

ALKOL BAĞIMLILARINDA KARACİĞER HASARININ BELİRLENMESİNDE DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN YERİ

Role of Doppler Ultrasonography in Predicting Liver Damage in Alcololic Patients

Dr. Sumru Coşar¹, Dr. Behçet Coşar²

ÖZET

Alkol bağımlılığı bağımlılıklar arasında en sık görülenlerden biridir. Alkol bağımlıları ile yapılan karaciğer kan akımı çalışmaları farklı sonuçlar göstermektedir. Bazı yazarlara göre etanol alımını takiben karaciğer kan akımında artma olurken, bazıları bu sonucu desteklememektedirler. Alkol entoksikasyonunun hemodinamik etkileri ve portal hipertansiyonun etiopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır.

Etanol alımı portal ve hepatik kan akımında artmaya neden olmaktadır. Ancak artmış portal ve hepatik kan akımı ile portal hipertansiyon arasında bir ilişki kurulamamaktadır. Bu ilişkinin yokluğu portal ve hepatik kan akımındaki artışın yanısıra hepatik dirençteki artış gibi diğer faktörlerin de portal basınçtaki artıştan sorumlu olabileceklerini düşündürmektedir.

Etanol ve metabolitlerinin hepatik oksijen tüketimini arttırdığı ve böylece karaciğer kan akımında artmaya neden olduğu ileri sürülmektedir. Benzer şekilde kronik alkol tüketimi de karaciğer hastalığı olmayan kronik alkolik hastalarda ki hepatik arter vazodilatasyonundan sorumlu olabilir.

Ancak Doppler ultrasonografi gibi non-invaziv ve güvenilir bir metod ile siroz, portal hipertansiyon ya da alkolik hepatit gibi alkol bağımlılığı olan hastalarda gelişmesi beklenen patolojiler gelişmeden önce, belirgin karaciğer hasarı bulguları da olmaksızın portal Dopplerin non-spesifik ancak hekimi uyarıcı öncü bulgular elde edilmesini sağladığı gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Alkol bağımlılığı, portal Doppler ultrasonografi, hemodinamik değişiklikler.

ABSTRACT

Alcoholism or 'Alcohol Dependency' as the name proposed by World Health Organisation (WHO) and American Psychiatric Association (APA) is the most common type of disorder related to substance abuse. Liver blood flow studies in alcoholic patients revealed varied data. Some authors defined increase in blood flow following ethanol intake while some others disagree. The etiopathogenesis of portal hypertension and hemodynamic effects of alcohol intoxication in alcoholic patients have not yet been clearly understood.

The overall hemodynamic effect of the ethanol intake on splanchnic hemodynamics is an increase in portal and hepatic blood flow. However, a correlation between increased portal and hepatic blood flow, and portal hypertension could not be detected. This absence of correlation may suggests that besides increase in portal and hepatic blood flow, other mechanisms such as hepatic resistance are implicated in increased portal pressure.

It is suggested that ethanol and its metabolites increase hepatic oxygen consumption, causing an increase in liver blood flow. Similarly, chronic alcohol consumption may be responsible from vasodilatation of hepatic artery in chronic alcohol dependent patients with no liver disease.

In alcohol dependent patients possible pathologies expected to develop like cirrhosis, portal hypertension, or alcoholic hepatitis can be evaluated by ultrasound examination. However it is believed that some preliminary hemodynamic changes occur in alcohol dependent patients before these pathologies develop. Doppler Sonography is a non-invasive and reliable diagnostic tool in detecting hemodynamic changes.

Key words: Alcohol dependency, portal Doppler ultrasonography, hemodynamic changes.

¹ Uzm. Dr. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

² Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

GİRİŞ

Alkol bağımlılığı, madde kullanımı ile ilgili bozukluklardan en sık görülenidir. Alkolizm yada Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin önerdiği adı ile "Alkol Bağımlılığı" "içenin beden ve ruh sağlığını, aile, sosyal ve iş uyumunu bozacak derecede fazla ve tekrarlayıcı biçimde alkollü içki içme, alkol alma isteğini ve olayını kontrol edememe ve durduramama ile belirli bir bozukluk" olarak tanımlamaktadır (1).

Alkol bağımlılığı, madde kullanım bozukluklarının en sık görülenidir. Hem sosyal hem medikal komplikasyonlar nedeniyle birçok araştırmaya konu olan bir hastalıktır. Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalara rağmen etiyo-lojisi, patogenezi, tedavi ve komplikasyonları henüz belirsizliğini korumaktadır (1,2).

