

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

COVERT HEPATİK ENSEFALOPATİ TANISINDA KLİNİK BULGULAR, CRITICAL FLICKER
FREQUENCY TESTİ VE ENFLAMASYON GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkut Demirciler



Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zeki KARASU

2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde güler yüz ve anlayışı ile hep yanımda olduğunu hissettiren, bizlere hekimlik mesleğimizi icra ettirme noktasında daha iyi bir ortam sağlamak için çalışan ve katkı sağlayan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek olmak üzere kliniğimizin çok değerli öğretim üyelerine,

Hekimlik mesleğini seçmemden itibaren, öğrenciliğim ve mesleğim boyunca her zaman gösterdiği desteği nedeniyle minnettar kalacağım Sayın Prof. Dr. Zeki Karasu'ya,

Yaptığımız çalışmanın her aşamasında karşılaştığım her zorluktan çıkabilmem için var gücüyle yardımcı olan Nilay "Ablamız" Uzm. Dr. Nilay Danış'a,

Çalışmamız boyunca bizlere son derece yardımcı olan ve isteklerimizi bir an olsun kırmadan gerçekleştiren Onur Ulaş ve Esin Faralyalı başta olmak üzere Gastroenteroloji Kliniği servisinde ve polikliniğinde çalışan tüm asistan hekim arkadaşlarıma ve hemşire, personel ağabey ve ablalarım,

Sıkıntılı ve zor anlarımda bana hep destek olan, her daim pozitif, bir an olsun yanımdan ayrılmayan eşim Dr. Gizem Avcı Demirciler'e,

Benim çocukluğumdan uzman hekim olmama ve milletimize faydalı bir birey olarak yetişmeme ön ayak olan annem Meryem Cilasın, babam İbrahim Demirciler ve tüm aileme,

Çalışmamız boyunca hiçbir zaman yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Timur Köse'ye teşekkür ederim.

Dr. Erkut Demirciler

ÖZET

Hepatik ensefalopati karaciğer hastalığının ağır ve sık görülen komplikasyonlarından biridir. Ciddi şekilde hastanın ve hastaya bakan kişilerin yaşamlarını etkilemektedir. Bunun yanı sıra, siroz ile ilişkili bilişsel bozukluklar, karaciğer hastalıklarının diğer belirtilerinden daha fazla sağlık merkezlerine başvuru sebebidir. Altta yatan karaciğer hastalığı tedavi edilse de HE düşük yaşam beklentisi ve yüksek rekürrens riskine sahiptir. En hafif seyirli teşhirinde HE sadece dikkat, kısa süreli hafıza, psikomotor hız ve görsel-uzamsal odaklı psikometrik testlerin yanı sıra diğer beyin ve elektrofizyolojik ölçütleri bozmaktadır. Klinik belirtilere göre yapılan sınıflamada, minimal ve grade 1 Ensefalopati tablosuna “Covert” (Gizli); grade 2, 3 ve 4 Ensefalopati tablosuna “Overt” (Aşık) Ensefalopati denmektedir. Özellikle grade 1 HE için, hafif hipokinezi, psikomotor yavaşlama ve dikkat eksikliği klinik değerlendirmede gözden kaçabilir.

Bilişsel disfonksiyon tanısını koymak da klinik gözlem ve nörofizyolojik veya nöropsikolojik testler ile mümkün olabilmektedir. Zorluk bunların HE için özgün bulgular olmamasından kaynaklanmaktadır. Minimal HE'nin (MHE) isabetli teşhis oranını arttırmak için psikometrik ölçümler kullanılmıştır. Ancak bu testler kişilerin yaş ve eğitim durumundan etkilenmektedir. Yine Minimal HE'nin beyin fonksiyonları ile ilişkisini ortaya koymak için yapılan fMRI ve Arteriyal Spin Etiketleme teknikleri ile MR Görüntülemeleri erişim ve maliyet gibi engeller çıkarmaktadır. Hepatik ensefalopatiyi ortaya çıkarmak için kullanılan Nöropsikolojik testler arasında EEG ve critical flicker frequency (CFF) bulunmaktadır. Hastalığın patogenezinde halen en önemli faktör olarak amonyak gösterilmektedir. Ancak kandaki amonyak düzeyi ile HE derecesi paralellik göstermemektedir. MHE' li hastalarda bile beyin tarafından alınıp metabolize edilen amonyak miktarında ciddi artış olmaktadır.

HE patogenezinde son dönemde gündemde olan konulardan biri de sistemik enflamasyon göstergeleri ve endotoksinlerdir. Klinik değerlendirmede kullanılan objektif testlerin ve prospektif çalışmaların sayısında azlık olması göze çarpmaktadır. Tüm bunlar HE'nin değerlendirilmesindeki zorluğu göstermektedir. Biz de bu veriler ışığında West-Haven sınıflaması kullanarak, hepatik ensefalopatisi olmayan siroz hastalarının ve Covert HE'li siroz hastalarının, psikometrik testler, CFF testi, venöz amonyak örnekleme, serum endotoksin, IL-6, IL-18, TNF α düzeyleri açısından farklılıkları olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Ayrıca günlük pratikte sık kullanılan hemogram parametrelerinden ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı gibi enflamatuvar göstergelerin yanı sıra albümin, INR, CRP, total bilirubin, trombosit sayısı gibi yaygın olarak kullanılan parametrelerin değerlendirilebileceğini düşünerek inceledik. Bunların dışında hastaların hekimleri tarafından HE tedavi veya profilaksi amacıyla reçete edilen ilaçlarla tedavi sonrasında ilacın biyokimyasal değerlere ve bu enflamasyon parametrelerine etkisini de araştırdık.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
ÖZET.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİ	4
2.1 <i>Karaciğer Sirozu</i>	4
2.1.1 Sirozunun Tanımı	4
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Etiyoloji ve Sınıflandırma	4
2.1.4 Siroz Patogenezi.....	6
2.1.5 Klinik.....	11
2.1.6 Laboratuvar Bulguları.....	11
2.1.7 Tanı Yöntemleri.....	12
2.1.8 Komplikasyonlar	12
2.1.9 Prognoz	13
2.2 <i>Hepatik Ensefalopati</i>	13
2.2.1 Sınıflandırma.....	14
2.2.2 Covert Hepatik Ensefalopati Tanımı	15
2.2.3 Covert Hepatik Ensefalopati Prevelansı	15
2.2.4 Hepatik Ensefalopati Patogenezi	15
2.2.5 Hepatik Ensefalopatide Enflamasyonun Rolü	18
2.2.6 Hepatik Ensefalopati Kliniği	19
2.2.7 Hepatik Ensefalopati Tanısı.....	20
2.2.8 Hepatik Ensefalopatinin Profilaksisi	22
2.2.9 Hepatik Ensefalopati Tedavisi.....	22
3 YÖNTEM VE GEREÇLER.....	25
3.1 <i>Hasta ve Sağlıklı Gönüllü Seçimi</i>	25
3.2 <i>Çalışma Protokolü</i>	25
3.3 <i>Karaciğer Sirozunun Şiddetinin Belirlenmesi</i>	26
3.4 <i>Psikometrik Testler</i>	26
3.4.1 Rakam Sembol Testi (RST)	27
3.4.2 Sayı Birleştirme Testi-A (SBT-A)	27
3.4.3 Sayı Birleştirme Testi-B (SBT-B).....	28
3.4.4 Seri Noktalama Testi (SNT)	28
3.4.5 Çizgi Çizme Testi (ÇÇT).....	29

3.5	Nörofizyolojik Testler.....	30
3.6	Serum ve Plazma Örnekleri.....	30
3.6.1	Örneklerin Toplanması ve Muhafaza Edilmesi.....	31
3.6.2	IL-6, IL-18, TNF α , ET ve 3-NT Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi	31
3.6.3	ELISA Sonuçlarının Hesaplanması.....	31
3.7	İstatistiksel Analiz.....	33
4	BULGULAR	34
5	TARTIŞMA.....	55
6	KAYNAKLAR	61



KISALTMALAR DİZİNİ

MHE	:	Minimal Hepatik Ensefalopati
OHE	:	Overt Hepatik Ensefalopati
CHE	:	Covert Hepatik Ensefalopati
TNF	:	Tümör nekroz faktörü
IL	:	Interlökin
NT	:	Nitro tirozin
ET	:	Endotoksin
CFF	:	Critical flicker frequency
RST	:	Rakam sembol testi
ÇÇT	:	Çizgi çizme testi
SBT	:	Sayı birleştirme testi
SNT	:	Seri noktalama testi
ELISA	:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
HBV	:	Hepatit B virüsü
HCV	:	Hepatit C virüsü
LOLA	:	L-ornitin L-aspartat
OD	:	Optical density
PHES	:	Psikometrik Hepatik Ensefalopati Skoru
NLO	:	Nötrofil Lenfosit Oranı
LMO	:	Lenfosit Monosit Oranı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: West – Haven Kriterleri	2
Tablo 2: Siroz Etiyolojisi	5
Tablo 3: Hepatik Ensefalopati Sınıflamaları	14
Tablo 4: Child Pugh Sınıflaması	26
Tablo 5: Hasta popülasyonun klinik ve demografik özellikleri	34
Tablo 6: Yaş değişkeni ile CFF ve PHES arasındaki ilişki	34
Tablo 7: Tüm siroz hastalarında ve sağlıklılarda PHES ve CFF sonuçları	35
Tablo 8: CFF testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar	35
Tablo 9: SNT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar	36
Tablo 10: SBT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar	37
Tablo 11: ÇTT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar	37
Tablo 12: RST testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar	38
Tablo 13: İlk başvuruda bakılan IL 6, IL 18, TNF alfa, 3-NT ve endotoksin ve amonyak neticeleri	39
Tablo 14: Tüm sirozlularda ilk başvuruda yapılan CFF test sonuçları	40
Tablo 15: Hastalara ilk başvurularında yapılan PHES testlerinin sonuçları	41
Tablo 16: İlk başvurudaki PLT, MPV, NLO, LMO, Albumin, Total bilirubin, INR, CRP, Na düzeyleri	42
Tablo 17: CFF ve PHES ile ilk başvurudaki enflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon (KK: Korelasyon katsayısı)	43
Tablo 18: Psikometrik testler ile CFF arasındaki korelasyon analizi	43
Tablo 19: Enflamatuvar parametrelerin arasındaki korelasyon	44
Tablo 20: CFF ve PHES ile ilk başvurudaki sitokin düzeylerinin korelasyonu	45
Tablo 21: Sitokin düzeyleri ile enflamatuvar parametreler arasındaki ilişki	46
Tablo 22: MELD-Na ve Child Pugh Skorlarının PHES ve enflamatuvar parametreler ile ilişkisi	47
Tablo 23: Amonyak seviyesinin ikinci numune ile ilk numune arasındaki değişimi	49
Tablo 24: TNFα düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi	50
Tablo 25: Endotoksin düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi	50
Tablo 26: IL-6 düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi	50
Tablo 27: IL-18 düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi	51
Tablo 28: 3-Nitro Tirozin düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi	51
Tablo 29: İkinci ve ilk başvuru kıyasında enflamatuvar parametrelerin değişimleri	52
Tablo 30: İkinci ve birinci başvurudaki testlerin değişimi ve LOLA kullanımı ilişkisi	54
Tablo 31: MELD-Na skorlarındaki değişimin LOLA kullanımı ile ilişkisi	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Rakam Sembol Testi	27
Şekil 2: Sayı Birleştirme Testi A ve B	28
Şekil 3: Seri noktalama testi	29
Şekil 4: Çizgi çizme testi	30
Şekil 5: ELISA kiti ile çalışılan IL-6 konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri	32
Şekil 6: ELISA kiti ile çalışılan IL-18 konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri	32
Şekil 7: ELISA kiti ile çalışılan TNF-a konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri	32
Şekil 8: ELISA kiti ile çalışılan Endotoksin konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri	33
Şekil 9: ELISA kiti ile çalışılan 3-Nitro tirozin konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri	33
Şekil 10: CFF testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistiki analiz	36
Şekil 11: SNT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistiki analiz	36
Şekil 12: SBT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistiki analiz	37
Şekil 13: ÇTT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistiki analiz	38
Şekil 14: ÇTT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistiki analiz	38
Şekil 15: MPV değişimi ile LOLA kullanımı arasındaki ilişki	53
Şekil 16: NLO değişimi ile LOLA kullanımı arasındaki ilişki	53
Şekil 17: LMO değişimi ile LOLA kullanımı arasındaki ilişki	54

1 GİRİŞ

Hepatik ensefalopati (HE) hakkındaki gözlemsel bilgiler Hipokrat dönemine kadar uzanmaktadır. Yaklaşık 2000 yıl boyunca ana kanıt sarılık, ateş ve deliryum arasındaki ilişki olmuştur. Morgagni tarafından 17. yüzyılda deliryum ve siroz arasında net bir bağlantı olduğu kanıtlanmıştır. Daha sonraki zamanlarda araştırmaların temel odağı semptomların tanımlanması olmuş, tek patofizyolojik ilerleme olarak da sarılığın beyin işlevini değiştirmediği kanıtlanmıştır. Hann ve arkadaşları, 19. yüzyılın sonlarında, sendromun patofizyolojisinde portal-sistemik şant ve azotlu artıkların rolünü kanıtlamıştır. Günümüzde ise HE konusunda bazı konularda fikir birliğine varılmıştır [1].

Hepatik ensefalopati (HE) sirozun yaygın bir komplikasyonu olup, sayısız nörolojik belirtiler, altta yatan karaciğer hastalıkları ve çeşitli yatkınlık oluşturunca faktörler ile karakterizedir [2]. Hepatik ensefalopati, sadece ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda olan deliryum veya koma tablosu değildir, karaciğer yetmezliği ve/veya porto-sistemik şantın neden olduğu bir beyin disfonksiyonudur [3].

Kronik karaciğer hastalığında, hem hepatik anormalliğin tipini, hem de nörolojik belirtilerin sürelerini / özelliklerini tanımlayan çok yönlü bir HE tanımlaması gereklidir [4].

Hepatik ensefalopati günümüzde dört farklı şekilde sınıflandırılmaktadır:

I) Altta yatan hastalığa göre (Tip A: Akut Karaciğer yetmezliğine bağlı, Tip B: İntrensek hepatik hastalık olmaksızın portosistemik bypass veya şanta bağlı, Tip C: siroz ve portal hipertansiyon veya şantlar sebebiyle olmak üzere);

II) Belirtilerin ciddiyetine göre (Minimal'den Grade 4'e kadar uzanan HE şeklinde klinik sınıflama);

III) Kronik karaciğer hastalığında nörolojik belirtilerin süresi ve özelliklerine göre (Epizodik, rekürren, persistan);

IV) yol açan faktörlerin varlığına göre (Predispozan, non-predispozan).

Klinik belirtilere göre yapılan sınıflamada West-Haven kriterleri kullanılmaktadır; minimal HE ve West-Haven kriterlerine göre grade 1 Ensefalopati tablosuna "Covert" (Gizli); grade 2, 3 ve 4 Ensefalopati tablosuna "Overt" (Aşıkâr) Ensefalopati denmektedir. Covert HE, Overt HE'nin klinik öncesi aşamaları olarak kabul edilir. Grade 1 HE tablosunu tanımlamada, kriterlerin keskin bir netlikte olmayışı tanı ile ilgili güvenilirliği azalttığı için, MHE ve Grade 1 HE birleştirilerek Covert HE kavramı oluşturulmuştur. Bu nedenle, yeni sınıflandırma altında, Overt HE tablosu, grade 2 ve/veya asteriks ve yönelim bozukluğu kanıtıyla başlar.

