

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA
ULTRASONOGRAFİ BULGULARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah BİRCAN /

ESKİŞEHİR, 1988

Anadolu Üniversitesi
Merkezi

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
YÖNTEM VE GEREÇLER	26
BULGULAR	29
TARTIŞMA	39
SONUÇ	46
ÖZET	49
KAYNAKLAR	50
EKLER	55

G İ R İ Ő

Kronik karaciğer hastalıkları yurdumuzda ve diğer ülkelerde uzun yıllardan beri bilinen ve sık rastlanan bir hastalık grubudur. Yeterli tedavi ve korunma imkanları bulunmayan B tipi viral hepatit ile giderek artan alkol alışkanlığı, kronik karaciğer hastalıklarının sıklığındaki artışta önemli bir rol oynarlar. Kronik bir gidiş göstermeleri, insan sağlık ve yaşamını ciddi bir şekilde tehdit etmeleri nedeni ile önemli bir sosyo ekonomik sorun oluştururlar.

Kronik karaciğer hastalıklarının tanısında bir çok yöntem uygulanmaktadır. Bunların tanıdaki değerleri farklıdır. Karaciğer biyopsisinin kesin tanıdaki değeri bilinmesine rağmen invaziv bir yöntem olması, Kontr-indike olduğu durumlar bulunması nedeniyle bazı güçlüklerle neden olabilir.

Son yıllarda ultrasonografi tıp alanında kullanılmaya başlanmıştır. Ekstrahepatik obstruksiyon ve karaciğer içindeki fokal lezyonların tanısında etkili bir yöntem olmasına rağmen parankimal karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde yeri henüz tam olarak bilinmemektedir.

Ultrasonun non invaziv bir yöntem olması, uygulama kolaylığı, uygulayan ve uygulanan kişilere zarar vermesi ve ucuzluğu en önemli özellikleridir.

Kronik karaciğer hastalıklarının tanısında ultrasonografinin oldukça etkin olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bu yayınlarda değişik ölçütler kullanılarak duyarlılık % 56 ile % 98 arasında değişmektedir.

Bu çalışmamızda kronik karaciğer hastalıklarında kullanılabilecek ultrasonografik tanı ölçütlerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KRONİK HEPATİT

Kronik hepatit;karaciğer testleri ve histolojik çalışmalarla gösterilen,karaciğerde en az altı ay devam eden kronik inflamatuvar reaksiyon olarak tanımlanır.^{1,2,3,4}

1968 de Zürih'te kronik hepatitlerin terminolojisi konusunda varılan karara göre daha önceden kronik agressif hepatit diye tanımlanan antite kronik aktif hepatit olarak değiştirilmiştir.³ Günümüzde kronik hepatitler;kronik persistan ve kronik aktif hepatit olmak üzere 2 ana grupta incelenmektedir.Kronik lobüler hepatit de bir başka kronik hepatit grubunu oluşturur.⁴

Kronik aktif hepatit ile kronik persistan hepatit ayrımındaki önemli histopatolojik noktalar;portal alanın görünüşü,piece-meal nekrozun varlığı ve limiting plate'in erozyonudur.³

ETYOLOJİ

Kronik persistan hepatit:Hastaların % 50-80 de daha önce bir akut hepatit mevcut olabilir ve kronik persistan hepatitlerin % 10-40 da HB_sAg pozitifdir.

Hikaye ve serolojik olarak hepatit B ile ilişkili olmayan olguların etyolojisi bilinmemekle beraber, Non A-Non B viral hepatit de kronik persistan hepatite yol açabilir.¹ Olguların az bir kısmının etyolojik olarak viral hepatitle ilgisi yoktur. Bunlar inflamatuvar barsak hastalıkları, kollagen-vasküler hastalıklar ve karaciğerde spesifik olmayan reaktif değişiklik yapan hastalıklardır.¹

Kronik aktif hepatit: Oluşunda etkili olan etyolojik faktörler şunlardır;³

- 1- Hepatit B virusu
- 2- Lupoid hepatit (Otoimmün)
- 3- Non A-Non B virusu
- 4- Wilson hastalığı
- 5- İlaçlar (Örneğin oxyphenasetin ve metildopa)
- 6- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- 7- Sitomegalovirus
- 8- Kızamıkçık virusu
- 9- Akut alkolik karaciğer hastalığı

PATOLOJİ

Kronik persistan hepatitte karakteristik histolojik özellikler; portal alanda orta sayıda lenfosit ve plazmosit infiltrasyonudur. İnflamasyon hepatik lobül içine yayılım göstermez. Portal ve periportal fibrozis nadiren bulunur, siroz görülmez. Limiting platedeki karaciğer hücreleri sağlamdır.

Kronik lobüler hepatitte intralobüler iltihab ve nekroz vardır. Siroz gelişmesine neden olmaz.

Kronik aktif hepatitde periportal alanda ve portal alandaki değişiklikler çok belirgin olup bu arada bazı lobüller sağlam kalmıştır. Portal alanlar genişlemiş olup, çok sayıda plazma hücreleri ve lenfositlerle infiltredir. Limiting plate (Sınır tabakası) deki hepatositler dejenerasyon ve nekroz belirtisi gösterirler. Bu sınır tabakasına aşınmış görünüm verir. Bu lezyon güve yeniği (Piece-meal) nekrozu olarak isimlendirilir. Piece-meal nekrozu kronik aktif hepatit için anahtar faktördür. Bu zone sınırlarını aşar ve bir lobülden diğerine, bir portal alandan diğerine atlayarak köprüleşme (Bridging) nekrozunu oluşturur. Hepatik nekroz nedeniyle oluşan periportal retikulum kollapsına bir cevap olarak portal alanlardan gelişen fibroz doku septumu gözükür. Bu septum dejenere hepatositlerin etrafını ufak demetler halinde çevirir, izole eder.¹

Kronik aktif hepatit hafif ve ağır iki sub gruba ayrılmıştır. Hafif formu genellikle hepatit B ye bağlıdır. Ağır formu belirgin portal-Santral bridging ve rozet oluşumu ile dir. (Otoimmün tip)³

KLİNİK

Hastalar asemptomatik olabilirler. Bazı hastalar değişik derecelerde halsizlik, depresyon ve anoreksiden şikayetçi olabilirler. Hafif derecede ateşleri olabilir. Menstruasyon bozuklukları sıktır. Erkeklerde libido ve seksüel performans

azalması görülebilir. Aktif olgularda sarılık, hepatosplenomegali görülür.

TANI

Serum bilirubini normal veya artmıştır. Transaminaz aktiviteleri genellikle artar, alkolik olmayanlarda SGOT, SGPT den daha çok artar. Transaminaz aktivite yüksekliği karaciğer lezyonunun şiddetini gösterebilir.

Kronik persistan hepatitte IgG hafifce artmıştır. Bu kronik aktif hepatitten ayırım için önemli bir noktadır. Kronik aktif hepatitte gammaglobulinler poliklonal olarak artmıştır.

Lupoid hepatitte hastaların % 70 de ANA pozitifdir, % 12 de L.E hücreleri bulunur. Olguların % 70 nin tanısının güçlendirilmesinde düz kas antikor testi yardımcıdır.³

Karaciğer perkütan iğne biyopsisi persistan ve kronik aktif hepatitin ayırımı için gereklidir.

PROGNOZ

Kronik persistan hepatit genellikle ilerleyici bir lezyon olmayıp, düzelme bir kaç yıl gecikirse de prognoz iyidir ve zamanla iyileşmeye yüz tutar.

Kronik aktif hepatitte gidiş çok değişik olup biraz da etyoloji ile ilgilidir. Örneğin: İlacın neden olduğu kronik aktif hepatit prognozu en iyi olanlardandır.¹ Lupoid hepatitin prognozu pek iyi olmayıp genellikle siroz ile sonlanır.

Tanıdan ölüme kadar geçen zaman bir seride 3,5 yıl olarak bulunmuştur.HB_sAg pozitif kronik aktif hepatitte ilerleme yavaş ve sinsidir.Bu hastalarda siroz ve karaciğer karsinoması gelişebilir.³

SİROZ

Siroz terimi ilk defa laennec tarafından karaciğerin makroskopik görünümüne bakılarak verilmiş anatomo patolojik bir terimdir.² Siroz;Normal karaciğer mikrosirkulasyonunun, vasküler anatomi ve hepatik yapının değişik derecelerde harabiyeti ile karakterize,rejenere olmakta olan veya rejenerasyonunu tamamlamış parankimal nodülleri çevreleyen fibroz septumlarla kendini gösteren bir karaciğer hastalığı olarak tanımlanabilir.⁵Ne fibrozis ne de tek başına nodül teşekkülü siroz husule getirmez.Sirozun meydana gelebilmesi için her ikisinin birlikte bulunması gereklidir.⁴

SİROZUN SINIFLANDIRILMASI

Sirozun bir çok yönden sınıflandırılması yapılabilir.

Bu gün için pratikte iki sınıflama kullanılmaktadır.

1- Morfolojik 2-Etyolojik

Bu sınıflandırma 1974'de Meksika Acapulco'da yapılmıştır.

SİROZUN MORFOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

Morfolojik sınıflandırmada 4 tip söz konusudur.

1- Mikronodüler siroz:Regüler,septal,uniform,monolobüler,nutrisyonel Laennec diye adlandırılan siroz tipleri bu gruba girer.Üniform kalınlıkta ince septalarla bölünen karaciğer parankimi üniform küçük nodüller içerirler.Afferent ve efferent kan akımı fibroz septalarla karşılanır.Bundan dolayı nodülün kendisinde portal aralık nadiren tesbit edilir.Nodüllerin çapı 1 cm.den küçüktür.Bu tipin temsilcisi alkolik sirozdur.Ayrıca hemokromatoz,biliyer obstruksiyon ve kronik aktif hepatitin nadir şekillerinde görülen siroz da mikronodülerdir.

2- Makronodüler siroz:Postnekrotik,irregüler,postkollaps siroz diye tanımlanan sirozların yerini almıştır.Nodüller kendi içlerinde bir çok küçük nodül kapsarlar.Nodüller fibroz bantlarla kuşatılmıştır.Bu bantların genişliği değişik olup sıklıkla kalındırlar.Nodüller farklı büyüklükte olup 5 cm.ye kadar olanları vardır.Viral hepatite bağlı siroz için karakteristiktir.

3- Mikstnodüler siroz:Mikronodüler ve makronodüler sirozun yer yer özelliklerini taşıyan karaciğer sirozu bu gruba girer.

4- İnkomplet septal siroz:İyi korunmuş parankim yapıyı kuşatan uniform ince fibroz septalarla karakterizedir.Sirozun bu formunda nodüller normal lobül yapısı gösterirler. Fibroz septaların bazıları,komşu fibroz yapıya bağlı değildir. Parankim veya portal üçgende ani olarak sonlanabilirler.Kronik alkoliklerde görülür.

