

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE HEPATİK ENSEFALOPATİ TANISI KONULAN HASTALARDA
L-FABP DÜZEYİ İLE KLİNİK ŞİDDET VE PROGNOZ ARASINDA İLİŞKİ
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yahya ŞAHİN

SAMSUN-2013

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE HEPATİK ENSEFALOPATİ TANISI KONULAN HASTALARDA
L-FABP DÜZEYİ İLE KLİNİK ŞİDDET VE PROGNOZ ARASINDA İLİŞKİ
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yahya ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Hızır Ufuk AKDEMİR

SAMSUN-2013

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık hayatım boyunca eğitime yaptığı katkılarından dolayı Doç.Dr. Yücel YAVUZ hocama, tez çalışmalarında değerli fikirleri ile bana yol gösteren tez hocam Yrd. Doç.Dr. Hızır Ufuk AKDEMİR ve diğer hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde her aşamada desteklerini esirgemeyen aileme ve asistanlığımın her aşamasında yanımda olan sevgili eşim Dr. Canan ŞAHİN ve doğacak olan biricik kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık yaptığım süre içinde meslek şehidi verdiğimiz değerli kardeşim rahmetli Dr.Mustafa BİLGİÇ kardeşimi de bu vesile ile rahmetle anıyorum...

Dr.Yahya ŞAHİN

	İÇİNDEKİLER		Sayfa No:
	KISALTMALAR		II
	TABLO LİSTESİ		V
	ÖZET		VII
	ABSTRACT		IX
1.	GİRİŞ VE AMAÇ		XII
2.	GENEL BİLGİLER		1
	2.1.	Karaciğer sirozu patogenezi	3
	2.2.	Patoloji	4
	2.3.	Morfolojik özellikler	4
	2.3.1.	Makronodüler siroz	4
	2.3.2.	Mikronodüler siroz	4
	2.3.3.	Miks siroz	4
	2.4.	Histolojik özellikler	4
	2.5.	Klinik bulgular	4
	2.6.	Semptomlar	5
	2.7.	Fizik muayene ve bulgular	6
	2.8.	TANI	7
	2.8.1.	Görüntüleme yöntemleri	8
	2.8.2.	Histopatolojik tanı	9
	2.9.	PROGNOZ	9
	2.10.	KOMPLİKASYONLAR	10
	2.11.	TEDAVİ	11
	2.12.	HEPATİK ENSEFALOPATİ	12
	2.12.1.	Tarihçe	12
	2.12.2.	Klinik sınıflama	13
	2.12.3.	Patogenetik mekanizmalar	15
	2.12.4.	Klinik özellikler	20
	2.12.5.	Presipite edici nedenler	24
	2.12.6.	Hepatik ensefalopatinin klinik alt tipleri	25
	2.12.7.	Tanı	27
	2.12.8.	Ayırıcı tanı	29
	2.12.9.	Prognoz	30
	2.12.10	Tedavi	30
	2.13.	Laboratuvar parametreleri	34
	2.14.	Yağ asidi bağlayıcı proteinler	37
	3. MATERYAL VE METOD		44
	4. BULGULAR		46
	5. TARTIŞMA		59
	6. SONUÇLAR		66
	7. KAYNAKLAR		68

KISALTMALAR:**HBV** : Hepatit B Virüs**HCV** : Hepatit C Virüs**HDV** : Hepatit D Virüs**TGF – β 1** : Transforming Growth Faktör – β 1**SBP** : Spontan Bakteriyel Peritonit**PBS** : Primer Biliyer Siroz**PH** : Pulmoner Hipertansiyon**FVIII** : Faktör 8**PT** : Protrombin Zamanı**aPTT** : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı**AST** : Aspartat Aminotransferaz**ALT** : Alanin Aminotransferaz**ALP** : Alkalen Fosfataz**GGT** : Gama Glutamil Transpeptidaz**RES** : Retikuloendotelial Sistem**USG** : Ultrasonografi**BT** : Bilgisayarlı Tomografi**MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme**MELD** : Model of End-stage Liver Disease**INR** : International Normalized Ratio**HE** : Hepatik Ensefalopati**TİPS** : Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant**MSS** : Merkezi Sinir Sistemi**GABA** : Gamaamino Bütirik Asit**BNZ** : Benzodiazepin**PSS** : Portosistemik Şant

N-NOS : Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz

BOS : Beyin Omirilik Sıvısı

TCA : Trisiklik Asit

EEG : Elektroensefalogram

MAO – A : Monoaminooksidaz -A

5 – HIAA : 5 – Hidroksiindol asetik asit

HVA : Homovalinik asit

PTBR : Fosfotirozin Bağlayıcı Reseptör

DBI : Diazepam Binding İnhibitor

KBB : Kan Beyin Bariyeri

FT : Flapping Tremor

GIS : Gastrointestinal Sistem

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

SSS : Santral Sinir Sistemi

MHE : Minimal Hepatik Ensefalopati

SHE : Subklinik Hepatik Ensefalopati

NBT : Numara Birleştirme Testi

VEP : Görsel Uyarılmış Potansiyeller

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

MgSO4 : Magnezyum Sülfat

LDH : Laktat Dehidrogenaz

L – FABP : Liver Fatty Acid Binding Protein

PPAR α : Peroxisome Proliferatör Activated Receptor α

H – FABP : Heart Type Fatty Acid Binding Protein

ELİSA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic acid

α – GST : α – Glutasyon S- Transferaz

I – FABP : İntestinal Type Fatty Acid Binding Protein

3 α – HSD : 3 α - Hidroksisteroid Dehidrogenaz

CRBP II : Sellüler Retinol Bağlayıcı Protein II

SCP – 2 : Siterol Bağlayıcı Protein

A – FABP : Adiposyte Type Fatty Acid Binding Protein

K – FABP : Keratinosit Type Fatty Acid Binding Protein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sirozun etiyolojik nedenleri

Tablo 2. Ülkemizde karaciğer sirozunun etiyolojik nedenleri

Tablo 3. Child-Pugh Skorlaması

Tablo 4. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

Tablo 5. Hepatik anormallik ile nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflaması

Tablo 6. Tip C: Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE

Tablo 7. HE patogenezinde etkili faktörler

Tablo 8. Hepatik ensefalopati tipleri

Tablo 9. Hepatik ensefalopatide klinik evreleme

Tablo 10. Hepatik ensefalopatide presipitan faktörler

Tablo 11. MHE riskini tanımlayan hasta yakınmaları

Tablo 12. Hepatik Ensefalopatide Ayırıcı Tanı

Tablo 13. FABP Ailesi

Tablo 14. Hastaların karakteristik özellikleri

Tablo 15. Eşlik eden kronik hastalıkların dağılımı

Tablo 16. Hastalarda görülen ensefalopati semptomlarının dağılımı

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının L-FABP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 18. Predispozan ve/veya presipite edici faktörlerin dağılımı

Tablo 19. Biyokimyasal değerler

Tablo 20. Ultrasonografi bulguları (milimetre)

Tablo 21. Child Pugh skoru ile GKS, MELD skorları ve laboratuvar değerleri ilişkisi

Tablo 22. HE evresi ile T.protein, Albumin, Amonyak, L-FABP ve GKS karşılaştırılması

Tablo 23. Child-Pugh skoru ile varis tipleri, etiyolojik faktörleri, HE evresi ve asit düzeyi karşılaştırılması

Tablo 24. L-FABP düzeylerinin klinik bulgular ve skorlamalar ile ilişkisi

Tablo 25. Amonyak düzeylerinin klinik bulgular ve skorlamalar ile ilişkisi

Tablo 26. Ultrasonografi bulguları ile klinik sınıflama ve skarlama sistemlerinin karşılaştırılması

Tablo 27. Portal ve splenik ven çapının klinik sınıflama ve skarlama sistemlerinin ilişkisi

Tablo 28. Varis varlığı ile tetkik parametrelerinin karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Hepatik ensefalopati (HE) sirozun prognostik önem taşıyan, sık görülen ciddi bir komplikasyondur. Son yıllarda üzerinde çalışılan enflamasyon ve iskemi gibi durumlarda artan serbest yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) küçük (12-15 kDa) intrasellüler bir proteindir. FABP yağ asitlerine bağlanır ve taşınmasında görev alır. L-FABP esas olarak hepatositlerden, ayrıca jejunal ve ileal enterositler, kolonositler ve proksimal tübüler hücrelerden salgılır. L-FABP hepatosellüler hasarın erken tanısı için umut vaadeden biyokimyasal bir belirteçtir. Yaptığımız bu çalışmada FABP'ın karaciğer tipinin (L-FABP) HE ayırıcı tanısında yararlı olabileceği hipotezinden yola çıkarak, acil serviste HE tanısı konulan hastalardaki L-FABP düzeyleri ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundaki L-FABP düzeyleri karşılaştırılarak bu belirtecin tanısız değerini bulmayı, HE sıklığını, nedenlerini, HE gradelemesi ile L-FABP düzeylerinin klinik şiddet ve prognoz ile ilişkisinin araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metod: Bu prospektif çalışma 01.01.2013-30.04.2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na hepatik ensefalopati nedeni ile başvuran hastalarda yapıldı. Hastaların acil servise başvuru anındaki itibaren Glasgow koma skalası (GKS) skorları ve West Haven hepatik ensefalopati evreleri saptandı. Hastalara ait epidemiyolojik veriler, ensefalopati etkenleri, vital bulgular, semptomlar, arteryel kan amonyak düzeyleri ve gelişen komplikasyonlar çalışma formuna kaydedildi. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler (Na, K, Cl, BUN, kreatin, glukoz, total bilirubin, direk bilirubin, AST, ALT, total protein, albumin), hemostaz paneli (aPTT, PT, INR), tam idrar tetkiki (TİT), arteryel kan gazı, kan arteryel amonyak düzeyi, HbsAg, AntiHBs, AntiHCV, USG bulguları değerlendirilerek kaydedildi. Hastaların Child-Pugh ve MELD skorları belirlendi. Tüm hastaların venöz kandan eş zamanlı L-FABP düzeyleri ölçülüp kaydedildi. Aynı laboratuvar parametreleri kontrol grubu hastalardan da alınarak kaydedildi. İstatistiki analiz için SPSS 20.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) versiyon Windows programı uygulandı. İstatistiksel yöntem olarak Kolmogorov Smirnov testi, Mann Whitney U testi, ANOVA testi, Kruskal Wallis testi ve Ki-Kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 32'si erkek ve 17'si kadın olmak üzere toplam 49 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 57 idi. Sirozun en sık etiyolojik nedeninin viral hepatitler (hepatit B ve C) olduğu saptandı (%55.1). Hastaların % 69.4'ünde başvuru anında özefagus varisi

saptandı ve bu hastaların %85.2'si önceden GIS kanama geçirmişti. Çalışma grubumuzda Child A grubu hasta yok iken, % 57.2 Child B ve % 42.8'i Child C grubunda idi. Hastaların % 22.4'ünde başvuru anında asit saptandı. Tüm hastaların % 42.9'unda evre I, % 26.5'inde evre II, % 16.3'ünde evre III ve % 14.3'ünde evre IV hepatik ensefalopati saptandı. Hasta grubunda L-FABP değeri ortalaması 84.5 pg/ml iken kontrol grubunda 276.2 pg/ml idi. Hepatik ensefalopatiyi en sık tetikleyen nedenler kabızlık (% 26.5), peritonit (% 22.4) ve idrar yolu enfeksiyonu (% 20.4) olarak tespit edildi. Hastaların % 79.5'inde splenomegali (>125 mm) saptandı. Ortalama portal ven çapı 12 mm, splenik ven çapı 9 mm ve dalak boyutu 153 mm olarak tespit edildi. Benzer şekilde dalak boyutu arttıkça ve platelet/dalak boyutu oranı azaldıkça varis ciddiyetinin anlamlı derecede arttığı tespit edildi. Aynı zamanda portal ven çapının artışı ile asit varlığı ve varis ciddiyeti arasında da pozitif korelasyon olduğu saptandı. Child-Pugh evreleri arasında laboratuvar parametreleri ve MELD skoru ve asit varlığı açısından yapılan karşılaştırmalar sonucunda Child C grubundaki hastalarda AST, INR, bilirubin değerleri, asit varlığı oranı ve MELD skorlarının anlamlı derecede yüksek buna karşın albumin değerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi. Hepatik ensefalopatinin dört evresi arasında (Evre I-IV) yapılan karşılaştırmalarda evre I'den IV'e doğru ilerledikçe total protein, albumin değerlerinin ve GKS anlamlı derecede düştüğü buna karşın amonyak düzeyinin arttığı saptandı. MELD skoru ile L-FABP ve amonyak düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon görülmedi. L-FABP değerleri ile varis tipi, asit düzeyi, Child-Pugh skoru, etiyolojik nedenler ve hepatik ensefalopatinin evreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Özefagus varis varlığı ile AST ve ALT değerleri, splenomegalinin derecesi ve platelet/dalak boyutu oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç: Hepatik ensefalopati sirozun prognostik önem taşıyan, sık görülen ciddi bir komplikasyonudur. L-FABP hepatosellüler hasarın erken tanısı için umut vaadeden biyokimyasal bir belirteçtir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda L-FABP düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Hepatik ensefalopatide bilirubin, amonyak, AST, ALT, INR değerlerindeki artış ve MELD skorunda yükselme ile birlikte total protein, platelet sayısı ve GKS'de düşüklük kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Dalak boyutunun (>125 mm), PVC artması, platelet/dalak boyutu oranının azalması varis derecesinin artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca portal ven çapının asiti olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatik ensefalopati, L-FABP, Child-Pugh skoru, MELD skoru, prognostik faktörler

ABSTRACT

Objective: Hepatic encephalopathy (HE) is a serious complication of cirrhosis frequently seen and prognostically important. The recently studied fatty acid binding protein (FABP) is a small (12-15 kDa) intracellular protein which increase in case of inflammation and ischemia. FABP binds to the fatty acids and is in charge of carrying them. L-FABP is released mainly from hepatocytes, also from jejunal and enterocytes, colonocytes and proximal tubular cells. L-FABP is a biochemical indicator which is promising for the early diagnosis of hepatocellular damage. In this study starting from the hypothesis that the liver type FABP (L-FABP) can be useful for the differential diagnosis of HE, we aimed to find out the diagnostic value of this indicator and to research the HE frequency, causes, the relationship between the the L-FABP levels along with HE grading and the clinical severity and prognosis by comparing the L-FABP levels of the patients diagnosed as HE at the emergency department and the L-FABP levels of the healthy people in the control group.

Materials and Methods: This prospective study involved patients who applied to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Academic Emergency Department between 01.01.2013-30.04.2013 because of the hepatic encephalopathy. The Glasgow coma scale (GKS) scores and the West Haven hepatic encephalopathy stages were identified since the admission of the patients to the emergency department. The patients' epidemiological data, encephalopathic agents, vital findings, symptoms, arterial blood ammoniac levels and the complications were recorded in the study form. We evaluated and recorded the findings of complete blood count, biochemical parameters (Na, K, Cl, BUN, creatin, glucose, total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALT, total protein, albumin), hemostasis panel (aPTT, PT, INR), urine analysis, arterial blood gas, blood arterial ammoniac levels, HbsAg, AntiHBs, AntiHCV, USG. Child-Pugh ve MELD scores of the patients were identified. The simultaneous L-FABP levels of all the patients were measured from the venous blood and recorded. The same laboratory parameters were carried out for those in the control group. For statistical analysis, SPSS 20.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) version Windows programme was used. As the statistical method, Kolmogorov Smirnov test, Mann Whitney U test, ANOVA test, Kruskal Wallis test and Chi-square test were used. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: This study involved totally 49 patients composing of 32 males and 17 females. The average age of the patients was 57. It was found out that the most frequent etiological cause of cirrhosis were viral hepatitis (hepatitis B and C) (55.1 %). Esophagus varicosis was identified in 69.4 % of the patients on admission and 85.2 % of these patients had GI bleeding beforehand. Our study didn't involve Child A group patients, but 57.2 % of the patients were Child B group and 42.8 % of them were Child C group. Acid was found in 22.4 % of the patients on their admission. In 42.9 % of the patients stage I, in 26.5 % of the patients stage II, in 16.3% of the patients stage III and in 14.3 % of the patients stage IV hepatic encephalopathy was identified. The average L-FABP value was 84.5 pg/ml in patient group while it was 276.2 pg/ml in the control group. The most frequently triggering causes of the hepatic encephalopathy were constipation (26.5 %), peritonitis (22.4 %) and urinary tract infection (20.4 %). Splenomegaly was detected in 79.5 % of the patients (>125 mm). The average portal vein diameter was 12 mm, splenic vein diameter was 9 mm and the size of the spleen was 153 mm. It was found out that as the size of the spleen got bigger and the rate of the platelet/spleen size decrease, the severity of the varicosis increased significantly. At the same time, positive correlation between acid presence and varicosis severity was identified as the portal vein diameter increased. As a result of the comparisons between Child-Pugh stages in terms of laboratory parameters and MELD score and acid presence, it was found out that AST, INR, bilirubin values, acid presence rate and MELD scores were significantly high in Child C group patients, however the albumin value was lower. In comparisons between the four stages of the hepatic encephalopathy (Stage I-IV) it was identified that total protein, albumin values and GCS decreased significantly from stage I to stage IV, whereas the ammoniac level increased. No correlation was found between L-FABP along with MELD score and the ammoniac levels. There was no relationship between L-FABP values and varicosis type, acid level, Child-Pugh score, etiological causes and the stages of hepatic encephalopathy. Statistically significant relationship was identified between esophagus varicosis presence and AST and ALT values, splenomegaly degree and platelet/spleen size rate.

Conclusion: Hepatic encephalopathy is a serious complication of cirrhosis frequently seen and prognostically important. L-FABP is a biochemical indicator which is promising for the early diagnosis of hepatocellular damage. In our study, L-FABP level in the patient group was found significantly lower than that of the healthy control group. In hepatic encephalopathy, poor prognosis was found in relation to the increase in the bilirubin, ammoniac, AST, ALT, INR values and decrease in the total protein, platelet count and GCS along with an increase in

MELD score. The size of the spleen (>125 mm), MPV increase, platelet/spleen size rate decrease was found related to the increase of the varicosis degree. Also, portal vein diameter was found larger in patients who had acid.

Key Words: Hepatic encephalopathy, L-FABP, Child-Pugh score, MELD score, prognostic factors.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu hastalarında gelişen merkezi sinir sisteminin kompleks nöropsikiyatrik bozukluğu hepatik ensefalopati olarak tanımlanır. Klinik olarak dört derecede evrelendirilir. Mental durum giderek bozularak dördüncü evrede derin bir koma ve uygun tedavi yapılmazsa ölüm ile sonuçlanır. Karaciğer sirozu karaciğer parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşması ile karakterize kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Karaciğer sirozunun sık olarak karşılaşılan komplikasyonları özefagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, fonksiyonel böbrek yetersizliği, spontan asit enfeksiyonu ve hepatosellüler karsinomadır. Hepatik ensefalopati kendini çok farklı nöropsikiyatrik ve nöromusküler semptomlar ile belli eden karaciğer yetmezliğinin ciddi komplikasyonlarından biridir. Patofizyolojik temeli halen net olarak açıklanamamıştır. Genel görüş amonyumun anahtar rolü üstlendiğidir. Amonyum akut ve kronik karaciğer yetmezliğinde birikerek nörotransmisyonun değişmesine, periferik benzodiyazepin reseptörünün aktivasyonuna, nörosteroidlerin sentezine, glutamat aracılı sitotoksositeye, glutaminin fazla yapımına yol açar. Hepatik ensefalopati sirozun prognostik önem taşıyan, sık görülen ciddi bir komplikasyondur. Özellikle kronik progressif karaciğer hastalığının erken dönemlerinde spontan hepatik ensefalopati atakları nadir olarak görülmek ile birlikte hastaların çoğunluğunda bir kolaylaştırıcı faktör saptanır ve bu kolaylaştırıcı faktör patogenezdaki mekanizmaları harekete geçirir. Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, enfeksiyonlar, dehidratasyon, azotemi, aşırı parasentez uygulamaları, sedatif ajan kullanımı en önemli kolaylaştırıcı faktörlerdir. Siroz önemli mortalite ve morbidite nedenidir.

Son yıllarda üzerinde çalışılan enflamasyon ve iskemi gibi durumlarda artan serbest yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) küçük (12-15 kDa) intrasellüler proteindir. FABP yağ asitlerine bağlanır ve taşınmasında görev alır. Hücrenin yağ asitlerinin istenmeyen etkilerinden korunmasında rol oynar. L-FABP aşırı miktardaki yağ asitlerinin zararlı etkilerine karşı tamponlayıcı bir protein olarak hücreyi korur. L-FABP esas olarak hepatositlerden, ayrıca jejunal ve ileal enterositler, kolonositler ve proksimal tübüler hücrelerden salınır. L-FABP hepatik lobülde portalden santrale doğru bir gradiyent ile salınmaktadır. L-FABP hepatosellüler hasarın erken tanısı için umut vaadeden biyokimyasal bir belirteçtir. Geçen zaman ile birlikte erken hepatosellüler hasarı ALT'den daha hassas ve duyarlı olarak saptayabilecek belirteçlere ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır. Sitolik proteinlerin % 2-5'ini oluşturan L-FABP hücre hasarı sonrası erken dönemde plazmada hızlı bir şekilde yükselir. L-FABP'nin enterositte, hepatositte, lipid transportunda ve lipoprotein

metabolizmasında yeni lipid absorpsiyonunda rolü olduğu gösterilmiştir. İmmünolojik olarak farklı tipte FABP'ler mevcuttur. Kalp, intestinal, karaciğer, epidermal, kas, adiposit tipte ve diğer üç tip olmak üzere dokuz farklı FABP bulunmaktadır. Genelde dokularda birden çok FABP bulunur. FABP'in hücresele düzeyde ortaya çıkması tanskripsiyon seviyesine bağlıdır. Bu seviye iskemi gibi bazı patofizyolojik ve farmakolojik etkiler ile artar.

Yaptığımız bu çalışmada FABP'in karaciğer tipinin (L-FABP) hepatik ensefalopati ayırıcı tanısında yararlı olabileceği hipotezi ile yola çıkarak acil serviste hepatik ensefalopati tanısı konulan hastalardaki L-FABP düzeyleri ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundaki L-FABP düzeyleri karşılaştırılarak bu belirtecin tanısal değerini bulmayı, hepatik ensefalopati nedeni ile acil servise başvuran hastalarda hepatik ensefalopati sıklığını, hepatik ensefalopatiye neden olan faktörleri, hepatik ensefalopati gradelemesi ve hepatik ensefalopati hastalarındaki ensefalopati gradelemesi ile L-FABP düzeylerinin klinik şiddet ve prognoz arasında ilişki varlığının araştırılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

“Siroz” sözcüğü, eski Yunanca koyu sarı anlamına gelen “scirrhos-kirrhos” sözcüğünden türetilmiştir. Karaciğerde oluşan nodüllerin sarımsı-koyu kırmızı bir renk alması nedeni ile bu sözcük seçilmiştir (1).

Karaciğer sirozu patolojik bir tanımlama olup karakteristik olarak hepatosellüler nekroz gelişimi, rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ve anormal bağ dokusu artışı sonucu karaciğer ultrastruktürünün bozulması ile oluşan klinik ve patolojik durum olarak ifade edilebilir (2).

Karaciğer sirozu, esas olarak morfolojik bir tanımlamadır ve tüm kronik aktif karaciğer hastalıklarının son noktasıdır (3).

Klinik olarak hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden, ölümcül bir hastalıktır (1). Karaciğer sirozuna yol açan pek çok etiyolojik neden bulunmaktadır (4) (Tablo 1).

Tablo 1. Sirozun etiyolojik nedenleri (4)

A-Nedeni kanıtlanmış olanlar	
Kronik hepatitler	Viral hepatitler (B, C, D)
Otoimmün hepatitler	
Alkol	
Biliyer hastalıklar	Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Sekonder biliyer siroz
Kalıtsal metabolik hastalıklar	Hemakromatozis Wilson hastalığı Alfa-1 antitripsin eksikliği Kistik fibrozis Glikojen depo hastalığı Galaktozemi Hereditier tirozinemi Hereditier fruktoz intoleransı Hereditier hemorajik telenjiektazi Abetalipoproteinemi Porfria Byler's hastalığı
İlaç ve toksinler	
Venöz çıkış obstrüksiyonu	Budd-Chiari sendromu Veno-oklüziv hastalık
Kalp yetmezliği	Kronik sağ kalp yetmezliği Triküspit yetmezliği
İntestinal by-pass cerrahisi	Jejunoileal by-pass Gastroplasti
Diğer nedenler	Sifiliz Sarkoidoz
B-Kanıtlanmamış Nedenler	
Viral hepatit G Şistozomiazis Mikotoksinler Malnutrisyon Obezite Diabetes mellitus	
C-Nedeni Bilinmeyenler	
Kriptojenik (idiopatik) siroz Hindistan çocukluk sirozu	

Ülkemizde karaciğer sirozunun etiyolojik nedenleri arasında ilk iki sırayı viral hepatitler ve alkol tüketimi almaktadır. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise ilk sırada alkol tüketimi yer alır. Ülkemizde karaciğer sirozunun etiyolojik nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir (4). Uzakdoğu ve Ortadoğu ülkelerinde de başlıca neden viral hepatitlerdir. 1994-1997 yılları arasında yapılan ve 393 karaciğer sirozu hastasını kapsayan bir çalışmada etiyolojik nedenlerin sırası ile viral hepatitler % 60, kriptojenik %16, alkol % 11, diğer_nedenler

(otoimmün) %9 alkol+viral hepatitler % 4 olduğu bildirilmiştir. Ökten ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada viral hepatitlerden ilk sırayı Hepatit B (HBV)'nin (% 42.6) aldığı, onu Hepatit C (HCV) (% 34.5) ve Hepatit D (HDV)'nin (% 15.7) izlediği bildirilmiştir (5).

