

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER SİROZUNUN KLİNİK ŞİDDETİ
VE HEPATİK ENSEFALOPATİNİN PATOGENEZİ İLE
SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Yahya ATAYAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Vedat GÖRAL

DİYARBAKIR

2008

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, Rektörümüz Prof. Dr. Fikri CANORUÇ ve İç Hastalıkları A.D başkanımız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU başta olmak üzere, bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyelerinden Prof. Dr. Vedat GÖRAL' a ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji İntaniye, Göğüs Hastalıkları ve Biyokimya A.D başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine ve tezimin yapım aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Merkez laboratuvarlarının değerli çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.D çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme, değerli eşim Ş.Tutku ATAYAN ve oğlum Muhammed Emir ATAYAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve kısaltmalar.....	iii
Şekiller	iv
Tablolar	v
Özet	vi
Summary	vii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 Karaciğer Sirozu (KC-S)	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Sınıflama.....	2
2.1.3 Etyoloji	3
2.1.4 Patogenez.....	3
2.1.5 Klinik Bulgular ve semptomlar.....	4
2.1.6 Tanı.....	5
2.1.7 Prognoz.....	6
2.1.8 Komplikasyonlar.....	7
2.2 Hepatik Ensefalopati (HE)	10
2.2.1 Tanım.....	10
2.2.2 Patogenez.....	11
2.2.3 Presipite Edici Faktörler.....	19
2.2.4 Klinik Bulgular.....	20
2.2.5 Tanı.....	22
2.2.6 Tedavi.....	24
2.3 Sitokinler	29
3. Gereç ve Yöntem.....	34
4. Bulgular.....	35
5. Tartışma ve Sonuç.....	41
6. Sonuçlar ve Öneriler.....	46
7. Kaynaklar.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

KC-S	: Karaciğer sirozu
HE	: Hepatik ensefalopati
SHE	: Sup klinik hepatik ensefalopati
PSE	: Porto sistemik Ensefalopati
PSS	: Porto sistemik şant
CRP	: C-Reaktif protein
ÖVK	: Özefagial varis kanaması
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HRS	: Hepatorenal sendrom
HCC	: Hepato selüler kanser
İL	: İnterlökin
TNF	: Tümör nekroz faktörü
İN	: İnterferon
MHC	: Majör doku uyumluluk kompleksi
PBS	: Primer bilier siroz
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PGE2	: Prostaglandin E2
PHT	: Portal hipertansiyon
LPS	: Lipo polisakarit
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
TGF-β1	: Transforming growth factor beta1
TCA	: Trisiklik asit döngüsü
MAO	: Monoamino oksidaz
HVA	: Homo valinik asit
TİPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant)
VEP	: Visual Evoked Potentials,
RAA	: Renin anjiyotensin aldosteron
NOS	: Nitrik oksit sentetaz

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1 Sitokinlerin gruplar arasındaki farkları	39
Şekil 2 IL-2 düzeyinin gruplar arasındaki farkları	39
Şekil 3 TNF alfanın HE evrelerine göre serum düzeyi.....	39
Şekil 4 Sitokinlerin KC-S'in şiddetiyle ilişkileri.....	40
Şekil 5 İL-2R'nün KC-S'in şiddetiyle ilişkisi	40

TABLolar

	Sayfa
Tablo 1 Modifiye Child-Turcotte-Pugh skoru.....	7
Tablo 2 Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar	7
Tablo 3 HE'de alta yatan patolojiye göre sınıflandırma	10
Tablo 4 Kronik KC hastalığı ile birlikte olan HE kategorileri.....	11
Tablo 5 HE'nin patogeneğinde suçlanan hipotezler ve maddeler.....	13
Tablo 6 Hepatik ensefalopatide presipite edebilen faktörler	19
Tablo 7 Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri	21
Tablo 8 Hepatik ensefalopatide ayırıcı tanı.....	24
Tablo 9 Çalışma gruplarının demografik özellikleri	36
Tablo 10 Grupların serum sitokin değerleri ve karşılaştırmaları.....	37
Tablo 11 Hepatik ensefalopati klinik evrelerine göre sonuçlar.....	37
Tablo 12 Karaciğer hastalığın şiddetine göre sonuçlar.....	38

ÖZET

Giriş ve amaç: Hepatik ensefalopati; kronik karaciğer yetersizliği sonucu gelişen nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize major bir komplikasyondur. Etyopatogenezinde suçlanan teoriler deneysel olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle HE patogenezinde multifaktöriyel patogenez tek bir patogenezden daha geçerlidir. KC sirozunda ve HE'nin patojenezinde, serum TNF- α 'nın ve diğer inflamatuvar sitokinlerin rolü üzerine çeşitli çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda, TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8 ve IL-10'nun, HE'nin patogeneziyle ilişkisi, HE'nin şiddeti ile korelasyonlarını, presipitan faktörlerle ve KC-S'inin şiddeti ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza, KC-S tanısı olan 80 hasta alındı. Bu hastalardan HE klinik bulguları gelişmiş olan 50 hasta (grup 1), HE gelişmemiş olan 30 hasta (grup 2) ve kontrol grubu 30 sağlıklı birey (grup 3) olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların serum TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyleri, chemiluminescent (immulite 1000) yöntemiyle çalışıldı. Değerlendirmelerimizde, hasta grupları serum sitokin değerleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: KC-S'li bütün hastaların serum sitokin düzeylerini sağlıklı bireylerle karşılaştırdığımızda, serum TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8 düzeyleri arasında anlamlı ilişki vardı ve HE'si olan ve olmayan karaciğer sirozlu hastaları birbiriyle karşılaştırdığımızda, HE lehine TNF- α , IL-1B, IL-2R, IL-6 ve IL-8 düzeyinde anlamlı ilişki vardı ($p < 0,05$). Bütün hastalarda sirozunun şiddeti artıkça (Child A, B, C) ile serum TNF- α , IL-2R, IL8 düzeyleri anlamlı olarak yükseliyordu. HE'nin şiddeti artıkça (evre 1-4) serum sitokinlerinden özellikle serum TNF- α düzeyinde anlamlı artış ile korelasyon mevcuttu ($p < 0,0001$). Ayrıca serum sitokinler ile KC-S'in etyolojik faktörleri arasında ve HE'yi presipite eden faktörler ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Sonuç: KC-S'in şiddetinin artması, HE'nin patogenezinde serum inflamatuvar sitokinlerinin (TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8) pozitif korelasyonu tespit edildi. HE'nin şiddetinin artmasında, serum TNF- α 'nın anlamlı yüksekliği tespit edildi. Serum sitokinler ile olan bu anlamlı ilişki alta yatan etyolojik faktörler ve presipitan faktörlerden bağımsız olduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, hepatik ensefalopati, sitokinler, tümör nekroz faktör- α

SUMMARY

Introduction and Aim: Hepatic encephalopathy is a major complication resulting from chronic liver failure and characterized by neuropsychiatric symptoms. The theories suggested for its etiopathogenesis have not been proven experimentally, Therefore, multifactorial pathogenesis is more valid than a single pathogenesis in hepatic encephalopathy in liver cirrhosis and HE pathogenesis, There are many studies carried out on the role of serum TNF- α and other inflammatory cytokines. In our study, we aimed to investigate the association of TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8 and IL-10 on the pathogenesis of HE, their correlations with severity of HE, and their relationships with presipitant factors and severity of liver cirrhosis (LC).

Subjects and Methods: A total of 80 patients diagnosed with LC were included into the study, of these cases, 50 patients who had progressed HE clinical findings were taken as group I, 30 patients who did not have progressed HE as group II, and 30 healthy subjects as controls. Serum TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8 and IL-10 levels of all patients were studied with chemiluminescent (immulite 1000) method. In our evaluations, patients groups were compared with each other in terms of serum cytokin levels.

Results: When serum cytokin levels of patients with LC were compared with those of healthy subjects, we observed a significant relationship among them in terms of serum TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6 and IL-8 levels. Also, there was a significant correlation between liver cirrhotic patients with or without HE in terms of TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6 and IL-8 levels in favour of HE ($p < 0.05$). In all patients (Child A, B, C), serum TNF- α , IL-2R and IL-8 levels were found to be rising significantly as the severity of cirrhosis increased. Furthermore, as the severity of HE increased, a significant increase was observed to exist particularly at serum TNF- α level. However, no significant correlation was determined between seum cytokines and etiological factors of KC-S and these factors precipitating HE.

Conclusion: In the pathogenesis of HE, a positive correlation was determined between serum inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6 and IL-8) and

increase in the severity of LC. Also, a significant increase of serum TNF- α was observed in line with increase in the severity of HE. It is concluded that this significant correlation with serum cytokines is independent of underlying etiologic and precipitant factors. **Key words:** Liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, cytokines, tumour necrosis factor- α

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatik ensefalopati; Akut, subakut ve kronik karaciğer yetersizliği sonucu gelişen ve porto-sistemik kolaterallerin de katkıda bulunduğu nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, reverzibl metabolik bir komplikasyondur. Son birkaç dekatta yapılmış olan çalışmalara rağmen karaciğer yetersizliğinde beyin disfonksiyonuna neden olan kesin mekanizmalar bilinmemektedir. HE patogenezinde öne sürülen başlıca teoriler; Amonyak teorisi, GABA teorisi, BNZ teorisi ve aromatik aminoasit/ fals nörotransmitter teorisi. Fakat bu teoriler deneysel olarak kanıtlanmamıştır. HE patogenezinde multifaktöriyel patogenez tek bir anormallikten daha geçelidir (1).

İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynamaktır. Karaciğer hasarının başlıca temel mediatörü TNF- α dır. IL-1, TNF- α nin letal etkilerini potansiyelize edebilir (2). Akut ve kronik karaciğer hastalığında dolaşımda önemli ölçüde yükselmiş TNF seviyeleri gösterilmiştir. Bu yükselme alta yatan karaciğer hastalığından bağımsızdır. Hem akut hemde kronik karaciğer yetersizliğinde meydana gelen HE'nin patogenezi, TNF- α ile mutlak bir ilişki mevcuttur (1). HE'de direkt olarak TNF- α ürünlerin inhibisyonu veya azaltılması yararlı tedavi modalitelerinin gelişmesine neden olabilir (1).

Bu çalışmamızdaki amacımız: TNF- α , IL-1 β , IL-2 reseptör, IL-6, IL-8 ve IL-10'nun HE'nin patogeneziyle ilişkisini, presipitan faktörlerle ilişkilerini, HE'nin ve KC-S'nun şiddeti ile ilişkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER SİROZU (KC-S)

Karaciğer sirozu, dünyanın pekçok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerikada çoğunlukla alkol tüketiminin fazla olması ensık nedeniyken dünyanın diğer birçok bölgesinde ise viral hepatitlerdir. HBV ve HCV'ye bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığı nedeniyle ülkemizde de karaciğer sirozu önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır.

2.1.1 TANIM

Karaciğer yapısında diffüz olarak Hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozisi ile karakterize, kronik ve çeşitli sosyoekonomik problemler oluşturan ciddi bir hastalıktır (3). Bu hastalık ilk defa, 1826 yılında Laennec tarafından tanımlanmıştır. Siroz kelimesi, Yunanca'da scirrhos (katı bir çeşit ur) kelimesinden gelmektedir.

Epidemiyoloji: Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, karaciğer sirozu hala dünyada ve ülkemizde çok sık görülen komplikasyona neden olan bir hastalıktır. 1965 yılında Hepatit B virusunun (HBV), 1977 yılında Hepatit D virusunun (HDV), 1989 yılında Hepatit C virusunun (HCV), 1991 yılında Hepatit G virusunun saptanması, kronik karaciğer hastalıklarının daha iyi tanınmasına ve takibine neden olmuştur. Dünyada batılı ülkelerde KC-S'nun etyolojisinde alkol ve viruslar (özellikle HCV) rol oynarken (4,5), Türkiye'de viral nedenler (özellikle HBV) hala en sık sebeptir.

2.1.2 SINIFLAMA

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

Morfolojik olarak: Karaciğer sirozu, karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; üç morfolojik tip tanımlanmıştır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir: 1- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere) bu gruba girer.

- 2- Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.
- 3- Mikstnodüler siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

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

2.1.3 ETYOLOJİ

- 1- Kronik viral hepatitler (B, C, D)
- 2- Otoimmün hepatitler
- 3- Alkol
- 4- Biliyer hastalıklar: Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve sekonder biliyer siroz
- 5- Kalıtsal metabolik hastalıklar: Hemokromatozis, wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları, galaktozemi, Herediter tirozinemi, herediter fruktoz intoleransı, herediter hemorajik telenjiyektazi, porfirya, abetalipoproteinemi ve byler's hastalığı
- 6- İlaç ve toksinler: Metotreksat, amiodaron
- 7- Venöz obstrüksiyonu: Budd-chiari sendromu ve venooklüzif hastalık
- 8- Kalp yetmezliği: Kronik sağ kalp yetmezliği, triküspit yetmezliği
- 9- İntestinal by-pass cerrahisi: Jejunoileal by-pass, gastroplastisi
- 10- Diğer sebepler: sifilis, sarkoidoz, viral hepatit G, şistozomiazis, diabetes mellitus, mikotoksinler, malnutrisyon, obezite, indian çocukluk sirozu
- 11- Kriptojenik (İdyopatik): Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur, bu hastaların önemli bir kısmı post hepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (6). Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (7).

2.1.4 PATOGENEZ

Siroz anatomik olarak fibrozis ve nodül formasyonu ile birlikte olan diffüz bir olaydır. Olayı başlatan hepatoselüler nekrozdur. Karaciğerde 3 tip nekroz gelişir.

Spotty nekroz; Akut hepatitlerde olur. Piecemeal (güve yeniği) nekrozu: İmmünolojik tipte bir nekrozdur. Portal mesafenin çevresinde başlayarak lobülün içine doğru ilerler, parankimi tahrib eder. Kronik aktif hepatitte görülür. Bridging (köprüleşme) nekrozu: Vasküler yapılar arasında oluşarak karaciğerin çeşitli yapılarını birleştiren köprüleşme nekrozu, sentro-sentral, sentro-portal, porto-portal olmak üzere üç tipte olabilir. Nekrozu fibrozis ve hepatik çatinın bozulduğu nodül oluşumu izler. Nekroz, tanı anında genellikle gösterilmez. Fakat aylarca veya yıllarca sürekli varlığı siroz oluşumu için şarttır.

Hepatit B virüsü (HBV), Hepatositler için direkt sitopatik etki yapmaz. Burada nekroz vücudun hücrel immün yanıtı sonucu ortaya çıkar. Hepatit C virüsü (HCV) ise direkt sitopatik etkiyle nekroza yol açar (8). Etyoloji ne olursa olsun sonuç hemen hemen her zaman aynıdır. Zon-1'deki interface Hepatit, portal-portal fibröz köprülere neden olurken, zon-3'deki nekroz santral-portal köprüleşmeye ve fibroza yol açar. Hücre ölümü hepatik yapıyı bozan nodüllerin oluşumuyla sürer ve tam siroz gelişir .

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

Karaciğer, dominant olarak da Kupffer hücreleri TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri üretir. Karaciğer, sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvarı geçirgenliği ve kupffer hücre baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF- α , IL-1 ve INF- α yağ asidi üretimini arttırarak yağlı karaciğere neden olur ve IL-6, IL-1 ve TNF- α hepatik akut faz reaktanları (CRP, amiloid A, haptoglobin, kompleman B ve α 1-antitripsin) oluşumunu uyarır (9).

2.1.5 KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR:

Karaciğer sirozu, klinikte karşımıza portal hipertansiyon ve Hepatoselüler yetersizliğe bağlı bulgular şeklinde çıkar. Hastalığın başlangıcında semptom olmayabilir. Karaciğer fonksiyonlarının bozulmasıyla halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, bulantı, bitkinlik ve kilo kaybı gibi semptomlar ortaya çıkmaya başlar.

Zamanla hepatik yetmezlik ve portal hipertansiyon ortaya çıkar. Portal hipertansiyona bağlı olanlar; Asit, ödem, splenomegali, özefagus varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormallikler (siyanoz, dispne) dir. Hepatoselüler yetersizlik bulguları: sarılık, kanama diatezi (burun, dişeti kanaması vs.), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider angioma), protein metabolizma bozuklukları (adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, asit ve ödem), hematolojik (anemi) bozuklulardır. Fötor hepatikus, telenjektazi, tırnaklarda enine çizgilenmeler, beyaz tırnak lunuga kaybı, vucut kıllanmasında azalma, jinekomasti, steatore, safra taşları, çomak parmak, umbilikal herni diğer yandan karaciğer yetersizliğinin komplikasyonları da klinik bulgulara neden olabilir (asit, ensefalopati, sarılık ve varisiyel kanamalar). Bu komplikasyonların hiçbirinin olmadığı durumlarda kompanse siroz bir veya birkaçının varlığında ise dekompanse siroz adı verilir (10).

2.1.6 TANI

KC-S'in tanısı; Klinik, biyokimyasal araştırmalar, görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik yöntemlerle konur.

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

Biyokimyasal araştırmalar: Hastalarda gizli veya aşık kanamalara bağlı olarak anemi görülür. Bunun yanında portal hipertansiyon neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni, trombositopeni oluşabilir. Hepatoselüler yetmezlik nedeni faktörlerin sentezleri protrombin zamanının da (PTZ) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma ile saptanırlar. Bu iki basit test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir. Hastalığın evresine ve etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubin, ALT, AST, ALP ve GGT normal veya yükselmiş olabilir. Hastada gelişen komplikasyonlara bağlı olarak diğer bazı biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler olabilir.

Görüntüleme Yöntemleri: Ultrasonografi: ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Ultrasonografik olarak karaciğer yüzey nodülaritesi ve portal ven ortalama akım hızları siroz tanısında yardımcıdır. Kaudat lob, sağ loba oranla göreceli büyümüş izlenir. USG’de rejenerere nodüller fokal lezyon olarak rapor edilebilirler. Ultrasonda portal ven çapı 13 mm’den fazla olanların üçte ikisinde varis saptanmaktazken, 13 mm’den az olanların ancak %10’unda varis vardır (11,12,13). Splenomegali ve asit görülür. Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT bulguları saptanabilir (11).