Kronik alkol kullanımının karaciğer hasarına neden olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Alkolün yol açtığı karaciğer hasarı üç ana grupta toplanabilir: karaciğer yağlanması, alkolik hepatit ve siroz. Bu bozukluklar alkolün yol açtığı karaciğer hastalığının değişmez ilerleyici evreleri olarak düşünülürken, bugünkü çalışmalardan çıkan sonuçlara göre hiçbir öncül hepatit belirtisi olmadan da siroz gelişebilmektedir. Karaciğer yağlanması ve 'alkolik hepatit' alkol kesilmesi ile geri dönüşümlü olup, prognozları iyi olduğu halde aynı durum siroz için geçerli değildir. 'Alkolik siroz', 'alkolik karaciğer hastalığının' son ve geri dönüşsüz şekli olup, yavaş ve çoğunlukla da sinsi şekilde gelişir (1-3).

Klinik ve epidemiyolojik olarak alkol alımının düzey ve süresiyle karaciğerde siroz gelişimi arasında kesin bir ilişki vardır. Alkole bağlı karaciğer hastalığına yakalanma kişiden kişiye değişmektedir. Yoğun içicilerin %90 kadarında 'karaciğer yağlanması' belirtileri izlenirken, %10-35 civarında 'alkolik hepatit' ve %6 - 10 kadarında da 'siroz' gelişir (2, 3).

I. Alkol Bağımlılığında Laboratuvar Testleri :

Alkol bağımlılığında karaciğer hasarının saptanmasında, biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar testlerinin yararlılığına bakılacak olursa; ağır içiciliğin tek duyarlı laboratuvar bulgusu, gama - glutamil transpeptidaz (GGT)

düzeyinin (> 30 ünite) yükselmesidir. GGT düzeyi yüksek olan bireylerin en azından %70'i sürekli alkol kullanan ağır içicilerdir (1).

Ağır alkol kullanımı sonucu gelişen bazı B (6, 12) vitamini eksiklikleri, karaciğer hastalığı, alkolün eritroblast gelişimi üzerindeki doğrudan toksik etkileri ve barsaktan folat emiliminin bozulmasına bağlı olarak eritrositlerin ortalama korpusküler volümü (mean corpuscular volume) normalin üst sınırlarını aşabilir (makrositoz). Ortalama korpusküler volüm (MCV) ağır alkol kullanımını ayırt etmekte kullanılabilirle birlikte eritrositlerin yarı ömrü uzun olduğu için yoksunluğu izlemede iyi bir yöntem değildir (4).

Uzun süre yoğun miktarda alkol kullanımı sonucu karaciğer hasarı gelişmiş ise karaciğer fonksiyon testleri bu durumu ortaya koyabilir. Serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT), alkalin fosfataz, gama - glutamil transpeptidaz (GGT) ve bilirubin düzeyleri belirlenmelidir. Aşırı içicilik nedeniyle glukoneogenezis oranındaki azalma sonucu kan lipidlerinin (örn; trigliseritler ve lipoprotein kolesterol) düzeyleri yükselir. Kan lipidlerinin yüksek oluşu ise yağlı karaciğer tablosunun gelişimine katkıda bulunur. Serum kreatinin düzeylerinin ölçümü, alkolün böbrekler üzerindeki hasarını belirlemek için oldukça yararlıdır. B ve C tipi hepatit için serolojik testler yapılmalıdır. Bu incelemeler alkol bağımlılarında çoğu kez görülen madde kullanımı sonucu gelişen hepatit tanısının gözden kaçırılmasını önler (4).

Trombositlerde maturasyon duraklaması trombosit ömründe azalma ve trombositopeniye yol açar. Trombosit sayısı 30,000 - 50,000 civarlarında olup, hem megakaryositlere alkolün direkt toksik etkisi hem de trombositlerin dalakta yakalanmalarının artması neden olarak görünmektedir. Alkol bağımlısı hastalarda ayıklık süresinde birkaç gün içinde düzelen trombositopeni görülür (1).

II. Alkol Bağımlılığında Gri-skala Ultrasonografi:

Erkeklerde günde 80 gram, kadınlarda 20 gr'dan fazla sürekli etanol tüketimi karaciğer yağlanması riskini arttırmaktadır. 180 gr'dan fazlası 10-20 yıl süresince kullanıldığında ka-

raciğer hasarı çok daha şiddetlenmektedir. 20 yıldan fazla günde 210 gram etanol tüketiminde siroz gelişme ihtimali %50, 30 yıl sonrasında ise %80 olmaktadır (2).

Yüksek miktarlarda alkol alımının en bariz fiziksel etkisi karaciğerin yağlı infiltrasyonudur. Karaciğer yağlanması edinsel, geri dönüşümlü, hepatositlerin içerisinde trigliserit birikimi sonucu meydana gelen bir metabolizma bozukluğudur. Bu durum artmış hepatik lipogenezden kaynaklanır. Karaciğer yağlanması klinikte, hepatomegaliyi izleyen minimal karaciğer işlev bozukluğu ve nadiren hafif oranda sarılık olarak kendini gösterir. Başlangıçta fibröz dokuda artış az ya da hiç yok iken, yavaş yavaş hafif sklerotik değişiklikler başlar. Bu fibröz reaksiyonlar başlayana kadar yağlanma, eğer daha fazla alkol alınımından kaçınılırsa geriye dönebilir (1).