Tablo 2. Ülkemizde karaciğer sirozunun etiyolojik nedenleri (4)

Etiyoloji	%
Viral hepatitler (B, C, Delta)	60
Alkol	11
Alkol+Viral hepatit	4
Diğer nedenler	9
Kriptojenik	16

2.1. Karaciğer sirozu patogenezi

Karaciğer hasarlarının birçoğunda fibrozis belirgindir ve karaciğer yapısal olarak anormal nodüllere dönüşür. Fibrozis, karaciğer içinde hücre dışı matriks bileşenlerinin (kollajenler, glikoproteinler, proteoglikanlar) aşırı depolanması sonucu oluşur. Karaciğer hasarlanmasına verilen fibrozis yanıtı potansiyel olarak geri dönüşümlüdür. Karaciğer hasarının siroza ilerlemesi, haftalardan yıllara kadar değişen bir zaman içinde olur. Hepatit C hastalarında kronik hepatitin siroza dönüşümü kırk yıl kadar uzun bir sürede olur.

Hepatik fibrozis, ekstrasellüler matriks üretimi ve yıkımı arasındaki normal dengenin bozulmasını ifade eder. Ekstrasellüler matriks, kollajen komponentleri (özellikle tip I, III ve IV), glikoproteinler ve proteoglikanlardan oluşur. Ekstrasellüler matriksin üretimini sağlayan stellat hücreler, perisinüzoidal mesafede yerleşmiştir. Stellat hücreler, çeşitli parakrin faktörler ile kollajen meydana getiren hücelere dönüşür. Parakrin faktörler; karaciğer hücre hasarını takiben hepatositler, Kupffer hücreleri ve sinüzoidal endotelden serbestleşir. Bu faktörlerden biri olan transforming growth factor beta1 (TGF- β 1) uyarısı ile stellat hücreler tip I kollajeni üretirler. Kollajen depolanması Disse mesafesini (hepatositler ve sinüzoidler arasındaki mesafe) genişletir ve endotelial fenestra çapını azaltır. Bunun sonucunda da sinüzoidlerin kapillarizasyonu ortaya çıkar. Aktive olan stellat hücreler, kontraktıl özellik kazanır. Hem kapillarizasyon ve hem de stellat hücrelerin kasılması portal hipertansiyona neden olur (6).

2.2. Patoloji

2.3. Morfolojik Özellikler:

Karaciğer sirozu; karaciğerin makroskopik görüntüsüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tipte tanımlanır.

2.3.1. 1-Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye kadar ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Viral hepatitlere bağlı postnekrotik siroz bu gruba girer.

2.3.2. 2-Mikronodüler siroz: Bir cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

2.3.3. 3-Miks siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük bir kısmı bu gruba girer. Makro ve mikronodüler tipin özellikleri birarada gözlenir (7).

Karaciğer sirozunda hepatosit hasarı (enflamasyon, dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu olmak üzere çeşitli histopatolojik değişiklikler görülebilir (8).

2.4. Histolojik Özellikler:

Sirozun karakteristik bulgusu, artmış bağ dokusu sonucu karaciğer makroskopik görünüşü, histolojik yapısı ve dolaşımının bozulmasıdır. Sonuç olarak normal parankimal yapı fibröz septumlar ile çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır. Siroz yaygın bir karaciğer hastalığı olmakla birlikte lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlanma, iltihabi eksüda ve ödem nedeni ile karaciğer boyutları büyür ve ağırlığı artar. Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibröz dokunun artıp, karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut olarak küçülür. Ara safhalarda ise daha çok sağ lob küçülürken, sol ve kaudat lob büyük kalabilir ve yüzeyi nodüller nedeni ile düzensiz bir şekil alır (4, 7).

2.5. Klinik Bulgular

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılıklar gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı sarılık ve asit ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan diğer hastalar ise genellikle non-spesifik yakınmalar ile başvurduklarında değerlendirme sürecinde tesadüfen tanı alırlar (4, 8).

2.6. Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, erkeklerde memelerde büyüme (jinekomasti), impotans, kılılarda azalma ve dağılımında bozukluk; kadınlarda menstrüel bozukluklar ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamaları sık görülebilir. Bu kanamalar başta özefagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi ve portal hipertansif gastropati ile ilişkili olabilir (8, 9).

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek ölçüde belirgindir. Ancak tanı değeri düşüktür çünkü pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkar. Tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Hastalığın ilerlemesi ile halsizliğin ve güçsüzlüğün şiddeti artar (8, 9).

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan (ister hepatosellüler, ister biliyer obstrüksiyon olsun) hastalarda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve yağ dokusunda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa iştahsızlık ve kilo kaybı tam olarak değerlendirilemeyebilir (8, 9).

Bulantı ve kusma: Bulantı ve kusma birlikte görülebilir ancak bulantı daha sıktır. Biliyer ve alkolik siroz olgularında daha sık görülür (8, 9).

Kas krampları: Ağrılı ve istemsiz kas kasılmaları vardır. Sıklıkla asimetric tarzda bacak ve ayaklarda istirahatte ve geceleri oluşur. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir (8, 9).

Kilo kaybı veya kilo artışı: İştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya ikincil kilo kaybı görülür. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve yağ dokusunda azalma olur. Enfeksiyon gibi hiperkatabolik durumların eklenmesi ile daha da belirgin hale gelir. Sirozlu hastalarda görülen kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir. Ancak nadiren de olsa obezite kilo artışının sebebi olabilir (8, 9).

Kaşıntı: Kolestatik orjinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında daha sıktır. Kaşıntı aralıklı ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir. Yalnız gövdede, boyun ve yüzde görülmesi nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (9, 10).

Ateş: Özellikle alkolik (% 40) ve postnekrotik sirozda (% 10) sebebi bilinmeyen ateş daha sık görülür. Spontan bakteriyel peritonit (SBP) gibi bakteriyel enfeksiyon ihtimalleride göz ardı edilmemelidir (8, 9).

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve beraberinde dispne görülür. Asit ile birlikte plevral effüzyon varlığında dispne daha sık görülür (9, 11).

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Alkolik sirozlu erkeklerin yaklaşık % 70'inde ve non-alkolik sirozlu erkeklerin % 25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans non-alkolik sirozlulara göre daha uzun süreli ve daha şiddetlidir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır (4, 9).

2.7. Fizik Muayene Bulguları:

En sık rastlanılan fizik muayene bulguları şunlardır; dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde kas atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, Dupuytren kontraktürü, çomak parmak, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti (memelerde büyüme), siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur (8, 9).

Spider anjiom: En sık vena cava süperior dağılım bölgesinde (yüz, kollar, eller, parmaklar ve göğüs) görülür. Karnın üst bölümünde daha nadir görülür. Santral bir arteriolden çevreye dağılan çok sayıda küçük vasküler yapı örümceğin bacaklarına benzer bir görüntü oluşturur. Büyüklükleri genellikle 1-10 mm arasında olup büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriölün merkezine basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden özellikle de östrojen metabolizmasındaki değişikliklerden etkilenirler (8, 9).

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiom ile birlikte görülebilir. Palmar eritem östrojen metabolizmasındaki bozukluklar ile ilişkilidir (8,9).

Beyaz tırnak: Tırnak yatağındaki normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lunulası da kaybolabilir (8, 9).

Çomak parmak: Sık görülür fakat genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartrit ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle primer biliyer sirozda, pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir (8, 9).

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasyada kalınlaşma ve kısalma vardır. Bunun sonucunda parmaklarda fleksiyon deformitesi gelişir. Sirozda ortaya çıkan hepatosellüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlu olgularda yaklaşık % 33 oranında görülür (8, 9).

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçır ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotis üzerinde ağrı ve hassasiyet saptanmaz (8, 9).

Pigmentasyon ve vitiligo: Primer biliyer siroz (PBS) ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatozis ve porfiriya kutenea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. PBS olgularında pigmentasyonun aksine vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo diffüz pigmentasyondan daha sıktır (8, 9).

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda proliferasyon ve areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir (4, 8).

Testiküler atrofi: Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizan bulgular ile birlikte dir. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha sık ve belirgindir (8).

Kanama ve morarma: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan dişeti, burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde morarmalar oluşabilir. Klinik kanama bulguları hepatosellüler yetmezliğe veya portal hipertansiyona bağlı olarak ortaya çıkar. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı kanama diyatezi ve hematolojik bozukluk, portal hipertansiyona bağlı olarak da özefagus varis kanaması görülebilir (1, 8, 9).

2.8. TANI

Anamnez ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için oldukça değerlidir. Bu nedenle olası sebepleri saptama, hastalığın başlama zamanını ve seyrini, komplikasyonları öğrenmek için hastadan çok iyi bir tıbbi öykü alınması ve hastanın sistemik muayenesinin tam olarak yapılması gereklidir. Karaciğer sirozu gelişimi itibariyle sinsi bir seyir izler. Hastaların çoğu dekompanse karaciğer yetmezliği gelişene kadar asemptomatiktir. Karaciğer sirozuna neden olması muhtemel risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Alkol tüketim miktarı ve süresi siroz gelişiminde önemli bir faktördür. Hepatit B ve C bulaş riski (örneğin; endemik yerde bulunmak, vertikal geçiş olasılığı, ailede hepatit öyküsü, seksüel öykü, intranazal veya intravenöz ilaç kullanımı, piercing veya dövme yaptırmış olmak, kaza sonucu infekte kan veya vücut sıvıları ile karşılaşmak), transfüzyon öyküsü, otoimmün hepatit veya diğer

karaciğer hastalığı nedenleri yönünden kişisel veya aile öyküsünün bulunması karaciğer hastalığı varlığını düşündürmelidir. Erken kompanse karaciğer sirozu iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk ve osteoporoz ile kendini gösterebilir. Hastalarda zaman zaman ortaya çıkan gizli veya aşikar kanamalara bağlı olarak anemi gelişebilir. Bunun yanı sıra PH (pulmoner hipertansiyon) sonucu gelişen splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. FVIII dışındaki tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentezlenir. Hepatosellüler yetmezlik nedeni ile sentezleri azalan bu proteinler laboratuvar çalışmalarında protrombin zamanında (PT) uzama ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) azalma ile saptanırlar. Bu iki test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir. Hastalığın evresine, etiolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklik gösterir. Bilirubin, alanin amino transferaz (ALT) , aspartat amino transferaz (AST), alkalin fosfat (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT) normal veya yükselmiş olabilir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren diğer bir parametre olan albümin ise azalmıştır. Karaciğer dışı retiküloendotelial sistem (RES)'de yapılan gamaglobulinler artmıştır. Normalde yaklaşık 1 olan albümin / globulin oranı tersine döner. Protein elektroforezinde albümin düşük ve gama globulin yüksek bulunur (geniş tabanlı bir poliklonal gammopati örneği). Gelişen komplikasyonlara bağlı olarak bazı biyokimyasal parametrelerde değişiklikler olabilir. Ayrıca spesifik etiolojiye yönelik olarak viral hepatit belirleyicileri, serum bakır, serüloplazmin, ferritin, otoantikörler gibi çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar yapılabilir. İdrar tetkikinde ürobilinojen miktarında artış saptanır (4).

2.8.1.Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) non-invazif olması nedeni ile ilk seçenektir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. USG'de karaciğer kontürlerinde düzensizlik, sağ / sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lob hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür (6, 8).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

USG'de saptanamayan veya tanısı net olarak ortaya konulamayan lezyonları değerlendirmek için tercih edilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), erken dönemde morfolojik değişiklikleri yansıtamayabilir. Ancak, karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofi ve hipertrofi gibi değişiklikleri saptar ve ilerlemiş dönemde varisleri belirler. Dinamik BT incelemeleri, karaciğerde nodül varlığında,

rejeneratif nodüllerin hepatosellüler karsinomdan ayrılmasına yardım eder. MR anjiyografi, portal hipertansiyona bağlı değişiklikleri ve portal ven trombozunu saptamada yararlıdır fakat tomografiye göre daha az kullanılmaktadır (6, 8).

2.8.2. Histopatolojik tanı

Karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan yapılabileceği gibi transjuguler ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Özel durumlarda karaciğer biyopsisi perkütan olarak USG ve BT rehberliğinde yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir (12).

2.9. Prognoz

Etiyoloji, klinik durum (hastalığa tanı konulduğu andaki karaciğer hasarı ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histopatolojik lezyon şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, varis kanamsı ve ensefalopati vb varlığı), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım % 15 ve 5 yıllık sağ kalım % 7 ile % 10 arasındadır. Kompanse sirozlu hastalarda dekompanzasyon oranı yılda yaklaşık % 10 civarındadır. Karaciğer sirozlu hastaların bir yıllık yaşam süresi, ilk SBP sonrası % 30-45, ilk akut HE sonrası % 40'tır (13, 14). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak da çok sık kullanılır (Tablo 3). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları evre A, B ve C olmak üzere 3'e ayrılır. Herhangi bir olgu için parametrelere karşılık gelen puanların toplamı 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak değerlendirilir. Son zamanlarda transplantasyon merkezlerinde "model of end stage liver disease" (MELD) skorlama sistemi de kullanılmaktadır. Kötü prognoz; uzamış protrombin zamanı, bariz asit, gastrointestinal kanama, ileri yaş, günlük aşırı alkol kullanımı, yüksek serum bilirubini ve alkalin fosfatazi, düşük albumin, hiponatremi ve kötü beslenme ile beraberdir (15, 16).

Tablo 3. Child-Pugh Skorlaması (15)

Klinik ve biyokimyasal ölçümler	Puan		
	1	2	3
Hepatik ensefalopati (evre)	Yok	1 ve 2	3 ve 4
Asit	Yok	Hafif	Orta-ileri
Total bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albümin (mg/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
veya PT	<14	14-17	>17
Child-Pugh skoru:	5-15 puan arası bir değer		
Child-Pugh:	Evre A: 5-6 puan, Evre B: 7-9 puan, Evre C: 10-15 puan		

2.10. Komplikasyonlar

Hastalarda, hastalığın seyri boyunca çoğu hayatı tehdit eden, hemen hızla müdahale edilmez ise ölüm ile sonuçlanabilecek ciddi komplikasyonlar görülür. Bunlar; PH'ye bağlı gelişen gastrointestinal kanamalar, asit ve spontan asit enfeksiyonları (SBP ve benzerleri); HE (hepatik ensefalopati), hepasellüler karsinom, karaciğer yetmezliği, hepatorenal sendrom, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, porto yada hepato pulmoner hipertansiyon), enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar (anemi, lökopeni, trombositopeni, peteşi, ekimoz) ve her türlü kanama (koagülasyon faktörlerinin eksikliğine bağlı olarak), sarılık (karaciğer yetmezliğine bağlı olarak bilirubin işlenememesi), kaşıntı (safra tuzlarının ciltte depolanmasına bağlı) osteoporoz, protein metabolizma bozuklukları (kas atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, ödem), impotans, ilaç metabolizmasının bozulması, endokrin bozukluklar (hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm), kardiyak komplikasyonlar (hiperkinetik dolaşım, arteryel hipotansiyon) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları) (8, 17, 18).

Tablo 4. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar (8, 18)

-
- 1- Portal hipertansiyon (Özofagus varis kanamaları, asit)
 - 2- Spontan asit enfeksiyonları (Spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
 - 3- Hepatik ensefalopati
 - 4- Hepatosellüler karsinoma
 - 5- Karaciğer yetmezliği
 - 6- Hepatorenal sendrom
 - 7- Hepatopulmoner sendrom
 - 8- Hipersplenizm
 - 9- Enfeksiyonlar
 - 10- Hematolojik bozukluklar
 - 11- Endokrin bozukluklar
 - 12- Gastrointestinal komplikasyonlar
-

2.11. Tedavi

Siroz tanısı konulan kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanse hale gelmesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, fibrozisi azaltmak ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemek, karaciğer nakli öncesinde viral sebeplere bağlı dekompanse sirozlularda viral yükü azaltarak reenfeksiyonu önlemektir (17). Yapılması gereken en akılcı yaklaşım siroz oluşmadan önceki evrede tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır. Karaciğer sirozunda tedavi büyük ölçüde semptomatik ve komplikasyonlara yöneliktir. Yaklaşık otuz yıldır son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde son nokta karaciğer naklidir. Ancak karaciğer nakli halen dünyada ve ülkemizde çok az sayıda hastaya uygulanabilen zor ve pahalı bir tedavi yöntemidir. Ülkemizde sirotik hastaların çok büyük bir kısmında karaciğer nakli uygulanamamakta, bu olgulara konvansiyonel ve semptomatik tedavi yöntemleri ile yaklaşılmaktadır. Bu hastalarda kompanse semptomsuz dönemin uzatılmasını sağlayacak, nakil ihtiyacını geciktirebilecek ve hasta ömrünü uzatabilecek tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır (4, 8, 17, 18).

Tedavi prensipleri

Günümüzde genel olarak karaciğer sirozunun geri dönüşümsüz bir hastalık olduğuna inanılmaktadır. Ancak Wilson hastalığı ve hemokromatozisin spesifik tedavisi ile bu olgularda mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir, hatta geriletebilir. Kompanse karaciğer sirozunun tedavisinde; hepatosellüler yetersizliğin erken saptanması ve doğru zamanda

karaciğer nakli kararının verilmesi hayati öneme sahiptir. Kompanse dönemde önerilen diyet uygun ve yeterli miktarda gıdanın alınması ve alkol alımından kaçınılması gereklidir. Vücut ağırlığının kilogramı başına 1 gr protein almak yeterlidir. Ek olarak metionin veya değişik karaciğer koruyucu maddelerin verilmesine gerek yoktur. Tereyağı, diğer yağlar, yumurta, kahve ve çikolata alınmasının herhangi bir yararı yoktur. Kompanse stabil sirotik hastanın diyetine dallanmış zincirli aminoasitlerin eklenmesi gerekli değildir. Şiddetli malnütrisyonu olan hastalarda standart diyetin dallanmış zincirli aminoasitler ile desteklenmesi, serum albumin düzeyini ve Child skorunu iyileştirebilir. Ödem ve asit ortaya çıkar ise tuz kısıtlaması ve diüretikler gerekir. Ensefalopati gelişen hastalarda protein alımının azaltılması gerekir. PH bağlı varis kanamalarında profilaksi ve tedavi amacı ile beta blokerler, vazopressin, terlipressin, somatostatin ve octreotid gibi farmakolojik ajanlar ve cerrahi şant, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) ve karaciğer transplantasyonu gibi invaziv tedavi seçenekleri de kullanılmaktadır (8, 17, 18).

2.12. HEPATİK ENSEFALOPATİ

Karaciğer yetersizliğinin başlıca komplikasyonlarından biridir. Akut, subakut ve kronik karaciğer yetersizliği sonucu gelişen nöropsikiyatrik semptomlar ile karakterize metabolik bir ensefalopatidir (19). HE veya diğer bir ifade ile porto-sistemik ensefalopati, karaciğer hastalığına bağlı nörolojik disfonksiyonu ifade eder. HE sıklıkla portal hipertansiyona sekonder veya porto-sistemik şant cerrahisi sonrası ortaya çıkar. Patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamakla birlikte yapılan çalışmalar nörotransmitter sistemlerinin bozulduğunu göstermektedir. HE’de ortaya çıkan değişiklikler oldukça karmaşıktır. Amonyak, nörotransmitterler ve bunların prekürsörlerinin, karaciğerin fonksiyonel yetersizliği ve porto-sistemik kollateraller nedeni ile yetersiz klirensi, beyin bu maddelere fazla miktarda maruz kalmasına yol açmaktadır (13, 14). HE siroz olgularının % 30-45’inde görülmektedir (20). HE için birkaç farklı sınıflama olmakla birlikte tanımlamalardaki karmaşa 1998 yılında Viyana’da gerçekleştirilen XI. Dünya Gastroenteroloji Kongresi’nde alınan kararlar ile ortadan kaldırılmış ve tek bir sınıflama kullanılmaya başlanmıştır (21).

2.12.1. Tarihçe

Karaciğer fonksiyonu ile mental işlevler arasındaki ilişki eskiden beri bilinmektedir. Babiller kişilik ve ruh kavramlarının varlığını karaciğere atfetmişlerdir. Çinliler karaciğeri, ruhu içeren kanın deposu olarak tanımlamıştır. Hipokrat (M.Ö. 460- 370) hepatitli bir hastayı “köpek gibi havlayan, yardım edilemeyen ve söyledikleri anlaşılamayan bir kişi”olarak

tanımlamıştır. Modern hepatolojinin kurucusu kabul edilen Frericks, karaciğer hastalarındaki terminal mental değişiklikleri şu şekilde tanımlamıştır: “Gözlemediğim hastalar, uzun zamandan beri karaciğer sirozu olan hastalardı ve birden bire hastalıktan farklı semptomlar gösteriyorlardı. Önce bilinçlerini kaybediyorlar, sonra gürültülü bir deliryum tablosuna giriyorlar ve daha sonra da derin koma tablosunu takiben hayatlarını kaybediyorlardı.” Günümüzde, farklı karaciğer hastalıklarının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan HE nöropsikiyatrik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (14).

2.12.2. Klinik Sınıflama

Günümüzde kullanılmakta olan HE sınıflaması Viyana’da düzenlenen XI. Dünya Gastroenteroloji Kongresinde oluşturulmuştur (22, 23, 24).

Tablo 5. Hepatik anormallik ile nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflaması (22, 23, 24)

Karaciğerin durumuna göre

Akut karaciğer yetmezliği (Tip A, Alfa HE)

Hepatosellüler yetmezlik olmaksızın portal sistemik by-pass (Tip B)

Siroz ve portal hipertansiyon (Tip C)

Nörolojik belirtilerin süre/özelliklerine göre

Epizodik hepatik ensefalopati (presipite veya spontan)

Persistan hepatik ensefalopati (hafif veya ciddi)

Minimal hepatik ensefalopati (subklinik hepatik ensefalopati)

Tip A - Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte olan HE (alfa HE)’de; son 8 hafta içinde ortaya çıkan bir karaciğer hastalığı ve hepatosellüler yetmezliğe bağlı gelişen akut bir klinik tablo vardır. Presipitan faktörler bulunmaz, serebral ödem sıktır, portal kollateral venler çok nadir gelişir ve sağ kalım oranı çok düşüktür(14, 19).

Tip B - İnterinsik karaciğer hastalığı olmaksızın portosistemik by-pass ile birlikte olan HE’de; karaciğerde hepatosellüler bir bozukluk yoktur, porto-sistemik şant söz konusudur. Diğer özellikleri tip C’den belirgin farklılık göstermez. Oldukça az görülen bir hepatik ensefalopati şeklidir (14).

Tip C - Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE; en sık görülen tiptir. Kronik bir karaciğer hastalığı zemininde, hepatosellüler yetmezlik, portal hipertansiyon ve buna bağlı asit ve yaygın kollateraller, kronik veya tekrarlayan bir seyir, sıklıkla presipitan olaydan

sonra, beyin ödeminin çok nadir ve sağ kalım oranının oldukça yüksek olması karakteristik özellikleridir (14). Akut fulminan yetmezlikte rastlanmayan kaşeksi, spider anjioma ve palmar eritem gibi kronik hepatik disfonksiyon bulguları da ayırt ettirici özellikleridir.

Tip C HE klinik bulguların süre, şiddet ve sıklığı yönünden değerlendirildiğinde, üç ayrı kategoride incelenmektedir. Epizodik HE, spontan olarak veya presipite edici bazı etkenlere bağlı olarak zaman zaman ciddi atakların ortaya çıkması halidir. Spontan HE görülen hastalar genellikle cerrahi şanti olan veya ilerlemiş karaciğer hastalığı bulunanlardır. Persistan HE'de, kalıcı bir algılama bozukluğunun yanı sıra ekstrapiramidal değişiklikler ve uyku bozuklukları gibi algı dışı bozukluklarda görülmektedir (14).

Tablo 6. Tip C: Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE (14)

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

1- Akut (epizodik) form: Belirgin ensefalopati kliniği olmayan bir hastada, zaman zaman ciddi atakların ortaya çıkmasıdır. Uygun tedavi ile dört hafta içinde düzelmesi genellikle kronik formdan ayırmak için kullanılan bir kriterdir.

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

3- Subklinik (minimal) HE: Belirgin mental değişiklikler olmaksızın sadece hassas psikometrik testlerle saptanabilen formdur. Psikomotor bozukluklar sonucu hastalarda mesleki kusurlar görülebilir. Eck ve arkadaşları tarafından 71 sirozlu hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların yalnızca % 18'inde psikometrik testlerin normal olduğu, % 48'inde minimal ve % 34'ünde ise belirgin ensefalopati bulgularının olduğu bildirilmiştir (25).