SİROZUN ETYOLOJİK SINIFLANDIRILMASI(Bockus'den)

1- Genetik hastalıklar

- a- Galaktosemi
- b- Glikojen depo hastalığı
- c- Herediter fruktoz intoleransı
- d- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- e- Talasemi ve diğer bazı genetik anemiler(Atransferrinemi - ve pridoksana bağlı anemi)
- f- Wilson hastalığı
- g- Hemokromatozis
- h- Mukovisidozis
- ı- Herediter hemorajik telenjektazi
- i- Abetalipoproteinemi
- k- Diğerleri

2- Kimyasal ajanlarla oluşan siroz

3- Alkolik siroz

4- İnfeksiyöz ajanlarla oluşan siroz

- a- Viral hepatite bağlı siroz(tip B ve Non A-Non B)
- b- Konjenital sifiliz
- c- Schistosomiasis mansoni

5- Nutrisyonel siroz

- a- Obesitede
- b- Obesite için yapılan bypass ameliyatından sonra

6- Primer biliyer siroz(Kronik Non supuratif destrüktif kolanjit)

- 7- Sekonder biliyer siroz
- 8- Konjestif siroz
- 9- Sarkoid siroz
- 10- Kriptojenik siroz
- 11- Diğerleri

SİROZUN PATOLOJİSİ

Karaciğerdeki sirotik gelişme hipertrofik ve atrofik iki dönemden geçer. Sebebi ne olursa olsun sirozların hemen hepsinde, hiç değilse sirozun başlangıcında, karaciğer büyüktür. Fakat olay mutadseyrini takip ederse karaciğerin küçülmesi ve atrofik döneme ulaşması kaidedir. Karaciğerin üzeri ve kesiti sayısız nodüller gösterir. Yuvarlak, oval olan bu nodüllerin arasındaki çöküntü sahaları, fibrotik bağ dokusu septumlarına uyar. Organ sadece küçülmek ve nodüllü olmakla kalmaz, aynı zamanda ileri derecede sertleşir.

Sirozun esas histopatolojik bulgusu, histolojik yapıyı ve aynı zamanda makro ve mikrosirkülasyonunu bozan bağ dokusu artışıdır. Bu nedenle orjinal parankimal yapı fibroz septalarla çevrili nodüller bir şekle dönüşür.

Konjenital hepatik fibrozisin aksine, sirotik fibrozis perihiler alana bağlı kalmadan tüm karaciğerde görülür. Bu geniş yayılıma rağmen, yayılım simetrik ya da homojen değildir.

Her iki lopta genellikle aynı derecede tutulum göstermez, bir lop büyürken diğeri küçülebilir. Benzer şekilde her mikrosirkülatuar ünite etkilenmemiş olabilir. Nodüller farklı boyutlarda olabilir. Sirozun erken dönemlerinde steatoz, inflamatuvar eksüdasyon ve ödem mevcutken, karaciğer büyümüş ve ağırlıkca artmış bulunabilir. Geç dönemde fibroz doku artar, akut reaksiyonlar azalır ve karaciğer boyut ve ağırlık olarak küçülebilir.

Siroz tanısı konulduğunda lezyonun histolojik "Yaşını" saptamak için girişimde bulunulmalıdır.

Erken (Minimal): Septumlar tanınabilmektedir, fakat sınırları kesin değildir. Yeni oluşmuş kollagen lifleri izlenebilir. Bunların görülmesi aktif fibrogenezisi düşündürür. Rejeneratif nodüller karaciğere dağılmıştır.

Geç (İlerlemiş): Bu devrede septalar iyi şekilde tanınmakta olup kalın kollagen bantlarla doludur. Nodüler yapı normal yapının yerini tamamen almıştır, bu nedenle asiner yapı sadece geniş nodüllerde izlenebilir.

KLİNİK VE LABORATUAR BULGULAR

Karaciğer sirozu erkeklerde daha sık görülür. Hemokromatozis erkeklerde on kat daha sıktır. Primer biliyer siroz ise kadınlarda daha sıktır. Sirozun en sık rastlanma yaşı 4,5 ve 6 dekatlardır. Klinik olarak hastalık kompanze veya aktif dekompanze şekilde ortaya çıkabilir. Bazen post mortem olarak tanı konulabilir. Karaciğer sirozunun klinik belirti ve bulguları iki ana patoloji ile ilgilidir.

A- Portal hipertansiyon

B- Hepatosellüler yetmezlik

Portal hipertansiyonun majör bulguları splenomegali, portal tip kollateral ve assittir. Klinik olarak portal hipertansiyon teşhisi koyabilmek için bu bulgulardan enaz 2'si gereklidir.

Karaciğer sirozunda parankim hasarı sebebi ile çok çeşitli hepatosellüler yetmezlik bulguları ortaya çıkar. Sarılık, palmar eritem, arteriyelörümcek, tırnak değişiklikleri, çomak parmak, jinekomasti, testiküler atrofi, vücut kıllarının kaybı, kas erimesi ve ödem hepatosellüler yetmezlik bulgularıdır.

Sirozlu hastalar assit'e bağlı karın şişliği, ödem, sarılık şikayetleri ile hekime başvurabileceği gibi, aşağıdaki çeşitli semptomlar da ilk şikayet olarak gözlenebilir.

Bunlar halsizlik, bulantı, kusma, dispeptik şikayetler, hepatomegali ve splenomegaliye bağlı sağ ve sol üst kadran ağrı ve dolgunluğu, ateş, libido kaybı, hemorajik diatez, kaşıntı, üst gastro-intestinal kanama, prekoma ve komadır. 3785 olguda yapılan bir araştırmada sirozda klinik bulguların görülme sıklığı tablo 1 de verilmiştir.⁵

TABLO 1

SİROZDA KLİNİK BULGULAR (Bockus'dan)

KLİNİK BULGULAR	GÖRÜLME SIKLIĞI (%)
İŞTAHSIZLIK	37
BULANTI, KUSMA	32
KARIN AĞRISI	34
HALSİZLİK	43
VARİS	48
HEMATEMEZ	28
SARILIK	49
ASSİT	58
ENSEFALOPATİ	36
SPİDER NEVİ	38
HEPATOMEGALİ	67
SPLENOMEGALİ	40

Siroz teşhisi için spesifik olan karaciğer testi yoktur. Kullanılan biyokimik testlerin normal bulunmasına rağmen siroz mevcut olabilir. İdrarda ürobilinojen hemen her zaman fazla miktardadır. Ka tada sarılık mevcutsa bilirubinüri de tesbit edilir. Asitli hastalarda idrar ile sodyum atılımı azalmıştır.

Anemi sık görülür. Makrositer, normositer ve eğer kanama olmuşsa hipokrom mikrositer olabilir. Periferik yaymada target makrositleri ve "Spur cell" olabilir. Konjestif splenomegaliye bağlı hiperuplenizm görülebilir.⁷

Kan biyokimyasında albumin azalmış, globulin artmıştır. Kanda yükselmiş gamma globulinler ile orantılı olarak kemik iliğinde plazma hücreleri artmıştır. Serum kolesterol esteri azalmıştır. Alkali fosfataz bazen iki katına kadar yükselir. Transaminaz değerlerindeki artış genellikle aktiviteyi yansıtır. Protrombin zamanı hemen daima uzamıştır, K vit enjeksiyonu ile normale döndürülemez.

Sirozun çeşitli tiplerinde immünolojik laboratuvar bulguları görülebilir. Anti nükleer antikor, antimitokondrial antikor ve düz kas antikorları görülebilir. LE hücresi mevcut olabilir. HBV işaret (Marker) lerine bakılmalıdır.

SİROZUN TANISINDA ÖZEL TEKNİKLER

1- Sintigrafi:Siroz tanısından çok ayırıcı tanıda faydalı olabilir.Karaciğerin büyüklüğü hakkında bilgi verir.

2- Ultrasonografi:Sirozun varlığını gösterebilir.

3- Ösefagogastroskopi:Ösefagus ve mide varislerinin dolayısıyla portal hipertansiyonun tanısında yararlıdır.

4- Baryumlu ösefagus grafisi:Ösefagus varislerini göstermeye yarar.

5- Asit sıvısının biyokimyasal analizi:Asitli hastalarda tanı ve ayırıcı tanı için yararlıdır.

6- Karaciğer iğne biyopsisi:Etyoloji ve aktivite yönünden ip uçları verir.Seri biyopsiler ilerlemeyi değerlendirmede faydalıdır.

SİROZDA KOMPLİKASYONLAR

Karaciğer sirozunun seyri esnasında bir çok komplikasyonlar görülebilir.Karaciğer sirozunda önemli komplikasyonlar şunlardır.

- 1- Portal sistemik ensefalopati
- 2- Üst gastro-intestinal kanama
- 3- Spontan peritonit ve diğer enfeksiyonlar
- 4- Hepatosellüler karsinom

SİROZDA PROGNOZ

Siroz ilerleyici bir hastalık olarak düşünülmemelidir.Yeterli tedavi ile tekrar dengeye gelme veya en azından

kötüye doğru ilerleyişi kontrol etme şansı vardır. Prognozu, hepatosellüler yetmezliğin yaygınlığı tayin eder. Sarılık, assit, tedaviye direnç, koma kötü işaretlerdir. Yapılan bir çalışmada⁷ Child sınıflamasına (Tablo 2) göre A grubunda yaşam 31,2 ay, B de 23,2 ve C de ise sadece 9 ay olarak bulunmuştur. Eğer hastalarda spesifik tedavi mevcut ise, prognoz daha iyidir.

TABLO 2

CHILD SINIFLAMASI

GRUPLAR	A	B	C
Serum Albumin(% gr)	3,5 üzerinde	3-3,5 Arasında	3'ün altında
Serum bilirubin(%mgr)	2'nin altında	2-3 arasında	3,ün üzerinde
Assit	Yok	Kolay kontrol edilen	Kötü kontrol edilen
Nörolojik Bozukluklar	Yok	Minimal	İleri derecede koma

KARACIĞER İĞNE BİYOPSİSİ

İğne biyopsisinin ilginç bir tarihi vardır. İlk kez 1883 yılında diabetik karaciğerde glikojen miktarının tayini için Paul Ehrlich tarafından uygulandı. Metodun bir çok riskleri görüldüğünden başlangıçta ilgi görmedi. Ancak 1940'larda birçok fatal olmayan hepatit olgusunun görülmesi araştırmacılar arasında karaciğer histolojisini incelemek arzusunun uyandırdı.²

Çok geniş kapsamlı kullanılması ve özel boyama tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte karaciğer biyopsisi, klinik hepatolojinin elinde bulunan en önemli tanı araçlarından biri olmayı sürdürmektedir.⁸

Bazı risklerinin olmasına rağmen perkütan iğne biyopsisi karaciğer hastalıklarının tanısı için çok değerli ve oldukça emniyetli bir girişimdir. Karaciğer hastalığının nedeni, evresi, şiddeti ve prognozu ile ilgili ip uçları verir.⁹

BİYOPSİ TEKNİKLERİ VE ÇEŞİTLERİ

Karaciğer biyopsisinde kullanılacak teknik üzerinde karar verirken hastanın pıhtılaşma durumu, asit'in varlığı ve karaciğerde sirozun ya da yer tutan irice bir lezyonun bulunup bulunmadığı gibi faktörler göz önüne alınır.