Tablo 1: West – Haven Kriterleri

Grade	Bilinç	Algı ve Davranış	Nörolojik Bulgular
0	Normal	Normal	Normal muayene, patolojik sonuçlu psikomotor test
1	İlımlı farkındalık bozulması	Dikkat eksikliği	Toplama çıkarma işlemi bozuk, ılımlı asteriksis veya tremor
2	Letarjik	Uygunsuz davranış, dezoryantasyon	Aşık asteriksis, telaffuzda bozulma
3	Uyarıya rağmen somnolans (uyuşukluk)	Garip davranışlar, aşık dezoryantasyon	Kas rijiditesi ve klonus, hiperrefleksi
4	Koma	Koma	Deserebre postür

MHE'li hastalar, sadece ileri testler ile tespit edilen, ensefalopatinin ince belirtilerine sahip olsalar da, yakından takip edilmeleri gereklidir, çünkü bunlar OHE epizodları geliştirebilirler. Sirozlu 116 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, MHE'si olanların MHE'si olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, HE geliştirme riskinin 3,7 kat arttığı; MHE'li hastaların olmayanlara kıyasla % 56'sının 3 yıl içinde OHE geliştirdiği gözlenmiştir [5].

Minimal HE tanısı koymada problem henüz somut ve fiili olarak bir patoloji olmaksızın hastalığın zihinsel düzeyde olmasıdır. Bu kişilere psikometrik testler uygulandığında anormal sonuçlarla karşılaşmakta, ancak klinik nöropsikiyatrik muayenede normal bulgularla karşılaşmaktadır. Burada nöropsikiyatrik muayene ölçeğinde normalin ne olduğu da iyi tanımlanmamıştır. Bu durum psikometrik testlerin, demans gibi diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda sıkça görüldüğü üzere, gözlemsel yöntemlere göre daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Hassas nörogörüntüleme yöntemlerinin ve beyin nöroelektrik aktivitesini daha güçlü ölçebilen yöntemlerin ortaya çıkmasıyla, psikometrik testlerin duyarlılığının yetersiz olduğu ortaya konmuştur [6].

Covert HE (CHE) prevalansı araştırıldığında sirozların %30-85'inde bildirilmiştir; buna karşın sirozlu hastalarda Overt HE (OHE) sıklığının %30-50 oranlarında olduğu tahmin edilmekte ve sirozlularda yıllık %20 gelişme riski olduğu bildirilmektedir [6, 7]. Bu yüksek insidans, sağlık maliyetlerini arttırmakta, hastaneye yatış oranlarını da yükseltmektedir. Ayrıca, hastanın yaşam kalitesi üzerine de olumsuz etkileri vardır. Sirozun ciddiyetinden bağımsız olarak hasta sağ kalımı üzerine direk etkileri olduğu da bildirilmiştir [8]. CHE'ye yönelik müdahaleler, bilişsel ve metabolizma ile ilişkili yaşam kalitesini artırabilir ve komplikasyonları önleyebilir. Bununla birlikte, sirozlu hastalarda CHE'yi saptama ve OHE'ye ilerlemeyi öngörme kabiliyetimiz sınırlıdır [9].

CHE tanısının altın standardı, birtakım yazılı (Sayı eşleştirme, harf-rakam ilişkilendirme gibi) testlerin elektronik ortam ile entegre edilerek yapılan ve puanlamak için uzman bir nöropsikoloğa danışmayı gerektiren resmi konsültasyondur. Bu genellikle maliyetlidir ve bu nedenle çoğu klinisyen rutin olarak hastaları için böyle bir testi kullanmaz. Son on yılda alternatif olarak yatak başı veya hasta ile birebir şekilde yapılan testler ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında, inhibitör kontrol testi (Bir bilgisayar programı vasıtasıyla yapılır), EncephalApp (Bir akıllı telefon veya tablet uygulaması), Hastalık Etki Profili'nden hastaya bildirilen semptomları temel alan bir algoritma ve Hayvan Adlandırma Testi bulunmaktadır. Bu yöntemlerin her biri için, günlük yaşamdaki yorumlarının yanı sıra klinik yönetimi ve OHE'ye ilerlemeyi ön görmek için uygunluklarının saptanması açısından veriler yetersizdir [9].

Son yapılan çalışmalarda periferik kan örneklemeyle tanıya daha kolay şekilde gidilebileceği yönünde bir takım yeni bulgular ortaya çıkmaktadır. Buradaki temel mantık, HE tablosu gelişiminde enflamasyonun rol oynayabileceği konusunda ortaya konan yeni verilerin bulunmasıdır. Bu enflamasyon markerlarından bazıları serum endotoksin düzeyi, IL 1 Beta, IL 6, IL 18, TNF α , 3-nitro tirozin'dir [10, 11]. Biz de tanı araçlarını araştırdığımız bu çalışmada sitokin tayinin ve geriye yönelik olarak diğer enflamatuvar göstergelerle ilişkisini araştırmaya çalıştık.

Bu çalışmamızda Covert hepatik ensefalopati tanısında yardımcı olabilecek diğer testleri de kullanarak, hangilerinin etkin bir tanı için yardımcı olabileceğini araştırmayı amaçladık. Bu nedenle hepatik ensefalopatisi olmayan siroz hastası bireyleri ve Covert HE'li siroz hastası bireyleri West-Haven sınıflamasına tabî tutarak, psikometrik testleri ve CFF testini uygulayarak, eş zamanlı venöz amonyak örnekleme, serum 3-nitro tirozin, endotoksin düzeyi, IL-6, IL-18, TNF α düzeylerini ölçerek değerlendirmeye tabî tuttuk.

2 GENEL BİLGİ

2.1 Karaciğer Sirozu

Siroz, karaciğerde hücre yıkımı, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize, ileri evre bir karaciğer hastalığıdır. Sirozun 2010 yılında, küresel olarak tüm ölümlerin yaklaşık % 2'sine tekabül ettiği ve bir milyonun üzerinde ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle, kronik karaciğer hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunudur.

2.1.1 Sirozunun Tanımı

Karaciğer sirozu tüm kronik karaciğer hastalıklarının uzun süreli klinik seyrinin sık görülen bir sonucudur ve doku fibrozu, karaciğer yapısının anormal nodüllere dönüşmesi ve karaciğer fonksiyonlarının kaybı ile karakterizedir. Portal hipertansiyon sirozun en önemli sonuçlarından biridir ve hastalığın klinik komplikasyonlarının çoğunu oluşturur. Portal hipertansiyon, artmış portal (ve hepatik arteriyel) kan akışı ile birlikte artan intrahepatik dirençten kaynaklanır [12].

2.1.2 Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde, yaklaşık 400.000 kişinin (nüfusun% 0.15'i) sirozu olduğu tahmin edilmektedir; bu ülkede yapılan son çalışmalarda, siroz prevalansının 2020 yılına kadar 1 milyon hastaya ulaşmasının beklendiği bildirilmektedir [13]. 2010 yılında ABD'de siroz sekizinci ölüm sebebi olarak tespit edilmiştir ve komplikasyonları nedeniyle yaklaşık 49.500 kişinin ölümüne neden olduğu bildirilmiştir [14]. İngiltere'de 1992-2001 yılları arasında siroz prevalansı 30.000 kişi ve insidansı her yıl en az 7000 yeni vaka olarak açıklanmıştır [15]. Güney İsveç'te yapılan bir çalışmada siroz insidansı 14.1 / 100.000 kişi olarak tahmin edilmiştir [16].

2.1.3 Etiyoloji ve Sınıflandırma

Tablo 1'de görüldüğü üzere siroz hastalığı birçok farklı etyolojiye bağlı olarak gelişebilmekte ve bu nedenler farklı coğrafyalar içinde değişkenlik göstermektedir. Literatürde Türkiye'deki sirozun epidemiyolojik ve klinik yönleri hakkında çalışma sayısı azdır. Yapılan bir çalışmada toplam 505 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş olup hastaların 368'i HBV (% 72.9), 41'i HCV (% 8.1), 12'si alkol (% 2.4), Kriptojenik siroz oranı % 11.1 ve HDV süperenfeksiyonu % 17.8 bulunmuştur [17]. Japonya'da yapılan bir çalışmada ülke genelinde en sık siroz nedenleri ilk sırada hepatit C virüsü (HCV)% 60.9, ikinci ve üçüncü sırada hepatit B virüsü (HBV)% 13.9 ve alkol % 13.6 bulunmuştur [18]. Meksika'da ise en sık neden 39.5% sıklıkla Alkol olarak saptanmıştır [19]. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm etnik

gruplarda en sık siroz sebebi Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı iken, Afro-Amerikan popülasyonda HCV, beyaz ırkta ise Alkol en sık neden olarak görülmektedir [20]. Avrupa genelinde ise yağlı karaciğer patolojileri önde gelen siroz sebebi olarak görülmektedir, alkolik veya non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı %66, yalnız NASH %13, yalnız alkol etyolojisi ise %9 oranında görülmektedir [21, 22].

Tablo 2: Siroz Etiyolojisi

Viral nedenler	Yağlı karaciğer hastalıkları	Kardiyovasküler hastalıklar
- HBV Hepatiti - HCV Hepatiti - HBV ve Delta Süperinfeksiyonu	- Alkol - Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı	- Budd-Chiari sendromu - Sağ kalp yetmezliğine sekonder - Osler hastalığı
Otoimmün nedenler	Kronik biliyer hastalıklar	Depo hastalıkları
- Otoimmün hepatit - Primer biliyer kolanjit - Primer sklerozan kolanjit - IgG4 ilişkili kolanjiyopati	- Rekürren biliyer kolanjitler - Safra kanal stenozu	- Hemokromatoz - Wilson hastalığı - Alfa 1 antitripsin hastalığı
	İlaçlar	
	İnfeksiyonlar	Porfiriyalar

Sirozun etyopatogenezini anlayabilmek için farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Sıkça rastlanan sınıflama çeşitlerinden biri “Mikronodüler” ve “Makronodüler” şeklinde morfolojik ayrımdır. Bunun dışında “Regüler” ve “İrregüler”, “Septal” “İnkomplet septal” veya “Postkollaps” gibi sınıflandırıcı şablonlar da kullanılmıştır [23]. Ancak günümüzde daha çok kullanılan modeller hastalığın fonksiyonel açıdan “Aktif” - “İnaktif” ve klinik evresine göre ise “Kompanze” - “Dekompanze” şeklinde değerlendirilmesidir.

2.1.4 Siroz Patogenezi

Karaciğer sirozu, çeşitli kronik karaciğer hastalıklarından kaynaklanan karaciğer hasarının patolojik gidişattaki ortak sonlanım noktasıdır; ancak günümüz koşullarında altta yatan mekanizmalar henüz yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır. Sirozun başlamasında ve ilerlemesinde çok sayıda hücrel ve moleküler faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir.

Karaciğer yapısal olarak parankimal hücreler (yani hepatositler) ve yaygın olarak non-parankimal hücreler olarak bilinen diğer hücrelerden oluşur. Karaciğer sinüzoidal hücre duvarları üç farklı non-parenkimal hücreyle kaplıdır: Karaciğer sinüzoidal endotelial hücreler (KSEH'ler), kupffer hücreleri (KH'ler) ve hepatik stellat hücreleri (HSH'ler). Karaciğer fibrozisi ve sirozunun başlangıcı ve ilerlemesinde, hepatik parankimal ve parankimal olmayan hücreler birlikte etkilenir ve rol alır. Karaciğer stellat hücrelerinin aktivasyonu siroz gelişiminde önemli bir olaydır. Yağ depolayan hücreler, ito hücreleri, lipositler, perisinüzoidal hücreler veya A vitamini bakımından zengin hücreler olarak bilinen HSH'ler, normal karaciğerde Disse boşluğunda yer alırlar. Bu hücrelerin başlıca işlevleri, A vitamini ve diğer retinoidlerin depolanmasıdır. Pek çok hasar verici madde veya toksinlerin etkisi ile (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interlökin 1 gibi) HSH'ler aktivite kazanmaktadır. HSH aktivasyonu, hepatik fibrozisin başlamasında ve ilerlemesinde, kollajen birikimine katkıda bulunan önemli bir olaydır. HSH'lerin aktivasyonu, hücre proliferasyonu ve migrasyonu, miyofibroblastlara dönüşümü, büyük miktarda kollajen ve diğer hücre dışı matriksin (ECM) üretilmesine ve sonuçta karaciğer fibrozisine yol açar.

KSEH'ler sinüzoidal duvarı oluşturur; sinüzoidal duvarın önemli bir yapısal özelliği endotel yüzeyindeki fenestralardır. KSEH'ler yüksek endositotik kapasiteye sahiptir. Kronik alkol kullanımı, defenestrasyona, fenestra sayısında azalmaya neden olabilir. Retinol eksikliğinin artmış ECM üretimi ile HSH'lerin myofibroblastlara dönüşebileceği, perisinüzoidal fibrozise ve sonuçta siroza neden olabileceği bilinmektedir. Hepatik endoteliumun defenestrasyonu ve kapillerizasyonunun, retinol metabolizmasını değiştirerek perisinüzoidal fibrozisin başlatılmasında önemli rolü olduğuna inanılmaktadır. Hayvanlar ve insanlar üzerindeki çalışmalar, KSEH'lerin, HSH'leri aktive etmek ve fibrozu tetiklemek için IL-33'ü salgılayabildiklerini ortaya çıkarmıştır [24].

KH'leri HSH'lerin aktivasyonunda ve fibrozisin oluşumunda rol oynarlar. Ek olarak kupffer hücresi aracılıklı hepatik enflamasyonun, karaciğer hasarı ve fibrozisini şiddetlendirdiği düşünülmektedir. Aktive KH tarafından salgılanan jelatinaz, kollajen tip IV'ü bozarak HSH'lerde fenotipik değişimi tetikler. Aynı zamanda Fas ligandı ve TNF-a üretimi ile apoptotizisi uyarır ve böylece

enflamasyon ve fibrojenizi tetiklerler. Ek olarak, β -glukanlar tarafından aktive edilen KH hem normal hem de fibrotik karaciğerde tromboksan A2 salınımı yoluyla portal basıncını artırır.

Karaciğer sirozu, stellat hücrelerin ve fibrojenizin aktivasyonunu düzenleyen bir sitokin aracılı sinyal yolları ağı tarafından da düzenlenir. PDGF, tüm polipeptit büyüme faktörleri arasında HSH'lere yönelik en güçlü mitojendir. PDGF ve reseptörleri, fibröz dokularda belirgin şekilde eksprese edilir ve aktivitesi, karaciğer fibrozunun derecesi ile artar. Virüsler, kimyasallar veya mekanik hasar gibi çeşitli faktörler, kupffer hücrelerinin PDGF salgılamasına neden olabilir. TGF- β , hepatik fibroziste en güçlü fibrojeniz indükleyicisidir. TGF- β esas olarak karaciğerde HSH'ler, miyofibroblastlar, KH'leri, KSEH'ler ve hepatositler tarafından sentezlenir. TGF- β ailesi altı üyeden oluşur ve TGF- β 1'in karaciğer fibrozunun başlatılmasında ve sürdürülmesinde kilit rol oynadığı gösterilmiştir. TGF- β 1 ekspresyon seviyesi fibrotik karaciğerde artmaktadır ve sirozda maksimum seviyeye ulaşmaktadır. TGF- β 1, matriks üretici genlerin ekspresyonunu indükler ve MMP'ların ekspresyonunu down-regüle ederek ve TIMP'yi (Tissue inhibitör of Matrix-Metalloproteinase) uyararak kollajenöz liflerin aşırı birikmesine, ECM'nin bozulmasına ve karaciğer fibrozisinin oluşmasına yol açar. Karaciğer fibrozu sürecinde, TNF- α , HSH'lerin aktivasyonunda ve ECM'lerin sentezinde önemli bir rol oynar.