4- Hepatoserebral dejenerasyon: Nöropatolojik bir tanımdır. Beyin parankiminde gri maddenin geri dönüşsüz kaybı söz konusudur (25).

2.12.3. Patogenetik mekanizmalar

HE'de yaygın serebral değişiklikler ile beraber klinik tablonun geri dönebilir özelliği, metabolik bir mekanizmanın rolünü desteklemektedir. Ancak tek bir metabolik bozukluk sorumlu tutulmamaktadır. Ana patofizyolojik olay hepatosellüler yetmezlik ve şantlar nedeni ile oluşan ürünlerin karaciğer tarafından yetersiz temizlenmesi ve aminoasit metabolizmasındaki farklılıklardır. Bu süreç sinir iletiminde değişiklik ile sonuçlanır. Barsakta meydana gelen bazı nöroaktif toksinler (özellikle amonyak) ile nörotransmitter sistemi olumsuz etkilenmektedir. Beyinde oksijen ve glukoz metabolizmalarının yavaşlamasının, nöronal aktivitedeki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14). Karaciğer yetmezliğinde merkezi sinir sistemi (MSS) işlev bozukluğuna neden olan kesin mekanizmalar bilinmemektedir. MSS işlev bozukluğu tek bir anormallikten ziyade multifaktöriyel etioloji ile ilişkilendirilmektedir (26). Karaciğer tarafından metabolize edilemeyen toksik maddelerin birikmesinin yanında, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğindeki bozulma, anormal nörotransmitter dengesi, bozulmuş serebral metabolizma ve endojen benzodiyazepin artışının da rolü olduğu düşünülmektedir. Kronik hepatik ensefalopatide mikroskobik olarak nöronlarda ve glial hücrelerde morfolojik değişiklikler saptanır. Protoplazmik astrositlerde şişme görülür. HE'de serebellar atrofi, bazal gangliyon dejenerasyonu, transvers miyelopati ve periferik nöropati görülebilir. Aynı zamanda bunların yanı sıra nöronal dejenerasyon ve miyelin kaybı da olabilir. Yakın zamana kadar geri dönüşsüz olduğu kabul edilen bu bulgular, karaciğer transplantasyonundan sonra gerileyebilmektedir (27). HE patogenezinde birkaç teori ileri sürülmektedir. Bunlar amonyak teorisi, gama amino bütirik asit (GABA) teorisi, benzodiyazepin (BNZ) teorisi, aromatik aminoasit, yalancı nörotransmitter teorileridir. Bu teoriler içinde en çok üzerinde durulan amonyak teorisidir. Fakat bu teorilerin hiçbirisi deneysel olarak kanıtlanamamıştır (26). HE patogenezinde iki temel bozukluk mevcuttur. Bu iki temel bozukluk sonucu barsak kökenli toksinlerin sistemik dolaşıma geçerek biriktiği ve HE'ye neden olduğu düşünülmektedir.

1- Karaciğer fonksiyon bozukluğu: Karaciğerin sentez, detoksifikasyon ve metabolik fonksiyonları bozulmuştur.

2- Portosistemik şant: Spontan oluşabileceği gibi cerrahi veya TIPS gibi yöntemler ile de oluşturulur. Şant, porto-sistemik gradiyenti düşürerek sinüzoidal akımın ters dönmesine neden olur. Bunun sonucunda da hepatik arteriyel çalma ile perfüzyon bozukluğu gelişir. Büyük şantlarda bu daha da belirgindir (28). Porto-sistemik şant (PSS) operasyonu sonrası görülen

HE genellikle spontan gelişir. Bazen presipitan faktörler nedeni ile de ortaya çıkabilir. Porto-sistemik ensefalopati beynin amonyağa toksik düzeyde kronik maruziyeti sonucu gelişir. Bu klinik süreçte hem glutaminerjik hem de seratonerjik nörotransmitter sistemlerinde değişiklikler olur (29).

Tablo 7. HE patogenezinde etkili faktörler (23)

-
- 1- Endojen nörotoksinler
 - a- Amonyak
 - b- Merkaptanlar
 - c- Fenoller
 - d- Kısa ve orta zincirli yağ asitleri
 - 2- Nörotransmitter ve reseptör değişiklikleri
 - a- Yalancı nörotransmitterler (tiramin, oktapamin, feniletanolamin)
 - b- GABA
 - c- Monoaminler (serotonin, dopamin)
 - d- Endojen benzodiyazepinler
 - e- Nörosteroidler
 - f- Endojen opiatlar
 - g- Glutamat
 - 3- Çinko eksikliği
 - 4- Manganez toksisitesi
 - 5- Ozmolitler
 - 6- Kan- beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması
 - 7- Nöronal nitrik oksit sentetaz (N -NOS) aktivitesinde artma
-

1. Endojen (Barsak Kökenli) Nörotoksinler

a. Amonyak: Amonyak, nitrojen ve protein metabolizmasının önemli bir ara ürünüdür. Vücutta başlıca amonyak sentez yerleri; barsaklar (en çok), kaslar, böbrekler ve karaciğerdir. İnce barsakta mukoz hücrelerinin ana enerji kaynağı olan glutaminin parçalanmasından, kalın barsakta ise intestinal flora tarafından protein ve ürenin parçalanmasından oluşur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve / veya porto-sistemik by-pass sonucunda amonyak detoksifiye edilemeden sistemik dolaşıma geçer ve sonuçta hiperamonyemi oluşur. Hiperamonemi ile HE arasındaki ilişki, ilk olarak yaklaşık 100 yıl önce Eck'in porto-kaval anastomoz yapılmış olan köpeklere et yedirmesi ile ortaya konulmuştur (30). HE patogenezinde amonyağın rolü dört ana başlık altında ifade edilebilir (31).

- 1- Hiperamonyeminin derecesi ile HE'nin derinliği arasında belirgin korelasyon vardır ve HE'li hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda amonyum metaboliti olan glutamin ve alfa ketoglutarat yükselir.
- 2- HE'deki presipite edici faktörlerin çoğu hiperamonyemi ile sonuçlanır.
- 3- Beynin amonyum alım ve metabolik yakalama oranı artmıştır.
- 4- Klinik yararı gösterilmiş olan tedavi stratejileri kan amonyak düzeyini düşürmek üzerinedir.

Bazı çalışmalarda amonyak aleyhinde görüşler bildirilmektedir. Olguların % 10'unda kan amonyak düzeyinde yükselme saptanmamıştır. HE klinik şiddeti ile arteryel kan amonyak düzeyi arasında tam bir korelasyon ortaya konulamamıştır (32, 33). Presipite edici faktörlerin ve tedavi stratejilerinin etkisi amonyağın barsak kökenli olmasından ileri gelmektedir. Ancak barsak kökenli birçok nörotoksik madde mevcuttur. Yapılan bazı kontrollü çalışmalarda sirozlu hastalara amonyak verilmesi HE'ye neden olmamıştır (32, 33, 34). Amonyak kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebilen nörotoksik bir maddedir. Yüksek konsantrasyonlarda beyinde glutamin ve glutamata dönüştürülerek detoksifiye edilir. Enerji gerektiren bir işlemdir ve işlem sırasında serebral enerji tüketimi artar. Ortaya çıkan fazla miktarda glutamin astrositlerde birikir ve HE'de görülen tek morfolojik değişiklik olan astrositik değişikliklere neden olur. Astrositik değişiklikler ödem, nukleusta şişme, kromatinin marjinasyonu, nukleolusta belirginleşmedir. Bu hücrelere Alzheimer Tip-2 hücreler denir (34). Hem artmış enerji tüketimi hem de amonyağın trisiklik asit (TCA) siklusundaki ketoglutarat dehidrogenaz enzimini inhibe etmesi nedeni ile beynin enerji metabolizması bozulur. Amonyum iyonunun, inhibitör ve eksitatör transmisyonunda direk etkisi vardır. Bunu istirahat membran potansiyellerini artırarak yapar. Böylece aksonal iletim ve eksitatör postsinaptik potansiyeller inhibe olur. Ancak böyle bir etki için gerekli serebral amonyak konsantrasyonları sadece son dönem karaciğer yetmezliğinde oluşur. Amonyadıın serebral etkilerini glutamaterjik nöronlar ve GABA reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği de ileri sürülmektedir (35). Amonyadıın diğer bir etkisi de, beyin dokusuna L-arginin alımını arttırmasıdır. Bu artış nitrik oksit üretimine neden olur. Ancak HE patogenezinin tek nedenini amonyak toksisitesi olarak açıklamak doğru değildir. Ayrıca bu teori ile ilgili birkaç problem de mevcuttur. Örneğin hiperamonemide görülen elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri HE'deki değişiklikler ile uyumlu değildir (35, 36).

b. Merkaptanlar: Sülfür içeren aminoasitlerin (metionin) bakteriler tarafından barsakta parçalanması ile oluşurlar ve fetor hepaticus diye adlandırılan tipik kokunun nedenidirler.

Nörotoksik etkilerini Na⁺ / K⁺ ATPaz inhibisyonu ile gösterirler ve amonyağın etkilerini potansiyalize ederler (37).

c. Fenoller: Barsakta aromatik aminoasitlerin (fenilalanin ve tirozin) bakteriler tarafından parçalanması sonucu oluşurlar ve nörotoksik olarak kabul edilirler (38).

d- Kısa ve orta zincirli yağ asitleri: Barsak florası tarafından oluşturulurlar. Na⁺/K⁺ATPaz'ı ve üre sentezini inhibe edici etkileri vardır. Triptofanın beyne girişini de artırır (39).

2. Nörotransmitter Hipotez ve Reseptör Değişiklikleri

a. Yalancı nörotransmitterler: Sirozda meydana gelen aminoasit metabolizma değişiklikleri sonucu aromatik aminoasit (fenilalanin, 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 bariyerini geçtikleri için artan aromatik aminoasitler beyne daha çok geçer. Aromatik aminoasitler beyindeki nörotransmitterlerin prekürsörleri olduğu için, süreç fazla miktarda nörotransmitter oluşumu ile sonuçlanır. Tirozin katekolaminerjik nörotransmitter sentezini bloke eder, tiramin alternatif bir yoldan beta-feniletanolamin ve oktapamin gibi yalancı nörotransmitter oluşumunu sağlar. Bu yolla oluşan, yalancı nörotransmitterler reseptörler için gerçekleri ile yarışır. Yapılan klinik ve hayvan çalışmaları ile otopsi bu hipotezi doğrulamamıştır (40).

b. GABA ve Benzodiyazepin: GABA beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA'nın artan etkisi ile motor fonksiyonlarda bozulma ve bilinç düzeyinde değişiklikler ortaya çıkar. HE'de, beyinde GABA reseptör agonistlerinin ve GABA'minerjik aktivitenin arttığı görülmüştür. Artmış GABA'minerjik aktivite sinaptik aralıkta fazla miktarda GABA ve BNZ bağlanma bölgesi bulunmasına bağlı olabilir. Aynı zamanda BNZ ve barbitüratlar da GABA reseptörlerine bağlanabilirler (41). Son zamanlarda astrositlerde yerleşik periferik BNZ reseptörleri ve bu reseptörler ile ilişkili nörosteroidler üzerinde durulmaktadır. Bu nörosteroidlerin GABA reseptörlerini uyarabildiği de bildirilmektedir. BNZ reseptör antagonisti flumazenilin bazı hastalarda geçici de olsa iyileştirici etkisi bu hipotezi desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, amonyağın direk etkiyle doğal BNZ reseptör bağlanma bölgeleri üzerinden GABA'erjik aktiviteyi arttırabildiği ileri sürülmüştür. Barsak kökenli GABA'nın nöronal fonksiyonun inhibisyonu ve bunun sonucunda da HE'ye yol açabileceği öne sürülmüştür. Ancak hayvan deneylerinde aynı durum saptanamamış ve arttığı bildirilen GABA düzeyleri ve GABA-A reseptör down regulasyonu daha spesifik teknikler ile doğrulanamamıştır (42).

c. Monoaminler (Serotonin, Dopamin): Bir nörotransmitter olan serotonin (5-hidroksitriptamin), kortikal uyanmanın kontrolünde görev alır. Dolayısı ile bilinç durumu ve uyku / uyanıklık siklusunda rol oynar. Prekürsörü olan triptofan, aromatik aminoasitlerden biridir ve karaciğer hastalıklarında plazma düzeyi artar. BOS ve beyinde de artmış olması serotonin turnoverinin arttığını düşündürmektedir. Kronik karaciğer yetmezliği ve HE nedeni ile ölen hastaların otopsilerinde, monoamin metabolize eden enzim monoamino oksidaz-A (MAO-A)'nın nöronal izoformunu kodlayan genin ekspresyonunda artış, dopamin ve serotoninin son metabolitleri olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) ve homovalinik asit (HVA) düzeylerinde de yükselme olduğu bildirilmiştir. Bu hayvan deneylerinde de gösterilmiştir. Serotonin antagonisti olan ketanserin verildiği PH'li hastalarda ensefalopatinin görülmesi bunu desteklemektedir (43). Yapılan bazı çalışmalarda postsinaptik dopamin D2 reseptörlerinin pallidum ve putamende düşük yoğunlukta olduğu tespit edilmiştir. Bunlar serotonin ve dopamin eksikliği hipotezini destekler. Ancak dopamin prekürsörü L-DOPA ve diğer agonistlerle klinik yarar sağlanamamıştır (43).

d. Nörosteroidler: Fosfotirozin bağlayıcı reseptör (PTBR)'ün modülasyonunun diazepam binding 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, endorfin) : HE'li hastaların, morfinin nöroinhibitör etkilerine duyarlı olduğu bilinmektedir. Çeşitli hayvan modellerinde, bazı beyin bölgelerinde opiatejik ligand düzeyinin arttığı ve bu artışa opioid reseptör dansitesinde azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular HE'de opiatejik bir hiperaktivitenin varlığını düşündürmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile HE'de kan ve BOS'ta bazı opiatejik ligandların arttığı gösterilmiştir (44).

f- Glutamat: Glutamin sentetaz enzimi astrositlerde glutamata amonyak ile güçlendirerek glutamine dönüştürür. Karaciğer yetersizliğinde amonyak artışı ile birlikte glutamat azalırken glutamin artar. Bunun sonucunda astrositlerde şişme olur. Glutamat tutulumu ve metabolizmasındaki değişikliklerin HE patogenezi ile ilişkili olduğu ve beynin değişik bölgelerinde glutamat reseptörlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın beyindeki etkinliğinin azaldığı, bunun da nöronlar veya astrositler üzerindeki kronik amonyak toksisitesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Aksine HE'de, ekstrasellüler glutamat konsantrasyonu artmıştır (45).

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 (46).

4. Manganez Toksisitesi

Portal venöz sistem yolu ile barsaklardan emilen manganez karaciğerden biliyer sistem aracılığı ile elimine edilir. Sirozlu hastalarda artmış serum ve beyin düzeyleri bildirilmiştir. Manganez nörotoksik olup nöronal astrositer bütünlüğü bozar. Manganez birikimi sonucu MRG'de T1 ağırlıklı serilerde globus pallidusda sinyal artışı izlenmektedir. Bu klinik olarak ekstrapiramidal semptomlar ile koreledir. Buna karşın HE derecesi ve nöropsikiyatrik test skorları ile MRG bulguları arasında korelasyon yoktur (47).

5. Ozmolitler:

Ozmotik olarak aktif maddelerdir. Hiperaktif ozmotik bir ortamda ozmolitler, hücre volüm homeostazını korumak için hücrede kalır. Miyoinozitol ve glutamin astrosit içinde bulunan önemli ozmolitlerdir. HE'li hastalarda miyoinozitol sinyalinde azalma, buna karşılık glutamin sinyalinde artış görülmektedir. Bu artış muhtemelen hiperamonemiye bağlı intraastrositik glutamin artışına bağlıdır (48).

6- Kan-Beyin Bariyeri (KBB) Geçirgenliğinin Artması: Akut karaciğer yetmezliğinde KBB geçirgenliği nonspesifik olarak artar. Ortaya çıkan bu durum beyin ödeme eğilimi açıklar. Bu muhtemelen hiperamonyeminin bir sonucudur (48).

7- Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz (NNOS): Yapılan çalışmalarda ratlarda porto-sistemik şant uygulanmasının beyinde nöronal NNOS gen ekspresyonunun artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda elde edilen sonuçlar bunun amonyağın nöronal L-arginin alımını arttırması sonucu olduğunu düşündürmüştür. Artmış NNOS aktivitesi sonucu artan nitrik oksitin, sirozda görülen serebral perfüzyon değişikliklerine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (49).

2.12.4. Klinik özellikler

HE'de beynin tüm bölgelerinde etkilenim vardır ve klinik bulgular karmaşıktır. Klinik tabloya nöropsikiyatrik bulgular hâkimdir. Hastalar arasındaki klinik farklılıklar göze çarpan bir özelliktir. Tanı, örneğin siroz olduğu bilinen bir hasta gastrointestinal kanama veya sepsis nedeni ile acil servise başvurduğunda, konfüze ve muayenede flepping tremoru varsa, kolay olabilir. Hastalıkla ilgili klinik öykü ve belirli bir tetikleyici faktör olmadan HE gelişmiş ise tanı konulması oldukça güçtür. Aile üyelerinden birinin hastada gelişen farklılıklar ile ilgili vereceği öykü tanı açısından oldukça önemlidir. Bununla birlikte klinisyen özgeçmişinde

karaciğer sirozu öyküsü olanlarda hızlı bir nöropsikiyatrik bozulma olduğunda; intrakraniyal kanama, travma, enfeksiyon, tümörler, ilaç etkisi veya diğer metabolik ve yapısal organik nedenlerin varlığını da araştırmalıdır. Kronik vakalarda genellikle HE açısından hikâye ve muayene farklılıkları göze çarpar. Klinik tablo etiyolojik ve tetikleyici faktörlerin varlığı, tipi ve şiddeti ile ilişkilidir (Tablo 8). HE; özellikle çocuklarda mani ile prezente olan akut bir klinik tablo gösterebilir. HE nörolojik fonksiyon bozukluğunun derecesine göre evrelendirilmiştir (13) (Tablo 9).

Tablo 8. Hepatik ensefalopati tipleri (13)

Ensefalopati tipi	Sağkalım (%)	Etiyolojik / Tetikleyici faktörler
Akut karaciğer yetmezliği	20	Viral hepatitler Alkolik hepatit İlaç reaksiyonları ve aşırı doz
Karaciğer sirozu	70-80	Diüretikler Kanama Parasentez İshal ve kusma Cerrahi Aşırı alkol alımı Sedatifler Enfeksiyonlar Kabızlık
Kronik porto-sistemik ensefalopati	100	Porto-sistemik şant Diyetle aşırı protein alımı Barsak bakterileri

Tablo 9. Hepatik ensefalopatide klinik evreleme (13)

Klinik evre	Bozukluk	
	Entelektüel fonksiyon	Nöromusküler fonksiyon
Minimal	Normal muayene bulguları, fakat iş ve araba kullanma bozuk olabilir	Psikometrik veya sayı birleştirme testinde hafif değişiklikler
Evre I	Dikkatin bozulması, huzursuzluk, depresyon veya kişilik değişikliği	Tremor, koordinasyon bozukluğu, Apraksi
Evre II	Uyuklama, davranış değişikliği, hafıza ve hesaplamada bozukluk, uyku bozuklukları	Asteriksis, yavaş ve geveleyerek konuşma, ataksi
Evre III	Konfüzyon, oryantasyon kaybı, somnolans, amnezi, stupor	Hipoaktif refleksler, nistagmus, klonus ve kas rijiditesi
Evre IV	Koma	Dilate pupil ve deserebre postür, okulosefalik refleks; ileri evrede uyarıya cevapsızlık

Evre I ensefalopatide yüksek kortikal fonksiyonlar bozulur. Dikkat süresinde azalma, kişilik değişiklikleri, huzursuzluk, hesap yapma ve anlam verme yeteneğinin bozulması evre I ensefalopatide görülür. Hastanın uyku alışkanlığı değişir, geceleri uykusuzluk, gün içinde ise uyku hali ortaya çıkar. EEG bulguları genellikle normal olmakla birlikte EEG trasesi ana frekansında yavaşlama görülebilir. Bahsedilen kortikal bulgular abartılı ise evre II ensefalopati kabul edilir. Daha fazla uyku hali (letarji), desenden retiküler sistem veya diğer nörolojik yapıların artmış tutulumunun bir yansıması olarak hareket bozuklukları (tremor, koordinasyon kaybı ve asteriksis) belirginleşir. Asteriksis; iletişim kurulabilen hastalarda, kollarını ekstansiyona ve bileğini dorsifleksiyona getirmesi istendiğinde, karakteristik olarak 2-3 saniyede bir periyodik tarzda ani fleksör tonus kaybı ortaya çıkması ve bileğin düşmesidir. Alternatif olarak, hastanın bileğinden tutularak hafif dorsifleksiyona getirildiği zaman periyodik gevşeme belirgin hale gelir. Bilinç bulanıklığı, uyku hali ve kişilik değişikliği olan bir hastada asteriksis varlığı altta yatan HE 'yi belirlemede oldukça anlamlıdır. EEG'de çoğunlukla yavaş dalga formu saptanır ve frontal bölgede trifazik dalgalar belirginleşmiştir. HE Evre III'e ilerlediğinde, halen uyandırılabilen bir hastada artmış küntlük ve cevapsızlık vardır. Evre IV'te ise bilinç düzeyi koma (şiddetli bilateral kortikal bozukluk, beyin sapı ve retiküler aktive edici sistem tutulumu sonucu) olan hastalar vardır. Asteriksis

kaybolabilir, reflekslerde artış ve kas rijiditesi belirgin hale gelebilir. EEG’de, şiddetli yavaşlama görülür. Her ne kadar klinik tablo tedavi ile tamamen geri dönebilirse de, bu şiddetteki ensefalopati genellikle ileri karaciğer hastalığının sonucudur ve uzun vadede kötü prognozu gösterir. Bazı hastalarda fetor hepaticus olarak tanımlanan nefeste ekşi fekal koku vardır. Bu koku gaytada bakteriler tarafından oluşturulan uçucu maddelere bağlıdır. Merkaptanlar karaciğer tarafından temizlenemez ise akciğerden atılır ve nefeste kötü koku olarak hissedilir. Fetor hepaticus ensefalopatinin süresi ve şiddeti ile korele değildir ve olmaması HE’yi dışlamaz. HE dalgalı bir klinik seyir gösterir. Bu nedenle hastaların izlenmesi gereklidir. Klinik evreleme, nöropsikiyatrik belirtilerin klinik kayıtlarının bir parçası olarak kullanılmalıdır (4, 13, 14). HE; kronik karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar bulgularının saptandığı hastalarda ortaya çıkan bilinç ve davranış bozukluklarında mutlaka düşünülmelidir. HE’de görülen belirtiler klinik şiddete göre evrelere ayrılmaktadır (Tablo 9). Bazı vakalarda HE akut başlangıç gösterebilir. Bununla birlikte genellikle HE’nin kronik tablosu yavaş başlar. Ortaya çıkan nöropsikiyatrik bulgular; seyir, şiddet ve altta yatan hastalığın şekli açısından bazı farklılıklar göstermekle birlikte bütün hastalarda benzerlik gösterir. En önemli klinik belirtileri şunlardır:

1- Mental değişiklikler: Hafif uyku bozukluklarından komaya kadar değişen düzeylerde bilinç değişiklikleri görülebilir. En erken bulgu uyku düzeninin bozulması olabilir. İnsomnia, hipersomnia, kişilik değişiklikleri, öfori ve anksiyete görülebilir. Bilinç düzeyindeki ani değişiklikler deliryum ile birliktedir. Kişilik değişiklikleri en göze çarpan özelliktir. Remisyon dönemindeki hastalarda bile frontal lob tutulumu ile benzerlik gösteren kişilik özellikleri görülür. Entellektüel bozukluk, organik mental fonksiyonlarda hafif bir zayıflamadan ağır bir konfüzyona kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. Hasta, az sayıda parça ile oluşturulabilen basit şekilleri bile oluşturamaz. Yazısı bozulmaya başlar ve zamanla okunmaz hale gelir. Konuşma yavaş ve bozuk olup monotondur. Konuşma gücünü giderek 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. Derin stupor veya komadaki hastalarda plantar refleksler genellikle ekstansör hale gelir (50).

2- Nöromusküler değişiklikler: Asteriksiz, hiperaktif derin tendon refleksleri ve hatta geçici deserebre postür görülebilir. Asteriksiz (Flapping Tremor) evre II ve evre III HE’de ortaya çıkar. Afferent enformasyonun beyin kökü retiküler formasyonuna akışında ortaya çıkan bozukluk nedeni ile oluşmaktadır. Flapping tremor (FT) ellerde ve ayaklarda saptanabilir. FT; hastanın dirsekleri ekstansiyona, bileklerini dorsifleksiyona getirildiğinde parmakları açık

pozisyonda iken en iyi şekilde görülebilir. Bu postür, en az 20 sn kadar korunmalıdır. Düzensiz aralıklarla ortaya çıkan FT, parmakların metakarpofaringeal eklemlerinde ve el bileğindeki hızlı fleksiyon-ekstansiyon hareketlerinden oluşur (50).