Bugün en çok kullanılan iki karaciğer biyopsi iğnesi Menghini ve Vim Silverman iğneleridir.

En basit ve dolayısıyla da en tehlikesiz teknik Menghini

iğnesiyle uygulanandır. Burada karaciğer içerisinde harcanan zamanı bir saniyenin altına indiren bir aspirasyon düzeni vardır. Uzunluğu 6 cm. olan ve dış yana doğru hafifce dış bükey oblik bir uca sahip iğnenin proksimal ucuna, karaciğer dokusunun sıringa içerisine aspirasyonunu önleyen bir parça takılıdır. İğneye bağlı olan enjektöre devamlı aspirasyon yaptırılır. Hastadan soluğu tam olarak vermesi istenir. Bundan sonra iğne karaciğere doğru daldırılıp hızla geri çekilir. İğne ile alınan material % 10 formaldehid çözeltilisine konur.

Biyopsi yapıldıktan sonra hasta kanama ve diğer komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmelidir. Bu arada 2 saat süre ile 15 dakikada bir nabzını saymak ve kan basıncını ölçmek gerekir.

Çok sayıda hastayı inceleyen araştırmalar gözden geçirildiğinde mortalitenin % 0.015 ila % 0.17 arasında değiştiği önemli komplikasyon insidansının da % 0.32 olduğu görülmektedir.⁸

Karaciğer iğne biyopsisi tekniğinin bilinen komplikasyonları; Omuz başında ortaya çıkan ve bir kaç saat devam eden ağrı, intra ve extrahepatik kanamalar, hemobilia, safra kaçağı, plevral efüzyon, pnömotoraks, infeksiyonlar, tümör yayılımı ve diğer karın içi organlarının delinmesidir. Karaciğer içi kanama nadir, fakat çok ciddi bir komplikasyon olarak bilinmektedir.

İĞNE BİYOPSİSİNİN GÜVENİLİRLİĞİ

Karaciğerde meydana gelen hasarın derecesini saptamak açısından teşhisin histolojik olarak doğrulanması büyük önem taşır.Çünkü bu hastalığın tedavisi lezyonun reversibl,siroz öncesi veya irreversibl oluşuna göre değişmektedir.

Alınan ufak bir biyopsinin genellikle karaciğerdeki tüm değişiklikleri gösterebilmesi şaşırtıcıdır.Kolestazis,yağlı değişiklik,virus hepatiti ve retikulozlarda değişiklikler diffüzdür.Bu sirozların çoğunda da böyledir.Ancak makronodüler sirozlar kaba nodüller olduğundan karaciğerde büyük bir nodülü aspirare edip normal yapı tesbit etmek mümkündür.Akut hepatit veya kronik aktif hepatit varlığında biyopsi ile tanı koymak güçtür.Çünkü bu konuda yorum hatası olabilir,değişik yerlerden alınan biyopsi örneklerinde değişik bulgular görülebilir.Tümörler,apseler ve sarkoidoz gibi fokal hastalıklar gözden kaçabilir.Karaciğer iğne biyopsisi ile yapılan bir çalışmada postnekrotik sirozda %96,nutrisyonel sirozda ise % 100 tanı konulmuştur⁶.İğne biyopsilerinin sonuçları operatif biyopsilerle karşılaştırıldığında %77 sinde tam uyum vardır,% 16 sında ufak farklılıklar bulunmaktadır.Sadece %7 sinde iğne biyopsisi lezyonu göstermemiştir.²

ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi temelde, vücuda verilen yüksek frekanslı ses dalgalarının dokulardan yansımaya dayanan, yeni bir tanı yöntemidir.

Ultrasonografi özellikle son on yıl içerisinde gösterdiği gelişme ile diğer bir çok tıp branşları yanı sıra gastro intestinal hastalıkların tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Tıbbi ultrasonografinin doğuşu 2. Dünya savaşında askeri amaçlar için yapılmış su altı ultrason aygıtları ve metallerdeki yarıklar için kullanılan ultrasonik arayıcılar ile deniz radarlarındaki gelişmeler sonucu olmuştur.¹⁰

Ultrasonografi tanı amacı ile ilk kez 1942'de Viyanalı nörolog Dussik tarafından beyin tümörlerinin ve ventriküllerin şekil ve büyüklüğünü tesbit için kullanılmıştır.¹¹ Daha sonra Ultrasonografinin tıpta kullanılması hızlı bir gelişme göstermiş ve özellikle görüntünün grinin tonları şeklinde ekrana getirilmesi ile organları ve dokuları birbirinden net olarak ayırabilmek mümkün olmuştur.

Ultrason aletleri esas olarak dinamik ya da statik görüntü verirler. Real-Time olarak adlandırılan dinamik sistemde hareketli organları takip etmek, tubuler yapıların birleşme yerleri ve seyirlerini ortaya koymak mümkündür.¹²

Yüksek frekanslı ses dalgaları vücut içinden geçirildiği zaman doku ara yüzeylerinde ilerler ya da yansır. İşte yansıyan ekolar iletim sistemi tarafından tutularak kaydedilir ve ekranda görüntü olarak ortaya çıkar. Organlar, tubuler yapılar kapsülleri ya da duvarları ile birbirinden açık olarak ayrılırlar. Ultrasonik muayenede yeterli ve iyi görüntü elde edilememesinin en önemli sebeplerinden birisi kemik, gaz ya da ameliyat nedbesi gibi çok az ya da çok fazla akustik dirence sahip olan ortamların ultrases dalgalarının ileri penetrasyonunu engellemeleridir.¹⁰

Ultrasonografik değerlendirmede, kesitsel anatominin bilinmesi çok önemlidir. Organların normal yapı, komşuluk ve büyüklüklerinin, tubuler yapıların normal genişliklerinin bilinmesi patolojik durumların değerlendirilmesinde esastır. Bunun yanı sıra büyük damarların tanınması ve organlarla olan ilişkilerinin ortaya konması ultrasonik yorumda çok yararlıdır.

ÜST KARININ ULTRASONOGRAFİK İNCELEMESİ

Karaciğerin ultrasonik muayenesinde organın tümü ile taranması gerekir. Orta çizgi üzerinden yapılan dikey kesitte karaciğer sol lobu ve hemen arkasında portal ven, pankreas başı ve aorta ortaya konur. Orta çizginin hemen sağında ise vena kava inferior karaciğerin hemen alt kenarında görülür.

Muayeneye subkostal kesitlerle devam edilir.Hastaya derin inspi-
rium yaptırılır ve proba çeşitli açılar verilerek tüm karaci-
ğer taranır.Karaciğer büyüklüğünün değerlendirilmesinde yatar
pozisyonda karaciğerin kosta yayını geçip geçmediğine bakılır.
Karaciğerin yüzeyi düzgün,kenar açısı dar ve parankim ekosu dü-
zenli ince ekolar halinde ve eşit dağılmış durumdadır.^{10,13}
Karaciğer böbrek ekosuna göre daha ekojendir,pankreasına göre
daha az eko verir.(Resim 1,2,3)

Subkostal kesitlerde hepatik venler,portal ven dalları
kolayca ortaya konur.İnterkostal kesitler karaciğer muayenesi-
nin tamamlanması için gereklidir.Porta hepatisde portal ven ve
onun üzerinde ana safra kanalını göstermek oldukça kolaydır.
Portal ven dalları , hepatik venlerden daha ekojeniktir.
(Resim 1,2) Portal ven dalları,porta hepatisden karaciğer içi-
ne doğru uzandıkça inceliklerler.Porta hepatisdeki fibroz dokunun
portal ven dallarını kuşatması nedeni ile yüksek amplitüdde eko
veren duvar yapısına sahiptirler.Sağ ve sol portal ven dalları
karaciğerde transvers olarak dağılırlar.Sol portal ven daha
incedir.¹⁰ Portal venin ön arka çapı solunum ve postprandial
durumla değişir,genellikle 11.2 mm.yi geçmez.¹⁴

Hepatik venlerin karaciğer içinde üç dalı vardır.Her
üç hepatik ven dalı da diafragma seviyesinde inferior vena

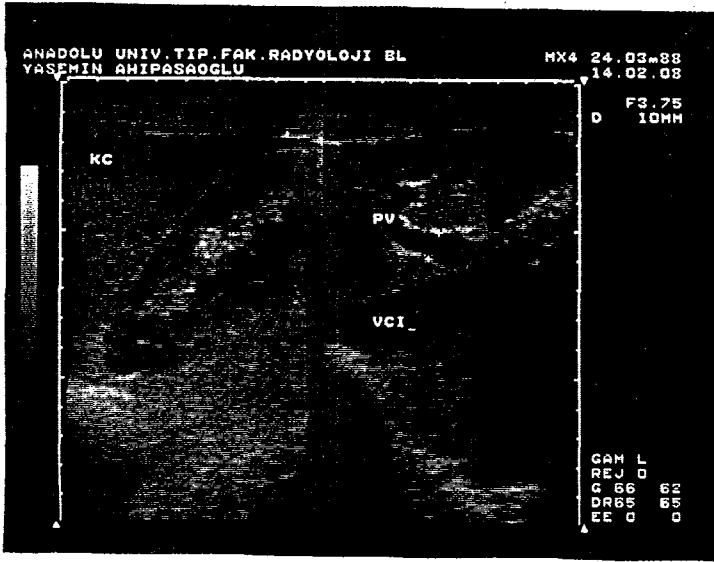
Kava ile birleşirler.Genellikle hepatic ven boyutları,inferior vena kava seviyesinde iki cm distalinde 4-5 mm yi geçmez.(Resim 3)

Safra kesesi sağ üst kadranda karaciğerin alt yüzeyinde yer alır.Organın büyüklüğü,hastanın aç olup olmasına ve kişiden kişiye değişiklik gösterir.Safra kesesi her pozisyonda gösterilebilirse de en iyi sol yan dekubitus pozisyonunda gösterilebilir.Kesitler subkostal ve interkostal olarak yapılır.¹⁰ Safra kesesi duvarı 3 mm.yi geçerse patolojik olarak kabul edilir.^{15,16,17}

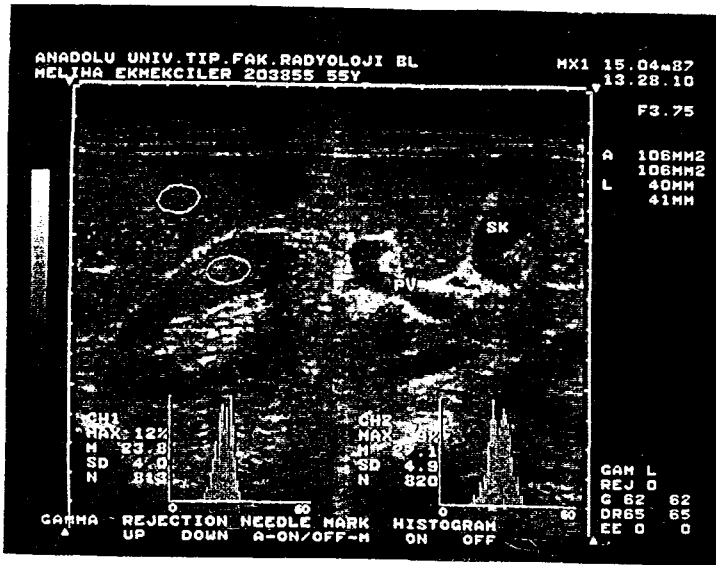
Dalak en iyi 9'uncu interkostal aralıktan yapılan kesitte ortaya konur.Dalak ekosu homojen olup,karaciğer parankimine yakın ekojenitesi vardır.Medialde dalak hilusu splenik venin girdiği bölge olarak rahatca ortaya konur.Dalacın uzun ekseni 10 cm.yi geçmez.Eğer 12 cm.den fazla ise , splenomegali söz konusudur.¹⁸