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

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

2.1.7 PROGNOZ

Etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanze sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7 ile %10 arasındadır. Kompanze sirozlu hastalarda dekompanzasyon oranı yılda yaklaşık %10 civarındadır. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre, karaciğer yetersizliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B ve C olarak 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerin toplanması sonucu yorumlanır (Tablo 1).

Bunların dışında alkolik siroz, post nekrotik sirozdan daha iyi prognoza, karaciğerin büyük olması iyi pronozu, sık nükseden özefagus varis kanamalarının olması, sistolik kan basıncı 100 mmHg’nin altında seyretmesi, albuminin 2.5in altında olması, protrombin zamanını K vitamin tedavisine rağmen 4 sn den daha

uzun olması ve serum sodyumun 120 mEq/lt altında olması kötü prognoza işaret eder (14).

Tablo 1: Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin(mg/dl)	1-2	2-3	>3
Albumin(gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PTZ (uzamış saniye)	1-4	4-6	>6
Child A=5-6 puan; Child B=7-9 puan; Child C=10-15 puan			

2.1.8 KOMPLİKASYONLAR:

Sirozda komplikasyon geliştiğinde dekompanse safhaya geçtiğine karar veririz. Komplikasyon gözleendiği zaman komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite oluşur. Bunların çoğu portal hipertansiyon bağılı olarak meydana gelir.

Tablo 2: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1- Özefagus varis kanamaları (ÖVK)
2- Asit (A)
3- Spontan asit enfeksiyonları (SAE)
4- Hepatik ensefalopati (HE)
5- Hepatoselüler karsinoma
7- Hepatorenal sendrom
8- Hepatopulmoner sendrom
9- Hiperplenizm ve Hematolojik bozukluklar
10- Enfeksiyonlar
11- Endokrin sistem: Diyabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm
12- Gastrointestinal sistem (peptik ülser, safra taşları)

Özefagus Varis Kanaması (ÖVK): Özefagus varisleri portal hipertansiyon ve sirozlara bağılı ciddi üst gastrointestinal kanamaların en önemli nedenidir. Gastrik

ve nadiren intestinal varisler, portal hipertansif gastropatiler ve anjiodisplazilerde kanama olabilir. Sirozlu olguların en az %50'sinde özefagus varisi mevcut olup, bunların üçte birinde de ciddi kanama görülür. En sık özefagusun distal 5 cm'lik bölümündeki varisler kanarlar. Portal ven ile inferior vena cava arasında basınç farkı: 12 mmHg'nın üzerine çıkarsa varisler kanayabilir. Özefagus varis kanamalarının mortaliteleri çok yüksek olup, ilk 2 haftada %30, 2 yılda %60 dır.

Asit (A): Periton boşluğunda sıvı toplanması olup sirozun en önemli komplikasyonudur. Kompanze sirozluların yaklaşık %50-60'ında 10 yıl içinde asit gelişir ve asit geliştikten sonra 2 yıl içinde olguların takriben %50'si ölür. Asit, sirozlu hastalarda anatomik, fizyopatolojik ve biyokimyasal anomalilerin sonucunda gelişir. Eskiden asidin oluşması için underfill ve overflow teorileri ortaya atılmışlarsa da en son teori olan arteriyel vazodilatasyon hipotezi en geniş kabul gören ve hemodinamik bulgulara en uygun teoridir. Sirozda sıvı retansiyonu dolayısıyla asit teşekkülünde ilk basamak portal hipertansiyon gelişmesidir, portal hiper tansiyonsuz sirozlularda asit ve ödem oluşmaz. Portal basıncın 12mmHg'nın üzerine çıkması ve bunun sinuzoidal basınca ait olması gereklidir. Presinuzoidal portal hipertansiyon diğer predispozan faktörlerin yokluğunda asit oluşturmaz.

Spontan Asit Enfeksiyonları (SAE): Spontan bakteriyel peritonit (SBP), genel anlamda enfeksiyon kaynağının karın içinde bir odaktan olmadığı ve cerrahi tedavi endikasyonu olmayan asit sıvısının enfeksiyonudur. Sirozda bakteriyel enfeksiyonlar oldukça sık gözlenmekte ve ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır, sıklıkta mortalite nedenidir. Sirozda enfeksiyonu presipite eden sebepleri; retiküloendotelyal sistem fonksiyonunun bozulması, hücrel immünitede bozukluk, defektif fibronektin yapımı, kompleman düzeyinde azalma, monosit ve makrofaj disfonksiyonu, nötrofil fonksiyonunda bozukluk, opsonik aktivitede azalma, jejunumdaki aerobik gram (-) bakteri florasında artış, intestinal bariyer fonksiyonunda azalma, bakteriyel translokasyonda artış, kollaterallerle bakterilerin karaciğerin retiküloendotelyal filtresinden geçmeden sistemik sirkülasyona erişmeleri, gastrointestinal kanamalar, fiziksel hareketsizlik, malnütrüsyon, hipovolemi, kaşıntı, tanı ve tedavi nedeniyle kullanılan girişimler olarak özetleyebiliriz. Olguların büyük kısmında enfeksiyon, hastaneye yattıktan sonra alınır (%53).

Hepatoselüler Karsinoma (HCC): Primer hepatosellüler Karsinoma (PHK) batı literatüründe %80 sirozun komplikasyonu olarak gözüktür. Bölgemizde bu oran %94,6'dır (15). Sirozun PHK oluşturma mekanizması; Siroz hepatositlerde yaygın rejenerasyon aktivitesine neden olur (makro rejeneratif nodül), bu aktif proliferasyon mutant hücre kolonlarının oluşmasını artırmaktadır. Karaciğerin mikro sirkülasyonunda yaptığı değişiklikler nedeniyle nitrik oksit (NO) gibi onkojenik materyalin rejeneratif hepatositler gibi seçilmiş hücrelere daha fazla gitmesine neden olmakta ve karaciğerin portal sahada ki olgun hepatositlerin sentrilobüler sahaya normal akımını bloke etmesi ensık suçlanan mekanizmalardır.

Hepatorenal Sendrom (HRS): Siroz nedeniyle hospitalize edilen hastaların %7 ile %15'inde saptanır. Oligüri, azotemi, hiponatremi, düşük idrar sodyumuyla karakterize fonksiyonel bir böbrek hastalığıdır. HRS tanısı ancak diğer böbrek yetmezliği nedenleri ekarte edildikten sonra konulabilir. HRS'nin 2 tipi mevcuttur. Tip-1, hızlı ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile karakterize, diğer tıbbi komplikasyonlar ve tedavisel girişimlerle birlikte bulunan, 2 haftadan kısa bir süre içinde serum kreatinin'in 2,5 mg/dl ve kreatin klerensinin 20 ml/dakikaya düşmesiyle karakterizedir. Tip-2 HRS, karaciğer rezerv ve fonksiyonunun nisbeten iyi muhafaza edildiği glomerular filtrasyon hızının stabil ve orta şiddette azalmasıyla karakterize kronik, yavaş ilerleyici böbrek bozukluğudur ve prognozu daha iyidir. Tanı kriteri olarak 1.5 litre serum fizyolojik infüzyonuyla böbrek fonksiyonunun düzelmemesi, proteinüri varsa desilitrede 500 mg'dan az olması, idrar volümünün günde 500 ml'nin altında ve idrar sodyumunun 10 mEq/ litre'den az olması ayrıca serum sodyum konsantrasyonunun litrede 130 mEq'ın altında bulunması ve idrar ozmolaritesinin plazma ozmolaritesinden büyük olması gereklidir.

Hepatopulmoner Sendrom (HPS): İleri evre kronik karaciğer hastalığı olan bir kimsede hasta oda havasını soluyorken alveol arteriyel oksijen gradientinde artma, intrapulmoner vasküler dilatasyon ve arteriyovenöz şantlar sonucu gelişen, sağdan sola akıma neden olan intrapulmoner şantların oluşmasıyla karakterize bir tablodur. Etyolojide hasta karaciğerin sirkülasyondaki epinefrin, glukagon, endotelin-1, nitrik oksid, somatostatin ve tromboxan A gibi pulmoner vazodilatatörleri temizleyememesi sorumludur.

2.2 HEPATİK ENSEFALOPATİ (HE)

2.2.1 TANIM:

Akut, subakut ve kronik karaciğer yetersizliği sonucu gelişen ayrıca portosistemik kolaterallerin de katkıda bulunduğu nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, reverzibl metabolik bir ensefalopatidir. karaciğer yetersizliğinin major komplikasyonudur. Bu sendromun tüm tiplerini tanımlayacak en pratik yaklaşım; alta yatan mekanizmaya göre 3 grupta sınıflandırmaktır (Tablo 3).

Tablo 3: Alta yatan mekanizmaya göre sınıflandırma

Tip A: Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte olan HE
Tip B: İntrinsik karaciğer hastalığı olmaksızın PSS ile birlikte olan HE
Tip C: Kronik karaciğer hastalığıyla birlikte olan HE

Tip A: Akut karaciğer yetmezliğiyle birlikte olan HE: Son 8 hafta içinde ortaya çıkan karacigerde akut hepatosellüler yetmezlik bulunması durumudur. Hastalar kooperasyon güçlüğü, deliryum, konvülsiyonlar döneminden geçerek genellikle 24 saat içinde komaya girerler, serebral ödem, fulminan hepatik yetmezliğin nörolojik bulguların ana komponentidir (16). Prognoz genellikle kötü olmasına karşın spontan veya tedavi sonucu iyileşme mümkündür.

Tip B: İntrinsik karaciğer hastalığı olmaksızın PSS ile birlikte olan HE: Çok ender görülür. Klinik olarak siroza benzer ancak karaciğer hastalığı yoktur (17). Geniş portosistemik bypass uygulananların (örn. portal ven trombozu nedeniyle) büyük bir kısmında görülmemesine karşın, çok az bir kısmında oluşmasının nedeni açık değildir (18).

Tip C: Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE: En sık rastlanan tiptir. Kronik karaciger hastalığı zemininde veya hepatosellüler yetmezlikle birlikte portal hipertansiyon ve buna bağlı asit, yaygın kollaterallerin varlığı, kronik veya tekrarlayan bir seyir göstermesi, sıklıkla presipitan olayları takip etmesi, beyin ödeminin çok nadir olmasının yanında sağkalım oranının oldukça yüksek olması söz konusudur. Hepatik ensefalopati klinik bulguların süresi, şiddeti ve sıklığı yönünden değerlendirildiğinde 4 kategoride incelenmektedir (Tablo 4).

Tablo 4: Tip C: Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE kategorileri:

1. Akut form (epizodik): a- Spontan b- Presipite
2. Kronik form (persistent): a- Kronik remitant b- Dalgalanma gösteren
3. Subklinik (minimal) HE
4. Hepatoserebral dejenerasyon

1-Akut form: Belirgin ensefalopatisi olmayan bir hastada, zaman zaman ciddi atakların ortaya çıkması halidir. Uygun tedaviyle 4 hafta içinde düzelmesi kronik formdan ayırmak için genellikle kullanılan kriterdir.

2-Kronik form: Akut formun aksine semptomlar uygun tedaviye rağmen 4 haftadan uzun sürer ve tedavi sonunda mental durum normale dönmez. Bazal bir nöropsikolojik bozukluk düzeyi üzerinde gelişen ve sonuçta tedaviyle ancak bazal bozukluk düzeyine geri dönebilen, akut epizodlarla (Kronik remitant) ya da bazal bozukluk düzeyine bile dönmeyen ve dalgalanmalar gösteren (fluctuating) seyir şekilleri mevcuttur.

3-Subklinik (minimal) HE: Belirgin mental değişiklikler olmaksızın sadece hassas psikometrik testlerle saptanabilen formdur. Psikomotor bozukluklar nedeniyle hastalarda mesleki kusurlar görülebilir. Bir çalışmada poliklinige başvuran 71 sirozlu hastanın yalnızca %18’inde psikometrik testler normal bulunmuş, %48’inde minimal, %34’ünde aşikar ensefalopati tespit edilmiştir (19).

4-Hepatoserebral dejenerasyon: Nöropatolojik bir tanımdır. Beyinde gri maddenin geri dönüşsüz kaybı sözkonusudur.

2.2.2 PATOGENEZ

Karaciğer yetersizliğinde beyin disfonksiyonuna neden olan kesin mekanizmalar bilinmemekle beraber, beyinin metabolik, nörofizyolojik bir bozukluğunu yansıttığı düşünülmektedir. Multifaktöriyel patogenez tek bir anormalikten daha geçelidir (1). Karaciğer tarafından metabolize edilmeyen toksik maddelerin toplanmasına sekonder gelişmesinin yanında kan-beyin bariyerinin permabilitesinde değişiklikler, anormal nörotransmitter dengesi, bozulmuş serebral metabolizma, endojen benzodiyazepin artışında rolü olduğu düşünülmektedir. Beyindeki nöropatolojik değişiklikler kronik karaciğer hastalığına bağlı HE, FHY’e

bağlı gelişen HE'den farklıdır. Histopatolojik değişiklik olarak fulminan hepatik yetmezlikte çarpıcı anormallik serebral ödemdir (20).

Kronik hepatik ensefalopatide beynin mikroskopik görünümü birtakım nöronlarda ve glial hücrelerde morfolojik değişiklikler içerir. Protoplazik astrositler şişer ve Alzheimer tip 2-3 hücrelerine benzer. HE'de görülen diğer nörolojik bulgular serebellar atrofi, bazal gangliyon dejenerasyonu, transfers myelopati ve periferik nöropatidir. Nöronal dejenerasyon ve myelin kaybı da olabilir. Yakın zamana kadar irreversibl olarak kabul edilen bu bulgular, karaciğer transplantasyonundan sonra gerileyebilmektedir (21).

HE patogenezinde birkaç teori ileri sürülmektedir. Amonyak teori, GABA teorisi, BNZ teorisi, aromatik aminoasit/ fals nörotransmitter teori gibi (22) (Tablo 5), en çok dikkat çekmekte olan amonyak teorisidir. Fakat bu teorilerin hiçbirisi deneysel olarak kanıtlanmamıştır. Hem akut hem de kronik karaciğer yetersizliğinde HE ile ilişkili patogenezinde, TNF- α ile mutlak ilişki mevcuttur. HE'de direkt olarak TNF- α ürünlerin inhibisyonu veya azaltılması yararlı tedavi modalitelerinin gelişmesine neden olabilir (1).

HE patogenezinin temelindeki iki temel bozukluk mevcut; Bu iki bozukluk sonucunda barsak kökenli toksinlerin sistemik dolaşımına geçerek biriktiği ve HE'ye neden olduğu düşünülmektedir

1- Karaciğer fonksiyon bozukluğu: Karaciğerin sentez, detoksifikasyon ve metabolik olaylardaki merkezi rolü bozulmuştur.

2- Portosistemik Şant: Spontan olarak, cerrahi ve TIPS gibi yöntemlerle oluşturulur. Şant, portosistemik gradienti düşürerek sinuzoidal akımın ters dönmesine ve hepatik arteriel çalma olayına neden olarak perfüzyonu bozar. Büyük şantlarda bu daha da belirgindir (23). PSS operasyonu sonrası görülen HE genellikle spontandır ancak presipitan faktörler nedeniyle de oluşmuş olabilir. PSE de hem glutaminerjik hemde serotonerjik NT sistemlerindeki değişiklikler muhtemelen beyinin amonyağa toksik düzeyde kronik maruziyetinin metabolik sonuçlarından kaynaklanır (24).

Tablo-5: HE’de hipotezler ve suçlanan maddeler (22)

- | |
|---|
| <p>1- Endojen nörotoksinler: a- Amonyak b- Merkaptanlar c- Fenoller
d- Kısa ve orta zincirli yağ asitleri</p> <p>2- Nörotransmitter ve reseptör değişiklikleri:
a- Yalancı nörotransmitterler (tiramin, oktapamin, feniletanolamin) b- GABA
c- Monoaminler (seratonin, dopamin) d- Endojen benzodiyazepinler e- Nörosteroidler
f- Endojen opiatlar ve melatonin g- Glutamat</p> <p>3- Çinko eksikliği</p> <p>4- Manganez toksisitesi</p> <p>5- Ozmolitler</p> <p>6- Kan- beyin bariyerinin geçirgenliğin artması</p> <p>7- Nöronal NO sentetaz (N NOS) aktivitesi artışı</p> |
|---|

1- Endojen Nörotoksinler (Barsak Kökenli)

a- Amonyak: Amonyak, nitrogen ve protein metabolizmasının önemli bir ara ürünüdür. Başlıca amonyak sentez yerleri; barsaklar (ençok), kaslar, böbrekler ve karaciğerdir. İnce barsakta mukoza hücrelerinin ana enerji kaynağı olan glutaminin degradasyonundan, kalın barsakta ise intestinal flora tarafından protein ve ürenin parçalanmasından oluşur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve portosistemik bypass sonucunda amonyak detoksifiye edilemeden sistemik dolaşıma geçer ve sonuçta hiperamonemi oluşur.

Hiperamonyeminin Hepatik ensefalopati arasındaki ilişki ilk olarak 100 yıldan daha fazla önce Eck’in portokaval anastomoz yapılmış olan köpeklere et yedirmesi ile ortaya kondu (25). Amonyanın HE’nin patojenezinde rolü olduğu görüşü 4 ana gözleme dayanır (26,27).

1- Hiperamonyeminin derecesi ile HE’nin derinliği arasında belirgin korelasyon vardır ve HE’li hastaların BOS’unda amonyum metaboliti olan glutamin ve alfa ketoglutarat yükselir. 2- HE’deki presipite edici faktörlerin çoğu hiperamonemiyle sonuçlanır. 3- Beyinin amonyum uptake’i ve metabolik yakalama oranı artmıştır. 4- Klinik yararı gösterilmiş olan tedavi stratejileri kan amonyak düzeyini düşürmek üzere dizayn edilmişlerdir.

