepatology. 2012;56(1):300-10.
16. Oakley F, Meso M, Iredale JP, et al. Inhibition of inhibitor of kappaB kinases stimulates hepatic stellate cell apoptosis and accelerated recovery from rat liver fibrosis. Gastroenterology. 2005;128(1):108-20.
17. Rojkind M, Giambrone MA, Biempica L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. Gastroenterology. 1979;76(4):710-9.

18. Gressner AM. The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. Cell Tissue Res. 1998;292(3):447-52.
19. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest. 2005;115(2):209-18.
20. Trebicka J, Anadol E, Elfimova N, et al. Hepatic and serum levels of miR-122 after chronic HCV-induced fibrosis. J Hepatol. 2013;58(2):234-9.
21. He Y, Huang C, Zhang SP, et al. The potential of microRNAs in liver fibrosis. Cell Signal. 2012;24(12):2268-72.
22. Zhang Z, Gao Z, Hu W, et al. 3,3'-Diindolylmethane ameliorates experimental hepatic fibrosis via inhibiting miR-21 expression. Br J Pharmacol. 2013;170(3):649-60.
23. Iizuka M, Ogawa T, Enomoto M, et al. Induction of microRNA-214-5p in human and rodent liver fibrosis. Fibrogenesis Tissue Repair. 2012;5(1):12.
24. Venugopal SK, Jiang J, Kim TH, et al. Liver fibrosis causes downregulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(1):G101-6.
25. Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(11):1385-91; quiz e80.
26. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(40):14686-95.
27. Burra P, Germani G, Masier A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? Transplantation. 2010;89(12):1425-9.
28. van Thiel DH, Gavaler JS, Spero JA, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. Hepatology. 1981;1(1):39-46.
29. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2014;60(3):643-53.
30. Pirovino M, Linder R, Boss C, et al. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. Klin Wochenschr. 1988;66(7):298-302.
31. Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. Am J Gastroenterol. 1988;83(7):723-6.
32. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. Gastroenterology. 1989;96(2 Pt 1):510-8.
33. Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. Cause and composition of foetor hepaticus. Lancet. 1994;343(8895):483.
34. Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. Semin Liver Dis. 1985;5(1):35-45.
35. Niederau C, Sonnenberg A, Müller JE, et al. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. Radiology. 1983;149(2):537-40.

36. Soper NJ, Rikkers LF. Effect of operations for variceal hemorrhage on hypersplenism. Am J Surg. 1982;144(6):700-3.
37. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. Am J Clin Pathol. 1978;70(2):248-58.
38. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 1998;93(1):44-8.
39. Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. CRC Crit Rev Clin Lab Sci. 1980;12(1):1-58.
40. Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, et al. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? Hepatology. 1999;30(4):865-9.
41. Asbert M, Ginès A, Ginès P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. Gastroenterology. 1993;104(5):1485-91.
42. Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. Q J Med. 1990;76(279):675-88.
43. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology. 1994;20(1 Pt 1):119-25.
44. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. Hepatology. 1994;19(3):616-27.
45. 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(1):217-31.
46. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. Gastroenterology. 2021;161(6):1887-95.e4.
47. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. Hepatology. 2005;41(1):32-9.
48. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. Liver Transpl. 2005;11(3):336-43.
49. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med. 2008;359(10):1018-26.
50. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL, Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. Gastroenterology. 2008;134(5):1342-51.
51. Freeman RB, Jr., Gish RG, Harper A, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. Liver Transpl. 2006;12(12 Suppl 3):S128-36.
52. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. Liver Transpl. 2004;10(1):7-15.

53. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000;31(4):864-71.
54. Montgomery A, Ferral H, Vasan R, Postoak DW. MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures. Cardiovasc Intervent Radiol. 2005;28(3):307-12.
55. Morales-Arráez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, et al. The MELD Score Is Superior to the Maddrey Discriminant Function Score to Predict Short-Term Mortality in Alcohol-Associated Hepatitis: A Global Study. Am J Gastroenterol. 2022;117(2):301-10.
56. Szabo G, Kamath PS, Shah VH, et al. Alcohol-Related Liver Disease: Areas of Consensus, Unmet Needs and Opportunities for Further Study. Hepatology. 2019;69(5):2271-83.
57. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. Hepatology. 2005;41(6):1282-9.
58. Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. Gastroenterology. 2014;146(2):412-19.e3.
59. Runyon BA. A Primer on Detecting Cirrhosis and Caring for These Patients without Causing Harm. Int J Hepatol. 2011;2011:801983.
60. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? Jama. 2012;307(8):832-42.
61. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 1997;92(8):1302-4.
62. Becker CD, Scheidegger J, Marincek B. Hepatic vein occlusion: morphologic features on computed tomography and ultrasonography. Gastrointest Radiol. 1986;11(4):305-11.
63. Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, et al. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1997;168(5):1205-8.
64. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. Radiology. 1989;172(2):389-92.
65. Sanford NL, Walsh P, Matis C, et al. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? Gastroenterology. 1985;89(1):186-91.
66. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. Radiology. 1986;161(2):443-5.
67. Simonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. Br J Radiol. 1999;72(853):29-34.
68. Zwiebel WJ. Sonographic diagnosis of hepatic vascular disorders. Semin Ultrasound CT MR. 1995;16(1):34-48.
69. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, et al. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1999;173(3):591-6.

70. Ito K, Mitchell DG, Gabata T, Hussain SM. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. Radiology. 1999;211(3):723-6.
71. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, et al. Progressive viral-induced cirrhosis: serial MR imaging findings and clinical correlation. Radiology. 1998;207(3):729-35.
72. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. Radiology. 1999;212(1):227-34.
73. Finn JP, Kane RA, Edelman RR, et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol. 1993;161(5):989-94.
74. Heide R, Strobel D, Bernatik T, Goertz RS. Characterization of focal liver lesions (FLL) with acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry. Ultraschall Med. 2010;31(4):405-9.
75. Dong Y, Wang WP, Xu Y, et al. Point shear wave speed measurement in differentiating benign and malignant focal liver lesions. Med Ultrason. 2017;19(3):259-64.
76. Ronot M, Di Renzo S, Gregoli B, et al. Characterization of fortuitously discovered focal liver lesions: additional information provided by shearwave elastography. Eur Radiol. 2015;25(2):346-58.
77. Brunel T, Guibal A, Boularan C, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: The value of shear wave elastography for differential diagnosis. Eur J Radiol. 2015;84(11):2059-64.
78. Dong Y, Qiu Y, Zhang Q, et al. Preliminary Clinical Experience with Shear Wave Dispersion Imaging for Liver Viscosity in Preoperative Diagnosis of Focal Liver Lesions. Z Gastroenterol. 2020;58(9):847-54.
79. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-89.
80. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology. 2008;47(2):380-4.
81. Kuroda H, Takikawa Y, Onodera M, et al. Serial changes of liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse imaging in acute liver failure: a case report. J Clin Ultrasound. 2012;40(2):99-104.
82. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2019;156(6):1717-30.
83. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology. 2010;51(3):828-35.
84. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2011;55(3):666-72.
85. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. Hepatology. 2008;48(5):1718-23.
86. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. J Hepatol. 2010;52(2):206-10.

87. Popescu A, Bota S, Sporea I, et al. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography-preliminary results. Ultrasound Med Biol. 2013;39(4):579-84.
88. Goertz RS, Egger C, Neurath MF, Strobel D. Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver. Ultraschall Med. 2012;33(4):380-5.
89. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. Liver Int. 2009;29(10):1500-6.
90. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrason Imaging. 1991;13(2):111-34.
91. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". Ultrasound Med Biol. 1990;16(3):241-6.
92. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall Med. 2013;34(2):169-84.
93. Cui XW, Friedrich-Rust M, De Molo C, et al. Liver elastography, comments on EFSUMB elastography guidelines 2013. World J Gastroenterol. 2013;19(38):6329-47.
94. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. Ultraschall Med. 2013;34(3):238-53.
95. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128(2):343-50.
96. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. Ultrasound Med Biol. 2015;41(5):1126-47.
97. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(10):1214-20.
98. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. Eur J Radiol. 2012;81(12):4112-8.
99. Sporea I, Sirli R, Bota S, et al. Comparative study concerning the value of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) in comparison with transient elastography (TE) for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. Ultrasound Med Biol. 2012;38(8):1310-6.
100. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. Ultrasound Med Biol. 2011;37(9):1361-73.
101. Muller M, Gennisson JL, Deffieux T, et al. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. Ultrasound Med Biol. 2009;35(2):219-29.