Yağlı karaciğerde tek klinik bulgu gama-glutamyl transpeptidaz (GGT) düzeylerinde artma olabilir. GGT nadiren normalin üç mislinden daha yüksektir. Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan hastalar alkol tüketimini kesmelidirler. Yoksunluk dönemini takiben GGT, üç ay içinde normal düzeylere geri döner. Kalıcı yükseklik pek sık görülmediğinden, 6 aydan daha uzun süren durumlarda viral hepatit, ilaç reaksiyonları, Wilson hastalığı, hemokromatozis, karaciğer tümörü ve ya absesi gibi diğer etiyolojik faktörler aranmalıdır (5, 6).

Normal karaciğer ultrasonografide homojen ekojenitede olup, ince ekojenik çizgiler içerir. Normal renal korteksle karşılaştırıldığında minimal hiperekojen ya da izoekoik olarak izlenir. Dalakla karşılaştırıldığında ise daha hipoekoiktir (5, 7). Sonografik olarak yağlı infiltrasyon karaciğerde kendini ekojenite artışı olarak gösterir. Karaciğerde steatozun şiddetini değerlendirmek için gradeleme sistemi geliştirilmiştir (3).

Grade I (hafif): Hepatik ekojenitede diffüz minimal artış, diyafram ve intrahepatik vasküler yapı konturlarının normal görüntülenmesi.

Grade II (orta): Orta derecede diffüz ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik vasküler yapı konturlarının hafif silikleşmesi.

Grade III (şiddetli): Ekojenitede belirgin artış, hepatik vasküler yapıların diyaframın konturlarının ve hatta karaciğerin sağ lobunun iyi görüntülenememesi

Hepatomegali, karaciğer hastalığı olan alkol bağımlılarının % 80 'inde mevcut olan sık bir bulgudur. Bu değişiklik histolojik olarak karaciğer hasarının izlenmediği kronik alkol uygulanan hayvanlarda da saptanmıştır. Morfometrik ve histolojik çalışmalar, karaciğer büyümesinin hepatosit sayısındaki artıştan değil de, boyut artışından kaynaklandığını göstermiştir (5, 6). Bir çalışmada ise alkolle beslenmiş ratlarda karaciğer ağırlığındaki artışın total su volümündeki artışa bağlı olduğu gösterilmiştir. Kronik alkol alınımına bağlı hepatosit genişlemesinin sinüzoidal ve interstisyel ekstrasellüler aralıkta kompresyona neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bu da intrahepatik basınçta artış ile birlikte alkol bağımlılarında portal hipertansiyonun sebebi olabilir (7-9). Diğer yandan kronik alkol alınımının sinüzoidal endotelial hücrelerde fenestra boyutlarını dilate ederek değişikliğe sebep olduğunu göstermektedir. Bu fenomen yağlı karaciğer oluşumunda da önemli rol oynamaktadır (10).

Akut 'alkolik hepatit' klinik öykü ve kan testi parametreleriyle kolaylıkla tanı konabilen bir hastalıktır. Bununla birlikte atipik klinik tablosu olan ya da daha hafif 'alkolik hepatit' olan hastalarda tanı koymak problem olabilir. Bu hastalarda koagülasyon bozukluğundan dolayı çok azında karaciğer biyopsisi yapmak mümkün olmaktadır. Dolayısıyla non-invazif bir yöntem olarak US bu durumun tanısında potansiyel klinik değere sahiptir. Ancak yine de 'alkolik hepatit' tanısında spesifik sonografik kriterler henüz tanımlanabilmiş değildir (11).

III. Alkol Bağımlılığında Hemodinamik Değişiklikler ve Doppler Ultrasonografi:

'Alkolik siroz' klinikte kendini portal hipertansiyon bulgularıyla gösterir. Portal hipertansiyonun görüntülenmesi endoskopik yolla özefageal varislerin saptanmasına bağ-

lıdır. Ancak bu yöntem portal sirkülasyonun değerlendirilmesine imkan tanımamaktadır. Bununla birlikte portal basınç, rutin kullanıma izin veremeyecek kadar invazif ve zor olan hepatik ven kateterizasyonu ile ölçülebilmektedir (12).

İnsana ait biyolojik parametrelerin ölçümünde ideal yöntem; güvenli, ağrısız ve hasta tarafından kolay kabullenilebilir olmalıdır. Hepatik hemodinamisinin değerlendirilmesinde kullanılan çoğu teknik sık kullanıma izin veremeyecek kadar invaziftir. Dupleks Doppler ultrasonografi portal akımı değerlendirmek için non-invazif bir metod olarak önerilmiştir (12).