İnterlökinler (IL), başlangıçta lökositler tarafından eksprese edilen bir sitokin grubu olarak biliniyordu; ancak daha sonra CD4 T lenfositleri, monositler, makrofajlar ve endotelial hücreler gibi çok çeşitli hücreler tarafından da üretildiği gösterilmiştir. IL'lerin immün yanıt, enflamasyon ve karaciğer fibrojenizinde karmaşık bir rolü vardır. KH'ler ve KSEH'ler karaciğer doku hasarına yanıt olarak IL'leri hızla üretebilir. IL-1, HSH'leri doğrudan aktive edebilir ve bunları MMP-9, MMP-13 ve TIMP-1 üretecek şekilde uyarabilir; sonuç olarak karaciğer fibrojenizi tetiklenebilir. Yapılan bir çalışmada, IL 1 reseptör eksikliği olan farelerde, karaciğer hasarının devam etme olasılığının daha düşük olduğu ve fibrozis geliştirmeye yatkınlığın daha az olduğu gösterilmiştir [25]. Steatohepatitin hayvan modellerinde IL-1 α veya IL-1 β eksikliği olan farelerin karaciğer fibrozisi geliştirmeye daha az yatkın olduğu görülmüştür [26]. Dimetilnitrozamin ile karaciğerinde fibrozis oluşturulan farelerde aynı molekülün IL-1 antagonisti ile verilmesiyle fibrozis oranının IL-1 antagonisti almayana kıyasla daha düşük olduğu, yapılan bir fare deneyinde saptanmıştır [27]. Alkol içeren diyet verilen farelerin monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) eksikliği olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldığı bir çalışmada; proenflamatuar sitokinlerin wild-tip farelerde indüklendiği ancak MCP-1'i eksik olanlarda indüklenmediği gösterilmiştir. Alkole sekonder karaciğer hastalıklarında MCP-1 düzeyinin arttığı da göz önünde bulundurulmalıdır [28]. Başka bir profibrotik sitokin, ekspresyon seviyesi karaciğer fibrozisinin derecesi ile korele olduğu düşünülen IL-17'dir. Bu da IL-17'nin hastalık progresyonuna ve kronikleşmeye katkı sağladığını gösterir. Farelerde yapılan bir çalışmada, IL-17'nin pek çok mekanizma ile karaciğer fibrozisini indüklediği; sinyal

transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT-3) yolak aktivasyonuna bağılı olarak, karaciğerde fibrozisten sorumlu miyofibroblast benzeri stellat hücre değişimini uyardığı gösterilmiştir [29].

Antifibrojenik IL'lerden IL-10, proenflamatuar yanıtı down-regüle eden ve hepatik fibrogenez üzerinde düzenleyici etkiye sahip bir sitokindir. IL-10'un, HSH aktivitesini inhibe ederek antifibrotik etkileri gösterilmiştir. Ekzojen IL-10'un, TGF-1, TIMP-1 ve MMP-2'nin ekspresyonunu inhibe ederek CCl4 ile indüklenen hepatik fibrozu tersine döndürdüğü bir sıçan modelinde gösterilmiştir [30].

IL-22'nin, bariyer yüzeylerinde antimikrobiyal immüniteyi, enflamasyonu ve doku tamirini desteklemede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. IL-22'nin karaciğer hasarını erken evrelerde yavaşlattığı ve bir fare modelinde akut olarak verilen etanolün enflamatuar etkilerinin görülmesinden sonra IL-22 uygulaması ile karaciğer hasarının iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir [31]. Aynı zamanda IL-22' nin HSH yaşlanmasını indüklediği ve karaciğer fibrozunu kısıtladığına dair veriler bulunmaktadır [32]. IL-6 enflamatuar yollar, hematopoez ve immün regülasyonda rol alan bir pleiotropik sitokindir. IL-6, apoptozu zayıflatabilir ve NF-κB sinyali ve Ras-MAPK yoluyla hepatositlerin rejenerasyonunu teşvik edebilir. IL-6, CCl4 ile indüklenen akut ve kronik karaciğer hasarını ve fibrozisi azaltır [33].

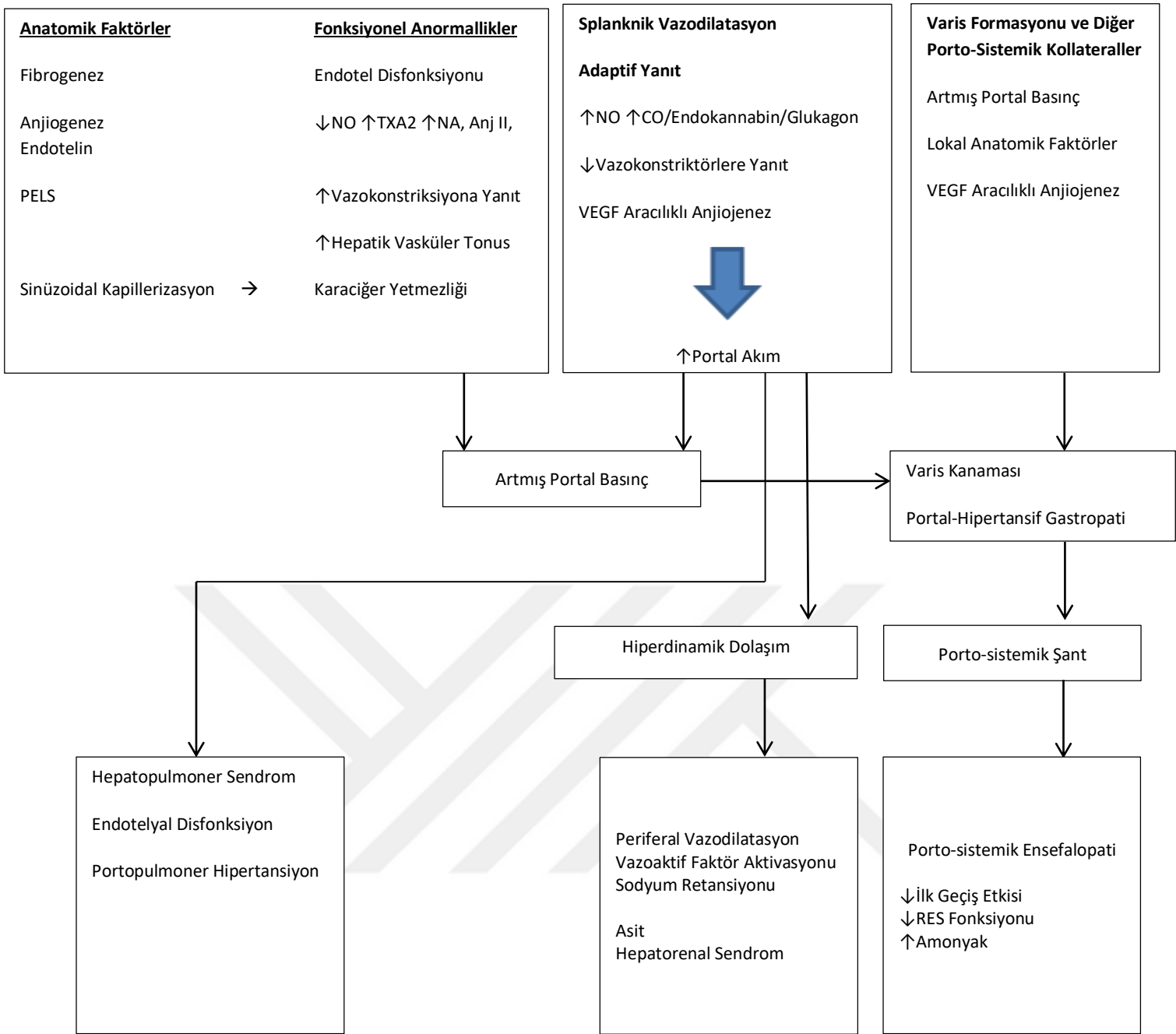
Kronik karaciğer hastalığından siroza giden durum, enflamasyon, hepatik stellat hücrelerin aktivasyonunu ve ardından gelişen fibrogenez, anjiyogenez ve vasküler tıkanıklığın neden olduğu parankimal kollaps tablosunu barındırır. Şimdiye kadar bu sürecin hücre düzeyinde moleküler patofizyolojisi ve sinyal yollarından bahsedilmiştir. Devamında sinüzoidal re-modeling, intrahepatik şantların oluşumu ve hepatik endotelial disfonksiyon ile karakterize karaciğer mikrovasküler değişikliklerinden bahsedilecektir.

Endotelial disfonksiyon, en önemlisi nitrik oksit olan vazodilatatörlerin yetersiz salınımı ile karakterizedir. Nitrik oksit salınımı, endotelial nitrik oksit sentetazının düşük aktivitesiyle, aynı zamanda vazokonstriktörlerin artmış üretimi ile inhibe edilir. NO salınımindaki düşüklük, yetersiz Protein kinaz-B bağımlı fosforilasyon, oksidatif stres ve NO'nun endojen inhibitörlerinin yüksek düzeyi nedeniyle artan klirensine bağlanmıştır [34].

Portal kan akımına karşı artmış karaciğer rezistansı, sirozda portal basıncı arttıran başlıca faktördür. İlerlemiş karaciğer hastalığına bağılı yapısal bozukluklar, endotel disfonksiyonu ve artmış hepatik vasküler tonus nedeniyle bozulan fonksiyonun bir araya gelmesiyle portal akımda güçlük gelişmektedir. Splanknik vazodilatasyonun yol açtığı portal alandaki kan akımında artış, portal basıncın artmasına katkıda bulunur. Splanknik vazodilatasyon sirozda intrahepatik hemodinamik değişikliklerle ilişkili bir cevap mekanizmasıdır; artmış hepatik vasküler tonus ile ters orantılıdır. Sistemik

vazodilatasyon ayrıca pulmoner ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur ve ciddi vakalarda hepatopulmoner sendrom ve arteriyel hipoksemiye neden olur.

Varis gelişimi de benzer süreçlerin etkisi altında olur. Anatomik faktörler, artmış portal basınç, kollateral kan akımı ve VEGF bağımlı anjiyojenez gibi çok sayıda etmen varis sayısı, dağılımının belirlenmesinde ve varis kanamalarının ortaya çıkışında rol oynarlar. Gastrik mukozal damarların dilatasyonu portal hipertansif gastropatiye yol açar. Portosistemik kollateraller aracılığıyla portal akımın sistemik dolaşıma sapması (şantlanması), hepatik ensefalopatinin önemli bir belirleyicisidir. Bu durum oral yolla uygulanan ilaçların ilk geçiş etkisinin azalmasına ve retiküloendotelial sistem fonksiyonunun azalmasına yol açar. Bununla birlikte sinüzoidlerin kapillerizasyonu ve intrahepatik şantlar da önemlidir; çünkü bu değişiklikler karaciğer yetmezliğinde ana mekanizmalardan biri olan hepatosit perfüzyonuna olumsuz etki etmektedir [34].



Portal Hipertansiyon Patofizyolojisi

2.1.5 Klinik

Kompanze sirozu olan hastaların bazıları asemptomatik olabilir veya iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gibi özellikli olmayan belirtiler bildirebilirler. Buna karşın bazı hastalar sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal kanama bulguları (hematemez, melena, hematokezya), asit, abdominal distansiyon veya hepatik ensefalopatiye bağlı konfüzyon gibi ciddi klinik bulgularla karşımıza gelebilirler. Sirozlu hastalar, ciddi olabilen kas krampları yaşayabilir. Patofizyoloji özellikli olarak sirozda çalışılmamış olsa da, bu durumun genel olarak sıradan kramplar ile benzer olabileceği düşünülmüştür [35].

Anamnezde dikkat edilecek unsurlardan yorgunluk, ciltte morluklara yatkınlık, alt ekstremitte ödeme, ateş, kilo kaybı, ishal, kaşıntı, artan bel çevresi, konfüzyon veya uyku bozuklukları (muhtemel bir ensefalopatiyi gösterir) hakkında sorgulanmalıdır. Kadınlarda, amenore veya düzensiz adet kanaması şeklinde kendini gösteren kronik anovulasyon yaygındır [36]. Sirozlu erkeklerde hipogonadizm gelişebilir ve bu durum impotans, infertilite, cinsel dürtü kaybı ve testiküler atrofi ile kendini gösterebilir. Bu durum ağırlıklı olarak alkole sekonder sirozlu ve hemokromatozisli hastalarda görülen bir özelliktir.

Fizik muayenede sarılık, spider anjiyoma, asit, splenomegali, parmaklarda çomaklaşma ve asteriksis dâhil olmak üzere birçok fiziksel bulgu tanımlanmıştır. İlerlemiş sirozda hipotansiyon yanı sıra; parotis bezi büyümesi ve fetor hepaticus görülebilir. Jinekomasti sirozlu hastalarda sık görülen bir bulgudur. Abdominal muayenede görülebilen bulgular arasında hepatomegali, splenomegali, asit, kaput medusa ve Cruveilhier-Baumgarten üfürümü sayılabilir. Sirotik karaciğer büyük, normal veya küçük boyutta olabilir. Ekstremitelerde palmar eritem, tırnak değişiklikleri, hipertrofik osteoartropati ve Dupuytren kontraktürü görülebilir.

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

Sirozlu hastalarda çeşitli laboratuvar anormallikleri görülebilir. Buna ek olarak, biyokimya tetkikleri, şikâyetlerin taranması ya da değerlendirilmesi için yaygın olarak gönderildiğinden, laboratuvar anormallikleri kişinin karaciğer sirozu olduğunun ilk belirtisi olabilir. Sık görülen anormallikler arasında artmış serum bilirubini, yükselmiş aminotransferazlar, alkalen fosfataz, gamma-glutamil transpeptidaz, uzamış protrombin zamanı (INR), hipoalbuminemi, hiponatremi, anemi, lokopeni ve trombositopeni sayılabilir.

2.1.7 Tanı Yöntemleri

Klinik dekompanzasyon oluşuncaya kadar çoğu kronik karaciğer hastası asemptomatiktir. Dekompanzasyon bulguları asit, varis kanaması, ensefalopati ve non-obstrüktif sarılıktır. Düzensiz ve nodüler bir karaciğerin ultrasonografi, BT veya MRG ile görüntülenmesi, karaciğer sirozu teşhisi için yeterli olabilir.

Ayırıcı tanıda konjenital hepatik fibrozis (rejeneratif nodüller olmaksızın fibrozis), nodüler rejeneratif hiperplazi ve non-sirotik portal hipertansiyon sayılabilir. Siroz tanısı akademik olarak histopatolojiye dayalı bir tanı olmakla birlikte klinik pratikte tanı için karaciğer biyopsisine nadiren ihtiyaç duyulur; ancak bazen kesin tanıyı sağlayabilmek ve belirsizlik durumlarında etiyolojiyi doğrulayabilmek için karaciğer biyopsisi gereklidir. Biyopsi genellikle perkutan yapılır. Transjugular yaklaşım ile perkutanöz yaklaşıma eşit kalitede örnek elde etme imkânı vardır. Transjugular yaklaşım güvenlidir ve hepatik ven basınç gradyanı (HVPG) ölçümü ile ek prognostik bilgi verme imkânına sahiptir.

Sirozun erken dönemlerinde geleneksel görüntüleme yöntemleri (USG, BT, MRG) yalancı negatif tanıya yol açabilir, bu nedenle diğer tanısal stratejilere ihtiyaç vardır. Fibrozisin non-invazif belirteçleri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Karaciğer fibrozis aralığının en uç noktalarında (yani çok düşük veya çok yüksek fibrozis derecesi) daha bilgilendiricidirler. Bu testler sadece etiyoloji bilindiğinde kullanılmalı ve yorumlanmalıdır [34].

2.1.8 Komplikasyonlar

Karaciğer sirozu tablosunun ileri evrelerinde komplikasyon görülme sıklığı da artmaktadır. Bu komplikasyonların çoğunluğunda rol oynayan ana mekanizma ise portal hipertansiyondur. Sık görülen komplikasyonlar arasında özefagus varis gelişimi ve kanaması, asit, infeksiyonlar, ensefalopati tablosu, hepatosellüler karsinom, portal ven trombozu ve artmış osteoporoz riski sayılabilir.

HVBG (Hepatik ven basınç gradienti) portal hipertansiyonun iyi bir göstergesidir ve güçlü bir prognostik göstergedir. Portal hipertansiyon, HVBG'nin 5 mm Hg'den daha fazla olduğu durumda mevcuttur. Bununla birlikte, klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon ve özofagus varisleri gelişimi için eşik değer 10 mm Hg'nin üzerindedir. Varis kanama riskinde artış HVBG 12 mmHg'nin üzerine çıkması durumunda söz konusudur. İnfeksiyon, sirozda mortaliteyi dört kat artırır; kötü prognoz göstergesidir. Dekompanse sirozlu hastaların %30'u herhangi bir infeksiyon sonrası bir ay içinde ve diğer %30'u bir yıl içinde ölür. En sık görülenler spontan bakteriyel peritonit, idrar yolu infeksiyonu, pnömoni ve cilt infeksiyonlarıdır; bu infeksiyonların insidansları kötüleşen karaciğer fonksiyonu ile artar [34].