Ancak şu gözlemler ise amonyak aleyhinde olarak düşünülebilir (28,29). Olguların %10’unda kan amonyak düzeylerinde yükselme saptanmamıştır. Arteriyel

kan düzeyleri ile HE derecesi arasında tam bir korelasyon saptanmamıştır. Hiperamoneminin saf formu olan üre siklusu azot defektli çocuklarda HE'ye benzeyen tablolar gözlenmez.

Presipite edici faktörlerin ve tedavi stratejilerinin etkisi amonyağın barsak kökenli olması nedeniyledir. Ancak barsak kökenli birçok nörotoksik madde de mevcuttur. Yapılan bazı kontrollü çalışmalarda sirozlu hastalara amonyak verilmesi HE'ye neden olmamıştır.

Amonyak kan-beyin bariyerini rahatça geçebilen nörotoksik bir maddedir. Yüksek konsantrasyonlarda beyinde glutamin ve glutamata dönüştürülerek detoksifiye edilir. ATP gerektiren bir işlemdir ve serebral enerji tüketimi artar. Fazla glutamin astrositlerde birikir ve HE'de görülen tek morfolojik değişiklik olan astrositik değişiklikler oluşur (Ödem, nukleusta şişme, kromatinin marginasyonu, nukleolusta belirginleşme), Bu hücrelere Alzheimer Tip-2 hücreler denir (30). Hem artmış ATP tüketimi hem de amonyağın TCA siklusundaki ketoglutarat dehidrojenaz enzimini inhibe etmesi nedeniyle beyin enerji metabolizması bozulur. Amonyum iyonunun, inhibitör ve eksitatör transmisyonunda direk etkisi vardır. Bunu istirahat membran potansiyellerini artırarak yapar. Böylece aksonal iletim ve eksitatör postsnaptik potansiyeller inhibe olur. Ancak böyle bir etki için gerekli serebral amonyak konsantrasyonları ancak son dönem karaciğer yetmezliğinde oluşur. Nöroaktif bileşiklerin nöroastrosit değişimi de bozulur. Glial proliferasyon ve astrosit fonksiyon bozukluğu da nörotoksisiteye katkıda bulunur. Amonyakın serebral etkilerini glutamaterjik nöronlar ve GABA reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği de ileri sürülmüştür.

Amonyakın diğer bir etkisi de, beyin dokusuna L-arginin alımını arttırmasıdır. Bu artmış nitrik oksid üretimine neden olur (31). Ancak HE patogenezinin tek nedeni amonyak olarak açıklamak imkansızdır. Ayrıca bu teori ile ilgili birkaç problem mevcuttur. Örneğin hayvanlarda amonyak intoksikasyonunda koma ve stupordan ziyade hiperkinetik bir durum görülmüştür (32). Hiperamoyemide görülen EEG değişiklikleri HE deki değişikliklerle uyumlu değildir (33). Amonyak düşürücü tedavi seçeneklerin tümünde daha çok TNF'nin dolaşımdaki seviyelerini düşürme yeteğindedirler. Aslında HE patogenezindeki amonyak kaynaklı mekanizmaların çoğu TNF ile ilişkili olduğu görülmektedir (1).

b- Merkaptanlar: Sülfür içeren aminoasitlerin (metionin) bakteriyel degradasyonu ile barsakta oluşurlar ve tipik fetor hepaticus'un nedenidirler. Nörotoksik etkilerini Na/K-ATP' azı inhibe ederek gösterirler ve amonyağın etkilerini potansialize ederler (34).

c- Fenoller: Barsakta aromatik aminoasit'lerin (fenilalanin ve tirozin) bakteriel degradasyonu ile oluşurlar ve nörotoksik olarak kabul edilirler (35).

d- Kısa ve orta zincirli yağ asitleri: Barsak florası tarafından oluşturulurlar ve Na-K-ATP' azı inhibe ederler. Ayrıca üre sentezini de inhibe edici etkileri vardır. Triptofanın beyine girişini de arttırırlar (36).

2- Nörotransmitter Hipotez ve Reseptör Değişiklikleri:

a- Yalancı nörotransmitterler: KC-S'da meydana gelen aminoasit metabolizma değişiklikleri sonucunda aromatik aminoasit (fenil alanin, tirozin, triptofan)/ dallı zincirli aminoasit (valin, lösin, izölösin) oranı artar. Bu hipoteze göre; her iki aminoasit grubu da aynı taşıyıcı sistemle yarışmalı olarak kan-beyin bariyerinden geçtiklerinden dolayı artan aromatik aminoasitler, beyine daha çok geçer ve bu aminoasitler beyindeki nörotransmitterlerin prekürsörleri olduğundan fazla miktarda nörotransmitter oluşumuna neden olur. Tirozin'in katekolaminerjik nörotransmitter sentezini bloke ettiği bunun yerine alternatif bir yoldan tiramin, beta fenil etanolamin ve oktapamin gibi yalancı nörotransmitter oluşumunu sağlar. Bu yolla oluşan, yalancı nörotransmitterler reseptörler için gerçekleriyle yarışır. Yapılan klinik, otopsi ve hayvan çalışmaları bu hipotezi doğrulamamıştır (37).

Yüksek serum TNF- α düzeyi, kas metabolizmasına neden olur ki burada dallı zincirli aminoasitler metabolize olur. Dallı zincirli aminoasitler azalır ve aromatik aminoasitlerin relatif artışına neden olur (35). L-dopa ve bromokriptin tedavisinden bazı hastaların istifade ettiğinin bildirilmesi nörotransmisyonadaki bu değişikliği desteklemektedir. Bütün bunlara karşılık dopaminerjik nörotransmisyonadaki bozukluğun HE ile ilişkili olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Dolayısıyla bu konu da tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır (38,39).

b- GABA ve Benzodiyazepin: Beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. Artmış etkisi motor fonksiyonda ve bilinçte bozulmaya yol açar. HE'de, beyinde GABA reseptör agonistlerinin ve GABA erjik aktivitenin arttığı söylenmiştir. Artmış GABA erjik tonüs sinaptik aralıkta fazla miktarda GABA ve benzodiyazepin ligandı

bulunuşuna bağlı olabilir. Benzodiazepinler ve barbituratlar aynı zamanda GABA reseptörlerine de bağlanabilirler (40). Son zamanlarda GABA reseptörünü uyaran bir etken olarak, astrositlerde yerleşik periferik benzodiyazepin reseptörleri ve bu reseptörlerin ligandı olan nörosteroidler üzerine durulmaktadır. BNZ reseptör antagonisti flumazenil'in bir kısım hastada geçici de olsa etkisi bu hipotezi desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, amonyağın direk etkiyle doğal BNZ reseptör ligandları üzerinden GABA erjik aktiviteyi arttırabildiği ileri sürülmüştür (41). Barsak kökenli GABA'nın nöronal fonksiyonun inhibisyonu ve sonuçta HE'ye yol açabileceği öne sürülmüştür. Ancak hayvan deneylerinde aynı durum tekrarlanamamış ve arttığı söylenen GABA düzeyleri ve GABA-A reseptör down regulasyonu daha spesifik tekniklerle doğrulanmamıştır (41).

GABA'nın beyin seviyesi TNF ile artıp artmadığı henüz bilinmemektedir. Ancak GABA'nın seviyesi ve beyinde GABA reseptörü dansitesi sepsis ve septik şoklu olup serum TNF düzeyi yüksek olanlarda önemli ölçüde artmış bulunmaktadır (42). Birkaç çalışmada da farelerde korteks ve striatumda poligonal astrositlerin kültürlerinde periferik tip BNZ reseptörleri serum TNF'nin artmasıyla artmış olduğu tespit edilmiş (43). GABA reseptör antagonisti, bicuculine serum TNF düzeyini potansiyel olarak azaltır (44).

c- Monoaminler (Serotonin, Dopamin): Bir nörotransmitter olan serotonin (5-hidroksitriptamin), kortikal uyanmanın kontrolünde yer alır. Dolayısıyla şuur durumu ve uyku/ uyanıklık siklusunda rol oynar. Prekürsörü olan triptofan, aromatik aminoasitlerden biridir ve karaciğer hastalarında plazmada artar. BOS ve beyinde de artmış olması serotonin turnoverinin arttığını düşündürmektedir. Kronik karaciğer yetmezliği ve HE nedeniyle ölen hastalara yapılan otopsilerde, Monoamin metabolize eden enzim MAO-A'nın nöronal izoformunu kodlayan genin ekspresyonunda artma tesbit edilmiştir. Aynı beyin ekstraktlarında dopamin ve serotonin'in son metabolitleri olan 5-HIAA ve HVA düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Bu hayvan deneylerinde de gösterilmiştir. Serotonin antagonisti olan ketanserin'in verildiği portal hipertansiyonlu hastalarda ensefalopatinin görülmesi bunu desteklemektedir. Bazı çalışmalarda postsinaptik dopamin D2 reseptörlerinin pallidum ve putamende düşük yoğunlukta olduğu tesbit edilmiştir. Bunlar serotonin

ve dopamin eksikliği hipotezini destekler (45). Ancak örneğin dopamin prekürsörü L-DOPA ve diğer agonistlerle klinik yarar sağlanamamıştır (46).

d- Nörosteroidler: PTBR (fosfotirozin bağlayıcı reseptör)'nin modülasyonun Diazepam Bindign Inhibitör (DBI) tarafından yapıldığı ve bunun da nörosteroidlerin üretiminin stimülasyonu ile gerçekleştiği ileri sürülmüştür. Nörosteroidler astrositlerde sentezlenir. Bazılarının potent nöroinhibitör etkileri vardır.

e- Endojen Opiatlar (metenkefalin, β - endorfin) ve Melatonin:

HE'li hastaların, morfinin nöroinhibitör etkilerine duyarlılıkları 60 lı yıllardan beri bilinmektedir. Çeşitli hayvan modellerinde bazı beyin bölgelerinde opyoterjik ligand düzeyinin artışı ve bu artışa opioid reseptör dansitesinde azalmanın eşlik ettiği gösterildi. Bu bulgular HE'de opyoterjik bir hiperaktivitenin varlığını düşündürmektedir. İnsan HE'de kan ve BOS'ta bazı opyoterjik ligandların artışı gösterildi (47). Deneysel çalışmalarda da beyin β -endorfin düzeylerinin kronik karaciğer yetmezliğinde arttığı gösterilmiştir.

Melatonin: Pineal glandtan salınan melatonin hormonunun, HE'nin erken evresinde görülen uyku ritm bozukluğundan sorumlu olduğu düşünülmüştür.

f- Glutamat: Astrositlerde glutamine sentetaz enzimi, glutamattı amonyak ile güçlendirerek glutamine dönüştürür. karaciğer yetersizliğinde amonyak artışı, glutamattı azaltır, glutamin artışı olur ve astrosittin şişmesine neden olur. Glutamat tutulumu ve metabolizmasındaki değişikliklerin HE patogeneziyle ilişkili olduğu, beynin değişik bölgelerinde glutamat reseptörlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın beyindeki etkinliğinin azaldığı, bunun da nöronlar veya astrositler üzerindeki kronik amonyak toksisitesi sonucu olduğu düşünülmektedir.

Zıt olarak hepatic ensefalopatide, extrasellüler glutamat konsantrasyon artmıştır (48). TNF- α , astrositlerde glutamat uptake inhibisyonundan dolayı extrasellüler glutamattı artırıp nörotoksik etkileri potansiyalize edebilir. Glutamat reseptör aracılıklı nörotoksitate artar (49). TNF inhibisyonu, glutmat sentetaz inhibisyonu ile nöron koruyucudur.

3- Çinko Eksikliği: Yakın zamanda Çinko eksikliğinin, üre siklusundaki enzimlerin aktivitesinde belirgin düşmeye yol açtığı ileri sürülmüştür. Tedavide kullanılması ile yararlı etkiler elde edildiği bildirilmiştir (50). Çinko durumu ile TNF

arasındaki ilişki önemlidir. Çinko eksikliği TNF üretimini artırırken çinko desteği TNF üretimini ve etkilerini azaltır. Karaciğer yetersizliğinde TNF- α 'nın aşırı olması çinko eksikliğine neden olabilir (51).

4- Manganez Toksisitesi: Manganez barsaklardan portal venöz sisteme emilir ve karaciğerden bilier sistem yoluyla elimine edilir. Sirozlu hastalarda artmış serum ve beyin düzeyleri bildirilmiştir. Manganez nörotoksiktir ve nöronal astrositer bütünlüğü bozar. T1 ağırlıklı MRI çalışmalarında globus pallidusda artmış sinyal yoğunluğunun manganez birikimi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu ekstra piramidal semptomlarla koreledir ancak HE derecesi ve nöropsikiyatrik test skorlarıyla korele değildir (52).

5- Ozmolitler: Ozmotik olarak aktif maddelerdir. Hiperaktif bir ozmotik ortama maruz kalan hücrede ozmolitler, hücre volüm homeostazını korumak için hücrede kalır. Myo-inositol ve glutamin astrosit içinde bulunan önemli ozmolitlerdir. HE'li hastalarda myo-inositol sinyalinde azalmaya karşılık glutamin sinyal artışı görülmektedir. Bu artış muhtemelen hiperamonyemiye bağlı intra astrositik glutamin artışına bağlıdır. Muhtemelen myo-inositol'deki azalma ile kompanse olmaktadır. Astrositlerin hidrasyon durumundaki değişikliklerin özellikle hücre şişmesinin gliyal sinir bağlantılarına olan etkisi yoluyla HE patojenezinde katkısı olabileceği ileri sürülmüştür.

6- Kan-Beyin Bariyeri Geçirgenliğinin Artması: Akut karaciğer yetmezliğinde kan-beyin bariyeri geçirgenliği nonspesifik olarak artar ve bu beyin ödeme eğilimi açıklar. Değişmiş kan-beyin bariyeri muhtemelen hiperamonyenin bir sonucudur. Ayrıca TNF- α , kan-beyin bariyerin permabilitesinde hasara yol açabilir. Beynin içindeki mikrovasküler permabilitenin artması ve serebral arteriollerin dilatasyonu ile serebral ödeme ve kapiller sıvı kaçağına yolaçabilir (53).

7- Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz (NNOS) Ratlarda portosistemik şant uygulanması, beyinde nöronal NOS gen ekspresyonunun artmasına neden olur. Yakın zamanda elde edilen sonuçlar bunun amonyağın nöronal L-arginin alımını arttırması sonucu olduğunu düşündürmüştür. Artmış NNOS aktivitesi sonucu artan nitrik oksit, sirozda görülen serebral perfüzyon değişikliklerine katkıda bulunuyor olabilir (54).

2.2.3 PRESİPİTE EDİCİ FAKTÖRLER:

Klinik sınıflamada bahsedildiği gibi zaman zaman ataklar tarzında ortaya çıkan epizodik ensefalopatinin başlangıcında bir takım presipitan faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Tablo 6: Hepatik ensefalopatiyi presipite edebilen faktörler (55,56)

- 1- Aşırı nitrojen üretimi: Diyete uyumsuzluğu, GIS kanaması, transfüzyon, renal yetmezlik, bakteriyel sepsis, konstipasyon
- 2- Azalmış intravasküler volüm ve hipoksi: GIS kanaması (hipovolemi) aşırı diürez, diyare, aşırı parasentez, kusma,
- 3- Sedatifler
- 4- Elektrolit imbatansı: Hipokalemi, çinko eksikliği
- 5- Metabolik bozukluk: Metabolik alkaloz, hipoksi, hipoglisemi
- 6- Porto-sistemik şantlar: Cerrahi olan (TIPS)
- 7- Spontan porto-sistemik şantlar,

Presipitan faktörler arasında en sık rastlanan ve en yüksek mortaliteye neden olanlar gastrointestinal kanama, sepsis ve azotemidir (Tablo 6). Kanama aşırı nitrojenli ürünlerin salınımına neden olur, hipovolemi, şok ve hipoksi ile birlikte olabilir. Bunlar serum TNF- α için güçlü stümlatördür ve Hepatik ensefalopatinin gelişimini kolaylaştırır. Aşırı nitrojen yükü, önemli ve genellikle reverzibl bir presipitan faktördür. Diyete uyumsuzluk söz konusudur. Bakteriyel enfeksiyonlar, hepatic ensefalopatiyi presipite edebilir. Enfeksiyon ile birlikte görülen diğer sistemik etkiler ateş, dehidratasyon, hipotansiyon, hipoksi ve böbrek yetmezliğidir. Konstipasyon bakteriyel overgrowtu presipite etiği için, serum amonyak ve TNF- α düzeyini artırabilir (57).

Böbrekler, amonyağın endojen bir kaynağıdır. Böbrek yetmezliği serum amonyağını yükseltebilir. Ayrıca, hipokalemi böbrekler tarafından amonyak yapımını artırır. Bu durum kısmen diüretik kullanımı ve hepatic ensefalopati arasındaki ilişkiyi açıklar. TNF- α klerensi için temel organ böbrekler olduğu için disfonksiyonunda serum TNF düzeyi artırabilir (58). İntravasküler volüm azalması (aşırı diürez, aşırı parasentez, diare, kusma veya GIS kanaması) azalmış hepatic perfüzyona yol açar. Sirotik karaciğer, hipoksi ve hipotansiyona daha duyarlıdır. Sedatifler, tranklizanlar ve narkotik analjeziklerin sirozlu hastalara önemli etkileri

vardır. Narkotiklerin alımı, TNF üretiminin artışına neden olmaktadır. Toksinlerin, amonyağın, merkaptanların ve endojen benzodiazepin ligantlarının etkilerini sinerjize ederler. Bazı narkotik analjezik ajanlar, yan etki olarak bağırsaktaki parasempatik nöronal kontrolü inhibe etmektedir ve bu özelliği nedeniyle konstipasyona ve dolayısıyla enseflopateye neden olur. Elektrolit imbalansları arasında özellikle hipopotasemi ve metabolik alkaloz hepatic ensefalopatiyi presipite edebilmektedir. Sepsis ve SBP gibi enfeksiyonlar HE presipite eden TNF üretim ve salınım için stümulatördür (59).