Doppler US ile elde edilen hemodinamik parametreler kalitatif, kısmi kantitatif ve kantitatif olarak sınıflandırılabilir. Kalitatif veri; kan akımının varlığını, yönünü ve özelliklerinin değerlendirilmesini içerir. Kısmi kantitatif ölçümlerde pulsatilite ve rezistansa bağlı olarak ölçülen vasküler impedans ile akım bozuklarının tespiti incelenir. Kantitatif veri; maksimum ve ortalama akım hızlarının hesaplanmasını ve daha geniş çaplı vasküler yapılarda akım volümünün hesaplanmasını içerir. Doppler ultrasonografi yardımıyla kan akımı hakkında elde edilen kalitatif bilginin doğruluğu ve güvenilirliği yadsınamaz. Akımın kantitatif değerlendirmesi olan hız ve oran, her ne kadar geçmişte bu ölçümlerin doğruluğu konusunda tartışmalar olduysa da, günümüzde portal ven düzeyinde rutine taşınmış durumdadır (13).

Karaciğer hem portal venden hem de hepatik arterden gelen kan akımıyla beslenir. Her ne kadar portal ven intestinal sistemden ve dalaktan gelen tam oksijenize olmamış (%80) venöz kanı taşısa da, akım fazlalığından dolayı hepatositlerin ihtiyacı olan oksijenin %50'sini karşılamaktadır (14).

Sirotik olan veya olmayan alkol bağımlılarında alkol entoksikasyonunun ya da yokluğunun hemodinamik etkileri henüz net olarak anlaşılabilmiş değildir. Etanolün hemodinamik etkilerinde portal ve hepatik kan akımındaki artışla portal basınç artışı arasında korelasyon saptanamamıştır. Bu korelasyon yokluğu portal basınç artımında kan akımı

artışının önemli bir rol oynamadığı anlamına gelmemelidir. Çünkü hepatik dirençteki değişiklikler gibi diğer mekanizmalar da olayda söz konusudur (15).

Hastaların portal sirkülasyonunun değerlendirilmesinden portal ven kan akımı, mezenterik ve hepatik arteriyel direncin etkilendiği karaciğer hastalığına bağlı olarak değişiklik gösteren hepatik ve süperior mezenterik arterlerin incelenmesi kastedilmektedir (16-18).

Karaciğer hastalığı olanlarda ve normal popülasyonda portal, hepatik ve splanknik arteriyel Doppler parametreleri belirgin farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte, bu parametreler arasındaki ilişkiyi açıklayacak ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlayacak veriler çok azdır (19-21).

Portal sirkülasyonun kalitatif değerlendirilmesinde kan akımının varlığı, yönü ve özellikleri yer almaktadır. Portal ven içerisinde kan akımı varlığının tespitinde Doppler US'nin sensitivitesi bilgisayarlı tomografi ile eşittir. Portal venöz sistemde akım yönü tespiti hepatik hemodinamik değerlendirme için temel bir öneme sahiptir (22, 23).

Hepatik arter sirkülasyonu kontrolü diğer arteriyel yatlardan farklılık göstermektedir. Çoğu deneysel çalışma portal kan akımı arttığında hepatik arter kan akımının düştüğünü ve bunun tersinin de doğru olduğunu göstermektedir. Bu fenomen hepatik arteriyel tampon cevap olarak tanımlanmıştır (14, 23-25).

Yemek yenilmesini takiben portal kan akımındaki artışa hepatik arter direncindeki artış eşlik etmektedir ve sirotik hastalarda hepatik arter direnç artışında postprandial bir duyarısızlık mevcuttur. Bu bulgular hepatik arter tampon cevabı teorisinin insanlarda da geçerli olduğunu ve sirotik hastalarda bu fenomenin bozuk olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde, portal kan akımındaki düşüşe cevap olarak hepatik arter vasküler rezistansı da düşecek ve sirotik hastalarda yine hepatik arter vasküler cevapsızlığı görülecektir (26, 27).

Kalitatif bulgulardan biri, sirotik hastalarda hepatofugal akım varlığıdır. Portal akımda ters dönüş genellikle portal ven çapında belirgin düşüş ile birliktelik gösterir. Hepatofugal

akım gösteren sirotik hastalarda kanama insidansında belirgin azalma tespit edilmiştir. Ayrıca hepatofugal akım varlığı portokaval veya mezokaval cerrahi şant gereksinimini dolayısıyla cerrahi tedavinin planlanmasını gösteren önemli bir bulgudur (28). Portal akımdaki ters dönüşü kompanse etmek amacıyla arteriyel dallardaki artmış kan ters dönmüş akım olarak görülebilir. İntrahepatik akımın ters dönmesi sonucu oluşan arteriyoportal şantlar sinyalin türbülant ve hızlı hale gelmesiyle tanınabilir. Bu bulgu sirotik hastalarda olabileceği gibi asıl karaciğer kanseri için tipiktir. Bu hemodinamik değişikliklerin varlığında bir tümöral oluşumu atlamamak amacıyla parankimin çok dikkatli incelenmesi gerekir (29).