2.1.9 Prognoz

Karaciğer sirozunun tek yönlü bir hastalık olmadığı, prognoza ilişkili farklı klinik aşamalara ayrılabilceği görülmüştür. Karaciğer sirozu için tanı yöntemleri arasından birkaç non-invaziv yöntem geliştirilmiştir ve bu yöntemler prognozu öngörmek için kullanılmıştır. Bunlar arasında, aspartat aminotransferaz trombosit oranı indeksi (APRI), FIB-4 indeksi, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) oranı, akustik radyasyon kuvveti (ARFI), transient elastografi veya manyetik rezonans elastografisi sayılabilir.

Halen, sirozlu hastalarda karaciğer fonksiyonu bakımından en sık kullanılan sınıflandırma Child-Pugh sınıflandırmasıdır. Bu skorlama başlangıçta sirozlu hastalarda cerrahi sırasında mortaliteyi öngörmek için tasarlanmıştır. Sonrasında bu skorlamanın hastanın prognozunu belirlemede de yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu skorlama HCC'li hastaların evreleme ve tedavi yöntemini belirlemede de yardımcı olmakta ve bu nedenle, Japonya Entegre Evreleme (JIS), Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) ve İtalyan Karaciğer Kanseri Programı (CLIP) dahil olmak üzere HCC için birçok evreleme sistemi, Child-Pugh sınıflandırmasını prognostik belirleyiciler arasına dahil etmektedir.

Son Evre Karaciğer Hastalığı (Model for End Stage Liver Disease - MELD) skoru için model, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) geçiren sirozlu kişilerde erken mortalite açısından prognostik bir model olarak geliştirilmiştir. Bu skor, sübjektif parametrelerinin bulunmaması ve basitçe bilirubin, kreatinin serum konsantrasyonları ve protrombin zamanını (INR) değerleri kullanılarak hesaplanabilmesi ve prognostik değer olarak Child-Pugh skoruna üstünlüğü nedeniyle yaygın kabul görmüştür. Bu nedenle önce Amerika Birleşik Devletleri'nden başlayıp giderek tüm Dünya'da karaciğer transplantasyonu için organ bekleyen hastaların bekleme listesindeki öncelik sıralarının belirlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Son çalışmalarda MELD skoruna serum sodyumun eklenmesinin (MELD-Na), kısa süreli mortaliteyi öngörmek için MELD'den daha yüksek isabet gösterdiği ortaya konmuştur [37, 38]; bunun sonrasında bizim ülkemiz de dahil, Dünya'nın büyük çoğunluğunda, karaciğer nakli bekleme listesindeki hastaların sıralaması için MELD-Na skoru kullanılmaya başlanmıştır.

2.2 Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE), karaciğer yetmezliği ve / veya porto-sistemik şantın neden olduğu bir beyin disfonksiyonudur; sirozun yaygın bir komplikasyonu olarak hastaların % 50-70'inde görülmektedir [8]. Gizli veya aşikar olarak kategorize edilebilen HE, karaciğer hastalığı veya portosistemik şantları olan hastalarda ortaya çıkan ciddi ve ilerleyici bir nöropsikiyatrik durumdur. OHE, hafif kafa karışıklığından hayatı tehdit eden komaya kadar uzanan şiddetli klinik belirtiler ve semptomlar olarak geniş bir spektrum sunar. CHE durumun daha selim bir şeklidir; normal klinik muayenesi olan

hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir [39]. HE klinik tablosunun ortaya çıkışı bağırsak kaynaklı maddelerle ilişkili bulunmuştur. Sirozlu hastalar için hatırı sayılır bir morbidite ve hastaneye yatış nedenidir.

HE, bozulmuş yaşam kalitesi, düşmeler ve araç sürüşünde güçlük gibi günlük hayatı etkileyecek sorunlara yolaçabilir; bakıcılar ve sağlık hizmetleri için bir iş yüküdür; hastanın iş ve gelirini olumsuz etkileyebilir. Doğru teşhis ve sınıflamanın HE yönetimini geliştirmesi beklenebilir. Son yıllarda konu ile ilgili bilgilerin artması bu alandaki araştırma hedeflerinin daha ileriye taşınmasına olanak sağlamıştır.

2.2.1 Sınıflandırma

Yeni AASLD / EASL yönergelerine göre, HE günümüzde dört farklı şekilde sınıflandırılmaktadır:

I) Altta yatan hastalığa göre (Tip A: Akut Karaciğer yetmezliğine bağlı, Tip B: İntrensek hepatik hastalık olmaksızın portosistemik bypass veya şanta bağlı, Tip C: siroz ve portal hipertansiyon veya şantlar sebebiyle olmak üzere);

II) Belirtilerin ciddiyetine göre (Minimal'den Grade 4'e kadar uzanan HE şeklinde klinik sınıflama); Klinik belirtilere göre yapılan sınıflamada West-Haven kriterleri kullanılmaktadır;

III) Kronik karaciğer hastalığında nörolojik belirtilerin süresi ve özelliklerine göre (Epizodik, rekürren, persistan);

IV) yol açan faktörlerin varlığına göre (Predispozan, non-predispozan).

Bu sınıflamalar, altta yatan klinik durum bağlamında HE bölümlerini değerlendirmek için kritik öneme sahiptir. Örneğin asteriksisi olan, zaman dezoryantasyonu olan ve üriner sistem traktus infeksiyonu nedeniyle ikinci HE epizodunu yaşayan sirotik bir hastada tanımlama "Tip C, Grade 2, Rekürren ve presipite Aşık HE" olacaktır. Bu dört tabloda her bir HE epizodunun tanımlanması, muhtemel sebepleri araştırma, rekürrensleri engelleme ve hastalık yönetimini daha iyi bir şekilde sağlama açısından önem arz etmektedir [8].

Tablo 3: Hepatik Ensefalopati Sınıflamaları

Tip	Grade		Spontan/Presipite		Zaman İçinde Seyri
A	MHE	Covert	Spontan (presipite)	Presipite	

	1		bir faktör yok ise)		Epizodik (<1 epizod, 6 ay içinde)
B	2	Overt			Rekürren (>1 epizod, 6 ay içinde)
	3				
C	4				Persistan (Bazale hiç dönmeyen)

2.2.2 Covert Hepatik Ensefalopati Tanımı

Hepatik ensefalopati geniş bir klinik spektrumu kapsayan geri dönüşlü ancak ilerleyici bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Covert hepatik ensefalopati, West-Haven Kriterleri tarafından minimal hepatik ensefalopati ve Grade I ensefalopatisi olan hastalar olarak tanımlanır. “Sub-klinik, latent ve minimal” gibi terimler terminolojinin hastalık tanımında karışıklık yaratır ve bunun yerini “Covert” (Gizli) terimi almıştır. Klinik bulguların olmaması, CHE’yi daha az sıklıkta tanınan bir tablo haline getirmektedir; bu durum ayrıca tedavi standardizasyonunda güçlüklerle de yol açmaktadır.

2.2.3 Covert Hepatik Ensefalopati Prevalansı

Sirozlu hastalarda Minimal HE prevalansı, tanı için kullanılan kriterler ve çalışılan popülasyona bağlı olarak farklı çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Psikometrik ve elektrofizyolojik değerlendirmeyi kullanan çalışmalarda sirozlu hastalarda SHE (Subklinik HE) prevalansının % 62.4 olduğu bulunmuştur [40]. Bir diğer yapılan çalışmada ise; tahmini prevalans yaklaşık % 80’dir [41]. İyi karaciğer fonksiyonuna sahip siroz hastalarında (Child A) prevalans düşüktür (<% 15); ileri sirozu olanlarda ise (Child B / C) hastaların yaklaşık yarısını etkileyebilir [42].

2.2.4 Hepatik Ensefalopati Patogenezi

Hepatik ensefalopati (HE), kronik karaciğer hastalığının, ciddi oranda morbidite ve mortaliteye sahip önemli bir komplikasyonudur. Altta yatan mekanizma yeterince anlaşılmamış olsa da, HE’nin patogenezi amonyak dahil olmak üzere karaciğer tarafından elimine edilen nörotoksinlerin birikmesine dayanmaktadır. Amonyak, HE’nin patogenezinde rol oynayan en iyi karakterize edilmiş nörotoksindir. Enterositler ve kolon mikroflorasının, glutamin kaynaklı amonyak üretiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [43]. Sağlıklı bireylerde, bağırsak mikroflorası tarafından üretilen azotlu bileşikler,

portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınır. Karaciğerde, azotlu bileşiklerin çoğu üre siklusuna girer ve daha sonra renal atılıma maruz kalır.

İleri karaciğer hastalığı veya siroz durumunda, hasarlı hepatositler ve portosistemik şantların gelişmesi sonucunda, portal ven yoluyla karaciğere gelen amonyak gibi azotlu atık ürünler, karaciğeri by-pass ederek sistemik dolaşıma (bu nedenle portosistemik ensefalopati terimi de kullanabilir) geçerek birikmektedir. Yakın zamandaki çalışmalarla Helikobakter pilori infeksiyonunun da HE patogeneğinde yer alabileceğı düşünölmekte; ancak rolü tam olarak açıklanamıştır [44].

Aşırı miktardaki amonyak kan-beyin bariyerini geçebilmekte, daha sonra astrositler tarafından alınıp metabolize edilmekte ve glutamat-glutamin döngüsüne sokulmaktadır. Glutamattan glutamin oluşumu glutamin sentetaz aracılığıyla sağlanmaktadır. Artmış glutamin seviyeleri, ozmotik bir gradiyent oluşturur ve bu da astrositlerde ozmotik basınç artışına yol aarak hücre şişmesine neden olur. Net etki, serebral ödem, kafa içi basınç artışı ve ciddi vakalarda beyin herniasyonu şeklindedir [45].

Glutaminin intrasellöler birikimi, sonuçta nöronal disfonksiyona yol aayan astrosit şişmesi ile sonuçlanır. Astrosit şişmesi, oksidatif stresi indükler ve astrosit şişmesini daha da hızlandıran reaktif oksijen türleri oluşur. Yapılan bir çalışmada, hepatik ensefalopatisi olan ve olmayan sirozlu hastalardan postmortem kortikal beyin dokusu örnekleri, karaciğer hastalığı olmayan hastalardan alınan kortikal beyin dokusu örnekleri ile karşılaştırılmıştır. HE alt grubunun serebral kortekslerinde, RNA oksidasyonu belirteçleri olan tirozin nitratlı proteinler, ısı şoku protein-27 ve 8-hidroksiguanozin düzeylerinin, patogeneğinde oksidatif stresin bir rol oynadığını destekler nitelikte arttığı tespit edilmiştir [46]. Ek olarak insan beyni otopsi dokusunda, hepatik komadan ölen hastalarda nörotransmitter olarak glutamata cevap veren ligand kapılı reseptörlerden AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) reseptör yoğunlukları değişmezken; post sinaptik olarak eksitasyon işlevi olan kainat reseptörleri down-regüle veya değişmemiş olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, HE'li kişilerde glutamatın aracılık ettiğı nörotransmisyon önemli ölçüde değişmiştir ve glutamaterjik disfonksiyon, anormal amonyak seviyeleri ile sıkı bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca astrositik fonksiyonların bozulmasının, HE'nin nörolojik belirtilerinin ve beyin ödeminin gelişmesine katkıda bulunduğu gözlenmiştir [47].

Yapılan bir çalışmada, hiperamonyemi ve GABA'nın artan inhibitör fonksiyonu ile 18-kDa'luk mitokondriyal dış membrandaki translokator proteininin (TSPO) up-regölasyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. TSPO aktivasyonunun, endojen benzodiazepinlerin de novo üretimi sonucunda oluştuğu; bunun da, potansiyel olarak HE'de nöronal inhibisyona yol aabilecek şekilde GABA-A reseptörü üzerinde modölatör etkilere sahip olduğu düşünölmektedir [48].

Patogenezde trikarboksilik aside odaklanan teoriler ile vardır. Yapılan bir çalışmada, amonyağın trikarboksilik asit döngüsü (Krebs döngüsü veya sitrat döngüsü olarak bilinir) aktivitesini artırdığı ve artmış amonyak seviyelerine maruz kalan, safra kanalları bağlanmış sıçanlarda, dolaylı olarak GABA sentezinde bir artış olduğu gösterilmiştir [49].

Bir diğer patogenez yolu ise, mitokondriyal permeabilite gradientinin (MPG) etkilenmesidir. Bu etkilenmedeki mekanizma, iç mitokondriyal membrandaki bir porusun açılmasından dolayı iyonik gradientlerin çökmesi ve nihayetinde mitokondriyal disfonksiyona yol açan Ca^{+2} bağımlı bir süreçten ibarettir. MPG'nin uyarılmasını kolaylaştıran faktörlerin birçoğunun (Serbest radikaller, Ca^{+2} , NO, alkali pH ve glutamin dahil olmak üzere) HE mekanizmasında da rol oynadığı bilinmektedir [50].

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) veya diğer adıyla fulminant hepatit, yaşamı tehdit eden ciddi bir tablodur. AKY tablosu olan hastalarda bilinç bozukluğu ve oryantasyon kaybından hepatik komaya kadar görülebilen bilişsel fonksiyon kaybı ortaya çıkabilmektedir. Bilindiği üzere hiperamonyemi AKY patofizyolojisinde yer alan mediatörlerdendir. Son çalışmalarda erişkin nörosteroid, pregnenolon ve progesteron metabolitlerinin (tetrahidroprogesteron ve tetrahidrodeoksikortizon) AKY'nin deneysel modellerinde, beyinde biriktiği gösterilmiştir. Nörosteroidlerin AKY'de gösterilmesi, artmış GABAerjik aktivitenin kronik ve akut karaciğer yetmezliği tablosuna yol açma fenomenini açıklar niteliktedir. Akut karaciğer yetmezliğinde beyindeki nörosteroid değişikliklerin tetiklenme mekanizması tam olarak bilinmemektedir; ancak de novo nörosteroid sentezinin translokator protein (TSPO) aktivasyonu sonucunda olduğu tahmin edilmektedir. AKY'de TSPO değişikliğine yol açan faktörler arasında amonyak ve sitokinler bulunmaktadır [51].

Hepatik ensefalopatideki bilişsel ve motor değişiklikler, nöronal ağ ve iletide değişmiş nörotransmisyonun sonucudur. Farklı nörotransmitter sistemleri, bilişsel ve motor fonksiyonları düzenleme için, farklı beyin alanlarında ve nöronal ileti yollarında temel olarak glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmisyon üzerinden işbirliği yaparlar. Bazal gangliyon-talamus-korteks sistemindeki glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmisyonla ilişkili değişikliklerin, MHE'li sıçanlarda hipokinezden sorumlu olduğu bulunmuştur. Bozulmuş glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmisyonun, MHE'de motor iletimin bozulmasına neden olduğu ve öğrenme işlevinin azalmasına yol açtığı öne sürülmüştür [52]. Ayrıca serebellumdaki glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmisyon değişimlerinin, Glutamat-NO-cGMP yolunun bozulmasına yol açtığı, dolayısıyla kognitif fonksiyonun bozulmasında rol aldığı gözlenmiştir [53].

Karaciğer fonksiyonunun bozulması veya portosistemik şantın varlığında, detoks edilmeyen amonyak sistemik dolaşıma girer ve kan-beyin bariyerini geçer. Böylece HE indüklenebilir. Amonyak toksisitesi üç temel mekanizma ile açıklanabilir;

(1) Serebral α -ketoglutarat seviyelerinin azalması: α -ketoglutarik asit iki kimyasal reaksiyonla glutamin ve amonyak detoksifikasyonu için tüketilir. α ketoglutarik asit' e bir amin (NH_3) eklediğinde L- glutamik asit oluşur. Glutamik asite bir amin grubu eklenirse L-glutamin oluşur. Beyinde α -ketoglutarik asitin azalmış seviyeleri yerine konamaz, çünkü hem bu molekül hem de onun öncüsü olan oksaloasetat kan-beyin bariyerini geçememektedir. Glutamik asit tüketimi ayrıca α -ketoglutarik asit rezervlerini de azaltır.

(2) Krebs döngüsünün önemli bir adımı olan pirüvik asidin oksidatif dekarboksilasyonunun bozulması.