3- Fetor Hepatikus: Kronik karaciğer hastalıklarına özgü küf benzeri bir kokudur. Belirgin olduğunda alkol kokusuyla karıştırılabilir. Metioninden aşırı merkaptan üretimine bağlıdır. Altta yatan karaciğer hastalığının prognozu ya da şiddeti ile uyumlu değildir. Sirozlu hastalarda HE olmadan da görülebilir (50).

4- Hiperventilasyon: İleri evre HE'de görülebilir. Hipokalemi, asidoz, kısa zincirli yağ asitleri ve amonyak stimülasyonuna sekonder geliştiği ileri sürülmektedir (50).

2.12.5. PRESİPİTE EDİCİ FAKTÖRLER

Ataklar halinde ortaya çıkan epizodik ensefalopatinin başlangıcında bir takım presipitan faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Presipitan faktörler arasında en sık rastlanan ve en yüksek mortaliteye sahip olanlar; gastrointestinal kanama, sepsis ve azotemidir (Tablo 10).

Tablo 10. Hepatik ensefalopatide presipitan faktörler (51)

-
1. Artmış nitrojen üretimi: Diyete uyumsuzluk, GİS kanaması, transfüzyon, renal yetmezlik, sepsis, konstipasyon
 2. Azalmış intravasküler volüm ve hipoksi: Hipovolemi (GİS kanaması, aşırı parasentez, özefagus ve fundus varisleri, Mallory Weis yırtığı), kusma, aşırı diürez
 3. Enfeksiyonlar (SBP, Üriner sistem ve akciğer enfeksiyonları)
 4. Sedatifler
 5. Elektrolit imbalansı: Hipokalemi, çinko eksikliği, diüretikler, kusma, ishal
 6. Metabolik bozukluk: Metabolik alkaloz, hipoglisemi
 7. Cerrahi porto-sistemik şantlar (TIPS)
 8. Spontan porto-sistemik şantlar
-

Kanama vücutta nitrojenli ürünlerin artışına neden olur. Hipovolemi, şok ve hipoksi ile birlikte olabilir. Aşırı nitrojen yükü, önemli ve genellikle geri dönüşümlü bir presipitan faktördür. Önerilen diyete uyumsuzluk da presipitan faktörlerden biridir. Bakteriyel enfeksiyonlar, HE'yi presipite edebilir. Enfeksiyon ile birlikte görülen diğer sistemik etkiler ateş, dehidratasyon, hipotansiyon, hipoksi ve böbrek yetmezliğidir. Konstipasyon bakteriyel çoğalmayı presipite ettiği için, serum amonyak düzeyini artırabilir (52). Böbrekler, amonyağın endojen bir kaynağıdır ve böbrek yetmezliği serum amonyağını yükseltebilir.

Ayrıca, hipokalemi böbrekler tarafından amonyak yapımını arttırır. Bu durum diüretik kullanımı ve hepatik ensefalopati arasındaki ilişkiyi açıklar (53). İntravasküler volüm azalması (aşırı diürez, aşırı parasentez, diyare, kusma veya GIS kanaması) azalmış hepatik perfüzyona yol açar. Sirotik karaciğer, hipoksi ve hipotansiyona daha duyarlıdır. Sedatifler, trankilizanlar ve narkotik analjeziklerin sirozlu hastalarda önemli etkileri vardır. Bu ilaçlar toksinlerin, amonyağın, merkaptanların ve endojen BNZ ligandlarının etkilerini potansiyalize ederler. Bazı narkotik analjezikler barsaktaki parasempatik nöronal kontrolü inhibe ederek konstipasyona ve dolayısı ile de ensefalopatiye neden olurlar. Hipopotasemi ve metabolik alkaloz hepatik ensefalopatiyi presipite edebilmektedir. Sepsis ve SBP gibi enfeksiyonlar tümör nekrozis faktör (TNF) salınımına neden olarak HE'yi presipite edebilirler (54). Bütün şant operasyonları, HE insidansını ve ciddiyetini artırır. TIPS yapılan hastalarda, % 18-94 oranında HE görülmektedir. Genel olarak kabul edilen görüş distal splenorenal şantın diğer portal dekompresyon prosedürlerine göre daha az hepatik ensefalopatiye neden olduğu yönündedir. HE spontan olarak ortaya çıkmış ise, karaciğer fonksiyonlarının daha da bozulduğunu ya da porto-sistemik şantların geliştiğini gösterir. Bu hasta gruplarında; azalan karaciğer rezervi nedeni ile prognoz genellikle kötüdür (50, 54).

2.12.6. Hepatik ensefalopatinin klinik alt tipleri

Akut tip hepatik ensefalopati

Karaciğer sirozunda akut HE, asiti ve derin sarılığı olan terminal evredeki hastalarda görülür. Tetikleyici bir faktör olmadan spontan olarak ortaya çıkabilirse de, çoğu olguda altta yatan tetikleyici bir faktör vardır (Tablo 10). Bu faktörler barsakta nitrojen ürünlerini veya portal kollateral akımı artırarak, karaciğer ve beyin fonksiyonlarını baskılar. Bazen potent bir diüretiğe aşırı cevap tetikleyici olabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte parasentez ile aşırı miktarda sıvı boşaltılması HE'yi tetikleyebilir. Ortaya çıkan sıvı-elektrolit dengesizliği, hipotansiyon ve karaciğer dolaşımındaki değişiklikler klinik tabloya katkıda bulunabilir. İshal ve kusma gibi diğer sıvı elektrolit kaybı nedenleri tetikleyici olabilir. Genellikle özefagus varislerinden kaynaklanan gastrointestinal kanama sık görülen bir tetikleyici nedendir. Koma; protein alımında artış, anemi ve karaciğer kan akımında azalma sonucu gelişen hepatosellüler disfonksiyona bağlıdır. Cerrahi işlemler sirotik bir karaciğer tarafından oldukça yetersiz düzeyde tolere edilir. Karaciğer fonksiyonları kan kaybı, anestezi ve şok sonucu bozulabilir. Akut alkolizm, hem beyin fonksiyonlarını baskılayarak, hem de akut alkolik hepatit sonucu HE'yi tetikler. Opiatlar, benzodiyazepinler ve barbitüratlar beyin fonksiyonlarını baskırlar. Bu ilaçların hepatik detoksifikasyonları bozulduğu için etkilerinde bir uzama vardır. Enfeksiyonlar; özellikle bakteriyemi ve SBP tetikleyici olabilir. HE nadiren

büyük bir protein öğünü veya şiddetli kabızlık tarafından başlatılabilir. TIPS, hastaların % 20-30'unda HE'yi tetikler veya kötüleştirir (14, 55).

Kronik tip hepatik ensefalopati

Genişlemiş porto-sistemik şantlara bağlıdır. Karaciğer sirozu hastalarında gelişen şantlar birçok küçük damardan veya daha sık olarak bir ana kollateral kanaldan (örneğin spleno-renal, gastro-renal, umbilikal veya inferior mezenterik ven) oluşur. Diyetsel proteine bağlı gelişen ensefalopatide dalgalanma vardır. Tanı, yüksek proteinli diyet gibi bir tetikleyicinin EEG ve kliniğe etkisinin gözlenmesi veya protein kısıtlaması ile düzelme olması ile doğrulanabilir (14). Karaciğer hastalığının klinik ve biyokimyasal kanıtları belirsizdir veya olmayabilir. Nöropsikiyatrik bozukluk tabloya hakim olabilir. Nöropsikiyatrik hastalık uzun yıllar boyunca aralıklarla devam edebilir. Genellikle klinik tablo ile ilgili uzmanlık alanlarının takibindedir. Psikiyatrist genellikle nonspesifik organik reaksiyon ile ilgilidir ve altta yatan karaciğer hastalığını fark edemeyebilir. Hepatolog sirozu tanıırken, nörolog, nörolojik özelliklere dikkatini odaklar. Tanıda başarısızlık nedenleri: nöropsikiyatrik belirti veya bulgular açısından hastanın farklı tanımlarla ilişkilendirilmesi ve kesin tanının konulamamasıdır. Akut psikiyatrik durumlar, paranoid-şizofrenik tablo veya hipomani şeklinde, porto-kaval anastamozlardan kısa bir süre sonra (2 hafta-8 ay) ortaya çıkar. “Klasik porto-sistemik ensefalopati” genellikle başvuru sırasında vardır. Bu dönemde EEG’de yavaşlama saptanabilir. HE tedavisinin yanı sıra psikiyatrik tedaviler de son derece önemlidir (14, 55).

Hepato-serebral dejenerasyon: miyelopati

Santral sinir sistemi (SSS)’ndeki organik değişikliklere (beyin ve medulla spinaliste görülür) bağlı dirençli nöropsikiyatrik bulgular görülür. Progresif parapleji, büyük portosistemik şantlar ile sinsice başlayabilir. Ensefalopati şiddetli değildir. Medulla spinaliste dejenerasyon görülür. Portosistemik ensefalopatinin tedavisi etkisizdir ve parapleji ilerleyici bir seyir gösterir. Kronik HE’nin birkaç yılı aşması halinde parkinsonizm, tremor, kronik serebellar ve bazal ganglion belirtileri ortaya çıkabilir. Genellikle kalıcı beyin hasarı vardır ve tedavi tremor üzerine oldukça az etkilidir. Fokal bulgular, epileptik nöbetler ve demans geliştiği bildirilmiştir (14, 55).

Minimal hepatik ensefalopati

Minimal hepatik ensefalopati (MHE) terimi, karaciğer sirozlu hastalarda açık HE belirtileri olmamasına karşın, nöropsikolojik ve nörofizyolojik testlerde anormallik olmasını ifade eder (56). Daha önce kullanılan “subklinik hepatik ensefalopati” tanımlamasının yerine 1998 yılında Viyana’da yapılan XI. Dünya Gastroenteroloji Kongresi’nde “minimal hepatik

ensefalopati” ifadesinin kullanılması kabul görmüştür. Subklinik teriminin “önemsiz” şeklinde anlaşılması, hastalığın HE’nin öncüsü olup bilinçle ilgili bazı fonksiyonları ve araba kullanma gibi günlük bazı aktiviteleri etkilemesi nedeni ile bu değişikliğe gereksinim duyulmuştur (22). MHE’de zihinsel fonksiyonlarda bariz bir bozulma yoktur. Buna rağmen günlük yaşamın kalitesinde bozulma söz konusudur. MHE, HE’nin erken evresi olup HE’den ayırt edilmelidir. HE tanısının klinik bir tanı olması nedeni ile özellikle evre I’i oluşturan semptom ve bulguların; anormal davranış (öfori, depresyon), uyku bozukluğu (aşırı uyku, uykusuzluk, uyku paterninin tersine dönmesi), nöromüsküler bozukluklar (koordinasyon bozukluğu, el yazısının bozulması) ve mental fonksiyonlardaki değişiklikler (hafıza bozukluğu, hafif oryantasyon bozuklukları veya hesap yapamama), ekarte edilmesi önemlidir (Tablo 11). HE’nin bu dönemi, hastanın arkadaşları ve yakınları tarafından daha iyi fark edilir. Hekim çok dikkat etmez ise gözden kaçırabilir. MHE’de sözel (verbal) yeteneklerin korunması nedeni ile nörolojik muayene normaldir. Beyin fonksiyonlarındaki bozulma rutin klinik muayenede belirlenemez, sadece nöropsikolojik ve nörofizyolojik testler ile ortaya konulabilir(14, 57, 58).

Tablo 11. MHE riskini tanımlayan hasta yakınmaları (14, 57, 58)

-
1. Günümün çoğunu dinlenmek amacı ile uzanarak geçiriyorum (en değerli durum)
 2. Kafam karışık, aynı zamanda birkaç işe birden başlıyorum
 3. Çok unutuyorum, örneğin son zamanlarda olan şeyleri, neyi nereye koyduğumu, randevular
 4. El işlerini yapmakta zorlanıyorum, örneğin, musluğu çevirme, mutfak aletlerini kullanma, dikiş, doğrama
 5. Hiçbir surette çalışamıyorum
-

2.12.7. TANI

Karaciğer hastalığı bulunanlarda Tablo 11’de özetlenen nöropsikiyatrik değişikliklerin saptanması ile konulur. HE’li hastaların fizik ve nörolojik muayenelerinde yukarıda belirtilen durumlar değişen oranlarda tespit edilmektedir (59). HE’de sıklıkla standart laboratuvar testleri (serum bilirubin ve hepatik enzim düzeyleri) anormal olarak saptanır. Amonyak seviyesinin HE tanısındaki rolü halen tartışmalıdır. HE’li bazı hastalarda arteryel amonyak konsantrasyonu normal olabilir ve seviyeleri ensefalopatinin şiddeti ile korele değildir. Diagnostik testler; psikometrik ve elektrofizyolojik testler olmak üzere iki bölüme ayrılır (60).

1. Psikometrik / nöropsikiyatrik testler: SHE, klinik yöntemler ile saptanamaz. Bir çalışmada, MHE’si olan hastaların % 50’sinde 6 ay içinde aşikar HE geliştiği bildirilmiştir

(60). SHE tespitinde kullanılan birçok psikometrik test bulunmasına rağmen bunlardan dört tanesi diagnostik açıdan daha değerlidir. Bu nedenle sık kullanılmaktadırlar. Numaralar Sembol Eşleme veya Şifre Testi (Digit Symbol Test), Blok Dizayn Testi (Block Design Test), Numara Birleştirme Testi (NBT) (Number Connection Test) ve Işık-Sese Karşı Reaksiyon Zamanları (reaction times to light or sound)'dır. Bu testler ile psikomotor hız, görsel konumsal oryantasyon ve görsel-yapısal yetenekler ölçülmeye çalışılır. Bu testler yaşa göre düzenlenmiş olup geçerliliği kanıtlanmış kantitatif testlerdir. Psikometrik testler daha çok kullanılmakta olup, ensefalopati tanısı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde daha değerlidir (60).

2. Elektrofizyolojik çalışmalar: Bazı araştırmacılar, SHE tanısı için daha objektif bir araç olmasından dolayı elektrofizyolojik metotların kullanılmasını önermektedir. Kural olarak serebral fonksiyondaki herhangi bir bozukluk EEG'de değişiklik yapar. EEG değişiklikleri ile HE evresi arasındaki korelasyon derecesi net olarak belli değildir. Genel olarak bilateral normal senkronize alfa ritmi (8-13/sn), başlangıçta yavaş teta dalgalarına dönüşür (5-8/sn). İleri HE'de ise delta dalgaları gözlenir (2-3/sn), hatta koma durumunda tamamıyla düzleşebilir. Klinik düzleme sürecinde EEG değişiklikleri ters bir sıra izler. Görsel uyarılmış potansiyeller [visual evoked potentials (VEP)], tanı amaçlı kullanılabilir. Psikometrik testlerin, elektrofizyolojik testlere göre daha sensitif olduğu ancak spesifitelerinin ise daha az olduğu bildirilmektedir (60).

3. Görüntüleme yöntemleri: Görüntüleme yöntemleri genellikle rutin kullanımdan ziyade sadece ayırıcı tanı amacıyla kullanılmaktadır. BT, kanama veya apse gibi diğer serebral nedenlerin ayırıcı tanısında kullanılır. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile HE'de görülen nörotransmisyon ve astrosit fonksiyon değişikliklerinin bazal ganglia fonksiyonlarında bozukluk yaptığı gösterilebilir (61). 11C-flumazenil ile yapılan çalışmalarda ise, BNZ antagonistinin beyinde kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süreli kaldığı gösterilmiştir. MRG; serebral atrofiyi göstermek için kullanılabilir. T1 ağırlıklı serilerde bazal gangliyalarda özellikle globus pallidusta sinyal artışı görülebilir. Bu radyolojik görüntünün manganez birikimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (43, 62, 63, 64). MR spektroskopisi ile; glutamin, glutamat ve aspartat düzeylerinde artma, miyoinozitol, kolin ve hipotaurin düzeylerinde ise düşme gösterilmiştir (63).

4. Beyin omurilik sıvısı: Genellikle berrak ve normal basıncın altındadır. Hepatik komada protein konsantrasyonunda artış görülebilir, ancak hücre sayımı normaldir. Glutamik asit ve glutamin artışı olabilir (50).

2.12.8. AYIRICI TANI

HE tanısı düşünülduğünde öncelikle organik kaynaklı bir ensefalopati ekarte edilmeli, takiben diğer metabolik ensefalopatilerin ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Tablo 12). Karaciğer hastalarında öncelikle düşünülmesi gereken organik beyin hastalığı subdural hematomdur (19). Metabolik ensefalopatilerin ayırıcı tanısında, sedatif ve hipnotik ilaçlara bağlı intoksikasyonlar ve yüksek doz alımlar yönünden iyi bir anamnez alınmalıdır. Hipoglisemi, hiperglisemi ve üremi ekarte edilmelidir. Sodyum kısıtlı diyet, diüretikler ve tekrarlayan parasentezler sonucu hiponatremi gelişebilir. Hiponatremide apati, baş ağrısı, bulantı ve hipotansiyon görülür. Tanı, düşük serum sodyumu ile beraber artmış kan üre konsantrasyonları ile doğrulanır. Olay, hepatik koma ile bir arada olabilir. Akut alkolizm, iki sendromun bir arada olabilmesi nedeni ile özellik gösterir. Porto-sistemik ensefalopati ile ilişkili birçok semptom alkolizme bağlanabilir. Deliryum tremens devamlı motor ve otonomik aşırı aktivite, tam uykusuzluk, halüsinasyonlar ve daha ince, daha hızlı bir tremor ile ayırt edilir. Hasta ajite, ilgisiz ve kızarıklık görünümünde olup cevapları amaca yönelik değildir. Tremor dinlenmekle kaybolur, aktivitede kaba ve düzensizdir. Aşırı iştah kaybı vardır ve kusma sıkır. Alkoliklerde porto-sistemik ensefalopati, rijiditenin olmaması, hiperrefleksi ve periferik nöropatiye bağlı ayak bileği klonusu hariç alkolik olmayanlara benzer. EEG, diyetle protein kısıtlaması ve laktuloza uygun bir cevabın gözlenmesi HE tanısına yönlendirir. Wernicke ensefalopatisi aşırı malnutrisyon ve alkolizm ile birlikte seyreder. Hepato-lentiküler dejenerasyon (Wilson hastalığı) genç hastalarda görülür. Genellikle bir aile hikayesi vardır. Semptomlar dalgalı bir seyir göstermez. Tremor flapping'den çok koreo-atetoidiktir. Korneal Kayser-Fleischer halkası vardır ve bakır metabolizmasındaki bozukluk genellikle gösterilebilir. Psikiyatrik reaksiyonun tipi önceki şahsiyete ve şahsi özelliklerin yoğunlaşmasına bağlıdır. Sendromun psikiyatrik önemi, bu hastaların sıklıkla psikiyatri kliniklerine yatmalarından anlaşılabilir. Aksine, karaciğer hastalığı olduğu bilinen birinde, kronik psikiyatrik bir durum, karaciğer disfonksiyonuna bağlı olmayabilir. Bu hastalarda, araştırmalar ile kronik sendrom gösterilmelidir, özellikle kontrastlı tomografi ile geniş kollateraller ortaya konmalıdır (63, 64).

Tablo 12. Hepatik Ensefalopatide Ayırıcı Tanı (50)

-
- 1. Metabolik Nedenler:** Hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi, hiponatremi, azotemi, ketoasidoz, hiperosmolar koma
 - 2. İntrakraniyal Hastalıklar:** İntraserebral hemoraji, tromboz, subaraknoid kanama, intrakraniyal tümörler, subdural hematoma, menenjit, ensefalit, serebral abseler, epilepsi
 - 3. Toksinler:** Alkol, hipnotikler, trankilizanlar, analjezikler, kurşun, manganez, civa
-

2.12.9. PROGNOZ

Karaciğerdeki hücre yetersizliğinin şiddetine bağlıdır. Karaciğer fonksiyonları nispeten iyi olan, artmış barsak nitrojeni ile beraber yaygın kollateral dolaşımı olan kronik gruptaki hastalar en iyi prognoza sahiptir. Akut hepatitler grubunun prognozu en kötüdür. Asit, sarılık ve hipoalbuminemi gibi karaciğer yetmezliği bulguları varsa prognoz kötüdür. İlk akut HE atağını takiben 1 yıllık sağkalım % 42 iken 3 yıllık sağkalım % 23'dür. Klinik seyrin dalgalı olması nedeni ile tedavinin değerlendirilmesi zordur. Kronik ensefalopatili hastalarda (genellikle porto-sistemik şantla ilişkili) sonuç iyileşmedir ve iyileşmenin nadir olduğu akut hepatosellüler yetersizlikten ayrılması önemlidir. Yaşlı hastalar, serebrovasküler hastalık gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahiptirler. Prognoz karaciğer hasarının ağırlığına, diğer komplikasyonların varlığına ve karaciğer nakli durumuna bağlıdır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların prognozu fulminan hepatitli olanlardan daha iyidir. Nispeten komplike olmayan HE olgularının çoğu ilk ataktan sonra düzeler. Komplikasyonlar ve presipitan faktörler sağkalım üzerinde önemli etkiye sahiptir. Ağır hepatik koma; sekel veya ölüm açısından ciddi bir risk artışına sahiptir. Bu hastaların % 50'sinde tanının birinci yılında belirgin bir iyileşme saptanmamış, % 25'i ise bağımsız yaşayabilecek nörolojik duruma gelmişlerdir. Hastaların % 8'inde orta ve % 14'ünde ciddi nörolojik sekel kalırken, % 2'sinin ise persisitane vejetatif durumda kaldığı bildirilmiştir. Hiperbilirubinemi, asit ve kaşeksi kötü klinik gidişi gösterir (50).

2.12.10. TEDAVİ

HE'nin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmadığından nöropsikiyatrik bulguları geri döndürecek spesifik bir tedavi de tanımlanamamıştır. Dolayısı ile tedavi stratejileri de tamamen, varsayılan toksinler ve nörotransmisyonadaki değişiklikler ile ilgili hipotezlere dayanmaktadır (65). HE'nin tedavisi belli amaçlara yönelik girişimlerden oluşmaktadır. Bunlardan biri karaciğerdeki fonksiyonel yetersizliği ve buna bağlı bozuklukları kontrol altına almaya çalışmaktır. Bu klinik açıdan ulaşılması oldukça güç bir

hedefdir. Bu konudaki asıl hedef, sık karşılaşılan presipitan etkenlerin tespiti ve ortadan kaldırılmasıdır. HE'nin tedavisi dört ana başlık altında toplanabilir (50).

1. Destekleyici Tedavi

HE'nin tedavisi, esas olarak bir destek tedavisidir. Bu amaçla sıvı, elektrolitler, aminoasitler, lipitler, glukoz ve esansiyel elementler ile temel beslenme gereksinimleri yerine getirilmelidir. Bu hastalarda başlangıçta parenteral sıvılar (özellikle dekstroz) ile sadece volüm desteği bile faydalı olmaktadır. Yakın takip amacı ile santral venöz kateter konulmalı, mesane ve barsak fonksiyonları da izlenmelidir. Aspirasyon pnömonisi, sepsis ve ciltteki bası lezyonları için gerekli önlemler alınmalıdır. Enerji alımı oral veya parenteral olarak günlük 2000 kalori ile devam ettirilmelidir (50).

2. Presipite Edici Faktörlerin Tedavisi

Akut HE'de presipite edici faktörler çok önemli olduğundan bunların ortaya çıkarılması ve tedavisi ön koşuldur. HE, olguların yaklaşık % 80'inde bu faktörler ile ortaya çıkar veya kötüleşir. Presipite edici faktörlerin tedavisi ile akut HE'de çoğu olguda klinik geri dönüş sağlanır. Kanama, enfeksiyon, diüretik ve sedatif ajan kullanımı sık tespit edilen presipitan faktörlerdir. GIS kanaması ile birlikte ortaya çıkan HE'de kanama mümkün ise endoskopi ile kontrol altına alınmalıdır. Hematokrit değeri % 30 civarında olacak şekilde replasman yapılması önerilmektedir. HE gelişimine yatkın olan hastalarda ishal, kabızlık ve kusma gibi yakınmalar en kısa sürede ortadan kaldırılmalıdır. HE riski taşıyan hastalarda gelişebilecek enfeksiyonlar uygun antibiyotik seçimi ile tedavi edilmelidir. Hipokalemi ve alkaloz varlığında diüretikler kesilmeli, potasyum desteği verilmeli, nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı ve intravasküler volüm ayarlanmalıdır. Sirotik hastalar, sedatif ajanlara karşı aşırı derecede hassastırlar. Dolayısı ile mümkün olduğunca bu tür ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Doz aşımından şüphe edilir ise uygun antagonist (flumazenil, nalokson gibi) ile tedavi edilmelidir (14, 50).