Portal hipertansiyon tanısında kollateral yatakların saptanması bir diğer kalitatif bulgudur. Bunlardan sadece bir kısmı konvansiyonel US ve / veya Doppler ile saptanabilir (paraumbilikal venler ve splenorenal kollateraller). Paraumbilikal ven dışında diğer kollateral yataklarda akım hızı ölçmek mümkün değildir çünkü paraumbilikal venler belirgin olarak geniştir ve cilde yakın seyrederek umbilikal bölgeye doğru düz bir hat halinde uzanırlar. Paraumbilikal vasküler yatak hepatik parankimi geçen tek ya da daha fazla irregüler damarlar şeklinde görülür. Yüksek hızlı venöz akım varlığı, venöz akımın çok daha yavaş olduğu periferik portal dallardan bu yatakların ayrılmasını mümkün kılar. Renkli Doppler bu yatakların tanınmasını kolaylaştırır (30).

Alt splenik kutup seviyesinde, splenorenal kollateraller, yüksek hızlı ve türbülant Doppler sinyalinin izlendiği tortiyöze vasküler yapılar olarak tanınırlar. Bunların varlığı sıklıkla splenik vende akımın ters dönüşüyle birliktelik gösterir. Diğer kollateral damarlar gastrik fundus seviyesinde, pankreatik bölgede, perikolesistik alanda tespit edilebilir. Her ne kadar bu vasküler yapılar direkt olarak görüntülenemese de portal sirkülasyondaki hemodinamik değişiklikleri gösterdiği için Doppler US yararlı bilgiler elde edilmesini sağlar. Örneğin; portal akımda belirgin bir düşüş ve splenik vende akımın ters dönüşü splenorenal kollateraller açısından şüphe çekici olmalıdır. Bunun yanında superior mezenterik vende akımın ters

dönmesi mezenterik ven ve sistemik sirkülasyon arasında bir anastomoz varlığı açısından şüphe çekici olmalıdır (31).

Akım değişikliklerinin değerlendirilmesinde; hız profilinin analizi, maksimum, minimum ve ortalama frekans spektrumları arasındaki ilişkinin hesaplanması gibi bir takım semikantitatif ölçümlere başvurulur. Arteriyel akım özelliklerini tanımlamada bir çok indeks düşünülmüştür. Bunların içerisinde en sık kullanılanlar pulsatilite indeksi (PI) ve rezistivite indeksi (RI) dir (Rezistivite indeksi (RI): pik sistolik hız – end-diastolik hız/ pik sistolik hız; pulsatilite indeksi (PI): pik sistolik hız – end-diastolik hız /ortalama hız) (3).

Sirotik hastaları normal popülasyondan ayırt etmek için kantitatif ölçümlerin önemini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Normal popülasyona oranla sirotik hastalarda portal ven hızında ve akımında belirgin düşüşle birlikte hepatik arter RI'nde belirgin artış bildirilmiştir (18, 32, 33).

Hepatik arter RI, sirotik hastalarda birbirine ters iki mekanizmadan etkilenmektedir. Bir yandan siroza bağlı hepatik lobüllerin distorsiyonu ve vasküler alanların daralması hepatik arter RI'ni artırırken, diğer yandan azalmış portal karaciğer perfüzyonuna cevap olarak total kan akımını sağlamak amacıyla tampon bir mekanizmayla hepatik arter direncinde azalma meydana gelir. Bu da alkolik sirozlu hastalarda portal hipertansiyon şiddetini göstermede hepatik arter RI'nin neden tanısız değerinin olmadığını açıklamaktadır. Aynı şekilde tampon arteriyel cevap mekanizmasına rağmen hepatofugal akım gösteren hastalarda hepatik arter akımında belirgin düşüş izlenmez çünkü bu hastalarda izlenen daha şiddetli portal hipertansiyon hepatik arteriyel dirençte artışa neden olmaktadır (21, 34).