(3) α -ketoglutarik asitten glutamin sentezi için gerekli olan ATP rezervlerinin azalması. Bu sentez sekiz adet ATP molekülü gerektirir. Amonyak detoksifikasyonu enerji tüketir ve artık beyin için bu enerji kaynağı da mevcut değildir [54].

2.2.5 Hepatik Ensefalopatide Enflamasyonun Rolü

HE patogenezinde amonyağın merkezi bir rol oynadığı tartışmasızdır; ancak amonyak dışında çok sayı da faktörün de rol aldığı bilinmektedir. Bunlar arasında enflamatuvar sitokinler öne çıkmaktadır. HE'nin şiddetlenmesinde enflamasyonun rolünü gösteren güçlü kanıtlar vardır. Enflamasyon nitrojen ve enerji homeostazının bozulması nedeniyle ve birlikte nöronal astrosit ve mikroglial fonksiyon bozulukluğuyla birlikte direkt olarak beyinde oluşur. Enflamasyon periferel dolaşımdan kaynaklanabileceği gibi, proenflamatuvar mediatörlerin salınımıyla vagus siniri aracılığıyla direkt olarak beyine sinyal taşınmasıyla etkisi artabilir.

Akut karaciğer yetmezlikli (AKY) hastaların yoğun bakım ünitesine girişinde stabil tablodaki sirozlu ve ağır sepsisli hastalarla kıyaslanmak üzere; IL-6 ve IL-10 serum seviyeleri, ex-vivo $\text{TNF}\alpha$ üretimi ve monosit yüzey HLA-DR ekspresyonu bir çalışmada incelenmiştir. AKY'li ve sepsisli hastalarda sirozlu hastalara kıyasla, ex-vivo $\text{TNF}\alpha$ üretimi ve HLA-DR ekspresyonunun önemli düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Buna karşın, IL-6 düzeyleri septik hastalarda çok yüksek, AKY' li hastalarda ve sirozlu hastalarda daha düşük görülmüştür [65].

Monositler doğal bağışıklık sisteminin ana parçalarından biridir. Azalan monosit HLA-DR ekspresyonunda azalma ve ekspresyonun geri dönüşünün yetersizliği, bir çalışmada dekompanse sirozlu hastalarda, SOFA ve APACHE II gibi skorlarla değerlendirilerek kötü prognozla ilişkili olduğu

bulunmuştur [55]. Lenfosit Monosit Oranının (LMO) prognoz belirleme açısından MELD ve Child Pugh Skoru ile kıyaslandığı bir çalışmada LMO cut-off değeri 3.31 alındığında negatif bir prediktör olarak kullanılabileceği de öne sürülmüştür [56].

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) sistemik enflamasyonla ilişkili bir biyobelirteçtir. Karaciğer nakli için sıkça kullanılan MELD skoru yerine, yüksek NLO'nun da hızlıca nakil ihtiyacı ve aciliyetin belirlenmesine yardımcı olabileceği yapılan bir çalışmada belirlenmiştir [57]. Başka bir çalışmada ise; yüksek NLO'nun HBV sekonder Dekompanse sirozlu hastalarda 30 günlük mortalite tahmininde bağımsız yeni bir gösterge olarak kabul edilebileceği öne sürülmüştür [58].

MHE'nin patogeneğinde son çalışmalarda ortaya konduğu üzere nöroenflamasyon, çok önemli bir rol oynayabilir. Örneğin, serum IL-6 ve IL-18 sitokin seviyeleri, MHE derecesi ile ilişkili bulunmuştur [59]. 3-Nitro Tirozin düzeylerinin serumda bakılmasının, MHE tanısında faydalı olabileceği yapılan başka bir çalışmada öne sürülmüştür. [10]. Bir diğer çalışmada ise MHE'li hastalarda, kan amonyak, cGMP, IL-6, IL-18 ve 3-Nitro Tirozin düzeyleri yüksek bulunmuştur [60].

2.2.6 Hepatik Ensefalopati Kliniği

HE çeşitli kompozisyonlarda bilişsel, bilinç ve motor fonksiyon değişikliklerinin kombinasyonundan oluşabilir. Motor semptomları HE'nin her derecesinde mevcut olabilir. Ancak bilinç değişikliklerinin aksine, HE'nin derecesi ile motor semptomlar arasında sabit, tanımlanmış bir ilişki yoktur. HE ekstrapiramidal ve serebellar semptomlarla karakterizedir. İlk görüşte etkilenmemiş gibi görünen hastalarda bile, nörolojik muayene ile örneğin yüz ifadesi değişikliği, bradikinezi, tremor, rijidite, ataksi veya asteriksis bulunabilir. Ek olarak, hiperrefleksi veya bilateral Babinski işareti gibi kortikospinal traktusun değişimini gösteren semptomlar vardır. Bunlar, Grade III ve IV HE'de sık görülür, fakat Grade II'de de bulunabilir.

HE'li hastalarda bilişsel işlev bozukluğu subkortikal bir paterne sahiptir. Bazı çalışmalarda, HE'li hastalarda, psikomotor hız ve dikkatte bir azalma olduğu; sözel yetenekler ve bellek fonksiyonlarının ise HE'nin ilk aşamalarında korunmuş olduğu gösterilmiştir. Standart nöropsikolojik testlerin uygulanması ile klinik rutin muayenede normal görünen hastalarda karakteristik kognitif eksiklikler saptanabilir. Bununla birlikte, karakteristik kognitif bozukluklar, HE'nin klinik olarak "aşık" tablosunda da ortaya çıkar. "Hafif bir farkındalık eksikliği", ılımlı HE tablosundaki hafif dikkat eksikliğini gösterir; bradikinezi ise nörofizyolojik testlerin yapılmasını gerektiren "subklinik veya covert" tablosunu gösterir. Görsel algı bozuklukları subklinik HE durumunda görülmüş olup bu semptomlara vizüel agnozi, makropsi, nesnelerin uzaysal üç boyutunda da değişiklik eşlik edebilir; ek olarak görsel halüsinasyonlar dominant olarak daha ciddi HE evrelerinde gözlenmiştir [61].

2.2.7 Hepatik Ensefalopati Tanısı

HE'nin tedavisi maliyetlidir, bu nedenle yanlış tanı olasılığını sınırlamak için gereken özen gösterilmelidir. HE'nin doğru teşhisi ve benzer klinik özelliklere sahip diğer hastalıklardan ayırt edilmesi, tedavi seçiminde önemlidir. HE'yi kesinleştirmek için klinisyen üç aşamalı bir yol takip etmelidir: (1) Diğer tüm olası ensefalopati nedenlerinin dışlanması (2) Tüm presipite edici faktörlerin tanımlanması ve yönetimi (3) Süratle ampirik tedavi başlanması. Hastanın durumunda iyileşme varsa HE tanısı desteklenir; yoksa alternatif tedavi planı veya başka bir ayırıcı tanı düşünülmelidir. HE tanısı tipik olarak; anamnez, bulgu ve semptomlara, fizik muayeneye ve kan amonyak testlerine dayanır. Bu tanı yöntemi altın standart olarak kabul edilir; ancak tek başına tanı alamayan vakalar (özellikle de covert "gizli" hepatik ensefalopati) olduğu için buna bel bağlamak yanıltıcı olabilir. İntrakranial lezyonlar ve tümör, infeksiyonlar (ensefalit), inme ve subdural hematoma gibi nörolojik hastalıklar HE gibi benzer semptomlar gösterebilir. Epilepsi, narkotik ve sedatif ilaçlar, kronik alkol zehirlenmesi, hepatoserebral dejenerasyon, hepatik miyelopati ve nöronal disfonksiyon gibi nörolojik sendromların hepsinin benzer klinik tablolar yaratabileceği göz ardı edilmemelidir. Tanı için daha gelişmiş ve kapsamlı araçların yakın zamandaki gelişimi ve standardizasyonu, tanısı gözden kaçan vakaların azalmasına yardımcı olmuştur [62].

Psikometrik Testler:

Inhibitör Kontrol Test (ICT): Bu bilgisayar temelli testte; hastalara bir dizi harfler gösterilir. Ardışık olarak birbirinden farklı harfler gelince (Örneğin B'den sonra C veya C'den sonra B gibi) bir bilgisayar faresine tıklama yapmaları istenir. Eğer birbirini takip eden harfler aynı ise tuşa basmamaları istenir. Normal bilişsel fonksiyona sahip kişilerin bunları sürekli tanıması beklenir. Tepki zamanı, dikkat çeldirmelere karşı uyanıklık, dikkat ve hafızayı ölçmesi beklenir. Şaşırtmalara karşı fazlaca tuzağa düşme ve düşük tepki zamanları düşük psikometrik performans demektir. Arada mola olan ve ikişer dakikadan oluşan 6 adet seri halinde test uygulanır. Sessiz ve sakin bir odada gerçekleştirilir. Dikkat eksikliği, travmatik beyin hasarı ve şizofreni gibi diğer birçok durumda kullanılan dikkat ve yanıt inhibisyonunun değerlendirilmesi için bilgisayarlı bir testtir. ICT sirozlu hastalarda MHE tanısı için yararlı bulunmuştur ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır; ayrıca yüksek güvenilirlik ile Overt HE gelişimi riskini ve sağkalım olasılığını tahmin ettiği gösterilmiştir [63]. Bir diğer yapılan çalışmada psikometrik standart testlere üstün bulunmuş olup [64], başka çalışmalarda ise Psikometrik Hepatik Ensefalopati Skoru'na üstünlüğü gösterilmemiştir [65, 66].

Psikometrik Hepatik Ensefalopati Skorlama (PHES): PHES, dört ayrı testi içeren kağıt ve kalem ile uygulanan bir test ölçeğidir: Sayı bağlantı testleri A ve B (SBT A, SBT B), rakam sembolü testi (RST), seri noktalama testi (SNT) ve çizgi çizme testi (ÇÇT). PHES'in temel sınırlamalarından biri, farklı sosyal

ve kültürel geçmişe sahip ülkelerde yaş, cinsiyet ve eğitim gibi faktörlerden etkilenen nüfuslar arası çeşitliliklere sahip olmasıdır [67]. Bu nedenle, teşhis aracı olarak kullanmadan önce belirli bir nüfusta PHES'i standardize etmek gereklidir [68]. Avrupa Karaciğer Çalışması Derneği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin yakın zamandaki rehberi, MHE tanısının EEG veya diğer doğrulanmış alternatif teknikle birlikte PHES testine dayandırılmasını önermektedir [69]. Testlerin uygulanış biçiminden metodoloji kısmında bahsedilmiştir.

Sürekli Tepki Süresi Testi (CRT-Continuous Reaction Test): Danimarka'da uzun süredir düşük Grade'li HE'nin tanısı ve takibi için tercih edilen yöntem olarak kullanılmıştır ve önemli bir deneyim oluşmuştur. CRT yönteminin karaciğer hastalarında minimal / covert HE için bir tarama ve derecelendirme aracı olarak klinik kullanımda yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Gerekli olan araçlar: bir dizüstü bilgisayar, test için ilgili yazılım, bir dizi kulaklıktan ve bir tetikleme düğmesinden oluşur. Hasta dominant eldeki tetik düğmesiyle sessiz bir yerde oturmaktadır. 10 dakikalık test sırasında bir dizi işitsel uyarın (90 dB ve 500 mHz'de bip sesleri) 2 ila 6 saniye arasında rastgele aralıklarla verilir. CRT yöntemi spesifik olmayan bir şekilde uyarılara tepki verme yeteneğini ölçen bir test olması nedeniyle dış uyarılar, psikoaktif ilaçlar ve uyku bozuklukları gibi faktörlerden etkilenmektedir. İşitme engelli kişiler için uygun değildir, karaciğer hastalığına bağlı olarak bozulmuş uyku düzeninin tepki sürelerini nasıl etkileyeceği de araştırma konusudur. Ciddi şekilde elde tremor olması, ilerlemiş nöropati ve demans; muhtemelen yöntemin fizyolojisini bozmaktadır [70].

Kritik Titreşim Frekansı (CFF-Critical Flicker Frequency): Yapılan çalışmalarda CFF'nin OHE'li hastalar ile minimal veya covert HE'li hastalar arasında ayırım yapabildiği gözlenmiştir. PHES testi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmıştır, ancak kontroller ve covert HE'li hastalar arasında önemli bir çakışma bulunmuştur [71]. Yapılan bir çalışmada CFF'nin, sirozlu hastaların prognozlarının belirlenmesine yardımcı olabileceği gözlenmiştir [72]. Başka bir çalışmada HCV'ye sekonder karaciğer sirozu olan 180 hasta ve kontrol olarak 60 sağlıklı birey üzerinde yapılan CFF ölçümlerinde; minimal hepatik ensefalopati tanısı için basit bir yöntem olup çizgi çizme testi'nden (Line Drawing Test) daha güvenilir olduğu ve eğitim seviyesinden etkilenmediği bildirilmiştir [73]. Ancak bir diğer çalışmada CFF testinin, MHE'yi saptamadaki düşük duyarlılığından dolayı; PHES testlerine yardımcı olarak kullanılması önerilmiştir [74]. CHE tanısı için CFF testinin bir tanı aracı olarak duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmıştır. CHE kliniğine sahip olan hastalar 38 Hz gibi düşük bir frekansta tepki verirken, 43 Hz'lik bir cut-off değerinin CFF'nin hasta olmayanları ayırmada duyarlılığı ve özgüllüğünü % 93.5 ve % 42.9 olarak belirlediği öne sürülmüştür [75].

Bilgisayarlı Stroop Testi: Bilgisayar ortamında yapılan, dikkat ve psikomotor hızın değerlendirildiği bir tanı aracı olup; Stroop akıllı telefon uygulamasının, MHE'nin taranması için kısa, geçerli ve güvenilir olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur [76, 77].

Elektroensefalografi (EEG): Görsel olarak yorumlanan EEG, hepatik ensefalopatinin geç dönemlerinde yarar sağlar. EEG spektral analizinin, durumun tüm aşamalarının tanımlanmasını sağladığı bulunmuştur [78]. Otomatik olarak elde edilen bir EEG tabanlı indeksin eklenmesinin, MELD skorunun prognostik doğruluğunu arttırdığı bulunmuştur [79].

2.2.8 Hepatik Ensefalopatinin Profilaksisi

Hepatik ensefalopati (HE), beynin metabolik olarak indüklenmiş, potansiyel olarak geri dönüşümlü, fonksiyonel bir bozukluğu olarak tanımlanır. HE, sirotik hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve gelişmesi, kötü prognoz ve ekonomik yük ile ilişkilidir. HE'nin tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunluğu, esas olarak artan nörotoksik amonyak'ın azaltılmasına veya ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Overt HE yönetimi, öncelikli olarak tetikleyici faktörlerden kaçınmayı ve amonyak azaltıcı tedavilerin uygulanmasını içerir. Laktuloz gibi emilemeyen disakkaritler geleneksel olarak HE hastalarında ilk seçenek farmakoterapi olarak kabul edilmiştir. Laktulozun akut ve aynı zamanda kronik tekrarlayan porto- sistemik HE ve overt HE'nin sekonder profilaksisinin tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir [80]. Minimal hepatik ensefalopati (MHE) ileride olabilecek overt HE epizodlarının bir nevi öncülü niteliğinde olup; laktuloz aynı zamanda MHE'nin etkin bir tedavi ajanıdır. Primer profilaksi kavramı; kişinin ilk aşikar HE tablosunu geçirmesini önlemek şeklinde tanımlanabilir. Sekonder profilaksi için ise; HE epizodu yaşamış bir kişinin, tekrardan aşikar HE yaşamasını önlemek denilebilir [81]. L-ornitin l-aspartat verilmesinin (LOLA), HE'nin sekonder profilaksisinde etkili olduğu ve PHES, amonyak düzeyi, CFF ve yaşam kalitesinde iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [82].