Splenik ven genişliği (Çapı) en iyi dalak hilusunda ve portal ven ile birleştiği yerde ölçülür.Splenik ven çapı ortalama 6 mm.dir.¹⁹

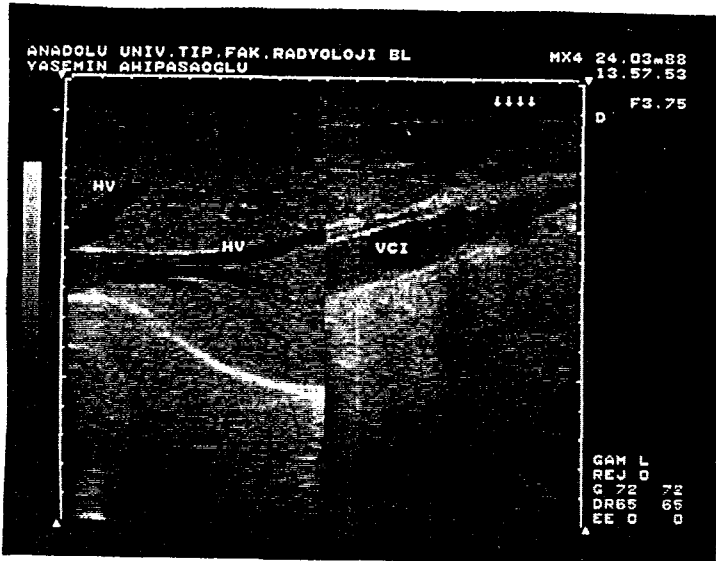
Karın içindeki 150 cc.nin üzerindeki sıvı ultrason ile gösterilebilir.Özellikle dalak iç yüzeyinde,karaciğer ve böbrek arasında eko içermeyen bir yapı olarak ortaya çıkar.¹⁰



Resim 1.



Resim 2



Resim 3

Resim 1,2:Karaciğer parankim ekosu düzenli ekolar halinde homojen dağılmış.Karaciğer parankim ekosu böbrek korteks ekosuna göre daha ekojen.Portal venin duvarı ekojenik görünüyor.Portal ven çapı:10 mm PV:Portal ven KC:Karaciğer VCI:Vena kava inferior.SK: Safra kesesi.

(Normal Karaciğer)

Resim 3:Karaciğer yüzeyi düzgün kenar açı dar,parankim eko homojen.Hepatik ven dalları ve vena kava inferior.HV:Hepatik ven Oklar:Karaciğer yüzeyi ve kenar açıyı gösteriyor (Normal Karaciğer)

Ultrasonografi yer tutan lezyonları ortaya çıkardıktan başka,histolojik tanıya ihtiyaç duyulduğu zaman biyopsi iğnesini yönlendirmede de kullanılabilir.

Ultrasonografinin diğer inceleme yöntemlerine göre üstünlüğü ; Tamamen non-invasiv olması,hiç bir yan etkisi olmaması,hazırlık gerektirmemesi ve diğer muayene yöntemlerine göre ucuz olmasıdır.

Y Ö N T E M V E G E R E Ç L E R

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde Haziran 1987-Ocak 1988 tarihleri arasında kronik karaciğer hastalığı ön tanılılarıyla üst karın ultrasonografisi ve karaciğer biyopsisi yapılan 20 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu.Üst karın ultrasonografisinden sonraki 7 gün içinde karaciğer aspirasyon biyopsisi yapıldı.

Ultrasonografik inceleme "Toshiba SAL-55 A" Real-Time ultrasonograf ile 3.5 MHZ'lik lineer ve/veya sektör probe kullanılarak yapıldı.

Hastalar aç karnına sırtüstü yatar durumda incelemeye alındı.Orta çizgi üzerinde dikey kesit,subkostal kesitler,interkostal kesit ile karaciğer muayenesi tamamlandı.En iyi görüntü temin edildiği an örnekler alındı.Dalak dokuzuncu interkostal aralıktan yapılan kesitte ortaya kondu.

Karaciğer iğne biyopsisi yapılacak olan assitli hastalarda,işlem öncesi parasentez yolu ile assitleri boşaltıldı,ya da diüretik tedavi ile assitleri azaltıldı.Biyopsi yapılan hastalarda protrombin zamanının kontrolun en çok 3 sn üzerinde,trombosit sayısının $100.000/mm^3$ üzerinde olması şartları arandı.

Biyopsi öncesi hastaların tam kan sayımı ve protrombin zamanına bakıldı. Protrombin zamanı kontrol değere göre 3 Sn.den uzun olan hastalara 3 gün süre ile vit K₁ 10 mg. i.m yapıldı. Protrombin zamanları kontrol değerlerine göre 3 Sn.ve daha uzun olan ve Vit K₁ verilmesi ile düzelmeyen hastalarla, mm³ teki trombosit sayıları 100.000.in altında bulunan hastalarda biyopsi sırasında şiddetli kanamalar görülebilir. Bu nedenle söz konusu kimselere biyopsi girişiminden yarım saat önce başlamak ve biyopsi girişiminin tamamlanmasından sonra da bir saat boyunca devam etmek üzere 2 ünite taze donmuş plazma veya trombosit konsantresi, devamlı infüzyon tarzında verildi.

Biyopsi öncesi yapılacak işlem hastalara anlatılarak hekimle iş birliği yapıp yardım etmesi sağlandı.

Biyopsiler çapı 1,4 mm. olan Menghini tipi iğnelerle yapıldı.

Perkütan iğne biyopsisi yapılırken hasta yatağın kenarına yakın ve paralel olarak sırtüstü yatar durumda ve sağ elini başının altına yerleştirdi. Biyopsi iğnesinin deriden batırılacağı yer seçilirken sağ hemitoraks üzerinde orta ve ön koltuk çizgileri arasında aşağıya doğru perküsyon yapılarak ekspirasyon sonunda matitenin en fazla alındığı interkostal

aralık bulundu.Hastanın ağrı duymasını önlemek için önce deri altına,daha sonra interkostal bölge içeisine 5-10 ml kadar adrenalinsiz % 2'lik lignekoin zerkedildi.

Enjektöre 5-6 ml kadar % 0.9'luk NaCl çözeltisi çekildikten sonra,uyuşturulan yerden ve alttaki kostanın üzerinden girilerek deri ve derialtı dokusu geçildi.Bu aşamada iki mililitre kadar sıvı verilerek iğnenin temizlenmesi,ihtimali doku kırıntılarının çıkması sağlandı.Hastaya soluğu tutturularak , enjektöre güçlü bir emme uygulanırken,tek bir hareketle iğne deriye dik olarak 6 cm.kadar karaciğer dokusuna sokulup çıkarıldı.İğne ile alınan materyal % 10 formaldehit çözeltisi içeisine kondu.Biyopsi yeri steril bir gaz bezi ile kapatıldı.Hastalar 4 saat sırt üstü yatırıldı.

Biyopsi yapıldıktan sonra hastalar kanama ve diğer komplikasyonlar açısından dikkatle izlendi.Bu arada 2 saat süre ile her 15 dakikada bir nabızları sayıldı ve kan basıncı ölçüldü.

Elde edilen doku örneği,ultrasonografik bulgulardan tamamen habersiz olarak Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında incelendi.Sonuçlar kronik aktif hepatit, presiroz ve siroz olarak değerlendirildi.

Hastaların tamamında karaciğerin biyokimyasal testleri yapıldı. İstatistiksel analizler için Binom ve t testi uygulandı.²⁰

BULGULAR

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında Haziran 1987-Ocak 1988 tarihleri arasında klinik ve laboratuvar incelemeler (Ek tablo 1) ile kronik karaciğer hastalığı ön tanısı konulan 22 hastadan 20'si çalışma kapsamına alındı. Hastaların 7 si kadın 13 ü erkekti. Yaşları 17 ile 77 arasında değişiyordu. (Ortalama : 44.8) Bu hastaların tümüne üst karın ultrasonografisi (Ek tablo 2) ve 7 gün içinde 20 hastaya karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. 2 hastanın histopatolojik bulguları reaktif hepatit gelmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı. 2 hastada ise karaciğer iğne biyopsisi yapılamadı. Bu hastalardan bir tanesi 25 yıldır günde 350 cc alkol alıyordu. Hastada tedaviye dirençli ileri derecede asit ve protrombin zamanı biyopsi için uygun değildi. Bu hastamıza klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak alkolik siroz tanısı konuldu. 2.ci hastanın ise HB_sAg pozitif, asit ve özefagus varisi mevcuttu. Biyopsi yaptırmayı kabul etmeyen bu hastaya postnekrotik siroz tanısı konuldu.

Çalışma grubumuzu oluşturan 20 hastanın histopatolojik tip ve cinse göre dağılımı tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3:Çalışma grubu olgularının histopatolojik tip ve cinse göre dağılımı.

Histopatolojik Tanı	Kadın	Erkek	Toplam
Kronik aktif hepatit	2	4	6
Presiroz	1	5	6
Siroz	4	4	8
TOPLAM	7	13	20

Kronik aktif hepatitli 6 hastanın yaşları 24 ile 68 arasında değişiyordu.(Ortalama:44,5)Hastalar halsizlik,yorgunluk,iştahsızlık yada karın ağrısı şikayetleri ile hastanemize başvurmuşlardır.4 hastada hepatomegali,3 hastada splenomegali mevcuttu.Bir hastada asit vardı.Transaminaz değerleri 3 hastada normal,diğer 3 hastada orta derecede yüksekti.3 hastanın HBV "Marker"ları pozitif idi.Bir hastanın histopatolojik bulgusu kronik aktif hepatit ile birlikte steatoz'du.
(Ek tablo 1)

Kronik aktif hepatit zemininde presirotik gelişim gösteren 6 hasta vardı.Bu hastaların yaşları 17 ile 77 arasında değişiyordu.(Ortalama:38.7)Hastalar halsizlik,sarıklık şikayetleri ile başvurmuşlardı. Bu hastaların 5' inde hepatomegali ile 4' ünde splenomegali vardı. 2 hastanın bilirubin değerleri ile bütün hastaların transaminazları orta derecede yüksel-

miş bulundu.4 hastanın HBV "Marker"ları pozitif ti (Ek tablo 1)

Siroz tanısı konulan 8 hastanın yaşları 34 ile 58 arasında değişiyordu.Hastalarda assit,splenomegali ve kollateraller gibi portal hipertansiyon bulguları mevcuttu.3 hastada hepatomegali mevcuttu;bu hastalardan 2 tanesinde diabetes mellitus vardı.Bir tanesi de alkolik sirozdu.3 hastada hipersplenizm'e bağlı pansitopeni,3 hastada bilirubin yükselmesi,4 hastada transaminaz yüksekliği vardı.5 hastanın HB_sAg' pozitif,bir hasta 25 yıldır günde 350 cc alkol içiyordu.