Bütün şant operasyonları, hepatic ensefalopati insidansını ve ciddiyetini arttırmırlar. TİPS (transjuguler intra hepatic portosistemik şant) yapılan hastalarda, %18-94 oranında HE görülmüştür, Genel olarak kabul edilen “distal splenorenal” şantın diğer portal dekompresyon prosedürlerine göre daha az hepatic ensefalopatiye neden olduğudur. Hepatic ensefalopati spontan olarak ortaya çıkmış ise, hepatic fonksiyonunun daha da bozulmasını yada portosistemik şantların geliştiğini gösterir. Bu hasta grupları genellikle kötü prognozudur çünkü, karaciğer patolojisi ilerlemiş ve rezerv azalmıştır.

2.2.4 KLİNİK BULGULAR :

Hepatic Ensefalopati; Kronik karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar bulgularının saptandığı hastalarda meydana gelen bilinç ve davranış bozukluklarında düşünölmelidir. Hepatic ensefalopatedeki belli başlı belirtiler klinik şiddetine göre evrelere ayrılmaktadır (Tablo 7). Bazı vakalarda HE, akut başlayabilir, buna rağmen genellikle HE'nin kronik tablosu yavaş başlar, ortaya çıkan nöropsikiyatrik bulgular; seyir, ciddiyet ve temeldeki hastalığın şekli açısından bazı farklıklar göstermesine karşın, bütün hastalarda benzerlik gösterir. En önemli klinik belirtileri şunlardır.

1-Mental değişiklikler: Hafif değişikliklerden komaya kadar değişebilir. En erken değişiklik, uyku düzeninin bozulması olabilir. İnsomnia, hipersomnia, kişilik değişiklikleri, öfori, anxiete görölebilir. Şuur seviyesindeki ani değişiklikler deliryum ile birlikte dir. Şahsiyet değişiklikleri en göze çarpan özelliklerdir. Remisyon döneminde bile hastalar frontal lob tutulumundakilere benzer şahsiyet özellikleri gösterirler. Entelektüel bozukluk, organik mental fonksiyonlarda hafif bir zayıflamadan ağır bir konfüzyona kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. Hasta az

sayıda bir takım parçalarla yapılabilen basit şekilleri oluşturamaz. Yazısı bozulmaya başlar ve zamanla okunmaz hale gelir. Konuşma yavaş ve bozuk olup monotondur. Derin stuporda konuşma güçlüğü belirgin hale gelir. Koma başlangıçta uykuyu andırır, fakat tam cevapsızlığa kadar ilerler. Bu bozulma süreci herhangi bir seviyede kalabilir. Koma esnasında hastada kas tonusu gevşer ve refleksleri kaybolur. Plantar refleks derin stupor veya komada genellikle ekstensor hale gelir.

Tablo 7: Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri (60)

Evre	Bilinç Durumu	Entelektüel Durum	Davranış Durumu	Motor Fonksiyon	Psikometrik Testler
SHE	Normal	Normal	Normal	Bozulmuş el yazısı, tremor	Yavaş
I	Anormal uyku	Azalmış dikkat ve hesap yeteneği	Ruhsal durum değişikliği endişe ve monoton ses	Dizartri, apraksi	Yavaş
II	Letarji, cevaplarda gecikme	Hafıza kaybı, Zaman dezoryantasyonu, Amnezi, rijidite	Uygunsuz davranışlar	Flaping tremor, ataksi emme, gözkırpma, yalama refleks	Zayıf
III	Konfüzyon, deliryum, stupor, inkontinans	Zaman- mekan dezoryantasyonu	Sinirlilik, Paranoia, nöbet	Anormal refleks, nistagmus, babinski refleks	Çok zor veya yapamaz
IV	Koma	Cevapsız	Yok	Ağrılı uyarılara yönlenmemiş yanıt (+)	Yapamaz
	Derin koma	Cevapsız	Yok	Dekortike veya deserebre postür, dilate pupil	Yapamaz

2- Nöromuskuler değişiklikler: Asterixis, hiperaktif derin tendon refleksleri, hatta geçici deserebre pozisyon görülebilir. Asteriksiz (Flapping Tremor) evre 2 ve evre 3'de ortaya çıkar. Afferent enformasyonun beyin kökü retiküler formasyonuna akışında ortaya çıkan bozukluk nedeniyle olduğu belirtilmiştir. Ellerde ve ayaklarda saptanabilir. Hastanın dirseklerini ekstansiyona, bileklerini dorsifleksiyona getirince ve parmaklar açık durumda en iyi şekilde görülebilir. Bu postür, en azından 20 sn kadar korunmalıdır. Düzensiz aralıklarla parmakların metakarpofaringeal eklemlerinde ve bilekteki hızlı fleksiyon-ekstansiyonundan oluşur.

3- Fetor Hepatikus: Özel, küflü bir kokudur. Belirgin olduğunda alkol kokusuyla karıştırılabilir. Muhtemelen methioninden aşırı merkaptan üretimine

bağlıdır, altta yatan karaciğer hastalığının prognoz yada ağırlığı ile uyumlu değildir. HE olmadan da sirozlu hastalarda görülebilir.

4- Hiperventilasyon: İleri seviyede HE'de görülebilir. Hipokalemi, asidoz, kısa zincirli yağ asitleri ve amonyak stimülasyonuna sekonder geliştiği ileri sürülmüştür. HE bu değişikliklerin farklı kombinasyonlarda görüldüğü evrelere ayrılmıştır (Tablo 7).

2.2.5 TANI:

HE tanısı: Karaciğer hastalığı bulunanlarda yukarıda tabloda özetlenen nöropsikiyatrik değişikliklerin ortaya konması ile konulur. HE'li hastaların fizik ve nörolojik muayenelerinde yukarıda belirtilen durumlar değişen oranlarda tespit edilmektedir (61). HE'de genellikle standart laboratuvar testleri, serum bilirübin ve hepatik enzimler, sıklıkla anormaldir. Amonyak seviyesinin HE tanısındaki rolü halen tartışmalıdır. HE'li bazı hastalarda arteryel amonyak konsantrasyonu normal olabilir ve seviyeleri ensefalopatinin şiddeti ile orantılı değildir (62). Diagnostik testler psikometrik testler ve elektrofizyolojik testler olmak üzere iki bölüme ayrılabilir (63).

1- Psikometrik / nöropsikiyatrik testler: Subklinik HE, Klinik yöntemlerle saptanamaz. Bir çalışmada minimal HE'si olan hastaların %50'sinde 6 ay içinde aşikar HE geliştiği gösterilmiştir (63). SHE tespiti için kullanılan birçok psikometrik test arasında 4 tanesi diagnostik değerlerinin olmasından dolayı sık olarak tercih edilmektedir; Numaralar Sembol Eşleme veya şifre testi (Diğit Symhol Test), Blok Dizayn Testi (Block Designe Test), Numara Birleştirme Testi (NBT) (Number Connection Test) ve reaksiyon zamanları (reaction times to light or sound) (19).

Bu testlerle psikomotor hız, görsel – konumsal oryantasyon ve görsel-yapısal yetenekler ölçülmeye çalışılır. Bu testler yaşa göre düzenlenmiş, geçerliliği kanıtlanmış, kantitatif testlerdir. Psikometrik testler daha çok kullanılmakta olup, ensefalopati tanısı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi için daha değerlidir.

2- Elektrofizyolojik çalışmalar: Bazı araştırmacılar, SHE tanısı için daha objektif bir araç olmasından dolayı elektrofizyolojik metotların kullanımını önermektedir. İlke olarak serebral fonksiyondaki herhangi bir bozukluk EEG'de değişiklik yapar. EEG anormalliklerinin HE evresiyle korelasyonun ne derece

olduğunu belli değildir. Genel olarak bilateral normal senkronize alfa ritmi (8-13/sn), başlangıçta yavaş teta dalgalarına dönüşür (5-8/sn), ileri HE'de delta dalgaları gözlenir (2-3/sn), bu hatta koma durumunda tamamıyla düzleşebilir. Düzleme durumunda EEG değişiklikleri ters sıra izler. Görsel uyarılmış potansiyeller visual evoked potentials (VEP), tanı amaçlı kullanılabilirler. Psikometrik testler elektrofizyolojik testlere göre daha sensitiftir. Fakat spesifiteleri daha düşüktür (63).

3-Görüntüleme yöntemleri: Görüntüleme yöntemleri henüz rutin kullanım için uygun değildir ve sadece ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. B.Tomoğrafi, kanama veya abse gibi diğer serebral nedenlerin ayırıcı tanısında kullanılır. PET ile HE de görülen nörotransmisyon ve astrosit fonksiyonu değişikliklerinin bazal ganglia fonksiyonlarında bozukluk yaptığı gösterilebilir. 11C-flumazenil ile yapılan çalışmalarda ise, benzodiazepin antagonistinin beyinde kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süreli kaldığını göstermiştir.

Magnetik rezonans görüntüleme; Serebral atrofiyi göstermek için kullanılabilir. T1 ağırlıklı görüntülerde bazal gangliyalarda sinyal yoğunlaşması görülür. Bu özellikle globus pallidustadır. Bu bulgunun nedeni olarak manganez birikimi ileri sürülmektedir.

MR spektroskopisi; İnterserebral glutamin, glutamat ve aspartat düzeylerinde artma, myoinozitol, kolin ve hipotaurin düzeylerinde ise düşme gösterilmiştir.

Ayırıcı Tanı: Hepatik ensefalopati tanısı düşünüldüğünde önce organik bir ensefalopati ekarte edilmeli, sonra da diğer metabolik ensefalopatilerinin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Karaciğer hastalarında öncelikle düşünülmesi gereken organik beyin hastalığı olan subdural hematomdur. Özellikle alkolik hastalarda ayırıcı tanı çok güç olabilir. Alkolik HE sendromlarının ayırıcı tanısında oftalmopleji, ataksi ve genel konfüzyon ile karakterize Wernike ensefalopatisi, anterograd ve retrograd amnezi ile karakterize Korsakoff sendromunda akla gelmelidir. Metabolik ensefalopatilerin ayırıcı tanısında, hastalardan sedatif ve hipnotik ilaç entoksikasyonları yönünden iyi anamnez alınmalıdır. Hipoglisemi, hiperglisemi ve üremi ekarte edilmelidir (Tablo 8).

Tablo 8: Hepatik Ensefalopatide Ayıncı Tanı.

1- **Metabolik Nedenler:** Hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi, hiponatremi, azotemi, keto asidoz, hiperosmolar koma

2- **İntrakraniyal Hastalıklar:** İntraserebral hemoraji, tromboz, subaraknoidal hemorajiler, intrakraniyal tümörler, subdural hematoma, menenjitis, ensefalitis, serebral apseler, epilepsi

3- **Toksinler:** Alkol, hipnotikler, trankilizanlar, analjezikler, kurşun, manganez, civa

Prognoz: Karaciğer hasarının ağırlığına diğer komplikasyonların varlığına ve karaciğer nakli durumuna bağlıdır. Kronik karaciğer hastalığı olan durumlar, fulminan hepatitli hastalardan daha iyi prognoza sahiptir. Rölatif olarak komplike olamayan HE'li hastaların çoğunun ilk ataktan sonra tam olarak düzelmesi beklenir yine komplikasyonlar ve presipitan faktörlerin natüri sağkalım üzerine önemli etkiye sahiptir. Ağır hepatik koma; ölüm veya kalıcı defisit açısından önemli bir riske sahiptir. Bu hastaların %50'sinde teşhisin 1. yılında bir iyileşme saptanmamış, %25'i bağımsız yaşayabilecek nörolojik olarak iyi duruma gelmişlerdir. %2'si persistan vejetatif durumda kalmıştır. %14'ü ciddi, %8'inde orta derecede nörolojik sekel kalmıştır. Hiperbilirubinemi, asit ve kaşeksi, olumsuz gidişi gösterir.

2.2.6 TEDAVİ

HE'nin mekanizması tam olarak aydınlanmadığından dolayı nöropsikiyatrik bulguları geri döndürecek spesifik bir tedavi de henüz yoktur. Dolayısıyla tedavi stratejileri tamamen, varsayılan toksinler ve nörotransmisyonadaki değişikliklerle ilgili hipotezlere dayanmaktadır. HE'nin tedavisi belli amaçlara yönelik girişimlerden oluşmaktadır. Bunlardan biri karaciğer fonksiyon yetersizliği ve buna bağlı bozuklukları kontrol altına almaya çalışmaktır. Bu ulaşılması oldukça güç bir hedefdir. Bu konudaki asıl uğraşlar, sık karşılaşılan presipitan etkenlerin tespiti ve ortadan kaldırılması üzerinedir. HE'nin tedavisi 4 ana başlık altında toplanabilir:

Destekleyici Tedavi: HE'nin tedavisi, esas olarak destekleyici tedavidir. Bu amaçla sıvı, elektrolitler, aminoasitler, lipitler, glukoz ve esansiyel elementlerle temel beslenme gerekleri yerine getirilmelidir. Bu hastalarda başlangıçta parenteral sıvılar ve dekstroz ile sadece volüm artırılması bile faydalı olmaktadır. Yakın takip

amacıyla intravenöz veya santral venöz kateter konulmalı, mesane ve barsak fonksiyonları da kontrol altında tutulmalıdır. Aspirasyon pnömonisi, sepsis ve ciltteki bası lezyonları için gerekli önlemler alınmalıdır. Enerji alımı oral veya parenteral olarak 2000 kalori ile devam ettirilmelidir

Presipite Edici Faktörlerin Tedavisi: Akut HE’de presipite edici faktörler çok önemli olduğundan bunların ortaya çıkarılması ve tedavisi ön koşuldur. HE olguların yaklaşık %80’i bu faktörlerle ortaya çıkar veya kötüleşir. Presipite edici faktörlerin tedavisiyle akut HE çoğu olguda geri dönüşlüdür.

En sık nedenler; kanama, infeksiyon, diüretik ve sedatif kullanımı gibi iatrojenik nedenlerdir. GIS kanamasıyla birlikte ortaya çıkan HE’ de mümkünse endoskopi ile kanama kontrol altına alınmalıdır. Anemi hedef Hct değeri %30 olacak şekilde düzeltilmelidir. HE gelişimine yatkın olan hastalarda ishal, kabızlık ve kusma yakınmaları en kısa sürede ortadan kaldırılmalıdır. HE adaylarında herhangi bir organ veya sistem enfeksiyonu uygun antibiyotik tedavisi ile giderilmeli ve sepsis gelişmesine izin verilmemelidir. Hipokalemi ve alkaloz varlığında diüretikler kesilmeli, potasyum desteği verilmeli, nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı, intravasküler volüm ayarlanmalıdır.

Sirotik hastalar, sedatiflere aşırı derecede hassastırlar. Dolayısıyla mümkün olduğunca bu tür ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Doz aşımından şüphe edilirse uygun antagonist (flumazenil, nalokson gibi) verilmelidir.

Barsakta Nitrojenik Maddelerin Emilmesinin Engelenmesi:

a-Kolon Temizliği: Amonyumun en önemli kaynağı barsak olduğundan dolayı en basit tedavi yöntemidir. Ayrıca mikroorganizma sayısı da büyük olasılıkla düşürülür. Bu özellikle konstipasyon ve GIS kanaması durumlarında önemlidir. Oral veya lavmanla verilebilir. En kolay temin edilen katartikler kullanılabilir. Salin ürünleri (MgSO₄) veya tercihen emilmeyen disakkaridler uygundur. Magnezyum sülfat lavmanları tehlikeli hipermağnezemiye neden olabilirler. Fosfat lavmanları ise güvenlidir. Oral alamayacak grade 3-4 HE’li hastalarda lavman tedavisi daha uygundur. Ayrıca laktulozun aksine hiçbir yan etkisi söz konusu değildir

b-Disakkaridler: Laktuloz (%20) veya laktilollü (%20) lavmanlar kullanılabilir ve asidifiye olmayan lavmanlardan daha üstündürler. Disakkaridlerle oluşturulan asidifiye lavmanlar, HE için standart tedavi olarak değerlendirilebilir.

Laktuloz oral olarak verildiğinde, çekumda bakteriler tarafından öncelikle yağ asidi, formik asit ve laktik aside parçalanır. Düşük pH, bakteristatik etki yapar ayrıca amonyağın kandan barsağa difüzyonu asidik ortamda artar ve emilimi azalır. Laktuloz, bakterilerce kan ve proteinlerden kısa zincirli yağ asitleri üretimini de inhibe eder. Çünkü kolonda kan ve laktulozun birlikte bulunması durumunda fermentatif bakteriler laktulozu kana tercih ederler. Dolayısıyla laktuloz, kanamayla oluşan hepatik ensefalopatide özel bir öneme sahiptir.

Ayrıca kolonun osmotik volumünü artırarak hem toksinlerin dilüsyonuna hemde pasajın hızlanmasına yolaçar. Laktulozun kullanımında amaç diare oluşturmaksızın asidik feçes oluşturmaktır. Doz günde 3 kez 10-30 ml'dir ve günde 2-4 kez yumuşak dışkılamayı sağlayacak şekilde ayarlanır. Yan etkileri, flatulans, diare ve intestinal sancıdır.

Laktitol (beta-galactoside sorbitol), kimyasal olarak kolaylıkla üretilen, toz olarak hazırlanabilen, ikinci nesil bir disakkariddir. İnce barsakta yıkılmaz ve absorbe olmaz. Fakat kolonik bakterilerce metabolize edilir. Günlük doz yaklaşık 30 gram'dır (0.5 g/kg). Kronik ve akut HE'de laktuloz kadar etkili görünmektedir. Hastalar laktitole laktulozdan daha hızlı cevap verirler, daha az diare ve flatulans olur.