2.2.9 Hepatik Ensefalopati Tedavisi

Hem covert hem de overt HE, yaşam kalitesi ve sağlıkla ilgili maliyetler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. HE tedavisi planlanırken HE patofizyolojisinin multifaktöriyel olduğu akılda tutulmalıdır. HE tedavisinde öncelikle tetikleyici faktörlerin tanımlanması ve farmakolojik tedavilerin başlatılması gerekliliği vardır [83]. Amonyak ve enflamasyonun sinerjik olarak astrosit şişmesine ve serebral ödemlere neden olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Mevcut yönetim stratejileri, bağırsak florasının modüle edilmesine ve amonyağın ve diğer bağırsak kaynaklı toksinlerin seviyelerinin azaltılmasına yöneliktir.

Emilemeyen Disakkaridler: Günlük olarak vücutta üretilen amonyağın yarısından fazlası barsak bakterilerince üretilmektedir. Absorbe edilemeyen disakkaridler, laktuloz ve laktitol, kolon florası bakterileri tarafından asetat ve laktata çevrilir. Kolon lümeninin pH'sı asidifiye oldukça NH₃'ün emilemeyen NH₄'e çevrilmesine neden olur. Ayrıca NH₃ pasif diffüzyonla enterositten barsak lümenine geçebilmektedir. Lümendeki asidik moleküller bu amonyağı da bağlar. Kolonik bakteriler için ise; koliform bakterilerin yerini non-amonyajenik laktobasillere bırakmasına yol açılmış olur. Bu ajanlar barsak motilitesini de arttırarak barsak lümenindeki gıdaların bakterilerle temas süresini azaltarak NH₃ oluşumunu azaltır. Tüm bu etkilerin toplamı olarak kolondaki ve dolayısıyla portal dolaşıma giden amonyak düzeyinde azalma gözlenir [84].

Laktuloz ve laktitol, HE ve MHE tedavisi için ilk seçenek tedavi olarak kabul edilir. Laktuloz, MHE'li hastalarda kognitif fonksiyon ve yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır. Laktitol, daha az yan etki ile HE tedavisinde laktuloz ile karşılaştırılabilir. Laktulozun, HE'nin primer ve sekonder profilaksisinde de etkili olduğu gösterilmiştir [81, 84]. Laktuloz ve laktitol gibi emilemeyen disakkaritlerin, HE tedavisinde kullanılan diğer ilaçlara kombine edilmesi durumunda sağlanacak yararın daha fazla olup olmayacağı konusunda bilgiler yetersiz ve çelişkilidir; bu konuda daha büyük hasta gruplarıyla çalışmalar yapılması gerekmektedir [84].

Rifaksimin: Hepatik ensefalopatinin önlenmesi için (primer profilakside) rifaksimin önerilir [85]. Yapılan bir çalışmada, tekrarlayan HE tablosunda remisyon sağlanmış hastalar için (sekonder profilakside) verilen rifaksimin plasebodan daha etkili bulunmuştur [86]. Rifaksimin'in overt ve minimal HE üzerindeki etkileri tartışılmaktadır. Aşkar HE epizodu için de faydalı olduğu düşünülmektedir [87].

Dallı Zincirli Amino Asitler (Branched Chain Amino Acids - BCAA): Dallı zincirli amino asit (BCAA) içeren takviyeler, hepatik ensefalopatisi olan hastalara faydalı olabilecek serebral, metabolik ve beslenme etkilerine sahiptir [88]. Ancak yapılan çalışma ve meta analizlerde, oral BCAA takviyelerinin HE'nin tekrarını önlediği ancak sağ kalım üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür [89].

Metabolik Amonyak Temizleyiciler: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda hiperamonyemi, HE'ye sebep olabildiği gibi immün sistem fonksiyonlarında da bozulmaya yol açabilir. Ornitin fenilasetat (OP), karaciğer hastalığı olan hastalarda amonyak konsantrasyonunu azaltmayı hedefleyen ve dolayısıyla HE için potansiyel bir tedaviyi hedef alan yeni bir ilaçtır. Overt HE'si olan hastalarda yapılan çalışmalarda tedavi olarak OP'nin yararlı etkileri gösterilmiştir [90, 91]. Gliseril fenilbütirat (GPB), son 6 ay içinde iki veya daha fazla HE vakası geçirmiş ve standart tedavi (laktuloz ± rifaksimin) altında olan hastalarda yeni bir randomize kontrollü çalışmada test edilmiştir. GPB kolunda, daha az sayıda HE ve

hastanede yatış olduğu görölmüştür; ayrıca bir sonraki HE epizodunun ortaya çıkması için geçen sürenin daha uzun olduğu gösterilmiştir [92].

L-Ornitin L-Aspartat (LOLA): LOLA, hem overt hem de minimal HE hastalarında, plasebo ile karşılaştırıldığında serum amonyak konsantrasyonunu azaltarak fayda göstermiştir [93]. Yapılan bir çalışmada MHE'li siroz hastalarına rifaksimın, LOLA, ve probiotik verilip plasebo grubuyla kıyaslanmıştır. Sonuç olarak tedavi alan hastalarda CFF ve psikometrik ölçümlerde iyileşme görölmüştür [94]. LOLA için yapılan bir meta analizde, plasebo veya tedavisiz izlem ile karşılaştırıldığında hepatik ensefalopati kliniğı ve mortalite üzerine tüm çalışmalarda faydalı olduğu görölmüş, ancak subgrup analizlerinde aynı fayda gösterilememiştir. Sonuçlar LOLA'nın muhtemel faydalı etkisinin yanı sıra, kanıt düzeyinin düşük olması ve probiyotikler hariç diğer ajanlarla kıyaslanmasında farklı bir fayda sağlamaması nedeniyle bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [95].

Probiyotikler: Probiyotiklerin MHE tedavisinde kullanılan beş ilaç (Laktuloz, Probiyotikler, Rifaksimın, Asetil L-Karnitin, LOLA) ile kıyaslamasını toplamda 10 randomize çalışma ve 826 CHE hastasında ele alan bir meta analizde; probiyotiklerin ve laktulozun, plasebo grubu ile birlikte amonyak düzeylerini düşürmede ve Hastalık Etki Profili'nde (Sickness Impact Profile) etkili olduğu görölmüştür [96].

Diğer Antibiyotikler: Neomisin bir aminoglikozid sınıfı antibiyotik olup GİS'ten emilimi kötüdür, bu nedenle de bağırsak kaynaklı amonyak üreten bakterilerin sayısını azalttığı için akut overt HE tablosu için FDA onayı almıştır. Kronik HE tablosu için kullanımı önerilmemiştir. Laktuloza karşı overt HE tablosunda etkinliğı daha üstün bulunmayıp; epizoid HE'de plaseboyla etkinlik açısından bir fark gözlenmemiştir. Ototoksisite ve nefrotoksisite ciddi yan etkilerindendir. Diğer çalışmalarda vankomisinin neomisin ile kıyasında bir kısım etkinlik belirten çalışma olmasına rağmen, vankomisin kullanımını vanko rezistan bakterilerin (VRE) kolonizasyonu ve nefrotoksisite riski nedeniyle kullanımı yaygın değildir [97]. Metronidazol ile yapılan çalışmalarda, akut epizodlarda neomisin kadar etkili olduğu [98], ancak nörotoksisite nedeniyle kullanımının sınırlı olduğu belirtilmiştir [99].

Flumanezil: Bir benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumanezil'in, hepatik koma veya ciddi HE tablosunda olan kişilerde etkinliğı olduğu belirtilmiş [100], ancak yapılan son çalışmalarda kısa dönem etkilerinin kanıt düzeyinin düşük olduğu ve mortalite üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir [101].

3 YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1 Hasta ve Sağlıklı Gönüllü Seçimi

Bu çalışma, 01.01.2017 ile 31.07.2018 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda karaciğer sirozu tanısı ile izlenen hastalar ve yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre eşit dağılımı sağlanan sağlıklı gönüllüler üzerinde yapıldı. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı gönüllülere, yazılı ve sözel olarak yapılacak işlemler ve işlemlerin amacı ile ilgili açıklamada bulunuldu ve tüm katılımcıların onamları alındı. Karaciğer sirozunun tanısı; öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri ve gerekli durumlarda karaciğer biyopsisi ile konuldu. West-Haven kriterlerine dayanarak, bilinç durumları Grade 0-1 olan hastalar tespit edildi ve çalışmaya alındı. Hastaların uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemesi veya çalışma programını aksatma gibi hadiseler dışlama kriterleri olarak kullanıldı.

3.2 Çalışma Protokolü

Tüm hastaların aynı araştırmacı tarafından anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve sonrasında tam kan sayımı, biyokimya değerleri (glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin), PT, INR, venöz amonyak sonuçları kaydedildi. Hastaların Child-Pugh, MELD-Na skorları hesaplandı ve Child-Pugh sınıfı belirlendi. Karaciğer sirozunun nedeni (viral, otoimmün, kriptojenik vb.) not edildi. Hastaların tümüne önce psikometrik testler (PHES test bataryasını oluşturan dijital sembol test, sayı birleştirme testi A ve B, seri noktalama testi ve çizgi çizme testi), ardından da elektrofizyolojik test (Kritik titreşim frekansı-CFF) uygulandı. Hastalardan ilk başvurularında serum endotoksin, IL 6 ve 18, TNF a ve 3-nitro tirozin düzeylerine bakılması için kan numunesi alındı. Hastaların kontrol amacı ile kliniğimize ikinci başvurularında (en az 1 ay, en fazla 3 ay sonra) tüm biyokimyasal parametreler tekrar edilirken serum endotoksin, IL 6 ve 18, TNF a ve 3-Nitro tirozin düzeyleri için de tekrar kan numunesi alınarak saklandı. Enflamatuvar parametrelerin incelenmesi için ise; rutin poliklinik kontrolleri sırasında hastalardan alınan biyokimya tetkiki için bir adet Vacuette® marka biyokimya tüpüne ve bir adet de EDTA' lı hemogram numunesine kan örnekleme yapılmış olmasına dikkat edildi. Bu tetkiklerin retrospektif incelemesi için iki tetkik arasında en az 1 ay, en fazla 3 ay olmasına dikkat edildi.

3.3 Karaciğer Sirozunun Şiddetinin Belirlenmesi

Siroz hastalığının şiddetinin belirlenebilmesi için siroz hastalığında en yaygın kullanılan yöntem olan Child-Pugh skorum sistemi kullanıldı. Bu sistemde hastalar albümin, total bilirubin ve INR (veya protrombin zamanı) değerlerine ek olarak asit ve ensefalopati varlığına göre puan almaktadır. Alınabilecek en düşük değerin 5, en yüksek değerin ise 15 olduğu bu yöntemde sistemde hastalar aldıkları puana göre üç sınıfa ayrıldılar. 5-6 puan alanlar A, 7-9 puan alanlar B, 10-15 arası puan alanlar ise C sınıfı olarak kabul edildi.

Tablo 4: Child Pugh Sınıflaması

	+1 Puan	+2 Puan	+3 Puan
Albumin (mg/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Total Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>
Asit	Yok	İlımlı	Orta-Masif
Ensefalopati	Grade 0	Grade 1-2	Grade 3-4

3.4 Psikometrik Testler

Hastalara psikometrik testler, iyi ışıklandırılmış, sessiz bir odada uygulandı. Kullanılan testler PHES test bataryasını oluşturan rakam sembol testi (RST), sayı birleştirme testi-A (SBT-A), sayı birleştirme testi-B (SBT-B), seri noktalama testi (SNT) ve çizgi çizme testi (ÇÇT) idi.

Yaş, eğitim düzeyi gibi etkenler ile değişkenlik gösterebilen testi tamamlama süresinin, farklı milletler arasında da değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada farklı eğitim düzeyleri ve yaşa göre testin sağlıklı kişilerdeki normal düzeyleri belirlenmiştir. Buna göre; sağlıklı gönüllülerin çizgi çizme testini yapma süresi 44 ile 66 saniye arasında değişmekteydi. Seri noktalama testini 40 ile 52 saniye arasında, sayı birleştirme testini 23 ile 34 saniye arasında ve rakam birleştirme testini ise 31 ile 49 saniye arasında tamamladıkları görülmüştür [102].

3.4.1 Rakam Sembol Testi (RST)

Beyin hasarı, demans ve depresyona hassas bir nörofizyolojik testtir. Her rakama karşılık bir sembolün olduğu bir şekil ve sayı listesinden oluşur. Her sayının altında o şekile denk gelen sembolün çizileceği bir kutucuk bulunmaktadır. Amaç, tespit edilen sürede mümkün olduğu kadar çok sayıda sembolü doğru şekilde çizmektir.

Testin uygulanması: Hastaya rakam sembol testinin bulunduğu kağıt verilir ve “Bu testte size 1’den 9’a kadar sayılar ve her sayının altında 9 adet şekil gösterilecektir. Sizden her sayının altındaki şekli aşağıda yer alan tablodaki sayıların altında bulunan boş kutuya çizmenizi istiyoruz. Öncelikle pratik amacıyla bir satırı doldurduktan sonra test bu kez süre tutularak yapılacaktır. Amacımız 120 saniyede kaç kutu doldurduğunuzı görmektir” denildikten sonra teste geçilir. Gönüllünün toplamda doğru şekilde çizdiği sembolleri çizme süresi kayıt edilir. Normalin üst sınırı olarak en yüksek 120 saniye kullanılmıştır.

TEST 1: DİJİT SEMBOL TESTİ

Zaman: / / Tarih: / /

Doğum tarihi: / /

Sembol puanları: (Sayı) (Lütfen yaş normlarını not edin)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	A	X	C	F	L	K	M	N

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2
V	A	X	C	F	L	K	M	N											

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8
V	A	X	C	F	L	K	M	N											

9	2	7	6	3	5	3	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2
V	A	X	C	F	L	K	M	N											

7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3
V	A	X	C	F	L	K	M	N											

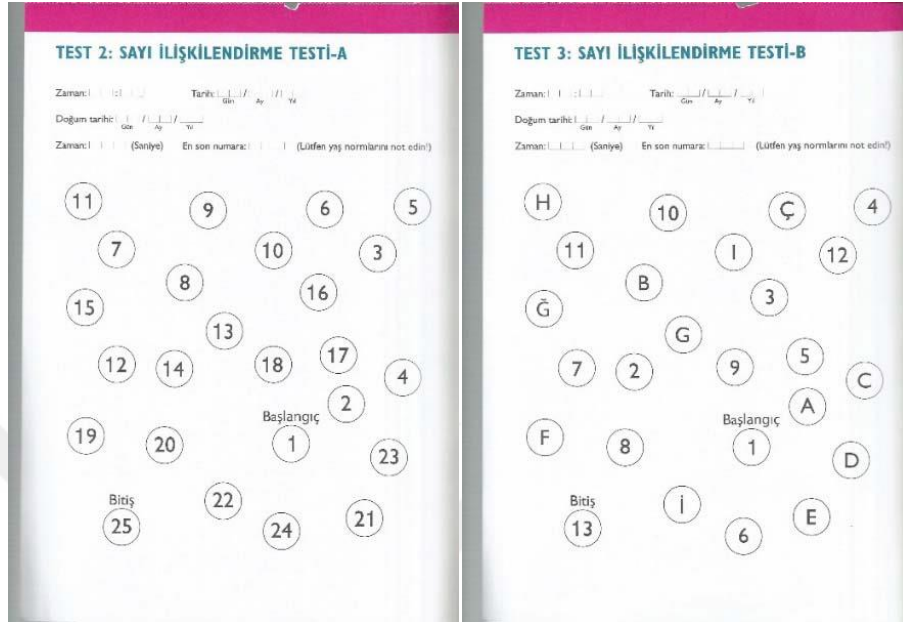
Şekil 1: Rakam Sembol Testi

3.4.2 Sayı Birleştirme Testi-A (SBT-A)

Sayı birleştirme testi, bilinçli motor kabiliyeti ölçen bir testtir. SBT-A; görsel, uzaysal oryantasyon ve psikomotor hızı ölçmektedir.

Testin uygulanması: Hastaya SBT-A'nın önce pratik yapma testinin olduğu, sonra da asıl testin olduğu iki sayfa verilir ve “Bu testte sizden beklenen 1’den 25’e dağıtılmış sayıları numara sırasına göre kalemle çizgi çizerek birleştirmenizdir. Bunu yaparken dikkat etmeniz gereken nokta, çizerken elinizi

kaldırmamak ve sayı sırasını atlamamaktır” denildikten sonra teste geçilir. Pratik yapma testinde süre tutulmamıştır. Sonrasında ise yaptığı ikinci testi kaç saniyede tamamladığı kayıt edilir. Normal alt ve üst sınır aralıkları sırasıyla en düşük ve en yüksek 30-120 saniye olacak şekilde belirlenmiştir.