Hastaların ultrasonografik çalışmalarında karaciğer ekosunun heterojen olarak artması(Şekil 4,5,6)kronik aktif hepatitli 4(% 66.7)olguda,presirotik ve sirozlu tüm olgularda(% 100)gözlendi.(Tablo 4) Kronik aktif hepatit,presiroz ve siroz arasında ekojenitenin heterojen olarak artması açısından istatistiksel olarak fark bulunamadı.(p>0.05)

İntrahepatik vasküler yapılardaki detay kaybı kronik aktif hepatitli 2(% 33),presirozlu 3 (% 50),sirozlu 7 (% 88) olguda gözlendi.(Şekil 4,5,6,7,8)Detay kaybı sirotik olgularda,kronik aktif hepatit ve presirozlulara göre daha çok görülmesine rağmen aralarındaki fark istatistiksel ola-

rak anlamlı değildi. ($p > 0.05$)

Tablo 4:Çalışma grubu olgularında ekojenitenin heterojen olarak artması.

Histopatolojik Tanı	Ekojenite heterojen Artmış olgular	%	Ekojenitesi normal olgular	%
Kronik aktif Hepatit	4	66,7	2	33,3
Presiroz	6	100	0	0
Siroz	8	100	0	0
TOPLAM	18	90	2	10

Tablo 5:Çalışma grubu olgularında detay kaybı.

Histopatolojik Tanı	Detay kaybı olan olgular	%	Detay kaybı olmayan olgular	%
Kronik aktif hepatit	2	33	4	67
Presiroz	3	50	3	50
Siroz	7	88	1	12
TOPLAM	12	60	8	40

Karaciğer kenar açısında küntleşme(Şekil 6.9)kronik aktif hepatitli hiç bir olguda görülmedi.Presirozlu 2 (%33.4) sirozlu 6(% 75)olguda kenar açısında küntleşme vardı.(Tablo6) Kenar açısında küntleşme kronik aktif hepatitte görülmemekte, sirotiklerde ise presirotiklere göre istatistiksel olarak daha belirgin olarak görülmektedir. ($p < 0.05$)

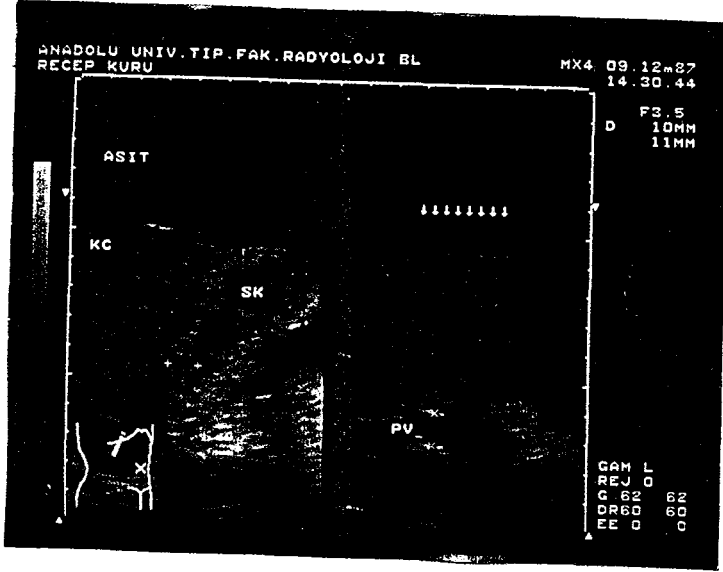
Tablo 6:Çalışma grubu olgularında kenar açısından küntleşme.

Histopatolojik Tanı	Kenar açısından Küntleşme var	%	Kenar açısından Küntleşme yok	%
Kronik aktif Hepatit	0	0	6	100
Presiroz	2	33,4	4	66.6
Siroz	6	75	2	25
TOPLAM	8	40	12	60

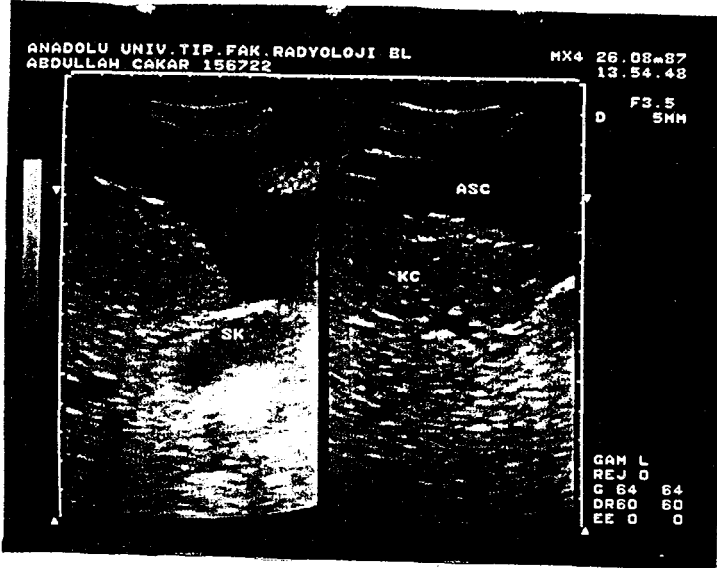
Karaciğer yüzey düzensizliği(Şekil 4,5,6)kronik aktif hepatitli bir olguda gözlendi.Presirotik hiç bir olguda gözlenmeyen yüzey düzensizliği sirotik 7(% 88) olguda gözlendi(Tablo 7) Karaciğer yüzey düzensizliği sirozlularda gerek presirozlulardan gerekse kronik aktif hepatitlilerden istatistiksel olarak önemli ölçüde fazla bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Tablo 7:Kronik karaciğer hastalıklarında yüzey düzensizliği.

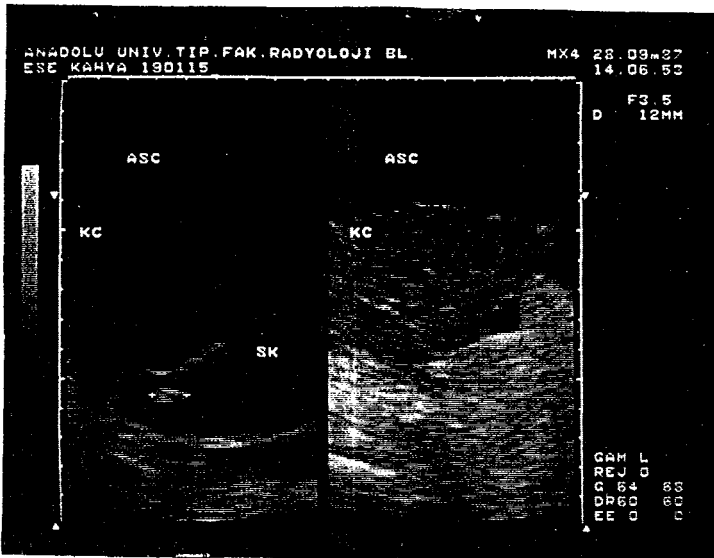
Histopatolojik Tanı	Karaciğer Yüzey Düzensizliği var	%	Karaciğer Yüzey Düzensizliği yok	%
Kronik aktif Hepatit	1	16,7	5	83,3
Presiroz	0	0	6	100
Siroz	7	88	1	12
TOPLAM	8	40	12	60



Resim 4.



Resim 5



Resim 6

Resim 4: Karaciğer yüzeyi girintili, çıkıntılı. Parankim eko heterojen, vasküler yapı iyi seçilemiyor. Karaciğer yüzey düzensizliği gösteriyor. Safra kesesi duvar kalınlığı 10 mm. Portal ven 11 mm. Assit. Oklar: Karaciğer yüzey düzensizliğini gösteriyor.

Histopatolojik tanı: Siroz

Resim 5: Karaciğer yüzeyi girintili, çıkıntılı. Parankim eko heterojen olarak artmış. Assit. Safra kesesi duvar kalınlığı: 5mm

Histopatolojik tanı: Kronik aktif hepatit

Resim 6: Karaciğer yüzeyi girintili, çıkıntılı parankim eko heterojen artmış. Kenar açı küt. Safra kesesinde bir adet taş mevcut. Assit

Tanı: Siroz

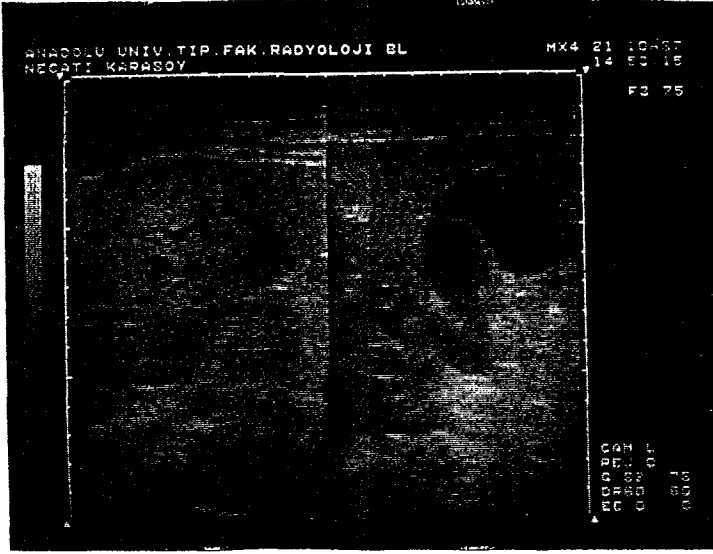
Resim 7:Karaciğer parankimin-
de vasküler yapılar iyi seçi-
lemiyor.Hepatik vände çentik-
leşme,düzensizlik ve perifer-
de dallarının kaybolduğu göz-
leniyor.Parankim minimal he-
terojen görülüyor.

Histopatolojik tanı:Kronik ak-
tif hepatit.

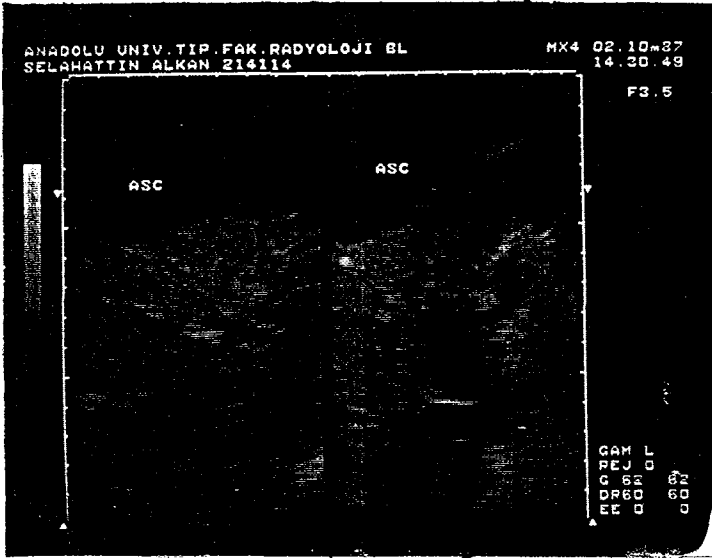
Resim 8:Parankim de heterojen
eko artışı,intrahepatik vaskü-
ler yapılar iyi seçilemiyor.
Assit.