3. Barsaktan Nitrojenik Ürünlerin Emiliminin Engellenmesi

a. Kolon Temizliği: Amonyumun en önemli kaynağı barsak olduğundan en basit tedavi yöntemidir. Ayrıca mikroorganizma sayısı da büyük oranda düşürülür. Bu özellikle konstipasyon ve GIS kanaması durumlarında önemlidir. Oral alınan ilaçlar veya lavman ile uygulanabilir. Salin ürünleri (MgSO₄) veya tercihen emilmeyen disakkaridler uygundur. Magnezyum sülfat içeren lavmanlar tehlikeli hipermagnezemiye neden olabilirler. Oral alamayacak durumdaki Evre III-IV HE'li hastalar için lavman tedavisi daha uygundur. Ayrıca laktulozun aksine hiçbir yan etki söz konusu değildir (14, 50).

b. Disakkaridler: Laktuloz (% 20) veya laktilollü (% 20) lavmanlar kullanılabilir ve asidifiye olmayan lavmanlardan daha üstündürler. Disakkaridler ile 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 bakteriyostatik 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 kan yerine laktulozu tercih ederler. Dolayısı ile laktuloz, kanama ile oluşan hepatik ensefalopatide özel bir öneme sahiptir. Ayrıca kolonun ozmotik volümünü artırarak hem toksinlerin dilüsyonunu hem de pasajın hızlanmasını sağlar. Laktulozun kullanımında amaç diyare oluşturmaksızın asidik feçes oluşturmaktır. Önerilen laktuloz dozu günde 3 kez 10-30 ml'dir ve 2-4 kez yumuşak dışkılamayı sağlayacak şekilde ayarlanır. Yan etkileri, flatulans, diyare ve intestinal sancıdır. Laktilol, kimyasal olarak kolaylıkla üretilen, toz olarak hazırlanabilen, ikinci nesil bir disakkariddir. İnce barsakta yıkılmaz ve absorbe olmaz. Fakat kolonik bakterilerce metabolize edilir. Günlük doz 0,5 g/kg olup yaklaşık 30 gramdır. Kronik ve akut HE'de laktuloz kadar etkilidir. Hastalar laktile laktulozdan daha hızlı cevap verirler. Daha az diyare ve flatulans görülür. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda disakkaridaz inhibitörleri olan Vogliboz ve Akarboz bu amaçla kullanılmıştır. Laktulozun direkt ve indirekt olarak TNF üretimini ve dolaşımdaki seviyesini azaltma potansiyeli vardır. Laktuloz intestinal bakteriyel çoğalma ve translokasyon ile barsaklardan endotoksin emilimini azaltır (14, 19).

c. Antibiyotikler: Amonyum üretimine neden olan barsak florasının azaltılması amacıyla kullanılırlar. Disakkaridler kadar etkili oldukları bilinmektedir. Neomisin 2-4 g/gün 4 bölünmüş dozda ve paromomisin 1-2 g/gün, vankomisin 1-2 g/gün şeklinde kullanılır. Ayrıca metronidazol 2x500 mg/gün ve aminopenisilinler 2-4 g/gün önerilmektedir. Etkilerini bakteriyel translokasyonu ve endotoksin üretimini azaltarak ve serum TNF düzeyini düşürerek yaparlar (66). Akut ve kronik karaciğer yetmezliğinde gram (-) bakterilerin barsakta endotoksin üretimi artar. İntestinal gram negatif bakterileri elimine eden antibiyotikler, bu yolla endotoksin üretimini de azaltmaktadırlar. Yapılan bazı çalışmalarda, antibiyotik ve disakkaridlerin kombine kullanımının, her ikisinin tek başlarına kullanımına göre daha yararlı olduğu bildirilmiştir (67).

d. Diyet: Sirozlu bir hastanın günlük protein gereksinimi 0.8-1.2 g/kg/gün'dür. Daha düşük proteinli diyetler katabolik süreci hızlandırır ve kas proteinlerinin kullanılmasına yol açar. Bunun sonucunda kas erimesi, enfeksiyonlara eğilim ve kaslardaki amonyak detoksifikasyonu

ile de HE'de kötüleşme ortaya çıkar. Akut HE'de hasta oral alabiliyorsa 20 g/gün proteinle başlamak ve toleransına göre 10 g/3-5 günde bir arttırarak titre etmek doğru bir yaklaşım olabilir. Tolerans sınırı genellikle 40-60 g/gün kadardır. Ensefalopati öyküsü olan sirotik hastalarda günlük 70 gramın üzerine çıkılmaması önerilmektedir. Bu dönemde, uygun kalori alımı tercihen karbonhidratlar ile sağlanmalıdır. Evre III-IV ensefalopati düzeyindeki hastalar için protein kısıtlaması olası değildir. Protein intoleransı olan ve 1 g/kg/gün altında protein alabilen hastalarda bu miktar, bitkisel proteinlerden sağlanarak tolerans arttırılabilir. Çinko, vitaminler, dallı zincirli amino asitlerden zengin (0.25 g/kg) diyet ve yeterli kalori alımı protein toleransını artırır (14, 50).

e. Probiyotikler: 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 (14, 50).

4. Hedef Organ ve Hipotezlere Yönelik Tedavi

a. Amonyak Hipotezine Yönelik Tedavi

L-Ornitin Aspartat: Karaciğerde üre sentezi, L-ornitin L-aspartat tarafından stimüle 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 I-II HE düzeyinde yapılan çalışmalarda, laktuloz ile aynı etkinlikte görülmüş ve daha iyi tolere edilmiştir (14, 68, 69).

Sodyum benzoat: Üre siklus defekti olan çocuklarda kullanılan benzoat, amonyağı bağlayarak hippurat oluşturur ve idrar ile atılır. Randomize bir çalışmada 10 g/gün dozunda laktuloz ile eşit etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Ancak sodyum yüklenmesi ve kötü tat dezavantajlarıdır (70).

Çinko tedavisi: Çinko eksikliğinin sirozlu hastalarda sık görüldüğü ve deneysel çalışmalarda çinko eksikliğinin kan amonyak düzeyinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir. Üre siklusundaki 5 enzimden 2'si çinkoya bağımlıdır ve eksikliğinin HE'ye neden olabileceği hipotezi tedavide kullanılmasını gündeme getirmiştir. Ancak sonuçların tartışmalı olduğu bildirilmektedir (14, 46).

b. Yalancı Nörotransmitter Hipotezine Yönelik Tedavi

Dallı zincirli aminoasitler: Dallı zincirli aminoasitlerin aromatik aminoasitlere oranında bir azalma, HE gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Kronik HE'de oral kullanımı ile intolerans olan hastalarda protein alımını arttırabilir (71).

Dopamin agonistleri (levodopa ve bromokriptin): Porto-sistemik ensefalopati dopaminerjik nörotransmisyonadaki bir defekt ile ilgili ise serebral dopaminlerin yerine konulması faydalı olacaktır. Dopamin, kan-beyin bariyerini geçemez, fakat onun prekürsörü levodopa geçer ve akut HE'de geçici bir uyanıklık sağlayabilir. Tedaviye dirençli kronik porto-sistemik ensefalopatili ve karaciğer fonksiyonları iyi olan hastalarda akla getirilmelidir (14).

c. GABA ve BNZ Hipotezine Yönelik Tedaviler: Flumazenil bu amaçla klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda 1-2 mg intravenöz (iv) bolus dozunda aralıklı şekilde verilerek olumlu sonuçlar alınmıştır (41).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi şanlı veya TIPS'li hastalarda, şant çapı büyükse kapatılması ya da küçültülmesi düşünülebilir. Ancak bu genellikle şantın açılma sebebi olan kanamaya yol açabilir. 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 anastomozu takip eden ciddi porto-sistemik ensefalopati, şantın kapanması ile geriye dönebilmektedir (14).

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 dönemde de bazı hastalarda HE görülebilir. Bu durum devam eden porto-sistemik şantlar nedeni ile ortaya çıkar ve yaklaşık 6 ay kadar sürebilir (27).

2.13. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Aminotransferazlar

Transaminazlar hepatositler ve diğer bazı hücrelerde bulunan hücre içi enzimlerdir. ALT öncelikli olarak karaciğer ve böbrekte, daha az oranda ise kalp ve iskelet kasında bulunurken AST öncelikle kalp, karaciğer, iskelet kası ve böbrekte bulunur. ALT yalnızca sitoplazmik olup, AST'nin hem mitokondriyal hem de sitoplazmik formları bütün hücrelerde bulunur. ALT'nin dolaşımdaki yarılanma ömrü 47 ± 10 saat olmasına rağmen AST'nin yarılanma ömrü 17 ± 5 saattir. Mitokondriyal AST'nin yarılanma ömrü ise 87 saattir. Hepatosit hasarı veya nekrozu bu enzimlerin dolaşıma geçmesine neden olur. Litrede birkaç yüz ünitelik artış hafif hasarı gösterirken, bin ünitenin üzerindeki artışlar yaygın hepatik nekrozu gösterir. Normalin beş katı altındaki artışlar alkolik karaciğer hastalığı için tipiktir. Belirgin artış

genellikle akut viral hepatitte görülür. Son dönem karaciğer yetmezliğinde hepatositler akut hasar evresini geçtikleri için enzim düzeyi normale yakın olabilir. Alkol AST üretimini artırdığından, AST/ALT oranının ikinin üzerinde olması alkolik hepatit açısından anlamlıdır. ALT hepatosit hasarını göstermede AST'den daha özgüdür. AST sadece karaciğerde değil, aynı zamanda kalp, düz kas, böbrek ve beyinde de bulunur. Asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, nikotik asit, izoniyazid, sülfonamidler, eritromisin, griseofulvin ve flukonazol gibi ilaçlar AST'yi yükseltebilir (72, 73).

Alkalen Fosfataz

Alkalen Fosfataz (ALP) yoğunluk derecesine göre azalan sırayla; plasenta, ileal mukoza, böbrek, kemik ve karaciğerde bulunur. Kemik, karaciğer ve böbrekteki ALP izoenzimleri aynı gen tarafından kodlanan ortak bir proteinin yapısını paylaşırlar ama karbonhidrat içerikleri farklıdır. Karaciğer izoenziminin yarılanma ömrü 3 gündür. Yüksekliği biliyer tıkanıklık ve kolestaz ile ilgilidir. Tüm hepatobiliyer hastalıklarda hafif-orta derecede yükseklik görülmesine rağmen dört kattan fazla yükseklikler kolestazı düşündürür. ALP kemik, plasenta, barsak, böbrekler ve lökositlerden salınan özgül olmayan bir belirteçdir. Hamilelikte ALP değerinin normalin iki katına kadar yükselmesi normaldir. Diyabetik veya obez hastalarda tesadüfen tespit edilen normalin 3-5 katı transaminaz ve 2 katı ALP yüksekliği, alkolik olmayan steatohepatiti düşündürür. Jejunoileal by-pass, total parenteral nutrisyon, hiper yada hipotiroidi ve bir antiaritmik olan amiodaron da alkolik olmayan steatohepatit ile ilişkili diğer durumlardır (72, 73).

Gama Glutamil Transpeptidaz

Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT) yoğunluk oranına göre azalan sırayla; proksimal renal tübül, karaciğer, pankreas (duktili ve asiner hücreler) ve barsakta bulunan membrana bağlı bir enzimdir. Serum içindeki GGT öncelikle karaciğerden gelir. İnsanlarda GGT'nin yarılanma ömrü 7-10 gündür; alkole bağlı karaciğer hasarında yarılanma ömrü 28 güne kadar uzmaktadır. GGT üretimi alkol alımı ile uyarılır. Aynı zamanda fenobarbital ve varfarin gibi hepatik mikrozomal enzim aktivitesini indükleyen ilaçlarla, akut ve kronik pankreatit, akut miyokard infarktüsü, üremi, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, romatoid artrit ve diyabette GGT yükselir. Hepatitte yükselmesi alkolik etiyojolojiyi düşündürür.

Laktat Dehidrogenaz

Laktat Dehidrogenaz (LDH) birçok karaciğer test panelinde bulunan özgül olmayan, kullanımını sınırlı bir belirteçdir. Orta derecede yüksekliği tüm hepatosellüler hastalıklarda ve sirozda görülmekle birlikte tamamen kolestatik durumlar minimal artışa sebep olur. Hemoliz,

LDH ve indirekt bilirubin yüksekliğine sebep olabilir. LDH-5 izoenzimi karaciğere özgüdür. LDH-5 düzeyine yönelik testler yaygın uygulanmak ile birlikte bazen tanıya yardımcıdır.

Protrombin Zamanı

Protrombin Zamanı (PT), hepatik fonksiyonları göstermede kullanışlı bir belirteç olmasına rağmen normal bir karaciğerde de anormal değerleri belirlenebilir. Karaciğer hastalıklarında PT uzaması, K vitamini bağımlı koagülasyon faktörü II, VII, IX ve X'un sentezinde azalmaya işaret eder. Bu şekilde karaciğer fonksiyonlarını daha doğru şekilde değerlendirmeyi sağlar. Uzamış PT, ilerlemiş sirozun sık bir bulgusu olmakla birlikte akut hepatitte ve kompanse kronik karaciğer hatalığının alevlenmesinde de görülür. Akut viral hepatitte uzamış PT görülmesi, yaygın hepatosellüler nekroz ile birlikte hastalığın ciddiyetini gösterir. PT uzamasının ciddiyeti ile fulminan karaciğer hastalığının klinik sonucu arasında korelasyon vardır. K vitamini yağda çözünür olduğundan barsaktaki yağ emilim bozukluklarında da PT anormal bulunabilir. K vitamini eksikliği durumunda 24 saat içinde PT'nin % 30 uzaması beklenir.

Bilirubin

Bilirubin hem proteininin bir metabolitidir. Total bilirubin düzeyi, konjuge (direkt) ve unkonjuge (indirekt) düzeyleri ile birlikte rapor edilir. Normal çalışan bir karaciğerde indirekt bilirubin hepatositler tarafından alınarak konjuge edilir ve safraya salgılanır. Sonrasında bilirubin dışkıyla atılır, küçük bir kısmı emilerek karaciğere geri alınır. Artmış total ve indirekt bilirubin düzeyi, ya hepatositlerin kapasitesini aşan indirekt bilirubin üretimini (örneğin hemolitik anemi), ya da hepatositlerin konjugasyon kapasitesini azaltan hepatosit hasarını (örneğin akut veya kronik viral hepatit) gösterir. Direkt ve total bilirubin düzeyi, normal çalışan hepatositlerce konjuge edilen bilirubinin sekresyonunu engleyen bir tıkanıklık (örneğin tıkaçıcı safra kesesi taşı veya biliyer atrezi) varlığında yükselir.

Albumin

Albumin en bol bulunan plazma proteindir ve hepatositler tarafından üretilir. Üretim hızı; aminoasitlerin temini, plazma onkotik basıncı, sitokin inhibitör konsantrasyonu (özellikle interlökin-6) ve fonksiyonel hepatositlerin sayısını içeren birkaç faktöre bağlıdır. Albumin plazma onkotik basıncının en önemli belirleyicisidir ve ilaç, hormon ve bilirubin gibi pek çok madde için taşıyıcı bir protein olarak görev yapar. Aynı zamanda diğer proteinlerin sentezleri için bir aminoasit kaynağıdır. Albumin plazma yarılanma ömrü tipik olarak; 19 ± 2 gündür.

Albumin karaciğerin sentez fonksiyonunu gösterir. İleri evre siroz veya ciddi akut hepatitte albumin azalır ve kısa dönem prognozun kötü olduğunu gösterir. Yarı ömrü yaklaşık üç hafta olduğundan fulminan karaciğer hastalığı değerlendirilmesinde albumin PT'den daha az kullanışlıdır. Beslenme bozukluklarında da serum albumin düzeyi düşük olduğundan kronik hastalarda düşük albumin düzeyi, karaciğer hastalığının derecesi ile uyumlu olmayabilir. Serum albumin artışı genellikle dehidratasyonun neden olduğu hemokonsantrasyona, kan alma sırasında uzamış turnike kullanımına veya numuneden buharlaşmaya sekonder olabilir. Albumin düşüklüğünün başlıca nedenleri arasında; protein kaybı (nefrotik sendrom, yanıklar, protein kaybettiren enteropati), albumin döngüsünün artması (katabolik durumlar, glukokortikoidler), protein alımının azalması (malnütrisyon, çok düşük proteinli diyetler) ve karaciğer hastalığı sayılabilir. Albumin konsantrasyonu dekompanzasyon belirteçidir ve sirozda prognozu öngörmede önemli etkisi vardır (72, 73).

2.14. YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNLER

Karaciğerdeki Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler [Liver Fatty Acide Binding Protein (L-FABP)] 1970'li yılların başında keşfedilen yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) ailesinden 15 kDa (15.000 Da) sitoplazmik proteinlerdir. Aktif yağ asidi metabolizmasına sahip kalp ve karaciğer gibi dokulardan bol miktarda salgılanmaktadır. İntrasellüler yarı ömrü 2-3 gün civarındadır. Günümüzde tanımlanmış 9 farklı yağ asidi bağlayıcı protein tipi mevcuttur. Yağ asidi bağlayıcı proteinler ilk olarak hangi dokuda tespit edilmişler ise ona göre tiplendirilerek isimlendirilmişlerdir. FABP'ler rölatif yüksek doku ve düşük plazma konsantrasyonlarına sahip yeni biyokimyasal belirteçlerdir. İntrasellüler yağ asidi bağlayıcı proteinler multigen ailesine sahiptirler. FABP'nin birinci görevi uzun zincirli yağ asidi transportunu gerçekleştirmektir. Diğer görevleri; peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)'e yağ asidi sinyal translokasyonu yaparak gen regülasyonu ve özellikle iskemi sürecinde olan uzun zincirli yağ asitlerinin sebep olduğu deterjan benzeri etkilere karşı kardiyak miyozitlerin korunmasını içerir. FABP'lerin hücresel ekspresyonu birincil olarak transkripsiyonel seviyede düzenlenmektedir. İskemi, uzun süren egzersiz, diyabet, hipolipidemik ilaçlar, hipertrofi gibi patofizyolojik ve farmakolojik stimulanlar tarafından indüklenebilir olan lipid metabolizmasındaki değişikliklere cevap olarak salınırlar. FABP klinik açıdan doku hasarı belirteci olarak ele alındığında, hücre hasarı sonrası endotelial aralıktan vasküler boşluk içine küçük moleküllerin daha hızlı geçtiği hesaba katılmalıdır. Endotelial boşlukların boyutları değişken olup kalp ve isket kasındaki küçük porlardan karaciğerdeki daha büyük porlara kadar farklılıklar mevcuttur. Beyinde geçirgenlik yok denilebilecek düzeydedir. Sonuç olarak

bu durum dolaşıma salınan proteinlerin diffüzyon oranını etkiler. Bu nedenle plazmadaki belirteç proteinlerin görülme zamanı sadece hastalığın klinik şiddetine bağlı olmayıp molekül büyüklüğü ve ekstravasküler kompartmana dağılımı ile de ilgilidir. Kalp tipi FABP'nin miyokarddan salındığı ilk kez 1988'de tespit edilmiştir. Kalp tipi FABP (H-FABP) hasarlı miyokard için erken ve duyarlı bir belirteçtir. Sitoplazmik FABP'ler fare ve insan dokularının tümünde tespit edilmiştir. Tek aminoasit mutasyonları nedeni ile farklı izoformlar bildirilmiştir. Bu izoelektrik noktasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. H-FABP ve L-FABP çoklu organ salınımı gösteren ana tiplerdir. H-FABP büyük oranda kardiyomyositlerden salınmakla birlikte az miktarda iskelet kasından, böbrek distal tübüllerden, beynin bazı bölgelerinden, meme bezlerinden ve plasentadan da salınmaktadır. Diğer FABP tipleri ile birlikte kullanılan poliklonal antikörlerin çapraz reaksiyonu H-FABP'ın yanlış pozitifliğini gösterir. Diğer FABP tiplerine çapraz reaksiyon vermeyen monoklonal antikörlere ihtiyaç vardır. L-FABP esas olarak hepatositlerden, ayrıca jejunal ve ileal enterositler, kolonositler ve proksimal tübüler hücrelerden salınır. Tek bir hücrede farklı FABP tiplerinin beraber ekspresyonu veya bir dokuda çeşitli hücre tiplerinin olması sebebi ile çeşitli dokularda birden fazla FABP tipi saptanabilir. FABP'ın farklı tiplerine karşı mono ve poliklonal antikörler geliştirilmektedir. Hem immünohistokimyasal hem de immünolojik ölçümler spesifik FABP tiplerinin doku içeriği, serum-plazma ve idrar konsantrasyonlarını ölçmek için geliştirilmiş kitler mevcuttur. L-FABP'yi insan dokusu ve plazmasında tespit edebilmek için rekombinant L-FABP kullanılarak sandwich ELİSA yöntemi geliştirilmiştir. FABP'ler için bildirilen immünohistokimyasal ölçümlerin spesifitesi genel olarak çok yüksektir. Klinik uygulama için serum/EDTA heparin ve sitratlı plazma arasında hiçbir farklılık gözlenmemiştir. FABP hızlı bir şekilde böbrek tarafından dolaşımdan temizlenirken plazmada düşük konsantrasyonlarda kalmaktadır. H-FABP normal değerleri yaş, cinsiyet ve sirkadiyen ritm gibi faktörlerden önemli ölçüde etkilenir. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla kas kitlesi olduğu için, H-FABP konsantrasyonları erkeklerde daha yüksektir. Renal fonksiyonların ve klirensin yaşla birlikte azalmasına bağlı olarak yaşlanma süresince (20-70 yaş arası, >50 yaş) H-FABP düzeyi artar. Egzersiz ile birlikte iskelet kasından H-FABP salgılanması artmaktadır. Azalmış nokturnal glomerular filtrasyona bağlı olarak H-FABP düzeyi yüksek olabilmektedir. Plazma L-FABP düzeyi üzerine ise yaş ve cinsiyetin herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak plazma L-FABP konsantrasyonları gece boyunca daha yüksektir. Sitoplazmik proteinlerin hasarlı hepatositlerden vasküler sistem içine salgılanımı asetaminofen intoksikasyonu, iskemi, reperfüzyon hasarı, karaciğer konjesyonu, şok, travma ve transplantasyon sonrası olabilir. AST/ALT 'yi de içeren akut hepatosit hasarı

biyokimyasal plazma belirteçleri karaciğer hastalığının varlığı ve progresyonunun değerlendirilmesinde genellikle kullanılmaktadır. Günümüzde ALT dışında kullanılmakta olan belirteçlerin karaciğer hastalığına spesifitesi yeterli değildir. ALT büyük molekül ağırlığına (96 kDa) sahip bir protein olduğu için hücre hasarı sonrası artışı geç olmaktadır. Bu nedenle sık kullanılmasına rağmen maliyet etkinlik yönünden zayıf bir belirteçtir. Genel olarak karaciğer hasarında hasta monitörizasyonu için daha sensitif belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla 26 kDa molekül ağırlığında olan α -glutation S-transferaz (α -GST) kullanılmaktadır. α -GST karaciğer, böbrek ve barsakta bulunmaktadır. Karaciğer transplantasyonu sonrası rejeksiyona bağlı hepatosellüler hasarın tayininde kullanılmaktadır. Karaciğer hasarında daha duyarlı proteinler araştırılırken L-FABP umut veren bir belirteç olarak gösterilmiştir. Pelters ve ark. tarafından transplantasyon sonrası hastanede kalış süresince akut hepatosellüler rejeksiyon epizodları olan bir grup karaciğer transplant alıcısında hepatosellüler hasarı takiben L-FABP salınımı araştırılmıştır. L-FABP'nin tüm rejeksiyon dönemlerinde önemli ölçüde arttığı, α -GST ve ALT'den daha önce plazmada tespit edilebilir olduğu gösterilmiştir. Karaciğer dokusu bol miktarda L-FABP içerdiği için karaciğer hasarı sonrası serum seviyelerindeki rölatif artış α -GST ve ALT'den daha yüksektir. Bu da L-FABP'yi daha sensitif bir belirteç yapmaktadır. Böbrekte iki tip FABP mevcuttur. H-FABP distal tübüler hücrelerde, L-FABP ise proksimal tübüler hücrelerde lokalizedir. Bu nedenle biyobelirteç olarak FABP ile ilgili çalışmalar böbrek hasarı modellerinde yapılmıştır. Çalışmalar özellikle diğer kullanılan belirteçlere göre H-FABP'nin daha sensitif olduğunu göstermiştir. İntestinal tip yağ asidi bağlayıcı protein [Intestinal Type Fatty Acide Binding Protein (I-FABP)] ve L-FABP temel olarak barsaktaki villüslardan salgılanır. Her iki protein de intestinal iskeminin erken ve duyarlı plazma belirteçleri olabilir. Sakai ve ark. yaptıkları çalışmada L-FABP'nin hepatosellüler hasarda arttığını, I-FABP ve L-FABP'nin birlikte artışının ise intestinal hastalıklarda görüldüğünü bildirmişlerdir. Sonuç olarak intestinal hastalıklarda özellikle I-FABP ve L-FABP'nin kullanışlı plazma belirteçleri olduğu söylenebilir (74). L-FABP hepatik lobülde portalden santrale doğru bir gradiyent ile salınmaktadır. L-FABP hepatosellüler hasarın erken tanısı için umut vaadeden biyokimyasal bir belirteçtir. Geçen zamanla birlikte erken hepatosellüler hasarı ALT'den daha hassas ve duyarlı olarak saptayabilecek belirteçlere ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır (75). Sitozolik proteinlerin % 2-5'ini oluşturan L-FABP hücre hasarı sonrası erken dönemde plazmada hızlı bir şekilde yükselir. L-FABP antioksidan özellikler gösteren sistein ve metionin gruplarına sahiptir ve endojen koruyuculuğu vardır. Kronik Hepatit C enfeksiyonunda L-FABP düzeylerinde artış saptanmaktadır. Kronik hepatit C'de hasarlı hepatositlerden sızıntı nedeni