Disakkaridaz inhibitörleri olarak, Vogliboz ve Acarboz yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu amaçla kullanılmaktadır

Laktuloz direkt ve indirekt olarak TNF üretimini ve onun dolaşımdaki seviyesini azaltma potansiyelleri vardır. Gerçekte laktuloz intestinal bakteriyel over growt ve traslokasyonu ve ayrıca bağısaklardan endotoksin emilimini azaltır. Bu etkiler endotoksinin sistemik ve portal dolaşımını ve sonuçta TNF'nin seviyesini azaltmaya neden olur (1).

c- Antibiotikler: Amonyum üretimine neden olan fizyolojik floranın azaltılması için kullanılırlar. Disakkaridler kadar etkilidirler. Neomisin 2-4 gr/gün 4 bölünmüş dozda ve paromomisin 1-2 gr/gün, vankomisin 1-2 gr/gün dozunda kullanılır. Metronidazol 2x500 mg/gün, aminopenisilinler 2-4 gr/gün, rifaximin (nonabsorbable) son zamanlarda invivo ve invitro çalışmalarda en az laktuloz kadaretkili olduğu kanıtlanmıştır. Etkisini bakteriyel traslokasyonu ve endotoksin üretimini azaltarak serum TNF düzeyini düşürerek yapar (66).

Barsakta gram (-) bakterilerin ürettiği endotoksin akut ve kronik karaciğer yetersizliğinde serum TNF- α düzeyini artırır. İntestinal gram negatif bakterilerini elimine eden antibiyotikler, endotoksin üretimini ve sonuçta da TNF üretimini azaltmaktadırlar (67). Bazı çalışmalarda, antibiyotik ve disakkaridlerin kombine kullanımının, her ikisinin tek kullanımlarına göre daha yararlı olabileceği bildirilmiştir.

d- Diyet: Sirozlu bir hastanın günlük protein gereksinimi 0.8-1.2 gr/kg/gün'dür. Daha düşük değerler katabolik süreci hızlandırır ve kas proteinlerinin kullanılmasına sonuçta kas erimesi, enfeksiyonlara eğilim ve kaslarda da amonyak detoksifikasyonu olduğundan HE'nin kötüleşmesine neden olur.

Akut HE'de hasta yiyebiliyorsa 20 gr/gün proteinle başlamak ve toleransına göre 10 gr/3-5 günde bir arttırarak titre etmek doğru olabilir. Tolerans sınırı genelde 40-60 gr/gün kadardır. Günlük 70 gramın üzerine çıkılmaması da ensefalopati öyküsü olan her sirotik hastaya tavsiye edilmelidir. Bu dönemde, uygun kalori alımı tercihen karbonhidratlarla sağlanmalıdır. Diyetle protein kısıtlaması, Evre 3-4 için zaten olası değildir. Protein intoleransı olan ve 1 gr/kg/gün altında protein alabilen hastalarda bu miktar, bitkisel proteinlerden sağlanarak toleransı arttırılabilir. Çinko, vitaminler, dallı-zincirli amino asitlerden zengin (0.25 gr/kg) diet ve yeterli kalori alımı protein toleransını artırır.

Probiotikler: Kolonik floranın modifikasyonu, amonyak yapımını azaltabilir. Fermentatif, laktik asit üreten çeşitli bakterilere karşı dirençli ve üreaz negatif bir bakteri olan enterococcus faecium SF68'in kronik HE'nin tedavisinde laktuloz kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Hedef Organ ve Hipotezlere Yönelik Tedavi :

a- Amonyak Hipotezine Yönelik Tedavi:

L-Ornitin Aspartat: Karaciğerde üre sentezi, L- ornitin L-aspartat tarafından stimule edilebilir. Amonyak karaciğerde periportal hepatositlerde üreye, perivenüler hepatositlerde ise glutamine çevrilerek detoksifiye edilir. Ornitin ve aspartat, glutamin sentezinde tek karbon kaynağı olarak rol alan dikarboksilatlardır. Evre 1-2 HE'de yapılan çalışmalarda, laktulozla aynı etkinlikte görülmüş ve daha iyi tolere edilmiştir.

Sodyum benzoat: Üre siklus defekti olan çocuklarda kullanılan benzoate, amonyağı bağlayarak hippurat oluşturur ve bu idrarla atılır. Bir randomize çalışmada 10 gr/gün dozunda laktulozla eşit etkide bulunmuştur. Ancak sodyum yüklenmesi ve kötü tadı dezavantajlarıdır.

Çinko tedavisi: Çinko eksikliğinin sirozlu hastalarda sık görüldüğü ve deneysel çalışmalarda çinko eksikliğinin kan amonyak seviyesinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir. Üre siklusundaki 5 enzimden 2'si çinkoya bağımlıdır ve eksikliğinin HE'ye neden olabileceği hipotezi tedavide kullanılmasını gündeme getirmiştir. Ancak sonuçlar tartışmalıdır.

b- Yalancı Nötotransmitter Hipotezine Yönelik Tedavi:

Dallı zincirli aminoasitler: Dallı zincirli amino asitlerin aromatik amino asitlere oranında bir azalma, HE gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Kronik HE'de oral kullanımıyla, intoleransı olan hastalarda protein alımını arttırabilir.

Dopamin agonistleri (levodopa ve bromokriptin): Portal sistemik ensefalopati dopaminerjik nörotransmisyonundaki bir defektle ilgiliyse serebral dopaminlerin yerine konulması faydalı olacaktır. Dopamin, kan-beyin bariyerini geçmez, fakat onun prekürsörü levodopa geçer ve akut HE'de geçici uyanıklığa neden olabilir. Tedaviye dirençli kronik portal sistemik ensefalopatili ve karaciger fonksiyonları iyi olan hastalarda akla getirilmelidir.

c- GABA ve BNZ Hipotezine Yönelik Tedaviler: Flumazenil bu amaçla klinik çalışmalarda kullanılmıştır. 1-2 mg bolus dozlarında aralıklı şekilde verilerek yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır.

Cerrahi Tedavi:

Cerrahi şantlı veya TIPS'li hastalarda, şant çapı büyükse kapatılması ya da küçültülmesi düşünülebilir. Ancak bu genellikle şantın açılma sebebi olan kanamayı davet edebilir. TIPS uygulamalarında stent çapını "Reducing Stent" ile daraltmak mümkündür. Spontan geniş bir splenorenal şantta balon oklüzyonu denenebilir, fakat çoğu vaka buna uygun değildir. Bu durumda splenik arter embolizasyonu veya şant içine kısa sürede donan sklerozan madde enjeksiyonu yararlı olabilir. Porto-kaval bir cerrahi anastomozunu takip eden ciddi porto-sistemik ensefalopati, şantın kapanmasıyla geriye dönebilmektedir (68).

Karaciğer Transplantasyonu: İnatçı ve sık tekrarlayan HE için nadiren uygulanır. Kronik hepatik ensefalopatinin son ve kesin tedavisi karaciğer naklidir. Belirgin ensefalopati endikasyonu ile transplantasyon yapılan hastalarda oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Karaciğer transplantasyonu sonrası da bazı hastalarda HE görülebilir bu devam eden porto-sistemik şantlar nedeniyledir ve 6 ay kadar sürebilir.

2.3 SİTOKİNLER:

Sitokinler, peptid veya glikoprotein tabiatında solübl maddelerdir. Mol ağırlıkları çoğunlukla; 20-80 kDa arasındadır (69,70). Sağlıklı bireylerde interlökin düzeyi 60 pgr/m² kadardır (71). Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. Çeşitli sitokinlerin genleri klonlanılarak sitokinlerin daha fazla miktarda yapımı mümkün olmuştur. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup; başlıca görevleri organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynamaktır.

İnterlökin-1: IL-1'in başlıca kaynağı, aktif MN fagositter ve tüm yerleşik makrofajlardır. Ancak bütün çekirdekli hücrelerin üretebileceği bildirilmiştir. 17500 mol ağırlığında bir glikoproteindir. IL-1 α , IL-1 β olmak üzere 2 yapı göstermekte ancak ikisi arasında %25-26 homoloji olup ikisinde biyolojik etkinlikleri reseptöre bağlanma afiniteleri aynıdır ve aynı reseptöre bağlanırlar. IL-1 α membrana bağlı form IL-1 β salgılanan formdur. Bazı hücre tiplerinde IL-1 reseptör antagonisti olarak adlandırılan 3. bir gen bulunmakta ve bu protein biyolojik olarak inaktif olmasına rağmen reseptöre bağlanmak için IL-1 α , IL-1 β ile yarışır ve dolayısıyla inhibitör fonksiyon görür (68,71).

IL-1'in biyolojik etkileri pek çok yönüyle TNF- α 'ya benzer en başta T lenfosit aktivasyonunu sağlamaktadır ayrıca B cell proliferasyonu hemen hemen tüm hümmoral ve hüccresel immün yanıtı kuvvetlendirir.

T lenfositlerden salınan IL-1 ve IL-2 makrofajları aktive etmekte ve makrofajlardan, TNF ve İNF gibi lenfokinlerin salınmasına neden olmaktadır. IL-1,

monositler için bir kemotaktik faktördür. Adjuvant ve antimikrobiale ajan özelliğine sahip olan IL-1 molekülleri, lokal olarak nötrofil İnfiltrasyonunda, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rolü vardır. IL-1 daha yüksek konsantrasyonda sistemik etki gösterir. Hematopoetik büyüme için kofaktördür. Endojen pirojendir. TNF ile sinerjik etki olarak IL-1, LPS'lere yanıt olarak yapılır ancak TNF'nin yaptığı hasarı artırabilir. Çok yüksek konsantrasyonlarda bile lethal etki yapmaz, nöroendokrin sistemi etkilemektedir. Hipotalamusta prostaglandin aracılıklı ateş oluşumunu uyarmaktadır (68,72,73,74). IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, INF, CSF ve TNF'nin sentez indüksiyonu ve inflamasyon mediatörü olan PGE2 ve LTB4'ün yapımını indükleyerek proinflamatuvar etki yapar. Hepatosit AFR'ın sentezi için aktivasyon, CRH, ACTH, PG'nin salınım indüksiyonu, adezyon moleküllerinde artış, sepsiste vazodilatasyon ve hipotansiyon etkileri vardır. IL-1 reseptör antagonisti enflamatuvar süreçlerde salınır, IL-1'in zararlı etkilerini dengeler (75,76,77,78).

TNF-Alpha (TNF- α): Tümörlerde hemorajik nekroz yaptıkları için bu ad verilmiştir. TNF- α , ilk olarak LPS'i aktive eden bir madde olarak tanımlanmış olup daha sonra kaşektin olarak isimlendirilmiştir (71,74). 17 kDa ağırlığında olup yapısal olarak sitokinlerden farklıdır. Matür TNF- α ve β olmak üzere 2 farklı tipi bulunur. TNF- α çoğunlukla aktive makrofajlar ayrıca antijen ile stümüle edilmiş T celleri, aktive NK, mast hücreleri daha az olarak fibroblastlar, glomerüler mesenjiyal hücreler endotel hücreleri ve astrositler mikroglialar ve kupffer hücreleri tarafından salınırlar. Endotoksin, enterotoksin, virüs mantar, parazitler, mikobakteriler immün kompleksler ve TNF'nin kendisi, TNF- α sentezini artırır (79,80,81). TNF- β primer olarak aktif T hücrelerinden salınır ve lenfotoksin olarak bilinir. TNF- α ve TNF- β hücrede aynı reseptöre bağlanmak için yarışır. TNF- α ve TNF- β arasında %30 oranında benzerlik vardır. İki tip TNF reseptörü vardır bu reseptörler farklı etki gösterirler. TİP-1R sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonu artırır. TİP-2R hücre proliferasyonuna neden olur.

TNF- α , vasküler hücrelerde fosfolipaz A, PAF ve serbest radikal oluşumunu artırır. Serbest radikaller permabiliteyi artırarak ödeme neden olur.

TNF'nin biyolojik etkileri konsantrasyona bağlıdır. Düşük konsantrasyonda etkisi lokaldir. Lökositler ve endotel hücreleri üzerinde otokrin ve parakrin etki yapar. Bu etkiler mikroorganizmalara verilecek enflamatuvar yanıt açısından

önemlidir. Bu etkiler damar endoteline nötrofillerin adezyonunu sağlar. Eozinofiller, MN fagositler ve lökositlerin mikroorganizmaları öldürülmesini aktive eder (68,74,72,82) TNF- α konsantrasyonu yüksek olduğunda endokrin etkisi ortaya çıkar.

TNF nin sistemik etkileri; endojen pirojendir. TNF- α mononükleer fagosit ve vasküler endotel hücrelerde IL-1ve IL-6 salınımını, hepatositlerden ise akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. Pıhtılaşma sistemini aktive eder. T cell aktivasyonu ve B cell proliferasyonun indüksiyonu sağlar (68,74,72). TNF- α nın birçok özel fonksiyonu aşırı yüksek konsantrasyonda ortaya çıkan öldürücü etkisine katkıda bulunmaktadır. Bunlar myokardın kasılabilirliğini azaltarak doku perfüzyonunu azaltır, intra vasküler koagülasyona neden olur ve düz kasları gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu bozar.

TNF- α , HBV replikasyonunu HBV mRNA'nın yıkımını artırarak inhibe etmektedir. Ayrıca kor promotör elementler TNF- α 'ya sensitiftir. Ayrıca karaciğer rejenerasyonunda da etkilidir (78,79,83). Fatal hepatit ve karaciğer nekrozundan sorumludurlar. Karaciğer hasarının başlıca temel mediatörü TNF dir. IL-1, TNF'nin lethal etkilerini potansiyelize edebilir (84). Akut ve kronik karaciğer hastalarında dolaşımda önemli ölçüde yükselmiş TNF seviyeleri gösterilmiştir. Bu yükselme alta yatan karaciğer hastalığından bağımsızdır (1). Gerçekte TNF- α , akut ve kronik karaciğer hastalığının patogenezinde kuvvetle yer alabilir (85,86). Gram (-) sepsiste, TNF'nin kandaki seviyesi çok yüksek bulunmakta, şok ve kollaps neden olmaktadır. Ayrıca İNF gibi antiviral etkileri vardır (78,82,). Kronik enfeksiyon ve kanserde oluşturdukları kaşeksi lipoprotein lipaz enzimini inhibe etmelerine bağlıdır. Kemoterapi gören hastalara verilen TNF; ateş akut faz reaktanlarının yükselmesi, kemik iliği süpresyonu ve koagülasyona yol açar (87).

İnterlökin-2 Reseptör (IL-2R): IL-2 geni 4. kromozomda bulunmaktadır. 14-17 kDa ağırlığında T cell growth faktör olarak isimlendirilen glikoprotein yapısında bir sitokindir. IL-2, CD4+ T lenfositleri tarafından klas 2 MHC molekülü ile sunulan bir mitojen veya antijen ile stümülasyondan sonra üretilir (88). IL-2 bu etkilerini, hedef hücrelerin üzerinde bulunuan IL-2 reseptörüne bağlanarak gösterir. Düşük afiniteli, orta afiniteli ve yüksek afiniteli olmak üzere üç tip IL-2 reseptörü bulunur. Düşük afiniteli IL-2R α , hafif zincirden, orta afiniteli IL-2R β olan ağır

zincirden oluşmuştur, yüksek afiniteli IL-2R γ şeklindedir. Her üç zincirde yüksek afinite halindeki reseptörün içindeki IL-2 ligandı ile temas halindedir.

IL-2 ekspresyonu sadece CD4+ hücreler oluştururken, IL-2R ekspresyonu pek çok hücre tarafından oluşturulabilir. IL-2R α , NK hücrelerinden spontan olarak üretilirken T cell, B cell, dendritik hücreler, cildin langerhans hücrelerinden kupffer hücrelerinden monosit ve makrofajlardan uyarıyla salınır. IL-2R β istirahat halindeki monosit /Makrofaj, CD4+ ve CD8+ T cellerden salınır. IL-2R $\alpha\beta$ uyarıya bağlı olarak salınır (88,89). Solübl IL-2R α , myokard enfarktüsü, RA çeşitli enfeksiyon ve malign hastalıklar gibi inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda artığı bilinmektedir. Siklosporin ve FK-506 gibi bazı immün süpresifler, IL-2 ve IL-2R ekspresyonunu engileyerek yapar (78,82). IL-2, kendisini üreten hücrelere etki edip kendi oluşumunu sağlar, bu onun otokrin büyüme faktörü işlevini gösterir. T lenfosit çoğalmasında indüklemesi nedeniyle T cell growth factor (TCGF) de denilmektedir.

İnterlökin-6: IL-6'nın molekül ağırlığı 21,5–28 kDa arasındadır. Çok çeşitli biyolojik etkileri olan immün sistem medyatörlerinden biridir. B hücre uyarıcı faktör, hibridoma büyüme faktörü, hepatosit uyarıcı faktör, T lenfosit için sitolitik farklılaşma faktörü olarak da bilinir (90,91). IL-6; MN hücreler, Lenfositler, fibroblastlar ve hepatositlerde IL-1, İNF, IL-2 ve TNF- α 'nin uyarıcı etkisi ile yapılır. Geni 7. kromozomdadır. Karaciğerden akut faz reaktanların en önemli indükleyicisidir. Pireksi yapar. En önemli biyolojik aktivitelerinden birisi B lenfosit maturasyonunun son kademelerini uyarmasıdır. B lenfositleri plazma hücrelerine dönüşür ve immünglobulin salgılanmaya başlar. T hücre aktivasyonu, büyümesi ve differansiasyonunu sağlar. IL-1 ve TNF'nin TH hücrelerinin mitojenik etkisini kostimüle eder. TNF ve IL-1'in yaptığı kaşeksiyi artırır. Nötrofilleri aktive eder ve diğer sitokinlerle sinerjik etki göstererek kemik iliği stem hücresinin maturasyonunu destekler. Hepatosit sitümüle eden faktör olarak da bilinen IL-6, CRP, fibrinojen, C3 gibi akut faz proteinlerin sentezini sağlamaktadır. Sepsis, otoimmün hastalıklar, lenfoma, AIDS, alkolik karaciğer hastalığı, organ ve graft rejeksiyonları ile çeşitli enfeksiyon hastalıklarında serum IL-6 seviyeleri yükselebilmektedir.