Sirozun ileri evrelerinde artmış portal venöz akıma bağlı mezenterik arteriyel akımda da artış tanımlanmıştır. Dolayısıyla bu dönemde süperior mezenterik arter (SMA) RI'nde düşüş beklenmektedir. Bununla birlikte çoğu çalışmada SMA RI'i ile portal hipertansiyon şiddeti arasında korelasyon izlenmemiştir. Aynı şekilde sirotik hastalarda da splenik kan

akımındaki artışa rağmen splenik arter RI'nde de düşüş izlenmemektedir (35)

Sonuç olarak 'alkolik sirozlu' hastalarda karaciğer yetmezliği ve şiddeti ile sadece portal ven kan akımı ve hızı arasında belirgin korelasyon izlenmekle birlikte hepatik arter ya da superior mezenterik arter RI'leri arasında korelasyon tesbit edilememektedir. Dolayısıyla portal hipertansiyon tanısında klinik kullanımda bu parametreler yaygın olarak kullanılmamaktadır. Portal hipertansiyonun şiddetini tanımlamada kantitatif ölçümlerin değeri üzerine çok az sayıda çalışma yapılmıştır (21).

Alkol bağımlılarında karaciğer kan akımı çalışmaları sonucunda farklı veriler elde edilmiştir. Etanol uygulamasını takiben karaciğer kan akımında artış tariflenirken (15), bazı çalışmalarda bunun tam tersi de iddia edilmiştir (36).

Etanolün hemodinamik etkileri karmaşıktır. Alkol bağımlılarında erken yoksunluk döneminde portal ve hepatik kan akımında artış saptanmıştır. Bu artıştan adenozinin yapımı ve salınımı sorumlu tutulabilir (6). Bunun yanında hepatik kan akımındaki artış etanole bağlı sistemik hipotansiyonun otoregülasyonu sonucu da meydana geliyor olabilir (24). Ayrıca etanol ve metabolitlerinin hepatik oksijen tüketimini arttırmak yoluyla karaciğere gelen kan akımını da arttırması söz konusudur (37, 38). Aynı şekilde karaciğer hastalığı olmayan kronik alkol bağımlılarında hepatik arter vazodilatasyonu bulgusundan da kronik etanol kullanımı sorumlu tutulabilir (39).

Portal ve arteriyel kan akımlarını ayrı ayrı tanımlayabilen radyoaktif mikrosferlerin kullanıldığı çalışmalar, alkol kullanımına bağlı karaciğer kan akımında oluşan artışın portal vene ve esas olarak da ince ve kalın barsaklardaki mezenterik akımın artışına bağlı olduğunu göstermektedir (40).

Etanolün splanknik kan akımını arttırmada muhtemel hormonal mekanizmaların da sorumlu olduğu düşünülmüştür. Etanolün sirkülatuar glukagon seviyelerini artırdığı daha önceden bilinmektedir. Aynı şekilde glukagonun splanknik kan akımını da arttırdığı daha önceden tanımlanmıştır. Ek olarak karaciğerde etanole bağlı oksijen tüketiminin

artmasını açıklayacak şekilde glukagon kalorienik bir hormondur (41). Aynı şekilde etanol varlığında glukoz infüzyonu sirkülatuar glukagon seviyelerini düşürürken, etanolün portal kan akımı üzerindeki etkilerini değiştirmedeği izlenmiştir. Bununla birlikte pankreastan glukagon salınımını azaltacak düzeyde somatostatin uygulamasının etanolün portal kan akımı üzerindeki etkisini değiştirmedeği bildirilmektedir. Sonuç olarak karaciğer kan akımına etanol etkisinin glukagonla korele olduğu düşünülmektedir (40, 41).

Adenozinin güçlü bir vazodilatör madde olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Etanol metabolitlerinden asetatın vazodilatör etkisi adenozin üzerinden olmaktadır. Asetat, ATP'den adenozin monofosfat (5' - AMP) oluşumu ile asetil CoA'ya metabolize olur. Hayvan deneylerinde etanol uygulamasını takiben hepatik AMP düzeylerinde belirgin artış tanımlanmıştır (42). Adenozinin diğer periferik dokulara oranla splanknik vasküler sistemde daha fazla olmasının nedeni asetat metabolizmasıdır. Bu durum splanknik bölgede belirgin artmış kan akımı bulgusunu açıklamaktadır (41).

Adenozinle ilgili bir diğer mekanizma da karaciğerin periasiner bölgesinde alkolün rölatif hipoksi oluşturmaya cevap olarak adenozin yapımının artmasıdır (43).

Etanolün adenozin üzerinden portal kan akımını artırmasının daha spesifik kanıtı 8-fenilteofilin kullanımıyla ortaya çıkmaktadır. Adenozin reseptörlerinin spesifik inhibitörü olan 8-fenilteofilin infüzyonunu takiben portal kan akımında bazal kan akımı değerleri etkilenmeden, etanole bağlı etkilerin bloke olduğu gözlenmiştir (44).

Normal sağlıklı popülasyonla, kronik alkol bağımlılarının alkol kesilmesini takiben karşılaştırıldığı bir çalışmada; hepatik arterin ve superior mezenterik arterin RI ve PI ölçümleri açısından alkol bağımlıları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak portal ven çapı ve alanı alkol bağımlılarında daha büyük bulunmuştur. Ayrıca portal ven hızı, hepatik arter ve superior mezenterik arter pik-sistolik ve end-diastolik hızları, alkol bağımlılarında kontrol

grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Yani karaciğer kan akımı artmıştır. Bu bulgular daha önceki çalışmalarla uyumludur (45, 46).