102. Nightingale K, Bentley R, Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. Ultrason Imaging. 2002;24(3):129-38.
103. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. J Acoust Soc Am. 2001;110(1):625-34.
104. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). Ultraschall Med. 2017;38(4):e16-e47.
105. Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, et al. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity. Med Image Anal. 2001;5(4):237-54.
106. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. J Magn Reson Imaging. 2013;37(3):544-55.
107. McLaren MI, Fleming JS, Walmsley BH, et al. Dynamic liver scanning in cirrhosis. Br J Surg. 1985;72(5):394-6.
108. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med. 2001;344(7):495-500.
109. Mauro E, Crespo G, Montironi C, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. Hepatology. 2018;67(5):1683-94.
110. 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(9865):468-75.
111. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. Jama. 2021;326(2):165-76.
112. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet. 2018;391(10138):2417-29.
113. Kim TY, Kim TY, Kim Y, et al. Diagnostic Performance of Shear Wave Elastography for Predicting Esophageal Varices in Patients With Compensated Liver Cirrhosis. J Ultrasound Med. 2016;35(7):1373-81.
114. Wu M, Wu L, Jin J, et al. Liver Stiffness Measured with Two-dimensional Shear-Wave Elastography Is Predictive of Liver-related Events in Patients with Chronic Liver Disease Due to Hepatis B Viral Infection. Radiology. 2020;295(2):353-60.
115. Zhang Y, Zhang XM, Prowda JC, et al. Changes in hepatic venous morphology with cirrhosis on MRI. J Magn Reson Imaging. 2009;29(5):1085-92.
116. Garg A, Singh K, Bhardwaj N, Kaur N. Correlation of Portal Vein Diameter as a Reflection of Portal Hypertension With Clinical and Laboratory Parameters in Chronic Liver Disease. J Assoc Physicians India. 2022;70(4):11-2.
117. Chopra S, Dodd GD, 3rd, Chintapalli KN, et al. Mesenteric, omental, and retroperitoneal edema in cirrhosis: frequency and spectrum of CT findings. Radiology. 1999;211(3):737-42.

118. Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. World J Gastroenterol. 2016;22(35):7857-67.
119. Fierbinteanu-Braticevici C, Tribus L, Peagu R, et al. Spleen Stiffness as Predictor of Esophageal Varices in Cirrhosis of Different Etiologies. Sci Rep. 2019;9(1):16190.
120. Cho YS, Lim S, Kim Y, et al. Spleen Stiffness Measurement Using 2-Dimensional Shear Wave Elastography: The Predictors of Measurability and the Normal Spleen Stiffness Value. J Ultrasound Med. 2019;38(2):423-31.
121. Huang Z, Zheng J, Zeng J, et al. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method. Ultrasound Med Biol. 2014;40(11):2549-55.
122. Trebicka J, Gu W, de Ledinghen V, et al. Two-dimensional shear wave elastography predicts survival in advanced chronic liver disease. Gut. 2022;71(2):402-14.
123. Rusak G, Zawada E, Lemanowicz A, Serafin Z. Whole-organ and segmental stiffness measured with liver magnetic resonance elastography in healthy adults: significance of the region of interest. Abdom Imaging. 2015;40(4):776-82.
124. Samir AE, Dhyani M, Vij A, et al. Shear-wave elastography for the estimation of liver fibrosis in chronic liver disease: determining accuracy and ideal site for measurement. Radiology. 2015;274(3):888-96.
125. Ludwig DR, Fraum TJ, Ballard DH, et al. Imaging Biomarkers of Hepatic Fibrosis: Reliability and Accuracy of Hepatic Periportal Space Widening and Other Morphologic Features on MRI. AJR Am J Roentgenol. 2021;216(5):1229-39.