İnterlökin-8: Temel etkisi nötrofil aktivasyonu ve kemotaksis üzerinedir. İnsanın ürettiği en kuvvetli kemotaktik faktördür. IL-8 moleküler ağırlığı 8 kDa olan glikozillenmemiş bir proteindir. En önemli biyolojik etkilerinden biri nötrofiller için

kimyasal bir çekici olmasıdır. IL-8 lökosit adezyonu ve iltihaplı bölgeye PMNL'lerin gitmesini sağlar (92,93). Başlangıçta monositlerden, ayrıca endotel hücreler, epitel hücrelerde, fibroblastlar, hepatositlerde ve kondrositlerde IL-8 yapımı olduğu gösterilmiştir. IL-8 proinflatuar sitokinlerin en önemlilerinden biridir. IL-8 ve TNF- α , ANCA aracılıklı nötrofil aktivasyonuna neden olarak vaskülitlerde de rol oynar.

İnterlökin-10: 160 aa oluşan protein yapısında bir molekül olup molekül ağırlığı 18.5 kDa'dur. IL-10'un sekonder teriyer yapısıyla İNF- γ benzemektedir. IL-10 Th hücreleri, B lenfositler, mast hücreleri, monosit, eozinofiller, makrofajlar, epstein-barr virusu ile infekte hücreler ve keratinositler tarafından üretilebilmektedir (94,95). IL-10'un kontrol ve salınım mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. İnvitro çalışmalarda LPS'in IL-10'nun salınımını artırdığı görülmüştür. İNF- α , İnvitro CD4, T hücrelerinden IL-10'nun salınımını artırmaktadır (96). IL-10'un kendisi de negatif feedback ile mRNA üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle ilk tanımlandığında "Cytokine Synthesis Inhibitory Factor (CSIF)" olarak belirtilmiştir. IL-10 genellikle Th2 ürünü olup Th1 hücrelerinden İNF γ , IL-2 ve TNF- β salınımını inhibe eder (95).

IL-10, çeşitli sitokinlerin monosit, makrofaj hücreleri, PNL ve eozinofillerden üretimini inhibe eder. Ayrıca GMCSF ve G-CSF üretimini inhibe eder (95,97). IL-10, makrofajlardaki NOS indüksiyonunu azaltır (98). Nitrik oksit, inflammatuar bir mediator olduğu için IL-10 bu yolla inflamasyonu azaltıyor olabilir (99).

Benzer şekilde IL-10 makrofajlarda üretilen toksik oksijen radikallerini azaltarak inflamasyonu azaltmaktadır (100). Kronik inflamasyonlarda COX2'yi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle IL-10 diğer mekanizmalarla birlikte bu yollarda kronik inflamasyonu azalttığı görülmektedir (96). Proinflatuar sitokin olan TNF, IL-1 ve IL-6 yapımı endotoksin ile anlamlı olarak artarken, IL-10 ile anlamlı şekilde inhibe olmaktadır (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji kliniğine Mayıs 2006 ile Mart 2008 tarihleri arasında başvuran hastalardan, karaciğer biyopsisi ve/ veya klinik ve laboratuvar bulgularıyla karaciğer sirozu tanısı almış olan 80 hasta alındı. Hepatik ensefalopati klinik bulguları gelişmiş hasta sayısı 50 ve Hepatik ensefalopati gelişmemiş hasta sayısı 30 idi. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya aldığımız hastaları 3 grup halinde dizayn ettik.

Grup 1; Hepatik ensefalopatisi olan hastalar. Bu gruptaki hastaları, HE'nin klinik şiddetine (West Haven kriterleri kullanıldı) göre (evre 1-4), HE'inin presipitan faktörlerine göre; Enfekte ve non enfekte grup olarak, KC-S'unun şiddetine (Child-A, B, C) göre alt gruplara bölünerek değerlendirmeye alındı. Grup 2: Hepatik ensefalopatisi olmayan hastalar, bu gruptaki hastalar klinik komplikasyonlarına göre konpanse ve dekonpanse hastalar olmak üzere 2 alt grup şeklinde değerlendirilmeye alındı. Grup 3: Sağlıklı bireylerden oluşmaktaydı

Tüm hastalarda serum TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 düzeyleri, chemiluminescent (immulite 1000) yöntemiyle Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD. Merkez laboratuvarında çalışıldı.

İstatiksel değerlendirme "SPSS 13,0 for Windows" paket programı ile yapıldı. Çoklu bağımsız grupların karşılaştırılmasında One Way Anova ve Post Hoc (Bonferoni testi) kullanıldı. Değerler mean \pm SEM olarak verildi. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ile bağımsız T-testi kullanıldı, p<0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta gruplarının demografik özellikleri, tablo 9'da verilmiştir. Grup 1 (HE'si olan hastalar); n= 50 hasta, grup 2 (HE olmayan KC-S'lu hastalar) n=30 hasta ve grup 3 (sağlıklı bireyi) n=30 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi (Tablo 9).

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı yoktu. Grup 1 (HE olan hastalar) ile grup 2 (HE olmayan KC-S hastaları) arasında serum TNF- α (p=0,00001), IL-1 β (p \leq 0,05), IL-6 (p \leq 0,05), IL-8 (p=0,044) değerleri HE lehine anlamlı farklılık mevcuttu, IL-2 reseptör ve IL-10 düzeyinde anlamlı fark bulunmadı. Bunların dışında her iki grupta da karaciğer hastalığının prognozunda önemli olan ALB, PTZ, İNR ve DB, düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0.05, tablo 10, şekil 1, şekil 2).

Grup 1 (HE olan hastalar) ile grup 3 (sağlıklı kişiler) arasında serum TNF-alfa (p=0,00001), IL-1 β (p \leq 0,05), IL-6 (p=0,002), IL-8 (p=0,0001), IL-2R (p=0,0001) değerlerinde anlamlı olarak farklılık mevcuttu, IL-10 anlamlı fark bulunmadı, iki grup arasında sedim ve CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık vardı (p=0,0001, tablo 10, şekil 1, şekil 2).

Grup 2 (HE olmayan hastalar) ile grup 3 (sağlıklı kişiler) arasında serum TNF- α (p=0,00001), IL-6 (p=0,003), IL-8 (p=0,026), IL-2R (p=0,002) değerleri anlamlı olarak farklılık mevcuttu, IL-1 β ve IL-10 anlamlı fark bulunmadı, sedimantasyon ve CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık vardı (Tablo 10, şekil 1, şekil 2).

Hepatik ensefalopatisi olan hastaları, klinik evrelerine göre karşılaştırdığımızda: Evre 1 ile evre 2 hastaları arasında serum sitokin değerleri arasında fark yoktu (Tablo 11), evre 1 ile evre 3 arasında serum TNF- α (p=0,013) arasında anlamlı farklılık mevcuttu, evre 1 ile 4 arasında serum TNF- α düzeyinde anlamlı farklılık (p=0,003) mevcuttu, evre 2 ile 3 arasında TNF-alfa değerleri arasında (p=0,044) anlamlı farklılık vardı. evre 2 ile 4 hastaların serum TNF- α değerleri arasında (p=0,005) ve evre 3 ile, evre 4 hastaların serum TNF- α değerleri arasında anlamlı fark vardı (p=0,034, tablo 11, şekil 3)

Hepatik ensefalopatinin presipitan faktörleri (konstipasyon, ÖVK, elektrolit imbalası, diyet uyumsuzluğu) ile serum TNF- α ve diğer sitokinler anlamlı bir ilişki

yoktu. Ayrıca enfekte (SBP ve diğer enfeksiyonlar) hastalarda (n=16, %32) serum TNF- α (40 \pm 28) ve non enfekte (n=34, %68) hastalarda serum TNF- α (37,7 \pm 16) değerleri arasında ve serum sitokinleri açısından herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Karaciğer sirozu olan tüm hastaları, Child A, B ve C alt grupları şeklinde serum sitokin seviyelerini karşılaştırdığımızda; hastalarda, yaş ve cinsiyet farkı yoktu. Child A ve B hastalarında, TNF- α (p=0.003), IL-2R düzeyi arasında (p=0.003), (Tablo 12, şekil 5). IL-8 düzeyleri arasında (p=0.003), anlamlı fark vardı, IL-1 β , IL-6 ve IL-10 değerleri arasında fark yoktu. Child A ve C hastalarında TNF- α (p=0,0001), IL-2R arasında (p=0,0001), IL-8 (p=0,009) fark mevcuttu (tablo 11, şekil 4, şekil 5). Child B ile C'li hastalar arasında sadece TNF- α düzeyleri arasında fark mevcuttu (p=0,048), (Tablo 12).

HE gelişmemiş hastaları kompanse KC-S ve dekompanse KC-S olarak değerlendirildiğimizde; TNF- α (p=0,013) düzeyinde artış ile dekompanse KC-S arasında anlamlı ilişki vardı (p=0,01) diğer sitokinlerde farklılık tespit edilemedi.

KC-S'in zemininde yatan patolojik faktörlere göre değerlendirdiğimizde; HBV (n=51), HCV (n=13), HDV(n=5) pozitifliği ile serum sitokin değerleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tablo 9: Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Grup 1 (HE olanlar) n=50 (%45)	Grup 2 (HE olmayanlar) N:30 (%28)	Grup 3 (sağlıklı kişiler) n=30 (%27)
Yaş	57,4 \pm 14,8 ,	51,2 \pm 15,8 ,	56,6 \pm 9,1
Cinsiyet	E: %70,K: %30	E: %60, K %40	E: %60, K: %40
HBV	n =31 (%62),	n = 20 (%66)	
HCV	n = 7 (%14),	n= 6 (%20)	
HDV	n = 3 (%6),	n = 2 (%6)	
Kriptojenik	n = 4 (%8),	n = 2 (%6)	
Alkol	n = 2 (%4),	n = 0	
Budd Chiari, PBS ve Toksik Hepatit	n = 3 (%6)	n = 0	
Child-A	n = 0	n = 10 (%33)	
Child-B	n = 19 (%38),	n = 15 (%50)	
Child-C	n = 31 (%62)	n = 5 (%17)	
Konstipasyon	n = 13 (%16),		
ÖVK	n= 11 (%13,8),		
Elektrolit İmbalansı	n= 10 (%12,5),		
SBP ve diğer enfeksiyonlar	n= 10 (%12,5),		
Diyet uyumsuzluğu	n = 3 (%3,8),		
HCC	n = 2 (%2),		
HRS	n = 1 (%2)		

Tablo 10: Grupların serum sitokin değerleri ve karşılaştırma sonuçları

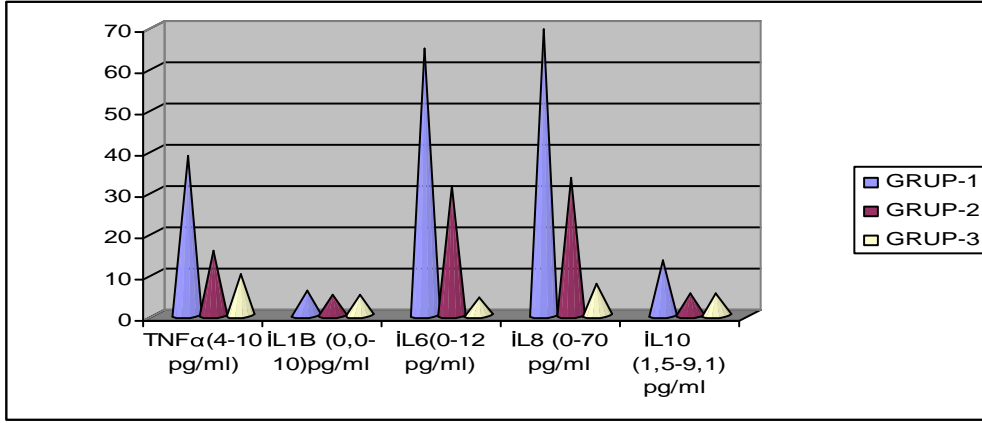
	Grup 1 n: 50 (%45)	Grup 2 n: 30 (%28)	Grup 3 N: 30 (%7)	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 2-3
Yaş	57,4 ± 14,8	51,2 ± 15,8	56,6 ± 9,1	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Cinsiyet	E: %70 K: %30	E: %60, K: %40	E: %60 K: %40	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-1β (0,0-10)pg/ml	6,1 ± 4	<5	<5	p≤ 0,05	p≤005	
IL-2 R (200-1000pg/ml)	1934 ± 1172	1513 ±1399	626,9 ± 216	p=0,17	p=0,001	p=0,002
IL-6 (0-12 pg/ml)	64,6 ± 104,9	31,2 ± 45,9	4,293 ± 2,9	p≤0,05	p=0,002	p=0,003
IL-8 (0-70 pg/ml)	69,2 ± 95,8	33,2 ± 61,2	7,63 ± 3,7	p= 0,04	p=0,0001	p=0,026
TNF-α (4-10 pg/ml)	38,68 ± 18,6	15,8 ± 3,2	10,12 ± 2,3	p=0,001	p=0,0001	p=0,0001
IL-10 (1,5-9,1) pg/ml	13,4 ± 40,7	5,43 ± 1,07	5,43 ± 2	p=0,175	p=0,172	p=0,871
CRP (0-8mg/dl)	17,56 ± 26,3	10,2 ± 17,2	2,39 ± 1,8	p=0,139	p=0,0001	p=0,019
Sedimentasyon (8-15mm)	28,48 ± 27,6	24,9 ± 32,1	5,5 ± 3,5	p=0,620	p=0,0001	P=0,002

Tablo-11. Hepatik ensefalopati klinik evrelerine göre sonuçlar

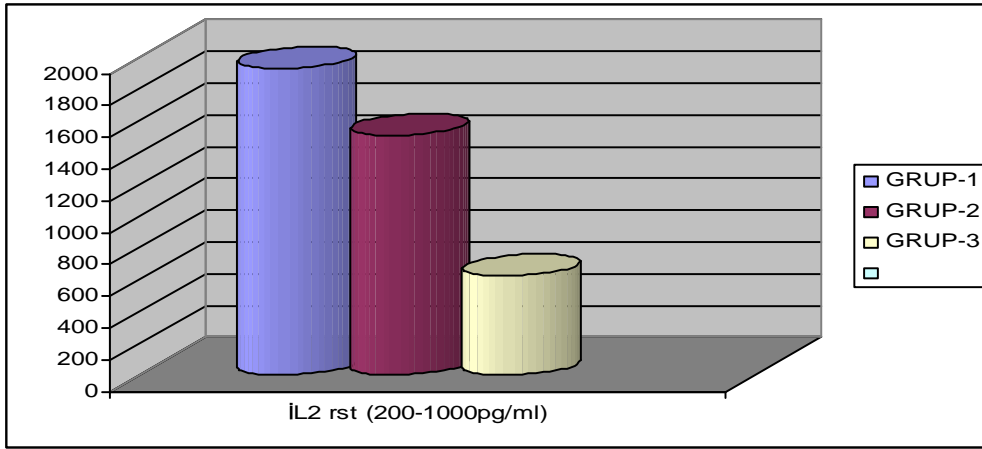
	Evre 1 n: 15	Evre 2 n: 15	Evre 3 n: 12	Evre 4 n: 8	Evre 1-2	Evre 1-3	Evre 1-4	Evre 2-3	Evre 2-4	Evre 3-4
Yaş	54,7 ± 14	55 ± 14,7	58± 18,9	64± 7,7	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
E/K	% 75/ %25	%80/ %20	%80/ %20	% 60/ %40	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-1β	5	6 ± 2,5	7,7 ±7,6	5,7±1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-2R	1580 ± 967	1823± 921	2271± 1783	2425± 701	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-6	65,7 ±147	41±68	83± 110	79 ± 53	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-8	31,7±30	72± 89	79 ± 123	107±124	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
TNF-α	26 ± 13	29 ± 14	36 ±15	61± 23,5	p>0,05	p=0,013	p=0,003	p=0,044	P=0,005	p=0,034
IL-10	5,3 ±1	5,3 ±0,9	31,8±75	42 ± 94	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Tablo 12: Karaciğer hastalığının şiddetine göre serum sitokin sonuçları

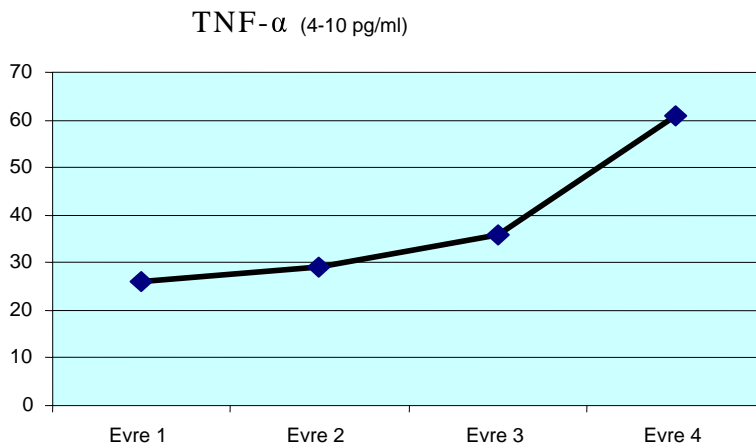
	Child A, n: 10	Child B n: 34	Child C n: 36	Child A-B	Child A-C	Child B-C
Yaş	53 ± 14	54 ± 16	56 ± 15	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Cinsiyet	E: %70 K: %30	E: %60 K: %40	E: %77 K: %24	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-1 β (0,0-10)pg/ml	5	5,5 ± 1,7	6 ± 4,5	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-2 R (200-1000pg/ml)	996± 421	1656 ± 940	2016± 1568	p=0.003	p=0,0001	p>0,05
IL-6 (0-12 pg/ml)	26 ± 45	38 ± 56	72 ± 116	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-8 (0-70 pg/ml)	15 ± 13	61 ± 83	61 ± 98	p=0.003	p=0,009	p>0,05
TNF- α (4-10 pg/ml)	17,6 ± 5	27,3 ± 14	36 ± 21	p=0.003	p=0,0001	p=0,048
IL-10 (1,5-9,1) pg/ml	6 ± 1,4	6,8 ± 4,9	15 ± 47	p>0,05	p>0,05	p>0,05