Şekil 2 Sayı Birleştirme Testi A ve B

3.4.3 Sayı Birleştirme Testi-B (SBT-B)

SBT-A'ya ek olarak dikkatin sürdürülmesi becerisi de değerlendirilmektedir.

Testin uygulanması: Hastaya SBT-B testinin bulunduğu sayfa verilir ve “Bu testte SBT-A testine benzer şekilde 1’den 13’e kadar sayı ve A’dan İ’ye kadar harf bulunmaktadır. Sizden istenilen karışık şekilde bulunan sayı ve harfleri bir sayı bir harf şeklinde çizgilerle birleştirmenizdir. Bunu yaparken dikkat etmeniz gereken nokta, çizerken elinizi kaldırmamak ve sayı-harf sırasını atlamamaktır” denildikten sonra teste geçilir. Hastanın testi kaç saniyede tamamladığı kayıt edilir. Normal alt – üst limit aralıkları sırasıyla en düşük ve en yüksek 30-120 saniye olarak belirlenmiştir.

3.4.4 Seri Noktalama Testi (SNT)

Nöromusküler sistem ve motor kontrolü değerlendiren nörofizyolojik bir testtir. Çizgi çizme testi ile benzer şekilde hızı ölçerler.

Testin uygulanması: Hastaya seri noktalama testinin bulunduğu sayfa verilir ve “Bu testte sizden istenilen yuvarlak kutucukların ortasına nokta koymanızdır. Dikkat etmeniz gereken nokta yuvarlakları atlamamanız ve satır bittiğinde bir alt satırda sol baştan devam etmenizdir” denildikten sonra teste geçilir. Hastanın testi kaç saniyede tamamladığı kayıt edilir. Normal alt – üst limit aralıkları sırasıyla en düşük ve en yüksek 60-240 saniye olarak belirlenmiştir.

TEST 4: SERİ NOKTALAMA TESTİ

Zaman: : : Tarih: / / Doğum tarihi: / /

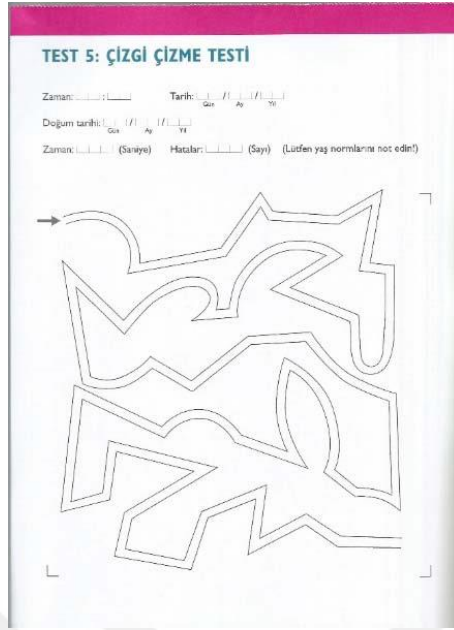
Zaman: (Saniye) (Lütfen yaş normlarını not edin!)

Şekil 3 Seri noktalama testi

3.4.5 Çizgi Çizme Testi (ÇÇT)

Seri noktalama testinde olduğu gibi motor kontrolü ölçen bir testtir.

Testin uygulanması: Hastaya çizgi çizme testinin bulunduğu sayfa verilir ve “Bu testte sizden istenilen iki çizgi arasından dışarı taşmadan kalemle yol çizmenizdir. Dikkat etmeniz gereken nokta tüm sayfa boyunca elinizi kaldırmadan devam etmeniz ve hata yaptığınızda geri dönüp düzeltmeye çalışmamanızdır” denildikten sonra teste geçilir. Bu testte diğerlerinde farklı olarak hem hastanın testi kaç saniyede tamamladığı, hem de ne kadar hata yaptığı kayıt edilir ve iki ayrı parametre olarak değerlendirilir. Normal üst limiti en yüksek 600 saniye olarak kullanılmıştır.



Şekil 4: Çizgi çizme testi

3.5 Nörofizyolojik Testler

Kritik Titreşim Frekansı (CFF): Cihazın içerisinde titreyen bir ışık olan bu test, hasta tarafından fark edilebilen en yüksek titreşim aralığının yani hastanın tepkisini ölçer.

Testin uygulanması: Hastaya “Bu testte başınıza bir cihaz takılacak ve gözünüzün önüne hareketsiz kırmızı bir ışık gelecektir. Burada sizden istenilen kırmızı ışığı gözlemlemeniz ve ışığın titrediğini fark ettiğiniz an elinizdeki düğmeye basmanızdır” denildikten sonra teste geçilir. Hastanın ilk birkaç denemesinden sonra kayıt alınmaya başlar. Toplam dokuz kayıt alındıktan sonra bu testlerin ortalaması ve standart sapması belirlenir.

3.6 Serum ve Plazma Örnekleri

Venöz Amonyak Örnekleme: Hastalardan yazılı onamları alındıktan sonra brakiyal venden kan alınarak ve numune mor kapaklı EDTA'lı tüpe konularak örnekleme yapıldı; en fazla 45 dk içinde soğuk zincire uyularak plazma amonyak düzeyleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Normal alt – üst limit aralıkları en düşük 17 µg/dL ve en yüksek 80 µg/dL olarak belirlenmiştir.

Serum Endotoksin, Sitokinler, 3-Nitro Tirozin örnekleme ve Biyokimya-Hemogram parametreleri: Hastalardan yazılı onamları alındıktan sonra brakiyal venden yapılan venöz örnekleme yapıldı. İki adet Vacuette® kan tüpünden biri rutin biyokimya tetkiki için, biri Elabscience® firmasından temin edilen ELISA kitleri ile ve bir adet de EDTA içeren Hemogram tüpüne konuldu, akabinde tüm kan örneklemeleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

3.6.1 Örneklerin Toplanması ve Muhafaza Edilmesi

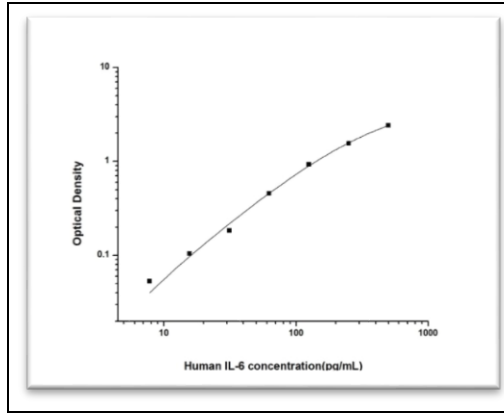
Hasta ve kontrol grubundaki her bireyden 1 adet 2 cc kanları alınmış ve 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Bütün bireylerin serumları toplanıp çalışılincaya kadar -80 °C de saklanmıştır.

3.6.2 IL-6, IL-18, TNF α , ET ve 3-NT Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

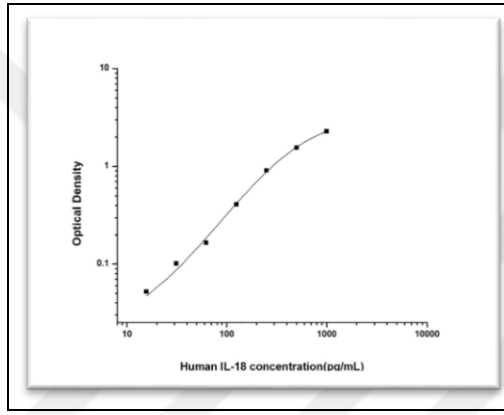
Örnekler çalışılmadan önce (en fazla 6 ay) -80°C'de bekletildi. Daha sonra serumlar standartlarla birlikte mikropklara 100 μ l ekilip 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda serum IL-6 (Cat. No: E-EL-H0102, Elabscience Biotechnology Inc., Texas, USA), IL-18 (Cat. No: E-EL-H0253, Elabscience Biotechnology Inc., Texas, USA), TNF- α (Cat. No: E-EL-H0109, Elabscience Biotechnology Inc., Texas, USA), 3-NT (Cat. No: E-EL-0040, Elabscience Biotechnology Inc., Texas, USA) ve ET (Lot No: 201711, Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Turkey) düzeyleri çalışıldı ve spektrofotometre cihazında (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) 450 nm de okuma yapıldı.

3.6.3 ELISA Sonuçlarının Hesaplanması

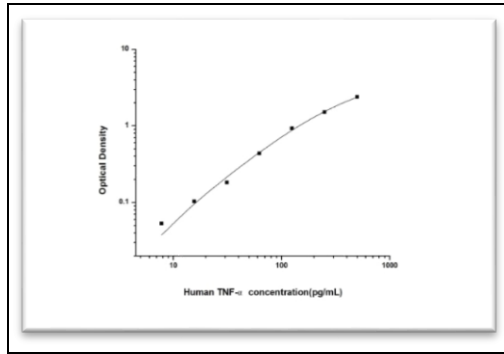
Moleküllerin absorbands değerleri için spektrofotometre cihazı ile kitin çalışma talimatındaki formüle göre dört parametre lojistik okuma yapıldı. Molekülün serumda yüksek miktarda bulunması sebebiyle kitin saptama aralığı üstünde kalarak hesaplanamayan örnekler ELISA kitinin dilüsyon tamponu ile seyreltilerek tekrar çalışıldı. Daha sonra çıkarılan konsantrasyon miktarı dilüsyon faktörü ile çarpılarak tekrar hesaplandı.



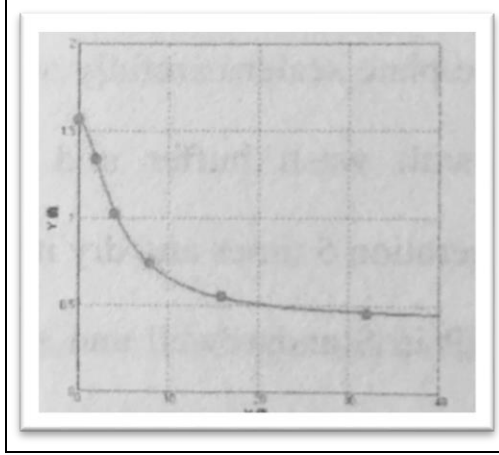
Şekil 5 ELISA kiti ile çalışılan IL-6 konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri



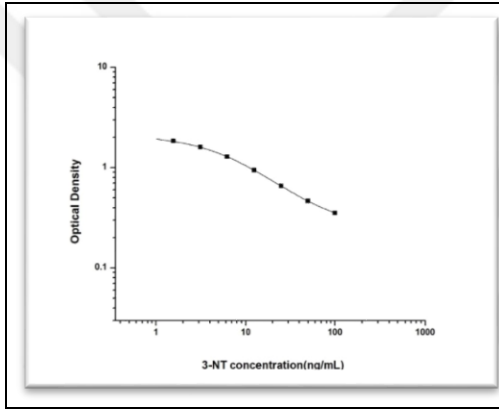
Şekil 6 ELISA kiti ile çalışılan IL-18 konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri



Şekil 7 ELISA kiti ile çalışılan TNF-a konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri



Şekil 8 ELISA kiti ile çalışılan Endotoksin konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri



Şekil 9 ELISA kiti ile çalışılan 3-Nitro tirozin konsantrasyon ve optikal dansite (OD değeri) değerleri

3.7 İstatistiksel Analiz

Veri analizleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilim Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Hasta ve sağlıklı grupların IL-6, IL-18, $TNF\alpha$, ET, 3-NT, LMO, NLO, PLT, MPV, Albumin, Total bilirubin, INR, CRP sonuçları kullanılarak oluşturulan sayısal verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 yazılı kullanılmıştır. Kategoriler arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Kruskal-Wallis analizi yöntemi kullanıldı. L-ornitin L-aspartat alan ve almayan kişiler arasından farklılıkları ortaya koymak için Wilcoxon Signed-rank testi kullanıldı. Farklı gruplar arasındaki değişkenlikler Mann Whitney ve Bonferroni düzeltmesi gerektiğinde, kullanıldı. Bakılan testler arasındaki korelasyon analizi ise Spearman'ın sıralama katsayısı korelasyonu ile yapıldı.

4 BULGULAR

Bu çalışmada 76 hasta ve 30 gönüllü dahil edilerek olgu kontrol yöntemi ile prospektif olarak inceleme yapıldı. Sonrasında ise geriye dönük olarak, enflamtuvar parametreler ve CHILD Skoru'nun tüm bileşenleri ayrı ayrı şekilde, asit durumu hariç incelendi, bakılan tüm parametreler ile LOLA kullanımı arasındaki ilişki incelendi. Çalışma boyunca yukarıda tanımlanan dışlama kriterlerine uyan herhangi bir hasta veya gönüllü olmadı. Hasta popülasyonunun klinik özellikleri ve demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Hasta popülasyonun klinik ve demografik özellikleri

	Kadın	Erkek	Yaş aralığı
Sağlıklı (n=30)	15	15	18-75
Covert HES Kliniği Olan Siroz Hastası (n=41)	21	20	18-75
Covert HES Kliniği olmayan Siroz Hastası (n=35)	19	16	18-75

Çalışmada yer alan 76 hastanın ilk başvurusunda West–Haven Kriterleri kullanılarak yapılan klinik değerlendirmesi sonucunda Covert HES tablosuna 41' inde (%54) rastlanılırken, 35' inde (%46) rastlanmadı. Hastalarımızın 40' ı kadın (%52), 36' sı erkek (%48) idi.

Sağlıklı gönüllere yapılan CFF ve PHES bataryası analizinde toplamda 17 sağlıklı gönüllü hastaya bu test uygulandı. İlk olarak yaş faktörü ile CFF ve PHES sonuçları arasındaki ilişki incelendi. Buna göre CFF neticeleri yaş ile ters orantılı ve anlamlı derece korele bulundu ($p=0,025$). Yaş ile ÇTT dışında tümünde anlamlı derece doğru orantı saptandı. SNT testi için p değeri 0,014, SBT için 0,026, RST için ise 0,007 olarak tespit edildi.

Tablo 6: Yaş değişkeni ile CFF ve PHES arasındaki ilişki

	Yaş	CFF	SNT	SBT	ÇTT	RST	
Yaş	Korelasyon katsayısı	1,000	-.541*	.582*	.537*	0,153	.629**
	<i>p</i> değeri		0,025	0,014	0,026	0,556	0,007
	n	17	17	17	17	17	17
	n	17	37	40	40	41	41

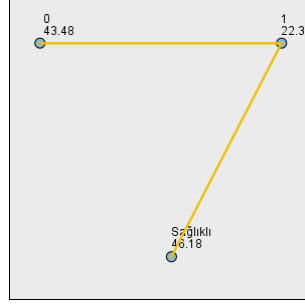
Tablo 7: Tüm siroz hastalarında ve sağlıklılarda PHES ve CFF sonuçları

		CFF	SNT	SBT	ÇTT	RST
CHE (-)	Mean	47,800	69,60	96,86	46,13	262,82
	N	20	15	14	15	11
	Median	48,350	65,00	79,50	38,00	208,00
	Range	22,2	150	277	68	570
CHE (+)	Mean	40,097	101,47	113,73	73,59	570,08
	N	31	17	15	17	13
	Median	38,000	100,00	103,00	64,00	400,00
	Range	29,9	220	333	110	1714
Sağlıklı	Mean	48,494	34,41	29,29	25,41	145,06
	N	17	17	17	17	17
	Median	48,400	35,00	29,00	26,00	132,00
	Range	10,3	33	27	36	212
Total	Mean	44,462	68,45	77,39	48,47	311,41
	N	68	49	46	49	41
	Median	46,300	56,00	43,50	35,00	198,00
	Range	33,0	220	343	116	1740

CFF sonuçları ele alındığında; sirozlu hasta grubu için Covert HE olan ve olmayan hastaları ayırmada ve Covert HE'li kişileri sağlıklı kişilerden ayırmada ise istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Ancak CHE kliniği olmayan hastalardan sağlıklı kişileri ayırma noktasında istatistiksel açıdan kuvvetli bir anlam saptanmadı ($p=0.679$).