Histopatolojik tanı:Kronik ak-
tif hepatit.

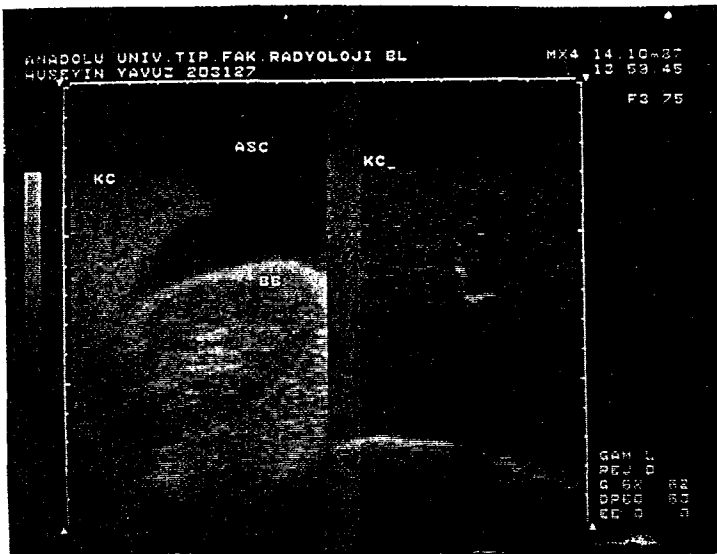
Resim 9:Karaciğer kenar açısı
küntleşmiş,parankim eko artmış,
vasküler yapılar iyi seçilemi-
yor.Histopatolojik tanı:Siroz



Resim 7



Resim 8



Resim 9

Portal ven genişlemesi(Şekil 10,11)kronik aktif hepatitli 1 (%16.7),presirozlu 2 (% 33.4) ve sirozlu 5 (% 62.5) olguda saptandı.Sirozlularda portal ven genişlemesi belirgin olarak fazla idi.İstatistikî açıdan gruplar arası fark bulunamadı.(P>0.05)

Splenik ven çapı kronik aktif hepatitli 5(% 83.4) presirozlu 2(% 33.4) ve sirozlu 5 hastada (% 62.5)artmış bulundu.(Ek tablo 2)(Şekil 12)

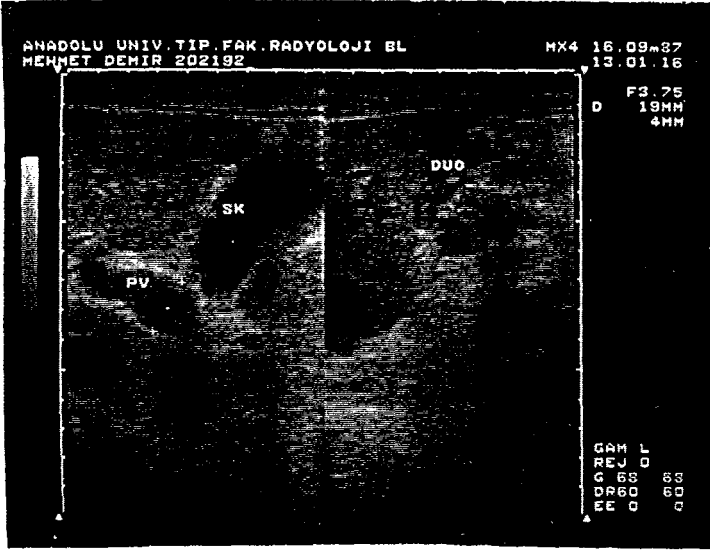
Splenomegali kronik aktif hepatitli 3 (% 50) olguda, presirozlu 4(% 66.7),sirozlu 5 (%62.5)olguda tesbit edildi.(Ek tablo 2)

Safra kesesi duvar kalınlaşması (Şekil 4,5,10,11) kronik aktif hepatitli 2 (% 33.4),presirotik 3(% 50)ve sirotik 6 (%85.7)hastada mevcuttu.Şirozlu bir hasta safra kesesi taşı nedeni ile kolesistektomi ameliyatı geçirmişti. Safra kesesi duvarı kalın bulunan 11 hastanın 7'sinde assit mevcuttu.11 hastanın 8'inde serum albumin düzeyi dl de 3,5 gr.veya altında idi.(Ek tablo 1,2)

Tablo 7 :Safra kesesi değişiklikleri ile assit bulunması arasındaki ilişki.

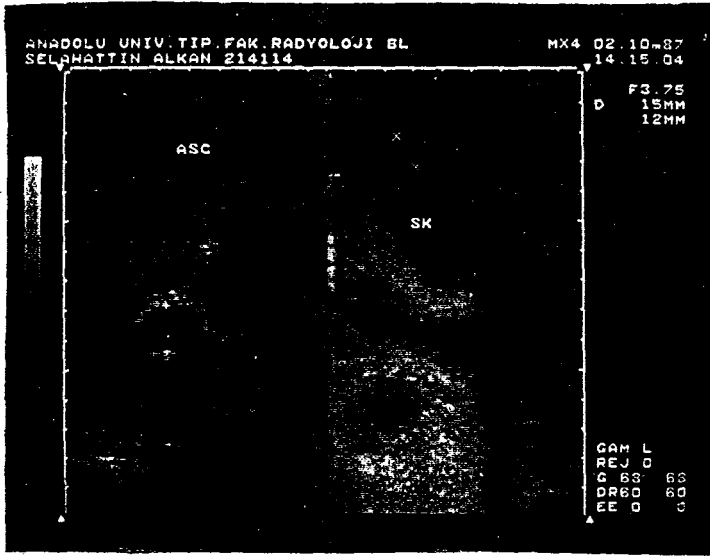
	Assit (%)
Normal safra kesesi	11.1
Duvarı kalın safra kesesi.....	88.9

Safra kesesi duvarı kalın hastaların % 64'ünde assit
% 82 ' inde albumin düzeyleri 3,5 gr./dl veya altında bulun-
muştur.



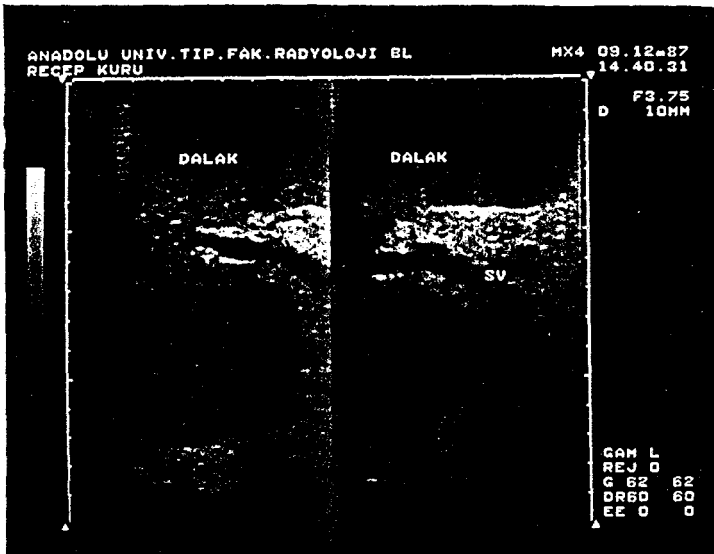
Resim 10

Resim 10: Parankim eko artmış.
Portal ven: 19 mm. Safra kesesi duvar kalınlığı 4 mm.
PV: Portal ven, SK: Safra kesesi, DUO: Duodenum
Histopatolojik tanı: Presiroz



Resim 11

Resim 11: Karaciğer parankimi heterojen, vasküler yapılar iyi seçilemiyor. Yüzey düzensizliği. Portal ven: 15 mm. Safra kesesi duvar kalınlığı 12 mm. Assit. Histopatolojik tanı: Siroz



Resim 12

Resim 12: Splenik ven düzensiz. Çapı : 10 mm.
Histopatolojik tanı: Siroz

T A R T I Ő M A

Bu çalışmada histopatolojik olarak kronik karaciğer hastalığı tanısı konulmuş bulunan olguların ultrasonografik bulguları değerlendirilmiştir.

Karaciğer parankim ekojenite artışı kolaylıkla gözden kaçabilecek subjektif bir bulgudur.²¹ Bu bulgunun; Hepatik lobüllerin yağ ile infiltrasyonu, portal yada periportal alanlardaki fibrozise bağlı olduğu bildirilmiştir.^{7,22,23} Ekojenite artışı bir çok durumda ortaya çıkar, bunları şöyle sıralayabiliriz Kronik hepatit, akut alkolik hepatit, pasif konjesyon, siroz ve diabet, obesite, steroid tedavisi sonucu oluşan yağlı infiltrasyon.^{24,25} Karaciğer parankim eko seviyesi böbrek korteksi ekosu ile karşılaştırılarak değerlendirilir.²⁴ Ancak bu değerlendirmede böbreğin normal olması gerekmektedir. (Kronik böbrek hastalığı veya benzeri patolojinin bulunmaması gerekir.) oğu kez her ikisinde de ekojenite artışının belirgin olması nedeni ile yağlanmayı fibrozisten ayırmak gctr.^{7,26} Sandfort ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hem yağlı değişiklik hem de fibrozis için ekojenite artışı istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.⁷ Karaciğer yağlanmasında eko artışı diffüz ve

üniform²⁴ olup alkolik karaciğer hastalıklarında eko artışının duyarlılığı % 95, özgüllüğü % 94 bulunmuştur.²⁵ Karaciğer histolojisi normal olan kişilerin % 5'inde, sirozlu hastaların % 65'inde eko artışı tesbit edilmiştir.²¹ Kronik hepatitte minimal heterojen eko artışı saptanırken, sirozda bu bulgunun daha belirgin olduğu gösterilmiştir.^{7,21}

Biz çalışmamızda kronik aktif hepatitli hastaların % 66.7'sinde, presirotik ve sirotik hastaların tümünde karaciğer ekosunun heterojen olarak artmış olduğunu gözledik.

Korte ve arkadaşları sirozda karaciğer ekojenitesini geniş bir şekilde incelemişlerdir. Artmış ekojenitenin fibrozise değil yağlanmaya bağlı olduğunu ileri sürdüler.¹⁷³ hastada yaptıkları incelemelerde fibrozisli olgularda ekojenitenin normal, steatozlu olgularda ise ekojenitenin arttığını gösterdiler. Fibrozis ile yağlanmanın birlikte bulunduğu olgularda ekojeniteyi artmış buldular.²⁷

Oysa bizim çalışmamızın kapsamına alınan olguların histopatolojik incelemelerinde bir tanesinde steatoz mevcuttu. Bu durumda bizim olgularımızdaki eko artışının nedeni steatoz'dan daha çok artmış fibrozisle ilgili görül-

mektedir. Ancak bu çalışmada kronik karaciğer hastalığında saptanan eko artışları derecelendirilmemiştir. Bu işlem yapıldığı takdirde değişik ölçülerde heterojen eko artışı bulunması ihtimali büyüktür.