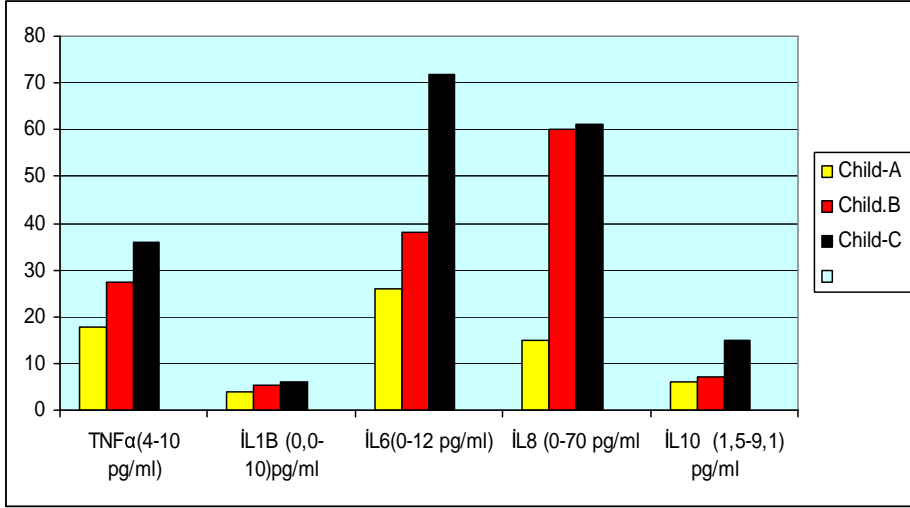
Şekil 1: Serum sitokin düzeylerinin gruplar arasındaki farkları



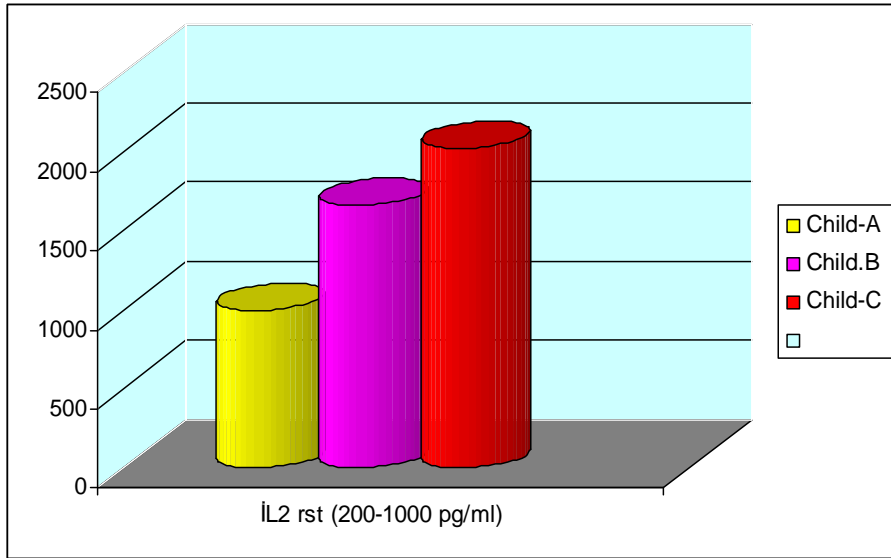
Şekil 2: IL-2R düzeyinin gruplar arasındaki farkları



Şekil 3: TNF-α 'nın HE evrelerine göre serum düzeyi



Şekil 4: Sitokinlerin, KC-S'in şiddetiyle ilişkileri



Şekil 5: IL-2R'nün KC-S'unun şiddetiyle ilişkisi

5. TARTIŞMA

Hepatik ensefalopati, hem akut hem de kronik karaciğer hastalığında gelişen kompleks nöropsikiyatrik sendromdur. Santral sinir sisteminin depresyonu ile karakterizedir. Semptomları, zor fark edilen serebral disfonksiyondan derin komaya kadar sıralanabilir. HE'nin patogenezi bütünüyle anlaşılmamış ve spesifik neden bilinmemektedir (102). Ancak HE'nin patogenezinde en çok dikkat çeken dört teori mevcuttur, bunlar; Amonyak teorisi, GABA teorisi, benzodiyazepin teorisi ve aromatik aminoasit/ fals nörotransmitter teorisi, ancak bunların hiçbirisinin doğruluğu deneysel olarak kesinleşmemiştir (103). Bu nedenle HE'nin patogenezinde multifaktöriyel patogeneze tek bir anormallikten daha geçelidir.

Kronik karaciğer hastalığında meydana gelen HE'nin patogeneziyle ilişkili olan çeşitli sitokinler mevcuttur. Bunlardan, literatürde en çok çalışılmış olan TNF- α 'dır (1).

Odeh M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; HE'si olan ve HE'si olmayan karaciğer sirozlu hastalarda TNF- α düzeyi çalışılmış ve TNF- α düzeyi, HE olan sirotik hastalarda anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p < 0,001$). Kronik ensefalopatisi olan hastalarda da önemli ölçüde TNF- α yüksekliğiyle pozitif korelasyon ($p < 0,0001$) olduğunu gösterilmiştir (104).

Lin SY ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sirotik hastalarda serum TNF- α düzeyi yüksek sapanmış ve TNF- α 'nın, sirozun şiddeti için önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir ($p < 0,01$) (105).

Huang YS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IL-1 β , IL-2R, IL-6 and TNF- α 'nın, hepatit C'ye bağlı sirozlu ve HCC'si olanlarda anlamlı yükselme tespit etmişlerdir ($p < 0,05$). Ayrıca bu sitokinlerin hepatik disfonksiyonunu karaciğerin inflamatuvar parametrelerinden daha iyi yansıttığı tespit etmişler (106).

Genesca J ve arkadaşlarının çalışmasında, sirozlu hastalarda IL-6, TNF- α düzeyi bakılmış kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,005$) (107).

Lee FY ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sirozlu hastalarda plazma IL-6 seviyesi artmış olduğu gösterilmiştir (108).

Li CP ve arkadaşlarının çalışmasında, KC-S'li hastalarda önemli ölçüde IL-8 yüksek tespit etmişlerdir (109). Ayrıca birçok çalışmada da, IL-8'in alkolik karaciğer sirozunda rol aldığı ortaya konmuştur (106,110).

Benzer olarak yapılan çeşitli çalışmalarda da, TNF- α ve IL-1, IL-2 reseptör, IL-6 ve IL-8'in karaciğer sirozun patogeneziyle ilişkili olabileceğini göstermektedir (84,110,111,112).

Bizim yaptığımız çalışmada, gruplar arası (grup 1; HE olan 50 hasta, grup 2; HE olmayan KC-S'li 30 hasta ve grup 3; 30 sağlıklı birey) değerlendirmelerimizde, HE olan hastalar ile HE olmayan KC-S hastaları arasında, serum TNF- α (p=0,00001), IL-1 β (p<0,05), IL-6 (p<0,05), IL-8 (p=0,044) değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu, IL-2 reseptör ve IL-10 değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10). HE'si olan hastalar ile sağlıklı kişiler arasında serum TNF- α (p=0,00001), IL-1 β (p<0,05), IL-6 (p=0,002), IL-8 (p=0,0001), IL-2 reseptör (p=0,0001) değerleri anlamlı olarak farklılık mevcuttu, IL-10 anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10). HE olmayan hastalar ile sağlıklı bireyler arasında, serum TNF- α (p=0,00001), IL-6 (p=0,003), IL-8 (p=0,026), IL-2 reseptör (p=0,002) değerlerinde anlamlı olarak farklılık mevcuttu, IL-1 β ve IL-10 anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10, şekil 1, şekil 2). Bu sonuçlarda serum TNF- α ile karaciğer sirozunun şiddeti ve HE komplikasyonunun gelişmesi arasında pozitif korelasyon olduğu görülüyor. Odeh M ve arkadaşlarının (104) yaptığı çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Ayrıca Odeh M ve ark. yaptığı çalışmaya ek olarak bizim çalışmada, TNF- α 'yla birlikte, IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-2R'nün karaciğer sirozunun varlığıyla korelasyonu mevcuttu. Bu sonuçlarımız Huang YS (106), Lee FY(108) ve Li CP (109) yaptıkları çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu. Ayrıca bu sitokinlerin HE'si olan sirotik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olması, HE patogenezinde de rol oynayabilecekleri düşünülmektedir.

HE'nin klinik şiddetinin evreleri ile serum sitokin seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, Odeh M ve ark. yaptığı çalışmada; HE'nin farklı klinik evrelerinde olan (evre 1-4) hastaların serum TNF- α düzeyi çalışılmış, sonuçta evreler arasındaki serum TNF- α düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,0001), evre 0 ile evre 1-4'teki hastaların serum TNF- α düzeyleri arasında anlamlı farklılık (p<0,001) saptanmıştır. Ayrıca evre 3'te olup tedaviyle evre 1'e

gerileyen HE'li 40 hastanın, her iki evrede bakılan serum TNF- α düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,001) (104).

Bizim yaptığımız çalışmada, HE'nin klinik şiddetinin evreleri (evre 1-4) ile serum sitokin seviyeleri arasındaki ilişki, sadece serum TNF- α değerleri arasında anlamlı fark vardı (p<0.05) (Tablo 11, şekil 3). Bu sonuçlar, Odeh M ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarıyla uyumluydu (104).

KC-S'nun şiddeti Child-Pugh skoruyla serum sitokin seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, Odeh M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, karaciğer hastalığının şiddetinin farklı evreleri (Child A, B, C) ile serum TNF- α arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p<0,0001) (104).

Christoph R ve arkadaşları, solubl TNF- α reseptörün serum konsantrasyonun sirozlu hastalarda mortalite ve hastalığın şiddeti Child-Pugh score ile korele olduğunu göstermişlerdir (p=0.015) (113).

Kiki I ve arkadaşları (114) yaptığı çalışmada, TNF- α 'nın artmasını kronik HBV'nin histolojik aktivitesiyle korele olduğu, ayrıca Child A ve B olan kronik karaciğer hastaları ile sağlıklı kişilerin serum TNF- α düzeyini karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık göstermişlerdir (p <0.01).

Genesca J ve arkadaşlarının çalışmasında, sirozlu hastalarda IL-6 seviyesinde yükselme, KC -S'un Child skorunun artmasına eşlik etmiştir (p<0,005) (109).

Li CP ve arkadaşlarının çalışmasında, KC-S sirozlu hastalarda önemli ölçüde IL-8 yüksekti. Karaciğer sirozunun şiddeti IL-8 artması için önemlidir. IL-8 düzeyi, karaciğer (Child A, B ve C) şiddeti arttıkça progresif olarak artmakta olduğu göstermişlerdir (110).

Çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarımızı Child A, Child B ve C olarak gruplandırdığımızda, hastalar arasında yaş ve cinsiyeti açısından fark yoktu, Child A ile B arasında, TNF- α (p=0.003), IL-2R (P=0.003), IL-8 (p=0.003) arasında anlamlı farklılık vardı. IL-1 β , IL-6 ve IL-10 değerleri arasında fark yoktu (Tablo 12) Child A ve C arasında TNF- α (p=0,0001), IL-2R (p=0,0001), IL-8 (p=0,009), Child-B ile C arasında TNF- α düzeyleri (p<0,048) (Tablo 12, şekil 4, şekil 5). Odeh M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak TNF- α düzeyi KC-S'unun şiddetiyle korelasyonu tespit edildi. Ayrıca karaciğer sirozunu şiddeti arttıkça IL-2R düzeyi artması (P=0.003), Huang YS ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla

uyumluydu ve IL-8 arasında ($p=0.003$) arasındaki anlamlı ilişkinin olması Li CP ve ark çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir. Fakat IL-6 düzeyi ile sirozun şiddeti arasında anlamlı ilişki yoktu, Genesca J ve ark. yaptığı çalışma sonuçlarıyla uyumsuzdu.

KC sirozunun etyolojisinde rol alan faktörler ile serum sitokin seviyeleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, Odeh M ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, evre 0 ve evre 2'de olan hastalarda HBV ve HCV ile serum TNF- α düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmış, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (104).

Zhang DF ve arkadaşlarının bir çalışmasında HBV ve HCV ile enfekte kronik karaciğer hastalarında serum TNF ve IL-6 yüksekliğinin, karaciğer nekroz patogenezindeki rolü açısından bakılmış, serum TNF düzeyi yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak bu çalışmada IL-6 açısından farklılık bulunmadı (115).

Nelson DR ve arkadaşları yaptığı çalışmada, kronik HCV'ye bağlı KC-S hastalarla sağlıklı bireylerin serum TNF düzeyleri karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklılık mevcuttu ($p<0.001$). TNF- α karaciğer hasarının markerleriyle korelidir. ($p=0.01$) (116).

Bizim çalışmamızda, KC-S'in etyolojik faktörleri (HBV, HCV, HDV, kriptojenik, alkol, budd-chiari, PBS) ile serum TNF- α ve diğer sitokinler ile anlamlı bir ilişki yoktu, Bu sonuç, Odeh M ve ark yaptığı çalışma sonuçlarıyla uyumluydu. Zhang DF ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarına benzer olarak, HBV ve HCV'de serum TNF- α 'nın yükseldiği görülmekte, fakat farklı olarak bizim çalışmamızda, HBV ve HCV'de yükselen sitokin değerleri diğer etyolojik faktörlerde meydana gelen yüksek değerlerden farklı değildi. Yükselmeler, etyolojik faktörlerden bağımsızdı.

Odeh M ve arkadaşlarının çalışmasında, evre 1-4 olan hastalarda HE'nin presipitan faktörleri olarak enfeksiyon ve non enfeksiyon grupları karşılaştırıldığında, serum TNF- α değerleri açısından anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (104).

Bizim çalışmamızda, hepatik ensefalopatinin presipitan faktörleri olarak konstipasyon, ÖVK, SBP ve diğer enfeksiyonlar, elektrolit imbalansı, diyet uyumsuzluğu mevcuttu, enfekte ve non enfekte grup olarak değerlendirdiğimizde,

serum TNF- α ve diğer sitokinlerde anlamlı bir ilişki yoktu, Odeh M ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla uyumluydu.

KC-S'unda meydana gelen HE ile, IL-10 seviyesindeki yükselme arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. IL-10 anti inflamatuvar sitokin olduğundan dolayı, aktif inflamasyonun hakim olduğu KC-S ve HE'de yükselmemesi anlamlı olabilir. Santucci L ve ark. yaptığı çalışmalarda TNF'nin aracılık ettiği karaciğer hasarında, IL-10 terapisinin faydalı olabileceği ortaya koymuşlardır (117).

Sitokinlerin ve özelikle TNF- α 'nın, KC-S şiddeti ve HE patogenezinde ne sürülen teorilerde de önemli role sahip olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır (118-123). Bu nedenle TNF- α 'nın, HE patogenezinde farklı bir teori olabileceği gibi tüm bu teorilerin merkezinde rol alan bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

1. KC-S'u olan hastalarda, serum sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8) düzeylerinin yüksek olması, karaciğer sirozunda inflamasyonun varlığını gösterebilir.
2. KC-S'te serum sitokin düzeylerinin yükselmesi, karaciğer hastalığının etyolojik faktörlerden bağımsız olduğu anlaşılmaktadır.
3. HE'nin varlığı, serum sitokin TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8 ile pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Fakat HE'nin şiddetinin artması sadece serum TNF- α düzeyi artmasıyla ilişkiliydi. Bu yükseklik alta yatan patolojilerden ve presipitan faktörlerden bağımsızdı. Bu nedenle TNF- α , HE'nin patogenezinde ve klinik şiddetini belirleyen önemli bir bağımsız faktör olabileceği düşünülmektedir.
4. TNF- α ile HE arasındaki güçlü ilişki, kronik karaciğer hastalığında ensefalopatik bir faktör olabilirdiğini desteklemektedir.
5. Serum TNF- α ve diğer sitokinlerin yükselmediği sirozlu hastalarda HE gelişmemesi HE'nin tedavisinde sitokinleri düşürmeye yönelik yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi için anlamlı olabilir.
6. Bu çalışma, kronik karaciğer kaynaklı HE için muhtememmel bir teori olan TNF- α teorisini desteklemekte, ayrıca IL-1 β , IL-6, IL-8 IL-2R, gibi inflamatuvar sitokinlerinde rolü olabileceği ortaya koymaktadır. Fakat daha geniş ölçekli araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Odeh M, Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor-alpha theory. *Eur J Clin Invest.* 2007 Apr;37(4):291-304.
2. Liu P, Ohnishi H, Moriwaki H, Enhanced tumor necrosis factor and interleukin-1 in an experimental model of massive liver cell necrosis/ fatal hepatitis In mice: *Gastroenterol Jpn.* 1990 Jun;25(3):339-42.
3. Göröl V, Karacığer sirozunda tanım ve epidemiyoloji, *Türkiye klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(16): 1-5
4. Leon DA, Mccambridge 3. Liver cirrhosis mortarates in Britain from 1950 to 2002: An analiysis of routine data. *Lancet* 2006; 367:52-6.
5. Vong S, Beli BP. Chronic liver disease mortality in the united states, 1990-1998. *Hepatology* 2004;39:476-83.
6. Caldwell SH, Oelsner DH, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29(3): 664-9.
7. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S, et al. Kronik Hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Tr J Gastroenterol* 1997; 8 (suppl): 9
8. Esteban J, Gomez J, Maetel M, et al. Hepatitis C. In: *Viral Hepatitis*, Wilson RA eds, New York.1997;147-216
9. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. *J HepatoI* 1997;27(6):1120-32.
10. Erlinger S, Benhamau JP, *Cirrhosis: Clinical Aspects.* Oxford Hepatology 2000 Volume 1 S:629-640
11. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company*, 1999: 549-58.
12. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneousliver biopsy. *J Hepatology* 1997; 27(6): 979-85.
13. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990; 12:592-8.