SONUÇ

Alkol bağımlılığının değişik derecelerde karaciğer hasarına neden olduğu bilinmektedir. Bu hasarın saptanmasında biyokimyasal, hematolojik ve radyolojik olarak bazı parametrelerden rutin kullanımda yararlanılmaktadır. Hemodinamik değişikliklerin saptanması ise ancak invazif yöntemlerle mümkün olabilmektedir. Portal Doppler ultrasonografi, karaciğer hasarının ve hemodinamik değişikliklerin saptanmasında non-invaziv, güvenilir ve hasta tarafından kolay tolere edilebilir bir yöntem olarak kullanılabilir. Hatta 'alkolik siroz', 'portal hipertansiyon' ya da 'alkolik hepatit' gibi alkol bağımlılığı olan hastalarda gelişmesi muhtemel patolojiler gelişmeden önce de, fizik muayene ya da laboratuvar testleri ile saptanabilen belirgin karaciğer hasarı bulguları da olmaksızın, portal Doppler non-spesifik, ancak hekimi uyarıcı öncü bulgular elde edilmesini sağlayabilmektedir. Ancak tanısallık doğruluğunun saptanması açısından ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Gökden O, Saygılı R. Alkol kullanım bozukluklarında tıbbi komplikasyonlar. Alkol Kullanım Bozuklukları ve Tedavisi. Çelikkol A (ed). İzmir, Ege Sürekli Yayınları, Yaz 1996.
- 2- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service: Medical consequences. Seventh Special Report to the US Congress on Alcohol and Health. 107 – 161, 1990.
- 3- Zakim D, Boyer TD, Montgomery C. Alcoholic liver disease. Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 2. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Co. 821 869, 1990.
- 4- Schuckit MA. Drug and Alcohol Abuse. A clinical Guide to Diagnosis and Treatment. 4th edition. Plenum Publishing Co, New York, 1993.
- 5- Israel Y, Khanna JM, Orrego H ve ark. Studies on metabolic tolerance to alcohol, hepatomegaly and alcoholic liver disease. Drug Alcohol Depend 1979; 4:109 – 113.
- 6- Viddins EI, Britton RS, Medline A ve ark. Sinusoidal caliber in alcoholic and non alcoholic liver disease. Diagnostic and pathogenic implications. Hepatology 1985; 5:408 412.
- 7- Orrego H, Blendis LM, Crossley IR ve ark. Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat. Gastroenterology 1981; 80:546 - 549.
- 8- Mastai R, Huet PM, Brault A ve ark. The rat liver microcirculation in alcohol – induced hepatomegaly. Hepatology 1989; 10: 941-943.
- 9- Israel Y, Orrego H, Colman J ve ark. Alcohol – induced hepatomegaly: pathogenesis and role in the production of portal hypertension. Fat Proc 1982; 41:2472 - 2477.
- 10- Fraser R, Bowler LM, Day WA . Damage of rat liver sinusoidal endothelium by ethanol. Pathology 1980; 12: 37 – 41.
- 11- Sumino Y, Kravetz D, Janel GC ve ark. Ultrasonographic diagnosis of acute alcoholic hepatitis "psudoparallel channel sign" of intrahepatic artery dilatation. Gastroenterology 1993; 105:1477 – 1482.
- 12- Iwao T, Toyonaga A, Oho K ve ark. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. The American college of Gastroenterology 1997;92: 1012-1017.
- 13- S Barbara L J. The value of Doppler US in the study of hepatic hemodynamics. J Hepatol 1990; 10:353 - 358.