ile L-FABP düzeyleri yükselir. L-FABP'nin invitro deneysel modellerde hepatik oksidatif stres üzerinde sitoprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Kronik hepatit C'nin tanı ve risk sınıflamasında L-FABP'nin kullanılması oldukça değerlidir. Yapılan daha önceki çalışmalarda da AST/ALT'den daha erken ve hızlı artan L-FABP'nin değerli olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar ile L-FABP'nin kronik hepatit C'de duyarlı bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Kronik hepatit C'nin alevlenmelerinde hepatosit hasarını saptamak için kullanılabilir (76). Karaciğer sitozölü üç potansiyel safra asidi bağlayan protein içerir. Bunlar; L-FABP, α -GST, 3α -hidroksisteroidgenaz (3α -HSD)'dir. Safra asit metabolizmasının regülasyonu ve hacminin belirlenmesinde L-FABP'nin fizyolojik olduğunu gösteren indirekt kanıtlar vardır. L-FABP salınımı hepatositlerden ve intestinal mukoza hücrelerinden olmaktadır. Çeşitli sitozolik proteinlerin (L-FABP, α -GST, 3α -HSD) safra asitlerine bağlandığı bilinmesine rağmen fizyolojik önemleri net olarak ortaya konamamıştır. Yapılan bir çalışma ile L-FABP gen ablasyonlu fareler kullanılarak yukarıda bahsedilen intrasellüler safra asit bağlayıcı / transport proteinlerden biri olan L-FABP'nin biliyer ve hepatik kolesterol fenotipinin belirlenmesinde önemli olduğu ortaya konmuştur (77). Yapılan çalışmalar sonucunda alveoler makrofaj ve tip II pnömositlerde olduğu bilinen L-FABP'nin akciğer hasarında erken bir belirteç olarak kullanabileceği bildirilmiştir (78). FABP'lerin hücre zarlarının yağ asidi fraksiyonunun devamlılığı ve regülasyonunda olduğu gibi yağ asit metabolizmasındaki spesifik enzimlerin ve gen ekspresyonunun regülasyonu ve modülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. İntrasellüler yağ asidi bağlayıcı proteinler normalde çok düşük konsantrasyonlarda olup dolaşımda saptanmazlar. L-FABP hepatositlerden yüksek konsantrasyonlarda ve ince barsakta sellüler retinol bağlayıcı protein II (CRBP-II) ve ileal lipid bağlayıcı protein ile birlikte yüksek konsantrasyonlarda salınır. Yağ asidi bağlayıcı proteinler uzun zincirli yağ asitlerinin belirlenmesi ve uptake'inde rol alırlar. L-FABP en az iki yağ asidi bağlama bölgesi içerir. Ancak diğer FABP ailesi üyeleri ise uzun zincirli yağ asitleri için bir bağlanma alanına sahiptir. Uzun zincirli yağ asitlerinin yanı sıra açıl-koa ve lizofosfatidil kolin gibi endojen hidrofobik ligandları da bağlar. L-FABP bu bağlanma özelliklerinin yanı sıra diğer aile üyelerinden, fizyolojik iyonik direnç altında yağ asidi transportunu diffüzyon aracılı mekanizma ile gerçekleştirebilme özelliğine sahip olması ile ayrılır. FABP'ler 10 antiparalel β şeridinden oluşan genel bir üçüncül yapıyı paylaşırlar. Bu üçüncül yapıda dinamik portal olarak adlandırılan ve iç boşlukta yağ asidi çıkışını ve girişini regüle eden helikal bir bölge vardır. Yapılan çalışmalarda intrasellüler yağ asidi bağlayıcı proteinlerin sitoplazmadaki yağ asitlerini bağladığı ve bu şekilde hücre membran fonksiyonlarını bozan nonspesifik deterjen etkilerini önlediği üzerinde durulmuştur (79). L-

FABP ve siterol bağlayıcı proteinlerin (SCP-2) dallı ve düz zincirli yağ asitlerine karşı yüksek afiniteleri vardır. İntrasellüler yağ asidi bağlayıcı proteinlerin seviyeleri yağ asidi metabolizmasında etkin (karaciğer, barsak, kalp) dokularda 0,2-0,4 mm aralığındadır. Yağ asitleri çok hızlı şekilde metabolize olamazlar ise intrasellüler yağ asidi bağlayıcı proteinler ligand ile hızlı bir şekilde sature hale gelecek ve yağ asitlerinin toksik etkilerine karşı dokuları ve hücreleri koruyamayacaklardır. Yağ asitlerinin hızlı metabolize olması ile intrasellüler serbest yağ asidi ve yağ açıl-koa konsantrasyonu çok düşük seviyelerde değişmeden sabit kalmaktadır (80). Uzun zincirli yağ asitleri esas olarak L-FABP'ye bağlanır. Oluşan yeni yağ asitlerinin bağlanmasında L-FABP / I-FABP oranı 3/1 dir. L-FABP aşırı miktardaki yağ asitlerinin zararlı etkilerine karşı tamponlayıcı bir protein olarak hücreyi korur (Kaynak). Hücre içine alınan uzun zincirli yağ asitleri geri dönüşümlü olarak iki farklı FABP'ye bağlanır. L-FABP karaciğer ve böbrekte daha fazla iken, I-FABP ise ince barsakta daha yüksek konsantrasyona sahiptir (81). Aşırı L-FABP eksprese eden L hücreleri artmış fosfolipid ve kolesterol esterleri yanında yağ asidi uptake ve esterifikasyonunun artmış oranlarını gösterir. L-FABP gen ablasyonu sadece dramatik olarak sitozolik yağ asidi bağlama kapasitesini azaltmakla kalmaz aynı zamanda karaciğer yağ dağılımını kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipidler yönüne kaydırır. Kolesterol ve fosfolipidler birincil membran lipidleridir. Bu süreçte kolesterol artışı fosfolipid artışından daha fazladır. Kolesterol ve fosfolipiddeki bu artış L-FABP gen ablasyonunun akışkanlığa duyarlı proteinlerin bozulmuş aktivitelerine katkı sağlayan major yapısal değişkenlikleri meydana getirebileceğini öne sürer (82). Yüksek yağlı diyet ve fibratlar L-FABP ekspresyonunda upregülasyona neden olabilir. Her iki etki benzer şekilde PPAR α yoluyla transkripsiyonel aktivasyon ile gerçekleşir (83).

Table 13. FABP Ailesi (84)

Gen ismi	Kullanılan isim	Salındığı doku
FABP1	L-FABP	Karaciğer, ince barsak, böbrek
FABP2	I-FABP	İnce barsak, karaciğer
FABP3	H-FABP	Kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, meme dokusu, adrenal bez, testis, over, akciğer, mide
FABP4	A-FABP, Ap2	Yağ doku hücresi, makrofaj
FABP5	E-FABP	Epidermis, adiposit, beyin, makrofaj, meme dokusu, karaciğer, kalp, iskelet kası, dil, testis, retina, böbrek, akciğer
FABP6	I-FABP, ILBP, I-BABP	İleum, mide
FABP7	B-FABP	Santral sinir sistemi, retina
FABP8	M-FABP, Pmp2	Periferik sinir sistemi
FABP9	T-FABP	Testis

FABP TIPLERİ

A-FABP (FABP-4: Adipozit Tip)

Adipozit ve keratinosit FABP, adipozit ve makrofajlardan birlikte eksprese olur. A-FABP / K-FABP makrofajlarda eşit miktarda bulunmasına rağmen A-FABP yağ hücrelerinde daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır. A-FABP ve K-FABP çarpışma etkileşimi yoluyla membranlara yağ asidi transfer eder (83).

K-FABP (Keratinosit Tip, FABP5, E-FABP, C-FABP)

Adipozit ve makrofajlara ilaveten deri, karaciğer, beyin, akciğer ve kanserli dokudan eksprese edilir. Her birinde doku spesifik rol aldığı görülmektedir. K-FABP yağ asitleri için benzer bağlama afinitesi ile retinoik asit bağlar ve kanserde ileri sürülen rolü bu hipoteze dayanır. Retinoik asit, retinoik asit reseptörüne (RAR) bağlanarak hücre büyümesini inhibe eder. Bununla birlikte PPAR α/β 'nın aktivasyonu ve PPAR γ 'ya bağlanarak hücre büyümesini kolaylaştırabilir. Bu farklı iki retinoik asit etkisi altta FABP'ler ile RAR ve PPAR β/γ 'nın birbirleri arasındaki etki ile ilişkilidir. Meme kanserinde RA dirençli fare modeli kullanılarak memeli dokusunda azalan, K-FABP / CRABP-II oranı retinoik asidi PPAR β/γ 'dan RAR'a yönlendirdiği ve tümör büyümesini suprese ettiği gösterilmiştir. K-FABP diğer FABP ailesi üyelerinden yüksek sistein rezidüleriyle ayrılmaktadır ve sellüler redoks durumunun regülasyonunda rol oynadığı öne sürülmüştür.

L-FABP (Karaciğer Tipi FABP, FABP1)

L-FABP'nin enterositte, hepatositte, lipid transportunda ve lipoprotein metabolizmasında yeni lipid absorpsiyonunda rolü olduğu gösterilmiştir. L-FABP diğer FABP türlerine göre farklı olarak iki adet yağ asidi bağlar. İki yağ asidi bölgesinin bağlanma afiniteleri sature yağ asitleri ile benzerdir. Bununla birlikte iç alan yüzeyel alandan 10 kat daha fazla afiniteye sahiptir. Lizofosfolipidler, hem ve vitamin K gibi çeşitli küçük hidrofobik diğer ligandları da L-FABP bağlar. Bazı çalışmalar L-FABP için kısmi nükleer lokalizasyon göstermiştir. Daha önce bildirilmiş PPAR α ile direk interaksiyonları ve yağ asidiyle PPAR α transaktivasyonunun selüler L-FABP konsantrasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. Ancak L-FABP-PPAR α 'nın yapısal temeli henüz belirlenememiştir.

I-FABP (İntestinal Tip FABP, FABP-2)

İnce barsak enterositleri hem I-FABP ve hemde L-FABP eksprese eder. Bu iki FABP türünün yağ asidi bağlanma özelliklerinde ve yağ asidi transfer mekanizmasındaki anlamlı farklılık bu iki FABP'nin birbirinden yapısal olarak farklı olmasındandır. I-FABP'nin bağlanma bölgesi L-FABP'in bağlanma bölgesinden %50 daha küçüktür. Yapılan bir çalışmada intestinal lipid işlenmesinde ve metabolik sendromdan koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Obezite ile ilişkili olarak gösterilen 54. rezidüde alanin yerine tirozinin yer değiştirdiği gen polimorfizmi, insülin sensivitesinde azalma, serum leptin seviyelerinde artış ile ilişkili görülmüştür ve bazı topluluklarda dislipidemiler ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda ise metabolik sendrom ve enerji harcanmasındaki rolü gösterilmiştir.

DİĞER FABP TIPLERİ

Diğer FABP'lerin potansiyel fonksiyonlarının yapısal olarak anlaşılması ile ilgili veriler kısıtlıdır. H-FABP'nin yağ asidi metabolizması ve transportunda rolü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. H-FABP'li memeli epitelyum hücrelerinin inkübasyonu hücre proliferasyonunu inhibe eder ve bu da H-FABP'nin hücre büyümesi ve diferansiasyonunda rolü olduğunu gösterir (83).

3. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma 01.01.2013-30.04.2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na hepatik ensefalopati nedeni ile başvuran hastalarda yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların tamamı daha önceden karaciğer biyopsisi ve / veya klinik ve laboratuvar bulguları ile karaciğer sirozu tanısı almışlardı. Kontrol grubu; hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Çalışma hastaların yakınlarından ve sağlıklı gönüllülerin kendilerinden onam alınarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izni ile gerçekleştirildi. Tüm hastaların muayeneleri tez çalışmasını yürüten acil tıp araştırma görevlisi doktor tarafından yapıldı. Hepatik ensefalopati tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları eşliğinde konuldu. Çalışma grubunda yer alan hastalar ve sağlıklı gönüllülerde bilinç durum değişikliğine neden olabilecek ilaç, alkol kullanımı ve/veya eşlik eden hastalık varlığı gibi durumlar dışlandı. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerin son 6 ayda çalışılmış karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Kontrol grubunda yer alan tüm gönüllülerin viral hepatit belirteçleri negatif idi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- 1) < 18 yaş altı hastalar
- 2) Nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalık varlığı
- 3) Bilinç durum değişikliğine neden olabilecek ilaç/madde kullanımı
- 4) Herhangi bir nedenle çalışmadan ayrılmak isteyen hastalar

Hastaların stabilizasyonun sağlanmasının ardından, öncelikle acil servise başvuru anındaki itibaren Glasgow koma skalası (GKS) skorları ve West Haven hepatik ensefalopati evreleri saptandı. Hastalara ait epidemiyolojik veriler, ensefalopati etkenleri, vital bulgular, semptomlar, arteriyel kan amonyak düzeyleri ve gelişen komplikasyonlar çalışma formuna kaydedildi. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler (Na, K, Cl, BUN, kreatin, glukoz, total bilirubin, direk bilirubin, AST, ALT, total protein, albumin), hemostaz paneli (aPTT, PT, INR), tam idrar tetkiki (TİT), arteriyel kan gazı, kan arteriyel amonyak düzeyi, HbsAg, AntiHBs, AntiHCV, USG bulguları değerlendirilerek kaydedildi. Hastaların Child-Pugh ve MELD skorları belirlendi.

Acil servise başvuran ve hepatik ensefalopati tanısı konulan hastalardan yukarıda belirtilen rutin tetkiklerin yanı sıra serum L-FABP düzeyini belirlemek üzere venöz kan örneği ayrıldı. Bu venöz kan örneğine 3000 devir/10 dakika santrifuj işlemi uygulanarak elde

edilen serum -70 °C’de muhafaza edilerek çalışma süresi sonunda tüm örneklerde eş zamanlı serum L-FABP düzeyleri belirlendi.

Serum L-FABP düzeylerinin biyokimyasal analizi için hasta ve sağlıklı gönüllülere ait serum örneklerinde human serum L-FABP düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı (Cusabio biotech kiti). Primer antikorların bağlı olduğu kuyucuklara numuneler pipetlenerek aktarıldı. İki saat inkübe edildikten sonra kuyucuklar yıkanarak horseradish peroxidase bağlı sekonder antikorlar kuyucuklara pipetlendi. İki saat daha inkübe edilerek ardından yıkandı. Sonraki aşamada ortama kromojen olarak tetramethylbenzidine (TMB) eklendi ve oluşan renk 450 nm dalga boyunda mikropate reader’de (Seri No: 60200045, Sunrise–Basic Tecan, Avusturya) okundu. Standart grafik kullanarak sonuçlar pg/ml olarak hesaplandı.

Hepatik ensefalopatiye neden olan karaciğer sirozunda etiyolojik nedenler (viral, otoimmün, kriptojenik, alkol), taidan sonraki zaman diliminde geçirilen hepatik ensefalopati sayısı, hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar, karaciğer ve dalak ile ilgili ultrasonografik bulgular kaydedilerek serum L-FABP düzeyi ve diğer veriler ile karşılaştırıldı.

Tüm hastalarda hepatik ensefalopati klinik şiddetini belirlemek için West Haven ensefalopati evreleme sistemi kullanıldı. Siroz evrelemesi için ise Child-Pugh ve MELD skorlama sistemi kullanıldı. Elde edilen veriler yukarıda bahsedilen diğer parametreler ile istatistiksel açıdan anlamlılık varlığı açısından karşılaştırıldı.

İstatistiki analiz için SPSS 20.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) versiyon Windows programı uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, aritmetik ortalama \pm standart sapma, ortanca (min.–maks.) şeklinde sunulmuştur. Sürekli değişkenler için iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında ANOVA ve Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ise Ki- Kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu prospektif çalışma 49 hepatik ensefalopatili hasta ve 25 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma grubumuzdaki hastalarda en sık saptanan etiyolojik siroz nedeni viral hepatitler (%55.1, n=27) idi. Bunu sırasıyla kriptojenik (%32.7, n=16) ve alkole bağlı karaciğer sirozu (%12.2, n=6) izlemekte idi. Viral etiyolojili hastaların 23'ünde Hepatit C (HCV) saptanırken sadece 4 hastada Hepatit B (HBV) mevcuttu. Viral hepatit etiyolojili karaciğer sirozlu hastaların ensefalopati evreleri karşılaştırıldığında HBV ve HCV etiyolojili hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.590). Benzer şekilde viral etiyolojilik nedenlerin L-FABP ve amonyak düzeyi ile ilişkileri değerlendirildiğinde de istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopi yapılan 49 hastanın 37'sinde (% 75.5) özefagus varisi saptandı. Bu hastaların 29 (% 85.2)'unun özgeçmişinde özefagus varis kanaması geçirme öyküsü vardı. Çalışma grubumuzda yer alan hastalarda özefagus varis kanaması görülme sıklığı %59.2 (n=29) idi. Hastaların 15 (% 30.6)'inde F1, 9 (% 18.4)'unda F2, 13 (% 26.5)'ünde F3 varis saptandı. Bunların dışındaki 12 (% 24.5) hastada ise varis olmaksızın pangastrit tespit edildi. Hastaların 7 (% 14.3)'sinde hematemez ve 6 (% 12.2)'sında melena saptanırken hiçbir hastada hematokezya saptanmadı.

Acil servise başvuru anında çalışma grubumuzda yer alan hastaların 28 (% 57.2)'inin Child B ve 21 (% 42.8)'inin Child C evresinde olduğu saptandı. Çalışma grubumuzda Child A evresinde yer alan hasta yoktu.

Hastaların 38 (% 77.6)'inde ilk değerlendirme sırasında asit saptanmazken, 8 (% 16.3)'inde hafif düzeyde asit ve 3 (% 6.1) hastada ise orta-ileri düzeyde asit saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların 21 (% 42.9)'inde Evre I, 13 (% 26.5)'ünde Evre II, 8 (% 16.3)'inde Evre III ve 7 (% 14.3)'sinde Evre IV HE saptandı. Hastalar ensefalopati tipleri açısından değerlendirildiğinde ise 10 (% 20.4) hastada epizodik tip, 33 (% 67.3) hastada persistan tip ve 6 (% 12.2) hastada minimal tip ensefalopati varlığı saptandı. Çalışma grubumuzda yer alan hastalara ait özellikler Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Hastaların karakteristik özellikleri

		Hasta	Kontrol grubu
Erkek		32	15
Kadın		17	10
Yaş		57 (46-85)	28 (19- 47)
Toplam		49	25
SKB		120 (70- 175)	110 (100- 130)
DKB		70 (40- 95)	70 (60- 80)
Vücut ısısı		36.3 (35- 38)	36.6 (36.4- 36.8)
Nabız		80 (56- 114)	74(64- 86)
Etiyoloji	HCV	23 (% 46.9)	
	HBV	4 (% 8.2)	
	Kriptojenik	16 (% 32.7)	
	Alkol	6 (% 12.2)	
Varis	F1	15 (% 30.6)	
	F2	9 (% 18.4)	
	F3	13 (% 26.5)	
	Pangastrit	12 (% 24.5)	
Child-Pugh	A	
	B	28 (% 57.1)	
	C	21 (% 42.9)	
Bulgular	Hematemez	7 (% 14.3)	
	Melena	6 (% 12.2)	
	Hematokezya	
Asit	Yok	38 (% 77.6)	
	Hafif	8 (% 16.3)	
	Orta-ileri	3 (% 6.1)	
HE evre	I	21 (% 42.9)	
	II	13 (% 26.5)	
	III	8 (% 16.3)	
	IV	7 (% 14.3)	
HE tip	Minimal tip	6 (% 12.2)	
	Epizodik tip	10 (% 20.4)	
	Persistan tip	33 (% 67.3)	

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların siroza eşlik eden kronik hastalıkları incelendiğinde en sık hipertansiyon (% 67.3) ve diabetes mellitus (% 61.2) varlığı saptandı. Siroza eşlik eden kronik hastalıkların dağılımı Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. Eşlik eden kronik hastalıkların dağılımı

Hastalık	Sayı (%)
Hipertansiyon	33 (67.3)
Diabetes mellitus	30 (61.2)
Kronik böbrek yetmezliği	6 (12.2)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	6 (12.2)
Konjestif kalp yetmezliği	5 (10.2)
Koroner arter hastalığı	4 (8.2)
Serebrovasküler hastalık	3 (6.1)
Malignite	2 (4.1)

Hastaların tamamında dikkat bozukluğu, huzursuzluk, asteriksis, uyku bozukluğu, davranış bozukluğu, tremor, koordinasyon bozukluğu gibi semptomlar mevcuttu. Hastalarda en sık görülen diğer ensefalopati semptomlarının ise ataksi (% 93.9) ve amnezi (% 81.6) olduğu tespit edildi. Ensefalopati semptomlarının hastalar arasındaki dağılımı Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Hastalarda görülen ensefalopati semptomlarının dağılımı

Semptom	Sayı (%)
Dikkat bozukluğu	49 (100)
Uyku bozukluğu	49 (100)
Davranış bozukluğu	49 (100)
Koordinasyon bozukluğu	49 (100)
Asteriksis	49 (100)
Tremor	49 (100)
Huzursuzluk	49 (100)
Ataksi	46 (93.9)
Amnezi	40 (81.6)
Konfüzyon	39 (79.6)
Apraksi	20 (40.8)
Letarji	15 (30.6)
Nistagmus	15 (30.6)
Klonus	12 (24.5)
Rijidite	8 (16.3)
Stupor	8 (16.3)
Koma	7 (14.3)

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serum L-FABP düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda L-FABP değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.000$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının L-FABP değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=49)	Kontrol (n=25)
L-FABP (pg/ml)	84.5 (21.8-298)*	276.2 (99.2-567.9)

*p<0.05 hasta ve kontrol grubu arasında. Veriler median (min-maks.) şeklinde sunulmuştur.

Hastalarda HE'ye neden olan predispozan ve/veya presipite edici faktörler incelendiğinde 13 (% 26.5) hastada kabızlık, 11 (% 22.4) hastada peritonit, 10 (% 20.4) hastada idrar yolu enfeksiyonu, 7 (% 14.3) hastada elektrolit bozukluğu, 7 (% 14.3) hastada GİS kanama ve 1 (% 2) hastada ise pnömoni varlığı saptandı. Predispozan ve/veya presipite edici faktörlerden olan infeksiyöz nedenlerin L-FABP ve amonyak düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.380, p= 0.770) (Tablo 18).

Tablo 18. Predispozan ve/veya presipite edici faktörlerin dağılımı

Predispozan Faktörler	Sayı (%)
Kabızlık	13 (26,5)
Peritonit	11 (22.4)
İdrar yolu enfeksiyonu	10 (20.4)
Elektrolit Bozukluğu	7 (14.3)
GİS Kanama	7 (14.3)
Pnömoni	1 (2)

Çalışma grubumuzda yer alan hastalara ait laboratuvar parametreleri Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Biyokimyasal değerler

AST (U/L)	48.1 (11 - 372)
ALT (U/L)	23.5 (8.4 - 279)
Total bilirubin (mg/dl)	2.80 (0.47 - 27)
Direk bilirubin (mg/dl)	0.99 (0.16 - 26)
Total protein (gr/dl)	6.1 (4 – 7.9)
aPTT (saniye)	34.9 (25.2 - 190)
PT (saniye)	16.9 (13.5 – 40.8)
INR	1.54 (1.2- 3.71)
Glukoz (mg/dl)	142 (66 - 327)
Potasyum (mEq/L)	4.5 (2.9 – 6.3)
Kalsiyum (mEq/L)	8.6 (6.8 – 10.5)
Kreatinin (mg/dl)	0.79 (0.47 – 5.99)
Trombosit (bin/UL)	98 (32 - 208)
MCV (fL)	98.6 (70.5 – 116.5)
pH	7.42 (7.07 – 7.53)
BE (mmol/L)	-4.4 (-23.8 / +2.7)
Bikarbonat (mmol/L)	19.3 (4.2 - 33)
Amonyak (µg/dl)	245.9 (47.5 – 598.45)
L-FABP (pg/ml)	84.5 (21.8 – 298.9)*

*Veriler median (min- maks.) şeklinde sunulmuştur.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların 45 (% 91.8)’inde batın USG’de karaciğer sirozu ile uyumlu bulgular saptandı. Hastaların 39 (% 79.5)’unda USG’ de splenomegali (125 mm üzerinde) mevcuttu. Çalışma grubumuzda yer alan hastaların USG ile saptanan dalak boyutları, portal ve splenik ven çaplarının değerleri Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. Ultrasonografi bulguları (milimetre)

Portal ven çapı	12 (8 - 17)
Splenik ven çapı	9 (7.5 – 19.5)
Dalak boyutu	153 (88 – 250)*

*Veriler median (min-maks.) şeklinde sunulmuştur.