Intrahepatik portal ve hepatik ven dallarının duvarlarının çentikleşmesi, distorsiyonu ve dallarının periferde kaybolması olarak bilinen, kısaca detay kaybı veya detay bozulması diye adlandırdığımız durum, karaciğer fibrozisi ile yakından ilişkilidir.^{7,10,22,24} Hepatik fibrozis portal ven ve hepatik venlerin intrahepatik dallarının düzensiz olarak dalmasına sebep olur.²⁸ Portal ven dallarının sayısının azalması ve duvarlarında eko parlaklığının matlaşması^{10,24} karaciğer içinden geçen ses demetlerinin azalmasına bağlıdır.²⁴ Biz çalışmamızda detay kaybını kronik aktif hepatitte % 33 presirozda % 50 ve sirozda % 88 olarak bulduk.

Karaciğer sirozunun geç evrelerinde karaciğer atrofik ve normalden küçüktür. Tüm dış yüzeyi yuvarlak, 2-5 cm. çaplarında hepatosit kitleleri ve aralarında bağ dokusundan oluşmuş çöküntü alanları ile nodüler görünümündedir. Karaciğerdeki kenar açısı küntleşmesi ve yüzey düzensizliği ileri devre sirozlarında görülür. Sirozlu olgularımız assit, splenomegali ve kollateral venleri olan ileri dönem hasta-

lardı.

Kenar açısında küntleşme olgularımızın 6'sında (%75), yüzey düzensizliği 7 olguda (% 88)saptanmıştır.Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ultrasonografide sirotik karaciğer içindeki rejenerasyon nodüllerinin değerlendirilmesinde güçlüklerle karşılaşmaktadır.Rejenerasyon nodüllerinin yüksek frekanslı transdücer kullanılarak tanınabileceği ileri sürülmüştür.²⁹ Medical Collage of Virginia'da yapılan bir çalışmada 3 MHZ transdücer ile karaciğer parankimindeki rejenerasyon nodülleri belirlenemezken 7,5 MHZ lik transdücer ile karaciger parankiminde nodüllerin varlığı gösterilebilmiştir.Bu nodüllerin ultrasonografik görünümleri hipoekojen solid oluşumlar biçimindedir.Rejenerasyon nodülleri hepatoma,metastatik karaciğer kanseri ve Schistosoma Japonicum lezyonları ile karışabilmektedir.²⁹ Bu çalışmamızda hiç bir hastada rejenerasyon nodülü gösterilememiştir.

Portal hipertansiyonun en önemli nedeni karaciğer sirozudur.Portal hipertansiyon tanısında portal basıncın ölçülmesi en önemli ölçüttür.Portal hipertansiyonun derecesine bağlı olarak klinik tablo değişiklikler gösterir.Gastro-ösofageal varisler gelişip,varis kanamalarının oluşması ile

tablo çok ağırlaşır.Bu yüzden karaciğer sirozunda portal hipertansiyonun gelişip gelişmediği ve derecesinin saptanması önem kazanır.

Sirozda karaciğer parankim değişikliklerinin yanında portal hipertansiyona ait portal ve splenik ven çaplarında genişleme,splenomegali,assit ve ösefagus varisi de bulunuyorsa ultrasonografik siroz tanısı daha güvenilir olmaktadır.^{10,24}

Porta hepatisin genişlemesi siroz için spesifik değildir.Sirozda bu genişleme hepatik fibrozis ve nekrozise bağlı olarak meydana gelir.Normal kişilerde yaşa bağlı olarak meydana gelebilir.²⁸ Solunum fazlarındaki farklar ve postprandial fark dışında portal ven genişliğinin normalden büyük bulunması portal hipertansiyonu düşündürmelidir.

Harbin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sirozlu hastaların % 84'ünde portal ven geniş bulunmuştur.²⁸ Başka bir çalışmada bu oran % 56,6 saptanmıştır.³⁰

Bizim çalışmamızda sirozlu hastalarda açlık periyodunda,derin inspiriyunda portal ven çapı önemli ölçüde artmış (% 62,5)bulunmuştur.Bu bulgu yukarıda açıklanan 2 araştırmacının bulgularının ortalama değerine yakındır.

Splenik ven çapı ve seyri ultrasonografi ile kolayca değerlendirilir.Sirozlu hastalarda portal hipertansiyon

gelişince splenik ven kıvrımlı olarak görülür.¹⁰ Splenik ven çapı varisi bulunan olgularda normallere göre 2 kat artmıştır. Splenik vendeki genişleme portal vene oranla çok daha belirgindir.³⁰ Bu çalışmada sirozlu olguların % 62,5'inde splenik ven çapı geniş olarak bulunmuştur.

Sirozda safra kesesi duvarında kalınlaşma sık görülen bir bulgudur.^{15,16,32} Bu çalışmamızda sirozlu olguların %86'sında safra kesesi duvar kalınlaşması saptanmıştır. Bu bulgu presirotiklerde % 50, kronik aktif hepatitte ise % 33,3 tür. Safra kesesi duvar kalınlaşmasına neden olan etkenler assit, hipoalbuminemi ve portal basıncın artmasıdır.^{16,31} Bizim sirozlu olgularımızın safra kesesi kalınlaşmış bulunanların % 83'ünde assit, hipoalbuminemi ve portal ven geniş bulunmuştur.

Ancak safra kesesi duvar kalınlaşması safra kesesi hastalıkları, hepatit, sağ kalp yetmezliği, renal hastalıklar ve kasılmış safra kesesinde de görülebilmektedir.^{10,15,16} Bu nedenle söz konusu bulgunun özgüllüğü yüksek değildir.

Harbin ve arkadaşları sirozda kaudat lobun aşağıya doğru büyüdüğüne, sağ lobun ise küçüldüğüne dikkat çekmişlerdir. Hepatik fibrozis sağ lob venlerini kaudat lob venlerine oranla daha fazla daraltır. Kaudat lobun kanlanması relatif

olarak artar.²⁸ Transvers kaudat lob eninin, transvers sağ lob enine oranı kullanıldığında sirotik karaciğerin non-sirotik karaciğerden % 84 duyarlılık, % 100 özgüllük ve % 94 isabetlilikle ayrılabilceğini ileri sürdüler.²⁸

Daha sonra yapılan benzer bir çalışmada aynı bulgunun sirozda % 43 duyarlılık, % 100 özgüllük ve % 79 isabetlilik gösterdiği saptanmıştır.³³

Bu çalışmada söz konusu index değerlendirmeye alınmamıştır.

S O N U Ç

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında yatırılarak klinik, biyokimik ve histopatolojik yöntemlerle kesin tanı konulan 20 hastada kronik hepatit, presiroz ve sirozun ultrasonografik özelliklerini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır, aşağıdaki sonuçlar alınmıştır.

1- KRONİK AKTİF HEPATİT

- a- Karaciğer parankim ekosunun minimal heterojen olarak artması (%66.7)
- b- Vasküler ekoda detay kaybı (%33)
- c- Splenomegali (%50)
- d- Hepatomegali (%66.7)

2- SİROZ

- a- Karaciğer parankim ekosunun heterojen olarak artması (%100)
- b- Vasküler ekoda detay kaybı (%88)
- c- Karaciğer yüzey düzensizliği (%88)
- d- Karaciğer kenar açısında küntleşme (%75)
- e- Assit (%87.8)
- f- Splenomegali (%62.5)

- g- Portal ven çapının genişlemesi(% 62,5)
- h- Splenik ven çapının genişlemesi (% 62,5)
- ı- Safra kesesinin duvarının kalınlaşması (85,7)

3- PRESİROZ

- a- Karaciğer parankim ekosunun heterojen olarak artması (% 100)
- b- Vasküler ekoda detay kaybı (% 50)
- c- Karaciğer kenar açısında küntleşme (%33,4)
- d- Splenomegali (% 66,7)
- e- Portal ven çapının artması (%33,4)
- f- Splenik ven çapının artması(% 33,4)
- g- Assit (%16,7)
- h- Safra kesesinin duvar kalınlaşması (% 50)

Presirozun kronik aktif hepatit ile siroz arasında bir histopatolojik bulgu olması nedeniyle ultrasonografik bulguların her iki hastalıkla bağlantısı kaçınılmazdır.

Ultrasonografinin kronik karaciğer hastalıklarında değerli ve yönlendirici bir tanı yöntemi olduğu ancak henüz biyopsinin yerini tutamayacağı anlaşılmaktadır.

Kronik karaciğer hastalıklarının ultrasonografik tanısında çok sayıda ölçüt bulunmaktadır.Bu ölçütlerden her biri ayrı değerdedir.Çok sayıdaki bu ölçütlerin birlikte kulla-

nılması kronik karaciğer hastalıklarının tanısında ultrasonografinin değerini artıracaktır.

Ö Z E T

Ultrasonografi son yıllarda teknolojinin tıbbı kazan-
dırdığı değerli bir tanı yöntemidir.Ekstrahepatik obstruksi-
yon ve karaciğer içindeki fokal lezyonların tanısındaki değe-
ri tartışılmaz.Ancak karaciğer parankimal hastalıklarınının de-
ğerlendirilmesindeki yeri ise tartışmalıdır.