- 14- Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow.: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249:G549 – G552.
- 15- Silva G, Fluxa F, Breski G ve ark. Splanchnic and systemic hemodynamics in early abstinence and after ethanol administration in non-cirrhotic alcoholic patients. *J Hepatol* 1994; 20:494 - 498.
- 16- Lomas DJ, Britton PD, Summerton CB ve ark. Duplex Doppler measurements of the portal vein in portal hypertension. *Clin Radiol* 1993; 48:311 - 316.
- 17- Sabba C, Ferraioli G, Genecin P ve ark. Evaluation of postprandial hiperemia in superior mesenteric artery and portal vein in healthy and cirrhotic humans: an operator – blind echo Doppler study. *Hepatology* 1991; 13:714 - 717.
- 18- Sacerdoti D, Merkel C, Bolognisi M ve ark. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology* 1995; 108:1152 – 1156.
- 19- Merkel C, Bolognisi M, Bellon S ve ark. Prognostic usefulness of hepatic vein cateterisation in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992; 102:973 – 977.
- 20- Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E ve ark. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a ten year prospective study. *Gastroenterology* 1996; 111:701 - 704.
- 21- Taourel P, Blanc P, Dauzat M ve ark. Doppler study of mesenteric, hepatic and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology* 1998; 28: 932 – 936.
- 22- Bolondi L, Gaiani S, Barbara L. Liver and portal Hypertension. *Clinical Applications of Doppler Ultrasound*. Kenneth JW Taylor, Peter N Burns, Peter N T Wells (Eds), Second Edition. Lippincot – Raven, Philadelphia, New York, Chapter 7, 133 – 154, 1995.
- 23- Miller VE, Berland LL. Pulsed Doppler duplex sonography and CT of portal vein thrombosis. *AJR* 1985; 145:73 – 76.
- 24- Lautt WW, Greeway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987; 7:952 – 955.
- 25- Kawasaki T, Carmichael FJ, Saldivia V ve ark. Relationship between portal venous and hepatic arterial blood flows: spectrum of response. *Am J Physiol* 1990; 259:1010 – 1013.
- 26- Lafortune M, Dauzat M, Pomier – Layrargues G ve ark. Hepatic artery: effect of a meal in healthy persons and transplant recipients. *Radiology* 1993; 187:391 - 395.
- 27- Iwao T, Toyonaga A, Shigemori H ve ark. Hepatic arterial hemodynamic responsiveness to altered portal blood flow in healthy and cirrhotic livers. *Radiology* 1996; 200:793 - 797.
- 28- Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S ve ark. Prevalence of spontaneous hepatofugal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology* 1991; 100:160 – 165.
- 29- Nakayama T, Hiyama Y, Omishi K ve ark. Arteriportal shunts on dynamic computed tomography. *AJR* 1983; 140:953 - 955.
- 30- Mostbeck GH, Wittich GR, Herold C ve ark. Hemodynamic significance of the paraumbilical vein in portal hypertension: assessment with duplex US. *Radiology* 1989; 170:339 – 341.
- 31- Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S ve ark. Prevalence of spontaneous hepatofugal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology* 1991; 100:160 – 164.
- 32- Joynt LK, Platt JF, Rubin JM ve ark. Hepatic artery resistance before and after standart meal in subjects with diseased and healthy livers. *Radiology* 1995; 196:489 – 493.
- 33- Zironi G, Gaiani S, Fenyves D ve ark. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol* 1992; 16:298 – 301.

- 34- Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Hepatic artery changes in portal vein thrombosis. *Radiology* 1995; 196:95 - 100.
- 35- Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C ve ark. Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology* 1996; 23:1035 - 1039.
- 36- Itturriaga H, Ugarte G, Israel Y. Hepatic vein oxygenation, liver blood flow and the rate of ethanol metabolism in recently abstinent alcoholic patients. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 211 - 215.
- 37- Luca A, Garcia - Pagan JG, Bosch J ve ark. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1284 - 1288.
- 38- Israel Y, Orrego H,. Hypermetabolic state, hepatocyte expansion and liver blood flow: an interaction trail in alcoholic liver injury. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 492:303 - 307.
- 39- Colli A, Cocciolo M, Mumoli N ve ark. Hepatic artery resistance in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1988; 28:1182 - 1185.
- 40- Bredtfeldt JE, Riley EM, GroszmannRJ. Compensatory mechanisms in response to an elevated hepatic oxygen consumption in chronically ethanol fat rats. *Am J Physiol* 1985; 245:507-511.
- 41- Orrego H. Carmichael FJ, Israel Y. New insights on the mechanism of the alcohol - induced increase in portal blood flow. *Can J Physiol Pharmacol* 1988; 66:1 - 9.
- 42- Lindros KO, Kivikataja RL, Soukas A. Elevation by ethanol and its metabolites of liver adenosine monophosphate. *Alcohol* 1986; 3:63 - 67.
- 43- Arnold ST, Csyk RL. Adenosine export from the liver: oxygen dependency. *Am J Physiol* 1986; 251:34 - 39.
- 44- Lautt WW, Legare DJ. The use of 8 - phenyltheophylline as a competitive antagonist of adenosine and an inhibitor of the intrinsic regulatory mechanism of the hepatic artery. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 717 - 722.
- 45- Coşar S, Oktar SO, Cosar B, et al. Doppler and gray-scale ultrasound evaluation of morphological and hemodynamic changes in liver vasculature in alcoholic patients. *European J Radiol* (in press).
- 46- Coşar S, Cosar B, Özdemir H, Arıkan Z. Alkol bağımlılarında biyokimyasal parametreler ve Doppler ultrasonografi; karaciğer hasarının saptanmasında yeterlilikleri. *Türkiyede Psikiyatri* 2005; 7: 15 - 24.