Hastaların ortalama hastanede kalış süresi olarak 8.31 ± 4.16 gün olarak tespit edildi. Hastanede kalış süresi ile L-FABP ve amonyak düzeyleri arasında ilişki varlığı değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.402$, $p=0.957$).

Hepatik ensefalopati nedeni ile tetkik ve tedavisi yapılan hastaların ortalama maliyet değeri 2078.6 (118.3–9027.9) TL olarak saptandı. Maliyet ile L-FABP ve amonyak düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.069$, $p = 0.462$).

Hastaların Child-Pugh skorları ile total bilirubin, direk bilirubin, AST, INR, albumin ve MELD skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). GKS, kan amonyak düzeyi ve L-FABP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Child Pugh skoru ile GKS, MELD skorları ve laboratuvar değerleri ilişkisi

	Child A	Child B	Child C	p
Hasta (n)	...	28	21	...
AST	...	41.5 (11 - 227)	81.7 (26 - 372)	0.021
ALT	...	20.5 (8.4 - 123)	42 (9.2 - 279)	0.060
BE	...	-3.8 (-8.9 - +2.7)	-5.3 (-23.8 - +0.60)	0.137
INR	...	1.43 (1.20 – 1.87)	2 (1.24 – 3.71)	0.000
Albumin	...	2.94 (1.82 – 3.54)	2.29 (1.40 – 3.52)	0.001
T. Bilirubin	...	1.85 (0.47 – 4.98)	4.6 (1.44 - 27)	0.000
D. Bilirubin	...	0.75 (0.16 – 1.92)	2.28 (0.65 - 26)	0.000
Amonyak	...	236.8 (47.5 – 434.5)	317.9 (112.2 – 598.4)	0.106
L-FABP	...	85.2 (27.4 – 262.9)	84.5 (21.8 – 298.9)	0.473
GKS	...	15 (10 - 15)	14 (5 - 15)	0.151
MELD	...	14 (9 - 26)	22 (13 - 36)	0.000
Platelet (bin/uL)	...	96.5(32-208)*	100(40-156)*	0.708

*Veriler median (min- maks.) şeklinde sunulmuştur.

Çalışma grubumuzda yer alan hastalar HE evresi ile total protein, albumin, amonyak düzeyi ve GKS skoru bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0.018$, $p=0.038$, $p=0.001$, $p=0.000$). Buna karşın HE evresi ile total bilirubin, direk bilirubin, AST, ALT, MELD skoru ve platelet sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. HE evresi ile T. Protein, Albumin, Amonyak, L-FABP ve GKS karşılaştırılması

	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Hasta (n)	21	13	8	7
T. protein	6.2 (4.8-7.8)	5.6 (4-7) ^{Δ,\$}	6.9 (5.9-7.9)	4.1 (5.8-6.6)
Albumin	2.74 (1.6-3.54) [#]	2.48 (1.4-3.26)	2.7 (1.7-3.5)	2.96 (2.7-3.3)
Amonyak	162.9 (63.3-387.9) ^{*,&,\$}	347.1 (165-434.4)	351 (53.5-598)	301 (47.5-459)
L-FABP	98.1 (21.8-298.9)	67.7 (28.9-262.9)	89.6 (39.4-286.5)	69.1 (32-173.4)
GKS	15 (15-15) ^{*,&,\$,Δ,#}	15 (14-15)	14 (12-14)	12 (5-13)

* p<0.05 Evre I ile II arasında, & p<0.05 Evre I ile III arasında, ^β p<0.05 Evre I ile IV arasında, ^Δ p<0.05 Evre II ile III arasında, [#] p<0.05 Evre II ile IV arasında, ^{\$} p<0.05 Evre III ile IV arasında.

Hastaların Child–Pugh skoru ile asit düzeyi bakımından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0.033). Buna karşın HE evrelemesi, varis tipleri, etiyolojik faktörler ile yapılan karşılaştırma istatistiksel açıdan anlamsızdı (p>0.05).

Tablo 23. Child-Pugh skoru ile varis tipleri, etiyolojik faktörleri, HE evresi ve asit düzeyi karşılaştırması

		Child A	Child B	Child C	P
			Sayı (%)	Sayı (%)	
Varis	F1	8 (53.3)	7 (46.7)	0.196
	F2	8 (88.9)	1 (11.1)	
	F3	6 (46.2)	7 (53.8)	
	Pangastrit	6 (50)	6 (50)	
Etiyoloji	HCV	8 (34.8)	15 (65.2)	0.052
	HBV	3 (75)	1 (25)	
	Kriptojenik	13 (81.2)	3 (18.8)	
	Alkol	4 (66.7)	2 (33.3)	
HE evresi	I	14 (66.7)	7 (33.3)	0.188
	II	7 (53.8)	6 (46.2)	
	III	2 (25)	6 (75)	
	IV	5 (71.4)	2 (28.6)	
Asit	Yok	25 (67.6)	12 (32.4)	0.033
	Hafif	2 (22.2)	7 (77.8)	
	Orta-ileri	1 (33.3)	2 (66.7)	

Hastalar MELD skoru ile L-FABP ve kan amonyak düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamsızdı ($p > 0.05$). Hastaların HE atak sayısı, L-FABP ve kan amonyak düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). HE'ye neden olan hastalık süresi L-FABP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan bir ilişki saptanmadı ($p = 0.108$). Hastaların acil servise başvuru anında ölçülen amonyak düzeyleri ile L-FABP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.655$).

L-FABP ve Amonyak ile klinik bulgular ve skorlama sistemleri karşılaştırıldığında HE evresi ile Amonyak düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı ($p=0.001$). Buna karşın L-FABP düzeyi ile varis tipi, asit düzeyi, Child–Pugh skoru, HE evresi ve etiyojik faktörler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 24).

Tablo 24. L-FABP düzeylerinin klinik bulgular ve skorlamalar ile ilişkisi

		L-FABP	P
Varis tipi	F1	108.9 (27.4 – 286.5)	0.259
	F2	69.1 (29.1 – 246.4)	
	F3	71.6 (21.8 – 298.9)	
	Pangastrit	84 (43.6 – 173.4)	
Asit	Yok	98.1 (27.4 – 298.9)	0.163
	Hafif	80 (31.8 – 246.4)	
	Orta-ileri	35.6 (21.8 – 84.5)	
Child-Pugh	A	...	0.473
	B	85.2 (27.4 – 262.9)	
	C	84.5 (21.8 – 298.9)	
HE evresi	I	98.1 (21.8 – 298.9)	0.873
	II	67.7 (28.9 – 262.9)	
	III	89.6 (39.4 – 286.5)	
	IV	69.1 (31.8 – 173.4)	
Etiyoloji	HCV	107.2 (21.8- 286.5)	0.590
	HBV	84.7 (46.1- 98.1)	
	Kriptojenik	83.5 (27.4- 298.9)	
	Alkol	105.1 (54.2- 182.5)	

Tablo 25. Amonyak düzeyinin klinik bulgular ve skorlamalar ile ilişkisi

		Amonyak	P
Varis tipi	F1	305.1 (153.2– 498.7)	0.461
	F2	237.5 (111 – 425.4)	
	F3	199.7 (53.5 – 598.4)	
	Pangastrit	234.7 (47.5 – 459.1)	
Asit	Yok	246 (47.5 – 498.7)	0.185
	Hafif	266 (111 – 598.4)	
	Orta-ileri	161.1 (115.6– 162.9)	
Child-Pugh	A	0.106
	B	236.8 (47.5 - 434)	
	C	317.9 (112 - 598)	
HE evresi	I	102.9 (63.3 – 387.9)	0.001
	II	347.1 (165.1– 434.4)	
	III	351.4 (53.5 – 598.4)	
	IV	301.7 (47.5 – 459.1)	
Etiyoloji	HCV	339.9 (63.3- 598.4)	0.129
	HBV	199 (67.9- 395.4)	
	Kriptojenik	168.4 (53.5- 355.7)	
	Alkol	324.4 (47.5- 459.1)	

Hastaların USG bulguları ile klinik sınıflama ve skorlama sistemleri karşılaştırıldığında portal ven çapı ile varis tipi ve asit düzeyi arasında anlamlı ilişki varlığı saptandı ($p= 0.050$, $p=0.014$). Portal ven çapı (PVÇ) ile HE evresi ve Child–Pugh skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Splenik ven çapı (SVÇ) ile asit düzeyi, varis tipi, Child–Pugh skoru ve HE evresi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Dalak boyutu ile asit düzeyi, varis tipi, Child–Pugh skoru ve HE evresi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Platelet / dalak boyutu oranı ile varis tipi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.002$). Asit düzeyi, Child–Pugh skoru ve HE evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 26).

Tablo 26. Ultrasonografi bulguları ile klinik sınıflama ve skorlama sistemlerinin karşılaştırılması.

		Splenomegali	p	Plt/Spln	P
Asit	Yok	160 (100 - 250)	0.984	644.6 (184.9 – 1890.9)	0.470
	Hafif	160 (110 - 230)		630.7 (304.3 – 1118.1)	
	Orta-ileri	150 (88 - 150)		666.6 (266.6 – 1318.1)	
Varis tipi	F1	121 (88 - 196)	0.020	760.3 (197.6 – 1318.1)	0.002
	F2	187 (131 - 250)		506.6 (200 – 838.2)	
	F3	160 (130 - 200)		537.5 (184.9 – 1019.1)	
	Pangastrit	134 (100 - 208)		815.6 (519.1 – 1890.9)	
Child-Pugh	A	0.273	...	0.664
	B	161 (88 - 250)		609.9 (184.9 - 1890)	
	C	150 (110 - 208)		644.6 (266.6 – 1118.1)	
HE Evresi	I	160 (88 - 196)	0.748	666.6 (184.9 - 1500)	0.773
	II	160 (120-250)		611.5 (212 - 975)	
	III	129 (121-183)		687.2 (400 – 925.6)	
	IV	150 (110 - 230)		635.2 (184.9 – 1890.9)	

Plt/spln: Platelet/ Splenomegali

Tablo 27. Portal ve splenik ven çapının klinik sınıflama ve skorlama sistemlerinin ilişkisi

		SVÇ	p	PVÇ	P
Asit	Yok	9 (7.8 – 19.5)	0.235	11.8 (8 - 17)	0.014
	Hafif	9 (7.5 - 18)		12 (9 - 17)	
	Orta-ileri	8 (8 - 9)		8 (8 - 9)	
Varis tipi	F1	9 (9-15)	0.539	10 (9 - 15)	0.050
	F2	8 (7.5 - 18)		12 (8 - 17)	
	F3	9 (7.8 – 19.5)		12 (8 - 16)	
	Pangastrit	9 (8 - 15)		9 (8 - 12)	
Child-Pugh	A	0.291	...	0.536
	B	9 (7.5 – 19.5)		12 (8 - 17)	
	C	9 (7.8 - 15)		12 (8 - 15)	
HE Evresi	I	9 (7.5 - 14)	0.121	12 (8 - 16)	0.496
	II	9 (8-17)		12(8-15)	
	III	9 (9-19.5)		10(8-15)	
	IV	9 (8 - 18)		12 (8 - 17)	

SVÇ: Splenik ven çapı, PVÇ: Portal ven çapı

Çalışma grubumuzda yer alan hastalarda varis varlığı ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında AST ve ALT ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ($p= 0.003$, $p=0.004$). Karşılaştırma yapılan diğer laboratuvar parametreleri ile istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Varis varlığı ile tetkik parametrelerinin karşılaştırılması

	Varis var (n = 37)	Varis yok (n = 12)	p
AST (U/L)	40.8 (11 -372)	159 (28 – 317)	0.003
ALT (U/L)	20.5 (8.40 – 279)	73 (12 – 159)	0.004
L-FABP (pg/ml)	77.6 (21.8 – 298.9)	107.4 (27.4 – 286.5)	0.165
Amonyak(μ g/dl)	235 (47.5 – 598.4)	305 (153.2 – 498.7)	0.208
aPTT (saniye)	33.6 (25.2 – 173.9)	36.3 (31 – 190)	0.237
PT (%)	17.6 (13.5 – 40.8)	16.4 (13.6 – 32)	0.467
INR	1.57 (1.20 – 3.71)	1.52 (1.24 – 3.24)	0.428
Albumin (gr / dl)	2.69 (1.40 – 3.54)	2.6 (1.60 – 3.52)	0.965
Dalak (mm)	160 (88 – 250)	121 (100 – 187)	0.058
Trombosit (bin / uL)	100 (32 – 208)	95 (33 – 150)	0.680
Plt (bin) / Dalak (mm)	628.3 (184.9 – 1890.9)	710.7 (197.6 – 1500)	0.603

5. TARTIŞMA

Hepatik ensefalopati karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görülen ve metabolik anormalliklere bağlı olarak gelişen beyin fonksiyon bozukluğunu ifade eder. Sirozlu hastaların % 30-45'inde, TIPS'li hastaların % 10-50'sinde, tüm karaciğer hastalarında da %20-60'ında HE gelişmektedir (22, 23,24).

Hepatik ensefalopati terminolojisindeki karmaşa 1998 yılında Viyana'da gerçekleştirilen XI. Dünya Gastroenteroloji Kongre'sinde alınan kararlar ile ortadan kalkmış ve tek bir terminoloji ve sınıflama kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıflamaya göre HE A, B ve C olmak üzere üç tipe ayrılmıştır. Tip A, akut karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopatiye bağlı, Tip B hepatosellüler hastalık olmaksızın porto-sistemik by-pass bağlı ensefalopatiyi, Tip C ise siroza ve portal hipertansiyona veya sistemik şantlara bağlı ensefalopatiyi ifade etmektedir (22, 23, 24).

Biz yaptığımız bu çalışmada HE'ye neden olan karaciğer sirozu etiyojisinde en sık nedenin viral hepatitler (HCV, HBV) olduğunu saptadık. Diğer etiyojik nedenler ise sırasıyla kriptojenik karaciğer sirozu ve alkole bağlı siroz idi. Giannini ve ark. yaptıkları 218 siroz hastasını kapsayan bir çalışmada etiyojik nedenlerin sırasıyla viral hepatitler (%48.2), alkolik hepatit (%18.8), alkolik + viral hepatit (% 12.4), primer biliyer siroz (% 16), kriptojenik karaciğer sirozu (% 3.7) ve otoimmün hepatit (% 0.9) olduğunu bildirmişlerdir (85). Hepatik ensefalopatili 121 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise etiyojik nedenlerin alkolik hepatit (% 37), viral hepatit (%18), alkol + diğer nedenler (% 17), kriptojenik (% 8), primer biliyer siroz (%4), ve diğer nedenler (% 12) oranında bulunduğu bildirilmiştir (86). Yapılan 111 hastayı kapsayan başka bir çalışmada da sırasıyla alkolik siroz (% 36.9), viral hepatit etiyojili siroz (% 21.6) ve kriptojenik siroz (% 15.3) saptandığı bildirilmiştir (87). Çalışma sonuçlarımız literatür verileri eşliğinde değerlendirildiğinde viral nedenlerin benzer oranlarda olduğu fakat alkole bağlı nedenlerin daha düşük bir orana sahip olduğu dikkati çekmektedir. Etiyojik nedenlerdeki farklılıkların bölgesel ve sosyokültürel farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bir diğer önemli neden ise ülkemizdeki alkol tüketiminin diğer ülkelere göre nispeten daha az olması olabilir.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların çok büyük bir kısmında (% 75.5) özefagus varisi olduğunu saptadık. Sirozlu hastalarda özefagus varisi görülme sıklığının ortalama % 25-70 arasında olduğu bildirilmektedir (88). Sirozlu hastalar ile ilgili yapılan 243 hastalık bir seride hastaların % 62'sinde özefagus varisi saptandığı bildirilmiştir (89). Giannini ve ark. yaptıkları (85) 218 siroz hastasını kapsayan bir başka çalışmada ise özefagus varisi sıklığının viral etiyojili hastalarda %55.3, alkol etiyojili hastalarda %63.4, primer biliyer sirozlu

hastalarda da %42.9 olduğu bildirilmiştir. Yine 150 dekompanse sirozlu hasta ile yapılan bir çalışmada ise özefagus varisi sıklığının ortalama % 60 civarında olduğu ifade edilmiştir (90). Çalışma sonuçlarımız genel olarak literatür ile uyumludur. Çalışma grubumuzdan elde edilen sonuçların literatürde bildirilenlerden hafifçe yüksek olması çalışma grubumuzun son dönem karaciğer sirozlu hastalardan oluşması ile ilişkili olabilir.

Son dönem karaciğer hastalığının bulgularından biri olan asit çalışma grubumuzda yer alan hastaların sadece % 22.4'ünde saptandı. Aube ve ark.(89) tarafından yapılan ve 243 sirozlu hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların % 32.7'sinde asit saptandığı bildirilmiştir. Aksine 110 dekompanse karaciğer sirozlu hastayı kapsayan bir çalışmada ise hastaların % 83'ünde asit saptandığı ifade edilmiştir (91). Yine 102 hastalık dekompanse karaciğer siroz olgularından oluşan bir seride ise bu oran % 65 bildirilmiştir (92). Çalışma grubumuzdan elde edilen asit saptanma oranının literatürden daha düşük olması, hasta sayımızın diğer serilere göre daha az olması ve hastanemizin üçüncü basamak bir hastane olması nedeni ile acil servisimize başvuran hastaların çok büyük bir kısmının acil ve destek tedavilerinin (boşaltıcı parasentez, diüretik ve albumin verilmesi gibi) sevk edildikleri ilk sağlık kuruluşlarında yapılmış olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Siroz hastalarında HE gelişme sıklığı yaklaşık olarak % 27-75 arasındadır (88). Ong ve arkadaşları (86) tarafından yapılan bir çalışmada hastaların % 25'inde Grade 0 HE, % 22'sinde Grade I HE , % 19'unda Grade II HE, % 23'ünde Grade III HE ve % 11'inde ise Grade IV HE tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışma grubumuzda yer alan % 42.9'unda Grade I HE , % 26.5'inde Grade II HE, % 16.3'ünde Grade III HE ve % 14.3'ünde ise Grade IV HE saptadık. Çalışma grubumuzda sadece hepatik ensefalopati hastalar yer aldığı için literatür verileri ile herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Siroz hastalarında HE'yi tetikleyen başlıca nedenler: asit-baz denge bozukluğu, elektrolit bozuklukları, dehidratasyon, konstipasyon, enfeksiyon, gastrointestinal sistem kanamaları ve sedatif ajan kullanımımıdır. Genellikle hastaların neredeyse yarısında tetikleyici neden ortaya konamaz (88). Yapılan bir çalışmada HE saptanan 91 hastada HE'yi tetikleyen nedenlerin sırasıyla azotemi (% 28), enfeksiyon (% 21), GIS kanaması (% 19), laktuloz tedavisine uyumsuzluk (% 5), konstipasyon (% 5) ve birden çok nedenin kombinasyonu ya da bilinmeyen nedenler (% 22) olduğu ifade edilmiştir (86). Bustamante ve arkadaşları (87) tarafından yapılan 111 sirotik hastayı kapsayan bir başka çalışmada ise HE'yi tetikleyen en sık nedenlerin sırasıyla renal fonksiyon bozukluğu ve elektrolit imbalansı (% 54.9), enfeksiyon (% 40.5) ve gastrointestinal sistem kanamaları (%36.9) olduğu bildirilmiştir (87). Çalışma grubumuzdan elde edilen sonuçlar literatür verileri ile uyumlu olup sırasıyla

konstipasyon, enfeksiyon, GIS kanaması ve elektrolit imbalansı idi. Konstipasyonun nispeten yüksek olmasının sebebi; laktuloz kullanımı konusunda hasta eğitiminin yetersiz olması, hastaların tedaviye bağlı ishal olma konusunda korkularının olması ve diyete uyumsuzluk gibi nedenler olabilir.

Karaciğerde fibrozisin ve sirozun değerlendirilmesinde kullanılan önemli göstergelerden birisi de transaminazların ve platelet sayısının kombine ölçümüdür (93). Grigorescu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AST düzeylerinin ALT düzeyleri ile karşılaştırıldığında hepatik fibrozisi değerlendirmede daha üstün olduğu bildirilmiştir (94). Bununla birlikte yapılan çalışmalar sonucu AST / ALT oranının ilerlemiş fibrozis ve sirozu değerlendirmede iyi bir gösterge olduğu ortaya konmuş ve aynı zamanda Child-Pugh ve MELD skoru ile de ilerlemiş fibrozis ve siroz arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (94). Trombositopeni ilerlemiş karaciğer hastalıklarında tek başına güvenilir olmamakla birlikte AST / ALT oranı ile birlikte değerlendirildiğinde siroz için yüksek tanısal değere sahiptir (94). Ozenirler ve ark.(76) tarafından yapılan ve 38 kronik hepatit C hastasını kapsayan bir çalışmada AST, ALT, total ve direkt bilirubin düzeylerinin kronik hepatit C'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde L-FABP düzeylerinin de anlamlı derecede yüksek saptanmış olmasına karşın L-FABP düzeyleri ile aminotransferaz düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmediği bildirilmiştir (76). Sirotik hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bilirubin yüksekliği, albumin ve aPTT düşüklüğü, ileri evre hepatik ensefalopati (Grade III-IV) ve Child-Pugh klas C saptanmasının kötü prognoz ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (87). Bizim çalışmamızda Child-Pugh evreleri ile kıyaslandığında, karaciğer sirozunun ciddiyeti ile AST arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken ALT ve platelet sayıları ile herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

Rahimi ve ark.(95) tarafından yapılan ve 1218 sirozlu hastayı kapsayan bir çalışmada hastalar bilinç değişikliği olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirmiş ve bilinç değişikliği olan hastalarda bilirubin, INR ve amonyak değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandığı albumin ve platelet değerlerinin ise düşük saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sirozun ciddiyeti arttıkça, bilirubin, INR ve amonyak düzeylerinin arttığı buna karşın albümin miktarının ise düştüğünü saptadık.

George ve ark.(92) 102 dekompanse sirozlu hasta üzerinde yaptıkları ve karaciğer sirozu ile ilişkili laboratuvar parametrelerinden bazılarının ortalama değerlerini verdikleri çalışmada AST 72 (20-610) IU/L, ALT 44 (11-433) IU/L, platelet sayısı 105 bin/ UL (19-394 bin) ve bilirubin 2.6 (0.3-33.9) mg/dl olarak saptadıklarını bildirmişlerdir (92). Çalışma

grubumuzda yer alan hastalarda AST 48.1 IU/L, ALT 23.5 IU/L, platelet sayısı 98.000/UL, bilirubin 2.8 mg/dl olarak saptadık. Literatürde yer alan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında AST, ALT, platelet değerlerimizin daha düşük, bilirubin değerinin ise daha yüksek olması hasta grubumuzda yer alan hastaların ileri evre siroz hastaları olmalarından dolayı karaciğer rezervlerinin düşük olması ile ilişkili olabilir.

Yapılan pek çok farklı klinik çalışmada kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili değişik ultrasonografik ölçümler üzerinde durulmuştur (96). Aube ve ark.(89) yaptıkları ve 243 sirozlu hastayı kapsayan çalışmada dalak boyutu ortalamasının 12 ± 2 cm ve portal ven çapı ortalamasının ise 12.5 ± 1.8 mm olduğu bildirilmiştir (89). Kronik karaciğer hastalığı olan bir grup hasta üzerinde doppler USG kullanılarak yapılan bir çalışmada splenomegali saptanmasının özefagus varisi varlığı ile güçlü bir ilişki gösterdiği ve aynı zamanda dalak boyutu arttıkça varis ciddiyetinin de arttığı bildirilmiştir (96). Yine aynı çalışmada splenik arter çapının sirozlu hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandığı da ifade edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada siroz hastalarında dalak yüzey alanının (78.8 ± 33.8 cm²) ve portal ven çapının (11.8 ± 2.3 mm) anlamlı derecede yüksek olduğu da bildirilmiştir (96). Donohue ve ark.(97) yaptıkları 45 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise dalak boyutunun 15 cm üzerinde olmasının sirozun güçlü bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Ancak splenik arter çapının siroz hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir (97). Doksan dokuz sirozlu hastayı kapsayan başka bir seride hastaların dalak boyutunun, splenik ven ve portal ven çaplarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ifade edilmiştir (98). Aynı çalışmada Child-Pugh evresi ile dalak boyutu, portal ve splenik ven çapları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak bu yapıların ölçümleri sonucu elde edilen değerler ile asit arasında ilişki bulunamamıştır (98). Piscaglia ve ark.(96) da yaptıkları çalışmada Child-Pugh skoru arttıkça dalak boyutunun da arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda F1 varislerde dalak boyu ortalama 121 mm iken F2 varislerde 187 mm ve F3 varislerde 160 mm olarak saptadık. Literatür ile uyumlu olarak dalak boyutu ile varisin ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik ($p=0.020$). Benzer bir ilişki platelet/dalak boyutu oranı arasındada görülmüş olup bu oran azaldıkça varis ciddiyetinin arttığı saptanmıştır.