Bu çalışmada karaciğer aspirasyon biyopsisi ile histo-
patolojik tanı konulan 20 olguya karın ultrasonografisi uy-
gulanmıştır.Ultrasonografi bulgularından heterojen eko artı-
şı,vasküler yapıların ayırımında bozulma (Detay kaybı),Karaci-
ğer açısında küntleşme,karaciğer yüzey düzensizliği,portal hi-
pertansiyon bulguları ve safra kesesi duvar kalınlaşmasınının si-
roz olgularında kronik aktif hepatite göre istatistiksel ola-
rak daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

K A Y N A K L A R

- 1- Erenoğlu E:Virus,alkol ve ilaçlarla oluşan karaciğer hastalıkları.Eskişehir,Eskişehir İktisadi ve Ticari İlimler Akademisi Basımevi.,1980:179-214
- 2- Sherlock DS:Disease of the liver and Biliary system,Fifth edition,Blackwell Scientific Pub,Oxford.1975:50-62
- 3- Sherlock DS:Chronic Hepatitis,Berk JE(ed):Bockus Gastroentelogy,Fourth edition.Chapter.154.Philadelphia.1985:2902-2921
- 4- Menteg NK:Klinik Gastroenteroloji.1983:613-707
- 5- Galombos JT:Alcoholic Liver Disease:Fatty Liver Hepatitis,and Cirrhosis,Berk JE(ed):Bockus Gastroenterology,Fourth edition.Chapter 157.Philadelphia.1985:3012-3048
- 6- Scheuer PJ:Liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis .Gut 1970;11:275-278
- 7- Sandford NL,et al:Is Ultrasonography Useful in the Assesment of Diffuse Parenchymal Liver Disease?American Gastroenterological Association.1985; 89:186-191

- 8- Hegarty JE, Williams R: Liver biopsy: techniques, clinical applications, and complications, British Medical Journal 1984; 288: 1254-1256
- 9- Oto Ö, Oto A: Klinikte temel pratik işlemler. Ankara, Saydam matbaacılık., 1984
- 10- Dökmeci A: Üst batin ultrasonografisi. Türkiye klinikleri 1987; 7(3): 201-224
- 11- Mentemş SM: Obstetrik ve Jinekolojik ultrasonografi. İstanbul, Mentemş kitapevi., 1986: 1-3
- 12- Taylor KJW, Carpenter DA, Hill LR, et al: Gray scale ultrasound imaging: The anatomy and pathology of the liver. Radiology 1976 ; 119: 415
- 13- Atmaca NS: Diagnostik ultrasonografi. Ankara, Semih ofset matbaacılık., 1985: 29-88
- 14- Dökmeci A: Portal hipertansiyon tanısında ultrasonografinin değeri. Doçentlik tezi, Ankara. 1982
- 15- Handler SJ : Ultrasound of gallbladder wall thickening and its relation to cholecystitis. Amer Journal Roentg 1987; 132: 581
- 16- Lewandowski BJ, Winsberg F: Gallbladder wall thickness Distortion by Ascites. AJR 1981; 137: 519-521

- 17- Kaftori JK, et al: Thickness of the Gallbladder wall in Patients with Hipoalbuminemia. AJR 1987;148:1117-1118
- 18- Koga T Morikawa Y: Ultrasonographic determination of the splenic size and its clinical usefulness in various liver disease, Radiology 1975;115:157
- 19- Doust BD, Pearce J: Gray scale ultrasonic properties of the normal and inflamed pancreas. Radiology 1976;120:653
- 20- Kutsal A, Muluk Z: Uygulamalı temel istatistik. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Basımevi., 1972
- 21- Foster KJ, et al: The accuracy ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver. British Journal of Radiology 1979;53:440-442
- 22- Okuda K: advances in Hepatobiliary ultrasonography. Thpatology 1981;1:662-672
- 23- Joseps EA, et al: Ultrasound in the detection of chronic liver disease. British Journal of Radiology 1979;52:184-188
- 24- Neetleman L, et al: Sonography of Diffuse Beniyn Liver Disease: Accuracy of pattern recognition and grading. AJR 1986;146:1011-1015

- 25- T aylor KJW, et al: Ultrasonography of alcoholic Liver disease With histological correlation. Radiology 1981; 141:157-161
- 26- Ralls PW, et al: FM sonography in diffuse liver disease: Prospective assessment and blinded analysis. Radiology 1986;161:451-454
- 27- Korte PJ: Cirrhosis and liver echogenicity. Netherlands Journal of Medicine 1987;30:17-20
- 28- Harbin WP, et al: Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology. Diagnostic Radiology 1980;135:273-283
- 29- Freeman MP, et al: Regenerating Nodules in cirrhosis: Sonographic appearance With anatomic correlation. AJR 1986;146:533-536
- 30- İ lter T ve arkadaşları: Karaciğer sirozunda ösefagus varisleri ile portalven, splenik ven ve dalak boyutları arasındaki ilişki. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1986;25:255-260
- 31- Ulagay İ, Yalçın S: Karaciğer hastalıkları, Ulagay İ (ed): İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları (Gastroenteroloji). İstanbul, Sermet matbaası., 1977:318-492

- 32- İlder T ve arkadaşları:Karaciğer sirozunda safra kesesinin ultrasonografik değerlendirilmesi.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1986;25:247-253
- 33- Giorgio A,et al:Cirrhosis:Value of vaudate to right lobe ratio in diagnosis with US.Radiology 1986;161:443-445

EK TABLO 1 : ÇALIŞMA GRUBU OLGULARININ LABORATUAR BULGULARI

Sıra No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	EK mm ³	Trb mm ³	T.Bil/ D.Bil mg/dl	SGOT Ü/ml	SGPT Ü/ml	Al.P İ.Ü/ml	T.Prot/ Alb.gr/dl	PT sn	aPTT sn	HBV Markerleri	Histopatolojik Tanı
1	N.Y	210976	24	K	6,8	3300	70.000	1/0,6	42	25	23	7.3/3.9	17(14)	28(25)	HB _s Ag(-)	K.A.H
2	E.Ç	218591	43	E	13.	4300	85.000	0.7/0.4	76	54	51	6.5/4	17(14)	30(30)	HB _s Ag(+)	K.A.H
3	N.K	87465	42	E	16.6	8900	170.000	0.7/0.3	170	104	25	6.7/4.4	14(14)	26(28)	Anti HB _s (+) Anti HB _c (+)	K.A.H + Steatoz
4	Ü.A.	153438	42	K	12.9	5000	380.000	1,2/0.6	150	32	286	7/4.1	14(14)	25(25)	HB _s Ag (-)	K.A.H
5	A.Ç	156722	68	E	9.1	5200	160.000	0.7/0.4	55	40	43	5.5/3.4	15(14)	26(25)	HB _s Ag (+)	K.A.H
6	M,B	220518	48	E	10.8	3000	310.000	0.7/0.3	38	18	62	6/3.8	15(14)	29(26)	HB _s Ag (-)	K.A.H
7	M.B	186706	37	E	11.22	6400	144.000	1/0.6	70	41	18	5.3/3.5	18(14)	30(24)	AntiHB _e (+) AntiHB _c (+)	Presiroz
8	A.T	156722	77	E	13.5	9800	210.000	4.8/4	130	235	76	5.3/3.2	14(14)	28(28)	AntiHB _c (+)	Presiroz
9	Ş.T	171748	23	E	12.5	7300	350.000	1/0.6	87	46	151	6/3.5	16(15)	30(30)	HB _s Ag (-)	Presiroz
10	İ.O	219877	50	E	14.	8800	230.000	2.7/1.3	76	40	162	6.2/3	14(14)	26(26)	HB _s Ag (-)	Presiroz

AÇIKLAMALAR:Hb:Hemoglobin,BK:Beyaz küre,Trb:Trombosit,T.Bil:Total Bilirubin, D.Bil:Direkt Bilirubin, AL.P:Alkale Fosfataz, T.Prot:Total Protein ,Alb:Albumin, PT:Protrombin zamanı, aPTT:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, K.A.H:Kronik aktif hepatit NOT:PT, aPTT deki değerlerden parantez dışındakiler hasta içindekiler kontrol değerleridir.

Sıra No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	BK ₃ mm ³	Trombosit ₃ mm ³	T.Bil / D.Bil mg/dl	SGOT Ü/ml	SGPT Ü/ml	Alp i.Ü/ml	T.Prot/ Alb gr/dl	PT sn	aPTT sn	HBV marker	Histopatolojik Tanı
11	M.D	202952	17	E	13.3	7400	248.000	1/0.6	76	95	78	5.3/3	20(14)	37(26)	HB _s Ag(+)	Presiroz
12	M.Ş	455	32	K	8.7	2800	138.000	0.9/0.4	68	59	60	6.3/35	18(14)	41(24)	HB _s Ag(+)	Presiroz
13	E.P	185826	52	K	9.7	2000	36.000	1.3/1.2	70	46	52	6.1/3.3	19(14)	36(28)	HB _s Ag(+)	Siroz
14	G.K	208982	47	K	10.2	3400	51.000	2.8/1.5	78	93	69	5.8/3.6	20(14)	31(25)	HB _s Ag(+)	Siroz
15	E.K	190115	53	K	9.8	4300	189.000	3.7/2.3	81	150	44	5.4/3	18(14)	28(28)	HB _s Ag(-)	Siroz
16	T.B	14038	55	E	10.5	4500	125.000	4.1/2.7	20	76	37	6.7/4.3	25(14)	39(26)	HB _s Ag(-)	Siroz
17	H.P	220373	52	K	13.8	5200	228.000	0.9/0.3	24	16	17	6.1/3.8	17(14)	30(26)	HB _s Ag(+)	Siroz
18	H.Y	203127	58	E	12.2	5800	240.000	1/0.3	60	32	135	5.1/3	14(14)	28(28)	HB _s Ag(-)	Siroz
19	S.A	214114	34	E	13.2	5500	170.000	1/0.4	170	50	77	6.3/3.3	17(14)	28(28)	HB _s Ag(+)	Siroz
20	R.K	218094	46	E	13.5	4900	170.000	0.7/0.3	150	68	23	5/3.2	15(14)	30(24)	HB _s Ag(+)	Siroz

EK TABLO 2 : ÇALIŞMA GRUBU OLGULARININ ULTRASONOGRAFİK BULGULARI

Sıra No	Karaciğer Büyüklüğü (cm)		Heterojen Eko artışı	Detay Kaybı	Karaciğer Kenar açısında küntleşme	Karaciğer yüzey düzensizliği	Portal ven çapı (mm)	Splenik ven çapı (mm)	Splenomegali (cm)	Safrakesesi Duvar kalınlığı (mm)	Assit
	MCH	Xi									
1	2	1	+	-	-	-	15	16	15	7	-
2	∅	∅	-	-	-	-	9	10	9	3	-
3	2	1	+	+	-	-	9	5	∅	2	-
4	2	1	-	-	-	-	11	9	∅	2	-
5	∅	∅	+	+	-	+	10	9	12	7	+
6	1	3	+	-	-	-	10	10	∅	3	-
7	1	2	+	-	-	-	13	5	5	3	-
8	1	1	+	-	-	-	10	5	∅	3	-
9	14	12	+	+	-	-	9	4	∅	6	-
10	8	4	+	-	+	-	11	11	4	2	-

AÇIKLAMALAR: MCH :Midklaviküler hat (Orta klaviküler çizgi),Xi : Xifoid, (+) : var,(-) : yok

EK TABLO 2'NİN DEVAMI

Sıra No	Karaciğer Büyüklüğü(cm)		Heterojen Eko artışı	Detay Kaybı	Karaciğer kenar açısında kütleleşme	Karaciğer yüzey düzensizliği	Portal ven çapı(mm)	Splenik ven çapı (mm)	Splenomegali (cm)	Safra kesesi duvar kalınlığı(mm)	Assit
	MCH	Xİ									
11	∅	∅	+	+	-	-	14	6	1	4	-
12	2	2	+	+	+	-	8	11	13	5	+
13	2	2	+	+	-	+	10	12	10	8	+
14	∅	∅	+	+	+	+	12	9	6	9	+
15	∅	∅	+	+	+	+	10	5	2	9	+
16	5	∅	+	+	+	+	12	17	5	7	+
17	4	3	+	-	+	-	13	4	2	2	+
18	∅	∅	+	+	-	+	10	5	∅	Opere	+
19	∅	∅	+	+	+	+	15	8	∅	12	+
20	∅	∅	+	+	+	+	13	10	∅	8	+