14. Uygun A, Sirozun laboratuvar tanısı, *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(16):28-33
15. Çolakoğlu S Ö, Siroz komplikasyonları . *Turkiye Klinikleri J In Med Sci* 2007, 3(16): 40-41
16. Donovan JP, Shaw BW, et al. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intrakraniyal presure monitoring, *Hepatology* 16: 267,1992
17. Aiba N, Okita H, Yata Y. Development of non-cirrhotic hepatic encephalopathy due to enormous portal systemic shunt. *Hepatology* 1997,26: 470A.
18. Mohapatra MK, Acharya SK, Encephalopathy in patients with extrahepatic obstruction after lienorenal shunts. *Br J Surgery* 1992;79:1103-1105.
19. Gitlin N, Subclinical portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterolgy.* 1988; 82: 8– 11
20. Ware AJ, D'Agostirio AN, Cerebral edema: A major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 61:877,1971
21. Powell E.E, Pender MP, Chalk JB et al. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. *Gastroenterology* 1990;98:1079.
22. Dişibeyaz S, Hepatik ensefalopati. *Güncel Gastroenteroloji Mart* 2002:9-19
23. Kraas E. Portale Hypertension. In: Schumpelick V, Bleese N. Mommsen U, editors. *Chirurgie. Stuttgart: Enke Verlag,1989: 565- 74.*
24. Jalan R, The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy *Int J Biochem Cell Biol.* 2003 Aug; 35(8):1175-81
25. Matthews SA. Amonia a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs. *Am J Physiol.*1992; 59: 459
26. McDermot WV Jr. Adams RD, episodic stupor associated with Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *J Clin Invest* 1954: 33; 1-9.
27. Lockwood AH, Ammonia. In: Lockwood AH, ed: *Hepatic encephalopathy.* Boston: Butterworth- Heineman, 1992: 65-72.
28. Stahl J, Studies of blood ammonia in liver disease, *Ann Intern Med* 1963;98:1-24.

29. Eichler M, Bessman SP. A double-blind study of the effects of ammonium infusion on psychological functioning in cirrhotic patients. *J Nerv Ment Dis* 1962; 134: 539-542
30. Hilgard P, Gerken G. Hepatic encephalopathy, *Med Klin (Munich)*. 2004 Oct 15;99(10):591-602.
31. Ito S, Miyalji H, Azuma T, Hyperammonemia and helicobacter pylori. *Lancet* 1995; 346:124-125.
32. Zieve L, The mechanism of hepatic coma. *Hepatology* 1981;1:360-5.
33. Cohn R, Castell DO, The effect of acute hyperammonemia on the encephalogram. *J Lab Clin Med* 1966;68:195-205
34. Zieve L, Doizaki WM, Zieve J, Synergism between mercaptans and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptans in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Lab Clin Med* 1974;83;16-28
35. Windus-Podehl G; Lyftogt L, Zieve L, Encephalopathic effect of phenol in rats. *J Lab Clin Med* 1983: 101; 586- 592.
36. Haussinger D, Hepatogene enceph ie. In: Gerok W, editor. *Hepatologie Munchen: Urban & Schwarzenberg* 1987:612-624 .
37. Schenker S; Brady CE, Pathogenesis of hepatic encephalopathy. In: Conn HO, BircHer J, hepatic encephalopathy: syndrome and therapies. Bloomington, IL: Medi ed Press; 1994; 4361.
38. Remic DG, Kumkel RG, Larrick J W, Kunkel S L. Acute in vivo effects of human recombinant tumor necrosis factor. *Lab Invest* 1987; 56: 583-90.
39. Wu Y, Chai J, Changes in plasma free amino acid concentrations in rats during sepsis. *Zhonghua Wai Ke Zazhi* 2001; 39:638-42.
40. Mullen KD, Jones EA, Natural benzodiazepins and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16: 255- 264
41. Basile AS, Jones EA, ammonia and GABA ergic neurotransmission: interrelated factors In the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology*: 1997;25;1303-1305.
42. Winder TR, Minuk GY, Sargeat EJ, Seland TP. Gamma-aminobutyric acid (GABA) and sepsis-related encephalopathy. *Can J Neurol Sci* 1988;15:23-5.

43. Oh YJ, Francis JW, Markelonis GJ, Oh TH. Interleukin- 1 β and tumor necrosis factor- α increase peripheral- type benzodiazepine binding sites in cultured polygonal astrocytes. *J Neurochem* 1992; 58: 2131–8.
44. Hsu DZ, Liu MY. Bicuculline methiodide attenuates hepatic injury and decreases mortality in septic rats: role of cytokines. *Shock* 2004;22:347–50.
45. Butterworth RF, Spahn L, Fontain S, Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995;4:259-267
46. Mullen KD, Kaminsky–Russ K, Pathogenesis of hepatic encephalopathy: Potential future approaches. *Dig Dis* 1996;14; 20-29
47. Thorton JR, Losowsky MS, Plasma methionine enkephalin concentration and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1988: 297;1241-1242.
48. Moroni F, Lombardi G, Moneti G, Cortesini C. The release and neosynthesis of glutamic acid are increased in experimental models of hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 1983;40:850–4.
49. Chao CC, Hu S. TNF- α potentiates glutamate neurotoxicity in human fetal brain cell cultures. *Dev Neurosci* 1994;16:172-9.
50. Song YM, Chen MD. Zinc supplementation attenuates thioacetamide-induced liver injury and hyperglycemia in mice. *Biol Trace Elem Res* 2003;92:173-80.
51. Henning B, Wang Y, Ramasamy S, McClain CJ. Zinc protects against tumor necrosis factor-induced disruption of porcine endothelial cell monolayer integrity. *J Nutr* 1993;123:1003–9.
52. Pomier-Layrargues G, Shepcott D, Spahn L, Butterworth RF, accumulation of manganese and copper In palladium of cirrhotic patients: role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995;10:351-354.
53. Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wolpe S, Sherry B, Cerami A et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med* 1990;171:439–48.
54. Raghavendra Rao VL, Butterworth RF, Neuronal nitric oxide synthase and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;12:175-189.
55. Gitlin N. Hepatic encaphalopathy. *Hepatology*. Third Edition Volume 1 pp: 605-614, 1996

56. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Hepatik ensefalopati. Temel iç hastalıkları 1996,Cilt 1,1153
57. Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, Benini A, Muner A. The intestinal eco system in chronic functional constipation. *Acta Paediatr* 1998;87:836–41.
58. Bemelmans MHA, Van Tits LJH, Buurman WA. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol* 1996;16:1–11.
59. Pinsky MR. Clinical studies on cytokines in sepsis: role of serum cytokines in the development of multiple-system organ failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(Suppl.4):94–8.
60. Ede, RJ.Williams R. Hepatic encephalopathy and cerebral edema. *Semin. Liver Dis.* 1986;6:107-121.
61. Knecht K, Michalak A, Rose C, Rothstein JD, Butterworth RF; Decreased glutamate transporter (GLT-1) expression in frontal cortex of rats with acute liver failure. *Neuroscience Letters*, Volume 229, Number 3, 4 July 1997, pp. 201-203
62. Ferenci, P. Hepatic encephalopathy Ed. Mcintyre, N. Benhomov, J.P. Bircher, J.Rizzetto M., and Rodes, J. In: *Oxford Textbook of clinical Hepatology*, Oxford.1991; pp 471-489
63. Mullen KD, Martin JV, Mendelson WB, Basseff ML, Jones EA, Could an endogenous benzodiazepine ligand contribute to hepatic encephalopathy *Lancet* 1998; i: 457-459
64. Bergeron M. Swain MS, Reader TA, Grondin L, Butterworth RF: Effect of ammonia on brain serotonin metabolism in relation to function in the portocaval shunted rat. *J Neurochem* 1990; 55: 222-229
65. Koutelidakis I, Papaziogas B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Makris J, Pavlidis T, Giamarellou H et al. Systemic endotoxemia following obstructive jaundice: The role of lactulose. *J Surg Res* 2003;113:243–7.
66. Zeneroli ML, Avallone R, Corsi L, Venturini I, Baraldi C, Management of hepatic encephalopathy: role of rifaximin. *Chemotherapy* 2005;51 (Suppl. 1):90–5.

67. Sorkine P, Szold O, Halpern P, Gutman M, Gremland M, Rudick V et al. Gut decontamination reduced bowel ischemia-induced lung injury in rats. *Chest* 1997;112:491-5.
68. Conn HO. Transjugular intrahepatic Portal-Sistemik Shunts: The state of the Art. *Hepatology* 17:148,1993
69. Kınıklı G, Turgay M. Tedavi Yöntem in: Tokgöz G, (ed.). *Klinik İmmunoloji*. 1. baskı, Ankara: Antıp A,Ş. Yayınları, 1997:277-8.
70. Aderem AA. How Cytokine Signal Messages Within Cells. *J Infect Dis* 1993;167(suppl 1):2-7.
71. Akyar (Sunguroglu) A., Kansu E.: Interlökinler: Yeni Biyolojik Mediator Sistemi. *Doga (Tip-Ecz)*. 12(1):12-18, 1988.
72. Arai K, Lee F, Miyajama A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. Cytokines: Coordinators of Immune and Inflammatory Responses. *Annu Rev Biochem* 1990; 59:783-836.
73. O'Garra A. Interleukins and the Immune System 1. *Lancet* 1989; 29:943-6.
74. Aydınтуğ 0. Sitokinler. In: Tokgöz G, (Klinik immunoloji. 1. baskı, Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları, 1997: 85-100
75. Lichtmann AH. Cytokines in cellular and molecular immunology. Abbas AK, Lichtmann AH, Pober JS (ada), W.8.Saunders Company 1991;11:225-43
76. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek j. Cytokines. *Basic 8 Clinical Immunology*. Stites DP, Parslow TG. (eds), e Lange Medical Book 1996;9:105-24.
77. Ozyılkan E, Tatar E, Hacibektaşoğlu A. Impaired lipopolysaccharide-induced IL-1 production in patients with anti-HCV (+) chronic liver disease. *Scand J. Gastroenterology* 1994;29:260-3.
78. Borish L, Rossenwasser LJ. Update on cytokines *J. Allergy Cinnical Immunology* 1996;97:719-34.
79. Beutler BA.: The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* 1999 May;26 Suppl 57:16-21
80. Old LJ, Tumor necrosis factor. *Science* 1985;230:630
81. Wanidworanun C, Strober W: Predornnant role of TNF-a in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993;151:6853-61

82. Watanabe Y, Morita M, Ikematsu N, Akaike T. Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-1 but not interferon-gamma induce vaskuler adhesion molekule-1 expression on primary cultured murine hepatocytes. *Biochem Biophys Res Com* 1995;209:335-42.
83. Gutierrez-Ruiz MC, Robles-Diaz G, Kershenovich D. Emerging concepts in cirrhosis and fibrosis. *Archives of Medical Research* 2002; 33: 595-9.
84. Liu P, Ohnishi H, Moriwaki H, *Gastroenterol Jpn.* 1990 Jun;25(3):339-42.
85. Gammal SH, Jenes EA. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am* 1989;73:793-813.
86. Streetz K, Leifeld L, Grundmann D, Ramakers J, Eckert K, Spengler U, Brenner D, et al. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 2000; 119:446-60.
87. Sheron N, Lau J, increased production of TNF-alpha in chronic HBV infection *J.Hepatology* 1991;12:241-5
88. Kroemer G, Andreu J.L, Gonzalo J.A, Ramos J.C.G, Martinez A.C: Interleukin-2, Autotolerance and autoimmunity. *Advances in Immunology.* 1991;(50):147-222
89. Rubin A.L, Nelson D.L. Soluble Interleukin-2, Receptor: Biology, Function and Clinical Application. *Annals of Internal Med.* 1990;(5): 619-627
90. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol Today* 1990; 11:443-9.
91. Saito S, Kasahara T, Kato Y, et al. Elevation of amniotic fluid interleukin-6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine* 1993;5: 81-8.
92. Larsen CG, Anderson AO, Appella E, et al. The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science* 1989;243: 1464-6.
93. Schroeder JM, Christophers E. Secretion of novel and homologous neutrophil activating peptides by LPS-stimulated human endothelial cells. *J Immunol* 1989; 142:244-51.
94. Howard M, O'Garra AB, properties of IL-10, *Immunol Today* 1992;13:198-200

95. Moore KW, O'Garra A, De Waal Malefyt R, et al. (IL-10. *Ann Rev Immunol* 1993;11:165-90
96. Georgescu L, Vakkalanka AK, Elkon KB, Crow MK.: Interleukin-10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by fas ligand. *J Clin Invest* 1997 Nov 15;100(10): 2622-33
97. Tesar V, Masek Z, Rychlik I, Merta M, Bartunkova J, Stejskalova A, Zabka J, Janatkova I.: Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrology Transplant* 1998 Jul;13(7):1662-7
98. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggini E, Leseche G, Tedgui A.: Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 Mar; 19(3):611-6
99. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, Tsuboi M, Urayama S, Kawabe Y. Inhibitory effects of interleukin-10 on synovial cells of rheumatoid arthritis. *Immunology* 1997 Jun;91 (2):252-9
100. Downing LJ, Strieter AM, Kadeh AM, Wilke CA, Austin JC, Hare BD, Burdick MD, Greenfield LJ. IL-10 regulates thrombus-induced inflammation and thrombosis. *J Immunol* 1998 Aug 1;161(3):1471-6
101. Razluddin S, Bahabri S, Al-Dalaan A, Siraj AK, A mixed Th1/Th2 cell cytokine response predominates in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: immunoregulatory IL-10 function. *Immunol Immunopathol* 1998 Feb;86(2):192-8
102. Gammal S H, Jenes E A. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am* 1989; 73: 793–813.
103. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1968–76.
104. Odeh M, Sabo E, Sruogo I, Oliven A Relationship between tumor necrosis factor-alpha and ammonia in patients with hepatic encephalopathy due to chronic liver failure *Ann Med.* 2005;37(8):603-12
105. Lin S,Y Wang YY, Sheu WH Increased serum leptin concentrations correlate with soluble tumour necrosis factor receptor levels in patients with cirrhosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Dec;57(6):805-11

106. Huang YS, Hwang SJ, Chan CY, Wu JC, Chao Y, Chang FY, Lee SD. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. 1999 Jun;62(6):327-33
107. Genesca J, Interleukin-6, nitric oxide, and the clinical and hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2000 Jan;95(1):323-4.
108. Lee FY. Plasma interleukin-6 levels in patients with cirrhosis. Relationship to endotoxemia, tumor necrosis factor-alpha, and hyperdynamic circulation. Scand J Gastroenterol 1996 May;31(5):500-5
109. Li CP, Plasma interleukin-8 levels in patients with post-hepatic cirrhosis: relationship to severity of liver disease, portal hypertension and hyperdynamic circulation. J Gastroenterol Hepatol 1996 Jul;11(7): 635-40.
110. Huang YS, Chan CY, Wu JC, Pai CH, Chao Y, Lee SD. Serum levels of interleukin-8 In alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. J Hepatol 1996 Apr;24(4):377-84
111. Koziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. Semin Liver Dis 1999;19:157-69
112. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B. Serum levels of cytokines in chronic liver disease. Gastroenterology 1992;103:264-74.
113. Christoph R, Thomas S, Barbara B, Elevated soluble tumour necrosis factor receptor serum concentrations and short-term mortality in liver cirrhosis without acute infections Digestion 2000;62:44-51
114. Kiki I, Yilmaz O, Erdem F, Gundogdu M, Demircan B, Tumour necrosis factor-alpha levels in hepatitis B virus-related chronic active hepatitis and liver cirrhosis and its relationship to Knodell and Child-Pugh scores. Int J Clin Pract. 2007 Mar;61(3):519; author reply 520
115. Zhang DF Serum tumor necrosis factor (TNF) in the pathogenesis of clinical hepatic failure of HCV and/or HBV infection Chin Med J 1993 May;106(5):335-8.
116. Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, Fang JW, Davis GL, Shen L, Urdea MS, Kolberg JA, Lau JY. : Dig Dis Sci. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection. 1997 Dec;42(12):2487-94

117. Santucci L, Interleukin-10 reduces lethality and hepatic injury induced by lipo polysaccharide in galactosamine-sensitized mice, *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1991;13(4):485-98.
118. Wu Y, Chai J, Li J. Changes in plasma free amino acid concentrations in rats during sepsis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2001; 39: 638–42.
119. Oh YJ, Francis J W, Markelonis G J, Oh T H. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α increase peripheral type benzodiazepine binding sites in cultured polygonal astrocytes. *J Neurochem* 1992; 58: 2131–8.
120. Kadoi Y, Saito S. An alteration in the gamma-aminobutyric acid receptor system in experimentally induced septic shock in rats. *Crit Care Med* 1996; 24: 298–305.
121. Duchini A, Govindarajan S, Santucci M, Zampi G. Effects of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 on fluid-phase permeability and ammonia diffusion in CNS-derived endothelial cells. *J Invest Med* 1996; 44: 474–82.
122. Chu C-J, Chen C-T, Wang S-S, Lee F-Y, Chang F-Y, Lin H-C, et al. Hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced fulminant hepatic failure: role of endotoxin and tumor necrosis factor- α . *Chin Med J (Taipei)* 2001; 64: 321–30.
123. Bernal W, Donaldson P, Underhill J, Wendon J, Williams R. Tumor necrosis factor genomic polymorphism and outcome of acetaminophen (paracetamol)-induced acute liver failure. *J Hepatol* 1998; 29: 53–9.