Zipprich ve ark.(99) yaptıkları ve 729 sirozlu hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalar asiti olmayan, subklinik asiti olan ve klinik asiti olan olarak üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu üç grup Child-Pugh ve MELD skoru, albumin ve bilirubin düzeyleri bakımından karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda MELD skoru arttıkça hastalığın şiddeti ve

mortalitesi artar (93,112). Son dönem karaciğer yetmezlikli hastalar ile yapılan pek çok çalışmada MELD skorunun hem kısa dönem sağ kalım hem de mortaliteyi öngörmeye güçlü bir gösterge olduğu bildirilmiştir (93). Yapılan pek çok çalışmada Child-Pugh skorunun da MELD skoru gibi kısa dönem sağ kalımı ve özefagus varis kanama riskini öngörmeye güçlü göstergelerden biri olduğu bildirilmiştir (100, 101, 102). Tarantino ve ark.(103) yaptıkları ve 153 sirotik hastayı kapsayan bir çalışmada Child A'dan C'ye doğru evre ilerledikçe amonyak düzeyi ve dalak boyutunun anlamlı derecede arttığı platelet sayısının ise düştüğü bildirilmiştir (103). Son dönem karaciğer hastaları ile yapılan bir diğer çalışmada ise asit ve ensefalopatinin siroz hastalarında kötü prognoz göstergesi olduğu ve bu dekompanzasyon bulgularının başlangıç süresi ile MELD skoru arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (104). Yüksek MELD skoru sirozda kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (104). Çalışma grubumuzda yer alan hastalar Child-Pugh skorunun değişik evrelerine göre MELD skoru ile karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı idi. Buna karşın Child-Pugh skorunun değişik evrelerine göre GKS skoru ile karşılaştırma yapıldığında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bununla birlikte Child-Pugh skoru ile karşılaştırılan diğer parametreler (AST, INR, albumin, bilirubin) arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı idi. Çalışma grubumuzdan elde edilen sonuçlar literatür verileri ile uyumlu idi.

West Haven sınıflaması ve GKS skoru HE ciddiyetini belirlemede etkili skorlama sistemleridir (109, 110, 111). Yapılan bir çalışmada siroz ve ciddi HE'si olan 597 hastada skorlama sistemleri karşılaştırılmıştır (105). Bu karşılaştırmalar sonucunda HE evresi (derecesi) arttıkça GKS skorunun anlamlı derecede düştüğü ve bu nedenle GKS skorunun HE'nin ciddiyet göstergelerinden birisi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (105). Bizim çalışmamızda evre I HE saptanan hastaların GKS ortalaması 15 iken evre IV HE de GKS 12 idi ($p=0.002$). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda ensefalopati evresi arttıkça GKS'nin düştüğünü saptadık.

Çalışma grubumuzda yer alan hasta ve kontrol grupları L-FABP düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında L-FABP düzeylerinin kontrol grubunda hasta grubundan daha yüksek ve elde edilen sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu saptadık. Buna karşın L-FABP düzeyleri ile HE evreleri karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamsızdı. Literatürde HE'li siroz hastalarında HE evresi ile L-FABP düzeyini karşılaştıran bir çalışma olmadığından çalışmamız bu konuda yapılmış özgün ve ilk çalışma olarak kabul edilebilir.

Sirotik hastaları kapsayan bir çalışmada Child A olan grupta % 34.2 özefagus varisi saptanırken bu oranların Child B ve C'de sırasıyla %73.3 ve %78.1 olarak tespit edildiği

bildirilmiştir (85). Yapılan bir başka çalışmada ise karaciğer sirozunun etiolojisinden bağımsız olarak Child–Pugh evresi ilerledikçe özefagus varis varlığında artış olduğu bildirilmiştir (103). Zhang ve ark.(106) yaptığı bir çalışmada kan amonyak düzeyi ve Child Pugh skorlaması ile özefagus varisi varlığı ve varislerin kanama riski arasında güçlü bir ilişki saptandığı ifade edilmiştir (106). Yapılan diğer bir çalışmada da kan amonyak düzeyi ile özefagus varisi varlığı arasında ciddi bir ilişki saptandığı ve sirotik hastalarda amonyak düzeyi ne kadar yüksek ise endoskopinin o kadar erken yapılması gerektiği bildirilmiştir (106). Çalışma grubumuzda yer alan hastalarda Child-Pugh evrelerine ve amonyak düzeylerine göre özefagus varisi dağılımını araştırdığımızda veriler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatür verileri ile olan bu uyumsuzluk çalışma grubumuzdaki hasta sayısının az ve yapılan diğer çalışmalarda fazla olması ile ilişkili olabilir.

Akbal ve ark.(107) tarafından yapılan ve 22 kronik hepatit C hastası ile 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada L-FABP düzeylerinin kronik hepatit C’li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte L-FABP ile albumin ve trombosit arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Dolayısı ile L-FABP’in aktif hepatit C’nin önemli bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (107). Başka bir çalışmada ise karaciğer transplantasyonu sonrası erken karaciğer hasarını göstermede L-FABP’in yüksek düzeyde sensitif ve spesifik olduğu bildirilmiştir (107). Çalışma grubumuzda yer alan hastaları etiyojik nedenlere göre L-FABP düzeyleri ile karşılaştırdığımızda elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamsızdı. Hasta ve kontrol gruplarımızın L-FABP düzeylerini karşılaştırdığımızda L-FABP düzeylerinin hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik. Buna karşın literatüre bakıldığında hasta gruplarında L-FABP düzeylerinin daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (107, 76). Bu durum ilk bakışta literatür ile çelişiyor gibi görünmektedir. Ancak bilindiği üzere L-FABP sitoplazmik bir proteindir ve bu nedenle transaminazlar gibi akut hasarlarda artması olağandır. Bizim çalışma grubumuz karaciğer rezervi ileri derecede azalmış hastalardan oluşmakta idi. Bu nedenle hastalarımızda akut bir hasar değil geçirilen kronik sürece bağlı fonksiyonel yetersizlik olduğundan düşük saptanması daha olasıdır. Daha genel sonuçlar için çalışma grubumuz ile benzer hasta gruplarında yapılmış ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Giannini ve ark.(85) tarafından yapılan ve 218 sirotik hastayı kapsayan bir çalışmada özefagus varisi saptanan ve saptanmayan iki hasta grubunun laboratuvar parametreleri ve USG bulguları karşılaştırılmıştır. Varis saptanan grupta saptanmayan gruba göre albumin, trombosit sayısı ve protrombin aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanırken dalak boyutunda ve Child- Pugh skorunda artış saptandığı bildirilmiştir (85). Ayrıca aynı

çalışmada platelet sayısı / dalak boyutu oranının sirotik hastalarda özefagus varislerini öngörmede güçlü bir non-invaziv yöntem olduğu gösterilmiştir (85). Başka bir çalışmada da 150 dekompanse sirozlu hasta endoskopi ve USG ile değerlendirilmiş ve hastalar özefagus varisi olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (90). Özefagus varisi saptanan grupta platelet sayısı ve platelet / dalak oranında anlamlı bir azalma olduğu buna karşın dalak boyutunda ise bir artış saptandığı bildirilmiştir (90). Çalışma grubumuzda dalak boyutu ve portal ven çapı arttıkça, platelet / dalak boyutu oranı azaldıkça varis ciddiyetinde artış olduğunu saptadık. Elde edile sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

HE tanısında ilk yapılacak kan tetkiki amonyak düzeyi bakılmasıdır. Sadece HE tanısında değil nöropsikiyatrik sendromu ön görmede de faydalı olduğu bildirilmektedir (108). Çalışma grubumuzda amonyak düzeyi arttıkça HE ciddiyetinin arttığı tespit edilmesine karşın, HE ciddiyeti ile L-FABP düzeyi ve amonyak düzeyi ile L-FABP düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde HE ciddiyeti ile L-FABP düzeyi ve amonyak düzeyi ile L-FABP düzeyi arasında ilişki varlığını araştıran çalışma olmadığı için çalışmamız bu açıdan özgün ve ilk çalışma olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 49 hastanın 32'si erkek, 17'si kadındı. Yaş ortalaması 57 idi.
2. Siroz için en sık etiyolojik neden viral hepatitler %55.1(hepatit B ve C) olarak saptandı.
3. Hastaların % 75.5'ünde özefagus varis ve % 22.4'ünde asit saptandı.
4. Özefagus varisi saptanan hastaların % 85.2'si daha önceden GİS kanaması geçirmişti.
5. Child A grubu hasta yok iken, % 57.2 Child B ve % 42.8 Child C grubu hasta vardı.
6. Tüm hastaların % 42.9'unda evre I, % 26.5'inde evre II, % 16.3'ünde evre III ve % 14.3'ünde evre IV hepatik ensefalopati saptandı.
7. Hasta grubunda L-FABP değeri ortalaması 84.5 pg/ml iken kontrol grubunda 276.2 pg/ml idi.
8. Hepatik ensefalopatiyi en sık tetikleyen nedenler kabızlık (% 26.5), peritonit (% 22.4) ve idrar yolu enfeksiyonu (% 20.4) olarak tespit edildi.
9. Hastaların % 79.5'inde splenomegali (>125 mm) saptandı.
- 10 Ortalama portal ven çapı 12 mm, splenik ven çapı 9 mm ve dalak boyutu 153 mm olarak tespit edildi.
11. Dalak boyutu arttıkça ve platelet/dalak boyutu oranı azaldıkça varis ciddiyetinin anlamlı derecede arttığı tespit edildi.
12. Portal ven çapının artışı ile asit varlığı ve varis ciddiyeti arasında da pozitif korelasyon olduğu saptandı.
13. Child-Pugh evreleri arasında laboratuvar parametreleri ve MELD skoru ve asit varlığı açısından yapılan karşılaştırmalar sonucunda Child C grubundaki hastalarda AST, INR, bilirubin değerleri, asit varlığı oranı ve MELD skorlarının anlamlı derecede yüksek buna karşın albumin değerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi.
14. Hepatik ensefalopatinin dört evresi arasında (Evre I-IV) yapılan karşılaştırmalarda evre I'den IV'e doğru ilerledikçe total protein, albumin değerlerinin ve GKS anlamlı derecede düştüğü buna karşın amonyak düzeyinin arttığı saptandı.
15. MELD skoru ile L-FABP ve amonyak düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon görülmedi.
16. L-FABP değerleri ile varis tipi, asit düzeyi, Child-Pugh skoru, etiyolojik nedenler ve hepatik ensefalopatinin evreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.
17. Özefagus varis varlığı ile AST ve ALT değerleri, splenomegalinin derecesi ve platelet/dalak boyutu oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

18. Hepatik ensefalopatide bilirubin, amonyak, AST, ALT, INR değerlerindeki artış ve MELD skorunda yükselme ile birlikte total protein, platelet sayısı ve GKS'de düşüklük kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.
19. Dalak boyutunun (>125 mm), PVÇ artması, platelet/dalak boyutu oranının azalması varis derecesinin artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca portal ven çapının asiti olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Sherlock, S.Dooley, J:Hepatic cirrhosis. Diseases of the liver and biliary system. Tenth ed.Blackwell Science. 371,1997: 20-60.
2. Brenner DA, Rippe RA. Pathogenesis of hepatic fibrosis. In: T.Yamada (ed.).Textbook of Gastroenterology. 4th edition. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2003. 987.
3. Okudaira M, Atari E, Oubu M. Liver cirrhosis, its definition and classification-from amorbid anatomical point of view. (Abstract) Nippon Rinsho 1994;52(1):5-10.
4. Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevleri 2005; 626-653.
5. Ökten A.Turkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatoselluler karsinoma etyolojisi. Hepatit B.Ulusal uzlasma toplantı metinleri Ed.Y. Cakaloğlu, A Okten. İstanbul Medikal yayıncılık 1,2000:10-18.
6. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. Sherlock S, Dooley J (eds). Disease of liver and biliary system, eleventh edition. Oxford: Blackwell scientific; 2002:365-78.
7. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; 449-50.
8. Büyüköztürk K, Ökten A. Karaciğer Sirozu ve komplikasyonları, İç hastalıkları kitabı 1.Cilt Nobel tıp kitapevleri 2007: 1077.
9. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıkları 2002; 343-61.
10. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. In: Schiano TD, Bodenheimer HC (eds.). Friedman 48 Gastroenterology 2 nd edition. New York: McGrawHill 2003. 630-93.
11. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut 2000;46: 1-4.
12. Scheuer O J. Liver Biopsy in the diagnosis of cirrhosis. Gut, 1981;11:275.
13. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, and other complication of liver disease. Sleisenger and Fordtrans, Gastrointestinal and Liver Disease, 8th edition copyright 2006;1965- 1989.
14. Sherlock S, Dooley J. Hepatic encephalopathy. Sherlock S, Dooley J (eds), Disease of liver and biliary system, eleventh edition. Oxford: Blackwell Scientific; 2002:93-107.
15. Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory Model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. Am J Gastroenterol 2003;98:1167–1174.

16. Mishra P, Desai N, Alexander J, et al. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: An Indian experience. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007;10:1440-1746.
17. Gür G. Karaciğer Transplantasyonu. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. *Gastroenteroloji* 1. basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı Eylül 2002; 672-3.
18. Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. *Gastroenteroloji* 1. basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı Eylül 2002; 540-1.
19. Donovan JP, Shaw BW, et al. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intrakraniyal presure monitoring. *Hepatology* 16: 267,1992.
20. Poordad FF. The burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3-9.
21. Peter Ferenci AL, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
22. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3):716-721.
23. Dişibeyaz S. Hepatik ensefalopati. *Güncel Gastroenteroloji* 2002;6(1)9-19.
24. Akın P, Erden B. Hepatik ensefalopati. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları. Sempozyum Dizisi* 2002;28:111-120.
25. Gitlin N, Subclinical portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterolgy.* 1988; 82:8.
26. Odeh M, Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor alpha theory. *Eur J Clin Invest.* 2007 Apr;37(4):291-304.
27. Powell E.E, Pender MP, Chalk JB et al. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. *Gastroenterology* 1990;98:1079.
28. Kraas E. Portale Hypertension. In: Schumpelick V, Bleese N. Mommsen U, editors. *Chirurgie.* Stuttgart: Enke Verlag, 1989; 565- 74.
29. Jalan R. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy *Int J Biochem Cell Biol.* 2003 Aug; 35(8):1175-81.
30. Matthews SA. Amonia a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs. *Am J Physiol.* 1992; 59: 459.
31. 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.

32. Stahl J. Studies of blood ammonia in liver disease. *Ann Intern Med* 1963;98:1-24.
33. 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.
34. Hilgard P, Gerken G. Hepatic encephalopathy, *Med Klin (Munich)*. 2004 Oct 15;99(10):591-602.
35. Ito S, Miyalji H, Azuma T. Hyperammonemia and helicobacter pylori. *Lancet* 1995; 346:124-125.
36. Cohn R, Castell DO. The effect of acute hyperammonemia on the encephalogram. *J Lab Clin Med* 1966;68:195-205.
37. 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.
38. Windus-Podehl G; Lyftogt L, Zieve L. Encephalopathic effect of phenol in rats. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 586- 592.
39. Haussinger D. Hepatogene enceph ie. In: Gerok W, editor. *Hepatology Munchen: Urban & Sūchwarzenberg* 1987;612-624.
40. 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.
41. Mullen KD, Jones EA. Natural benzodiazepins and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16: 255- 264.
42. Basile AS, Jones EA. Ammonia and GABA ergic neurotransmission: interrelated factors In the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology*: 1997;25:1303-1305.
43. Butterworth RF, Spahn L, Fontain S. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995;4;259-267.
44. Thorton JR, Losowsky MS. Plasma methionine enkephalin concentration and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1988; 297:1241-1242.
45. 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.
46. Song YM, Chen MD. Zinc supplementation attenuates thioacetamide-induced liver injury and hyperglycemia in mice. *Biol Trace Elem Res* 2003;92: 173-80.

47. 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.
48. 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.
49. Raghavendra Rao VL, Butterworth RF. Neuronal nitric oxide synthase and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;12:175-189.
50. Bacon B.R. Cirrhosis and Its Complications. In: Harrison T.R, Braunwald E, Isselbacher K.J (eds). *Harrison's Principle of Internal Medicine* (17th ed), McGraw-Hill Medical Publisher, New York 2008, pp.1971-1980.
51. Gitlin N. Hepatic encephalopathy. *Hepatology*. Third Edition Volume 1 pp: 605-614, 1996.
52. Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, Benini A, Muner A. The intestinal eco system in chronic functional constipation. *Acta Paediatr* 1998;87: 836-41.
53. Bemelmans MHA, Van Tits LJH, Buurman WA. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol* 1996;16:1-11.
54. 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.
55. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patient with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28(5): 1215-1225.
56. Quero JC, Hartmann IJC, Meultstee J, et al. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patient with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996;24(3):556-560.
57. Groeneweg M, Wendy M, Juan C, Quero, et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2000;32:748-753.
58. Groeneweg M, Quero JC, Bruijn ID, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28(1):45-49.
59. 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.

60. Mullen KD, Martin JV, Mendelson WB, Basseff ML, Jones EA. Could an endogenous benzodiazepine ligand contribute to hepatic encephalopathy. *Lancet* 1998; i: 457-459
61. Yazgan Y, Narin Y, Demirtürk L, et al. Value of regional cerebral blood flow in the evaluation of chronic liver disease and subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;18:1162–1167.
62. 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.
63. Pujol J, Kulisevsky J, Moreno A, et al. Neurospectroscopic alteration and globus pallidus hyperintensity as related magnetic resonance markers of reversible hepatic encephalopathy. *Neurology* 1996;47:1526-1530.
64. Kriger S, Jaub M, Jansen O, et al. Neuropsychiatric profile hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:147-155.
65. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75-80.
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. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornitine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *Journal of Hepatology* 1998;28:856-864.
69. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornitine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25(6):1351-1360.
70. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. Abstract. *Hepatology*. 1992;16(1):138-44.
71. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985;88:887-895.
72. D. Robert Dufour, John A. Lott, Frederick S. Nolte et al. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. I. Performance Characteristics of Laboratory Tests. *National Academy of Clinical Biochemistry* 46:12 2027-2049 (2000).

73. O'Mara S.R, Gebreyes K. Hepatic Disorders, Jaundice and Hepatic Failure. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD(eds). Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 7th edition. New York USA. McGraw Hill. 2011; 566- 574.
74. Pelsers [Maurice M. A. L.](#) , Hermens [W.T.](#) , Glatz [J.F.C.](#) Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clinica Chimica Acta* 352 (2005) 15-35.
75. Pelsers [Maurice M. A. L.](#) , Morovat A. ,Alexander GJM, Hermens W T et al. Liver Fatty Acid-binding Protein as a Sensitive Serum Marker of Acute Hepatocellular Damage in Liver Transplant Recipients, *Clinical Chemistry* 48, No.11, 2002.
76. Özenirler S, Erkan G, Erkan A et al. Comprasion of L-FABP, ALT and AST Levels in Chronic Hepatitis C. [*Turkish Journal of Biochemistry- Turk J Biochem*] 2011; 36 (2) ; 102-106.
77. Martin GG, ATshaves BP, Mcintosh AL et al. Liver fatty-acid-binding protein(L-FABP) gene ablation alters liver bile acid metabolism in mal emice. *Biochem J.* 2005 November 1; 391 (Pt 3): 549-560.
78. Lachmann RA, Werchan S, Schachtrup C et al. Liver-type fatty acid binding protein in serum and broncho-alveolar lavage in a model of acute respiratory failure because of surfactant depletion – a possible marker for lung damage? *Clin Physiol Funct Imaging* (2006) 26, pp371–375.
79. Gerónimo ED, Hagan RM, Wilton DC et al. Natural ligand binding and transfer from liver fatty acid binding protein (LFABP) to membranes. *Biochimica et Biophysica Acta* 1801 (2010) 1082–1089.
80. Atshaves BP, Storey MS, Petrescu A et al. Expression of fatty acid binding proteins inhibits lipid accumulation and alters toxicity in Lcell fibroblasts. *Am J Physiol* 283: C688-C703, 2002.
81. Besnard P, Niot I, Poirier H et al. New insights into the fatty acid-binding protein (FABP) family in the small intestine. *Mol Cell Biochem*239: 139–147, 2002.
82. Martin GG, Danneberg H, Kumar SL et al. Decreased Liver Fatty Acid Binding Capacity and Altered Liver Lipid Distribution in Mice Lacking the Liver Fatty Acid-binding Protein Gene. *J Bio Chem.* Vol. 278, No. 24, Issue of June 13, pp. 21429–21438, 2003.
83. Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. Published, JLR Papers in Press, November 17, 2008.

84. Elizabeth P. Newberry and Nicholas O. Davidson. Liver Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) as a Target for the Prevention of High Fat Diet Induced Obesity and Hepatic Steatosis. *Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem*, 2009, 9, 30-37.
85. Giannini GE. , Zaman A. , Kreil A. et al. Platelet Count/Spleen Diameter Ratio for the Noninvasive Diagnosis of Esophageal Varices: Results of a Multicenter, Prospective, Validation Study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2511-2519.
86. Ong JP. , Aggarwal A. , Krieger D. et al. Correlation between Ammonia Levels and the Severity of Hepatic Encephalopathy. *Am J Med*. 2003; 114: 188-193.
87. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1999;30:890-895.
88. Fowler C. Management of patients with complications of cirrhosis. *The Nurse Practitioner* April 2013 Vol.38, No.4.
89. Aube C. , Oberti F. , Korali N. et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1999; 30: 472-478.
90. Baig WW, Nagaraja MV, Varma M. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: Is it feasible ?. *Can J Gastroenterology* 2008;22(10):825-828.
91. Shaikh S, Ghani H, Memon S et al. MELD Era. Is This Time to Replace The Original Child- Pugh Score in Patients with Decompensated Cirrhosis of Liver. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2010;20(7):432-435.
92. Papatodoridis GV, Cheolongitas E, Dimitriadou E et al. MELD vs Child- Pugh and creatinine- modified Child- Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005;11(20):3099-3104.
93. Starr SP, Raines D. Cirrhosis. Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician* 2011;84(12):1353-1359.
94. Grigorescu M. Noninvasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis* June 2006 Vol. 15 no.2, 149-159.
95. Rahimi RS. , Elliott AC. , Rockey DC. Altered Mental Status in Cirrhosis: Etiologies and Outcomes. *J Investig Med* 2013;61: 695-700.

96. Piscaglia F. , Donati G., Cecilioni L et al. Influence of the Spleen on Portal Haemodynamics: a Non-invasive Study with Doppler Ultrasound in Chronic Liver Disease and Haematological Disorders. *Scand J Gastroenterology* 2002;37:1220-1227.
97. O'Donohue J., Catnach S., Farrant P et al. Diagnostic value of Doppler assesment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. *European Journal of Gastroenterol & Hepatol* 2004; 16:147-155.
98. Haktanir A., Cihan BS, Celenk Ç et al. Value of Doppler Sonography in Assessing the Progression of Chronic Viral Hepatitis and in the Diagnosisi and Grading of Cirrhosis. *J Ultrasound Med.*2005; 24:311-321.
99. Zipprich A, Seufferlein T, Dollinger MM. Subclinical Ascites Defines an Intermediate Stage Between Compensated and Decompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol* 2012;50:996-1001.
100. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A Model to Predict Survival in Patients With And-Stage Liver Disease. *Hepatology* 2001 Vol.33 No.2.
101. Stewart CA, Malinchoc M, Kimwr et al. Hepatic Encephalopathy as a predictor of Survival in Patients With End Stage Liver Disease. *Liver Transplantation* 2007;13:1366-1371.
102. Durand F, Valla D. Assesment of the prognosis of cirrhosis: Child- Pugh versus MELD. *Journal of Hepato* 2005;42:100-107.
103. Tarantino G., Citro V. , Esposito P. et al. Blood ammonia levels in lever cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins. *BMC Gastroenterology* 2009, 9: 21.
104. Huo TI, Wu JC, Lin HC et al. Evaluation of the increase in model for and-stage liver disease (Δ MELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child- Turcotte- Pugh score. *Journal of Hepato*2005;42:826-832.
105. Hassanein T, Blei AT, Perri W et al. Performance of the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm in a Clinical Trial of Patients With Cirrhosis and Severe Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1392-1400.

106. Jie Z, Fanggen L, Chunhui O et al. Respective analysis of dead patients with cirrhosis by Child- Pugh score and model of end-stage liver disease score. J- Cent South Univ.(Med Sci) 2012,37(10).
107. Akbal E. , Köklü S. , Koçak E et al. Liver Fatty Acid-Binding Protein Is A Diagnostic Marker to Detect Liver Injury Due to Chronic Hepatitis C Infection. Archives of Medical Research 44 (2013) 34-38.
108. Cordoba J, Guillen Q, Gutierrez JMH et al. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. Clin Chimica Acta 2006;365:1-8.
109. Cordoba J. New assesment of hepatic encephalopathy. Journal of Hepato.2011;54:1030-1040.
110. Hasanein TI, Hilsabeck RC, Perri W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). Dig Dis Sci 2008;53:529-538.
111. Ortiz M, Cordoba J, Jacas EDC et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. Al.Pharmacol Ther. 2007;26:859-867.
112. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL et al. Comparison and Improvement of MELD and Child- Pugh Score Accuracies for the Prediction of 6- month Mortality in Cirrhotic Patients. J Clin Gastroenterol 2009;43:580-585.