Tablo 8: CFF testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar

	p değeri	Düzeltilmiş p değeri
CHE (+) ve CHE (-)	0.000	0.001
CHE (+) ve Sağlıklı	0.000	0.000
CHE (-) ve Sağlıklı	.679	1.000

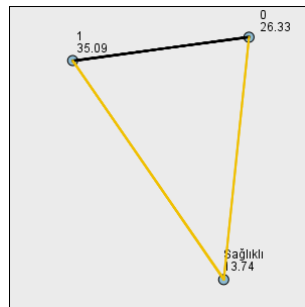


Şekil 10: CFF testinin sağlıklı, CHE kliniği olan (1 ile sembolize) ve olmayan (0 ile sembolize) kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistiki analiz

Düzeltilme faktörünün de hesaplandığı analizde SNT testinde de testin CHE kliniği olmayan sirozlular ile sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0,013$). Yine sirozlu hasta grubu içinde CHE kliniği olan ve olmayan kişilerde anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,084$). Ancak SNT testinin sağlıklı kişiler ile CHE kliniği olan kişileri ayırma etkili olabileceğini düşündürecek istatistiki veri elde edildi ($p=0,000$).

Tablo 9: SNT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar

	p değeri	Düzeltilmiş p değeri
CHE (+) ve CHE (-)	0.084	0.251
CHE (+) ve Sağlıklı	0.000	0.000
CHE (-) ve Sağlıklı	0.013	0.038



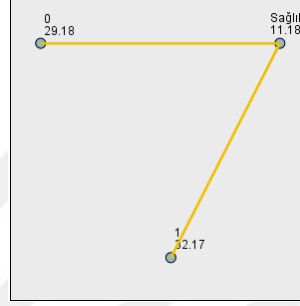
Şekil 11: SNT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan (1 ile sembolize) ve olmayan (0 ile sembolize) kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistiki analiz

SBT testinin 3 grup içinde bakılan analizinde siroz hastalarında CHE kliniğini ayırmada zayıf kaldığını düşündürecek istatistiki sonuç elde edildi ($p=0,549$). Ancak SBT testinin sağlıklı

kişileri CHE kliniği olan ve olmayan siroz hastalarından ayırmada istatistiki açıdan da anlamlı olan şekilde pozitif veri saptandı her iki analizde de p değeri 0,000 olarak görüldü.

Tablo 10: SBT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar

	p değeri	Düzeltilmiş p değeri
CHE (+) ve CHE (-)	0.549	1.000
CHE (+) ve Sağlıklı	0.000	0.000
CHE (-) ve Sağlıklı	0.000	0.001

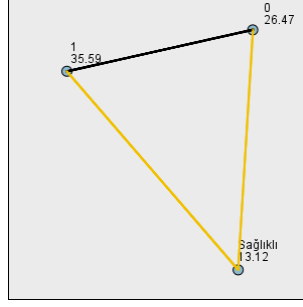


Şekil 12: SBT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan (1 ile sembolize) ve olmayan (0 ile sembolize) kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistiki analiz

ÇTT testinin sağlıklı gönüllü kişiler ile CHE kliniği olan ($p=0,000$) ve olmayan ($p=0,008$) sirozlu kişiler arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanması yanı sıra, CHE kliniği olan ve olmayan hastaların ayırımı noktasında p değeri 0,071 saptanarak istatistiksel olarak güçlü bir farklılığa rastlanmadı.

Tablo 11: ÇTT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar

	p değeri	Düzeltilmiş p değeri
CHE (+) ve CHE (-)	0.071	0.214
CHE (+) ve Sağlıklı	0.000	0.000
CHE (-) ve Sağlıklı	0.008	0.025

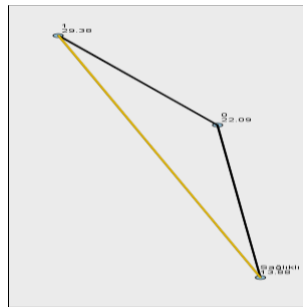


Şekil 13: ÇTT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan (1 ile sembolize) ve olmayan (0 ile sembolize) kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistikî analiz

RST'nin sadece CHE kliniği olan sirozlular ile sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı ($p=0,000$) olarak farklı saptanmasına ek olarak; CHE kliniği olan ve olmayanlar arasında ($p=0,137$), CHE kliniği olmayanlar ve sağlıklı gönüllüler arasında ($p=0,077$) anlamlı bir istatistikî veri elde edilememiştir.

Tablo 12: RST testinin sağlıklı, CHE kliniği olan ve olmayan kişilerdeki Mann-Whitney analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan sonuçlar

	p değeri	Düzeltilmiş p değeri
CHE (+) ve CHE (-)	0.137	0.411
CHE (+) ve Sağlıklı	0.000	0.001
CHE (-) ve Sağlıklı	0.077	0.230



Şekil 14: ÇTT testinin sağlıklı, CHE kliniği olan (1 ile sembolize) ve olmayan (0 ile sembolize) kişilerdeki mean değerleri ve Bonferroni düzeltmesi ile oluşan istatistikî analiz

Sağlıklı gönüllüler ile siroz hastaları arasında IL-6, TNF α ve endotoksin düzeyinde anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0.05$). IL-18 ($p=0,786$) ve 3-NT ($p=0,305$) düzeylerinde ise sağlıklı gönüllüler ile

CHE kliniği olan ve olmayan tüm siroz hastaları arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. IL-6 ve endotoksin düzeyleri sirozlu bireylerde daha yüksek iken, TNF α düzeyleri ise sağlıklı bireylerde daha yüksek saptandı (bkz. Tablo 13).

Tablo 13: İlk başvuruda bakılan IL 6, IL 18, TNF alfa, 3-NT ve endotoksin ve amonyak neticeleri

		IL-6	IL-18	TNF α	3-NT	ET	Amonyak
CHE (+) Siroz	Median	16,83565	31,01749	7,18310	24,86602	9,28929	71,000
	Minimum	0,068	3,605	0,060	8,560	5,368	18,0
	Maximum	429,067	597,606	132,676	62,770	699,000	242,0
	n	39	39	39	39	39	37
	Range	428,999	594,001	132,616	54,210	693,632	224,0
	Mean	51,42379	93,05204	24,31356	25,82942	56,08662	87,622
CHE (-) Siroz	Median	18,22771	31,95384	7,11268	24,29064	8,55362	53,500
	Minimum	0,068	2,063	0,060	7,786	6,457	17,0
	Maximum	211,530	410,803	210,986	44,476	699,000	186,0
	n	32	32	32	32	32	22
	Range	211,462	408,740	210,926	36,690	692,543	169,0
	Mean	39,83495	75,88104	20,24835	26,41842	96,18534	66,227
Sağlıklı	Median	10,33867	41,20825	20,98592	27,54327	0,50000	*
	Minimum	0,060	0,070	3,099	11,825	0,500	*
	Maximum	63,012	333,122	159,437	65,269	595,660	*
	n	13	13	13	13	13	*
	Range	62,952	333,052	156,338	53,444	595,160	*
	Mean	12,60814	74,64799	30,15168	36,27268	63,09779	*
<i>p değeri</i>		0,032	0,786	0,019	0,305	0,028	*

Yapılan testlerin neticesinde CFF testinin tamamlanma süresi Covert HES'i olan 31 hastada (testi bitirme median değer 48,350 Hz), Covert HES'i olmayan 20 adet hastaya göre (median değer 38 Hz) farklı olduğu bulundu. CFF testini West-Haven'a göre CHE kliniği olan hastalarda tepki verme süresinin uzadığı görüldü ($p<0,000$).

CHE kliniği olan 39 hasta ve olmayan 32 siroz hastasında IL-6 ($p=0,858$), IL-18 ($p=0,908$), TNF α ($p=0,804$), 3-NT ($p=0,790$), ET ($p=0,733$) düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı. CHE kliniği olan 37 hastadan ve olmayan 22 hastadan alınan bazal plazma amonyak ($p=0,112$) düzeylerinde de anlamlı bir fark gözlenmedi.

Tablo 14: Tüm sirozlularda ilk başvuruda yapılan CFF test sonuçları

		CFF (Hz)
Covert HES (-)	Median	48,350
	Minimum	35,8
	Maximum	58,0
	n	20
	Range	22,2
	Mean Rank	35,60
Covert HES (+)	Median	38,000
	Minimum	25,0
	Maximum	54,9
	n	31
	Range	29,9
	Mean Rank	19,81
p değeri		0,000

Psikometrik ölçekleme testlerinin sonuçları iki hasta grubunda ayrı olmak üzere Tablo 8' de gösterilmiştir. Yapılan psikometrik testlerin neticesinde; CHE kliniğinde olan 17 hastanın, CHE kliniği olmayan 22 siroz hastasına kıyasla, çizgi takip etme testini daha uzun sürede tamamladığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,025$) saptandı. Bizim çalışma grubumuzda, CHE kliniği negatif olan kişilerin testi tamamlama median değeri 38 saniye, CHE kliniği pozitif olan kişilerde ise 60 saniye olarak kaydedildi.

Seri noktalama testlerini de CHE kliniği olan 17 kişi, klinik negatif olan 15 kişiye kıyasla daha uzun sürede (Median değer 100 saniye ve 65 saniye, sırasıyla) tamamladığı görüldü ve istatistiksel olarak p değeri 0,089 saptandı. Rakam sembol eşleştirme testi uygulayabilen CHE kliniği pozitif 13 hastanın, klinik negatif olan 11 hastaya kıyasla testi daha uzun sürede tamamladığı görüldü ve yine

istatistiksel olarak p değeri 0,068 şeklinde bulundu. Çizgi takip etme testi uygulandığında ise p değeri 0,028 olarak saptandı.

Sayı birleştirme A testini uygulayan 15 CHE kliniği olan hasta (median 103,00 saniye) ile 14 CHE kliniği olmayan hastanın (median 79,50 saniye) testi bitirme süresi arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,471$). Sayı birleştirme B testi hastalara, kendilerinden onam alınamaması nedeniyle uygulanamadı.

Tablo 15: Hastalara ilk başvurularında yapılan PHES testlerinin sonuçları

		Seri Noktalama	Sayı Birleştirme	Çizgi Takip Etme	Rakam Sembol Eşleştirme
Covert HES (-)	Median	65,00	79,50	38,00	208,00
	Minimum	20	23	22	60
	Maximum	170	300	90	630
	n	15	14	15	11
	Range	150	277	68	570
	Mean Rank	13,50	13,82	12,53	9,64
Covert HES (+)	Median	100,00	103,00	64,00	400,00
	Minimum	16	27	21	86
	Maximum	236	360	131	1800
	n	17	15	17	13
	Range	220	333	110	1714
	Mean Rank	19,15	16,10	20,00	14,92
p değeri		0,089	0,471	0,025	0,068

Hastaların ilk başvurularındaki PLT, MPV, NLO, LMO, Albumin, Total bilirubin, INR, CRP, Na düzeyleri incelendiğinde; serum sodyum düzeyi CHE kliniği pozitif olanlarda daha düşük olarak saptandı ve istatistiki açıdan anlam arz ettiği görüldü. LMO ve albümin düzeyleri de CHE kliniği pozitif olan hastalarda daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,086$ ve $0,063$). NLO değeri ise CHE kliniği pozitif olanlarda daha yüksek saptandı ($p=0,052$). PLT, MPV, total bilirubin, INR ve CRP'de anlamlı istatistiki fark görülmedi.

Tablo 16: İlk başvurudaki PLT, MPV, NLO, LMO, Albumin, Total bilirubin, INR, CRP, Na düzeyleri

		PLT	MPV	NLO	LMO	Alb	Tbil	INR	CRP	Na
CHE (-)	Median	102,00	11,050	2,1200	2,9200	4,100	1,1000	1,200	0,4600	140,00
	Min	45	9,1	0,90	0,65	2,7	0,28	0,9	0,03	130
	Max	496	12,8	7,96	5,60	5,6	4,59	2,2	3,54	144
	n	35	32	35	35	34	35	30	14	30
	Range	451	3,7	7,06	4,95	2,9	4,31	1,3	3,51	14
CHE (+)	Median	116,10	11,257	3,1234	2,3322	3,760	1,3743	1,200	0,6705	138,29
	Min	36	9,0	1,01	0,68	2,1	0,29	0,9	0,04	131
	Max	291	13,8	6,45	4,71	4,6	5,18	1,6	2,39	147
	n	41	35	41	41	40	40	37	22	34
	Range	255	4,8	5,44	4,03	2,5	4,89	0,7	2,35	16
Total	Median	101,00	11,100	2,5800	2,3550	3,950	1,0100	1,200	0,3200	139,00
	Min	36	9,0	0,90	0,65	2,1	0,28	0,9	0,03	130
	Max	496	13,8	7,96	5,60	5,6	5,18	2,2	3,54	147
	n	76	67	76	76	74	75	67	36	64
	Range	460	4,8	7,06	4,95	3,5	4,90	1,3	3,51	17
p değeri		0,938	0,526	0,052	0,086	0,063	0,861	0,534	0,974	0,048

Yapılan korelasyon analizlerinde; psikometrik test bataryasını oluşturan testlerden biri olan SBT ile albumin ($p=0,018$) düzeyleri arasında ters orantı tespit edilmişken, NLO ($p=0,003$) ve CRP ($p=0,002$) düzeyinin de SBT ile doğru orantılı olarak korele olduğu saptanmıştır. ÇTT ile LMO ($p=0,011$) ve albumin ($p=0,030$) arasında ters orantı bulunmuştur. RST için korelasyon analizi incelendiğinde LMO düzeyleri ($p=0,042$) ve albümin ($p=0,016$) düzeyleri ile ters orantılı bir ilişki tespit edildi. Aynı şekilde SNT ile LMO ($p=0,005$) ve albümin ($p=0,024$) arasında yine ters orantılı ve istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptandı. PLT, MPV, Total bilirubin, INR ve serum sodyum düzeylerinde PHES ile anlamlı bir ilişki göstermediği saptandı. CFF sonuçları hiçbir psikometrik test aracı ve enflamatuvar parametre ile korelasyon göstermedi. Tüm PHES testlerinin kendi aralarında -kuvvetle korele şekilde istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 17: CFF ve PHES ile ilk başvurudaki enflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon (KK: Korelasyon katsayısı)

		PLT	MPV	NLO	LMO	Alb	TBil	INR	CRP	Na
CFF	KK	0,047	-0,073	-0,044	0,041	0,246	0,021	-0,097	0,237	0,157
	p değeri	0,741	0,644	0,760	0,773	0,089	0,883	0,535	0,276	0,302
	n	51	43	51	51	49	50	43	23	45
SNT	KK	0,082	0,039	0,226	-0,485**	-0,403*	0,289	0,226	0,521	-0,265
	p değeri	0,656	0,853	0,214	0,005	0,024	0,115	0,223	0,056	0,182
	n	32	25	32	32	31	31	31	14	27
SBT	KK	0,087	-0,056	0,340	-0,525**	-0,442*	0,227	0,359	0,788**	-0,262
	p değeri	0,653	0,805	0,071	0,003	0,018	0,246	0,066	0,002	0,216
	n	29	22	29	29	28	28	27	12	24
ÇTT	KK	-0,031	0,073	0,239	-0,444*	-0,390*	0,116	0,141	0,415	-0,372
	p değeri	0,865	0,733	0,189	0,011	0,030	0,536	0,458	0,124	0,051
	n	32	24	32	32	31	31	30	15	28
RST	KK	0,202	-0,016	0,222	-0,418*	-0,498*	0,020	0,169	0,377	-0,099
	p değeri	0,343	0,952	0,297	0,042	0,016	0,926	0,440	0,204	0,676
	n	24	16	24	24	23	24	23	13	20

Tablo 18: Psikometrik testler ile CFF arasındaki korelasyon analizi

		SNT	SBT	ÇTT	RST
CFF	KK	-0,118	-0,270	-0,140	-0,151
	p değeri	0,551	0,192	0,478	0,524
	n	28	25	28	20
SNT	KK	1,000	0,662**	0,813**	0,612**
	p değeri		0,000	0,000	0,002
	n	32	28	31	23
SBT	KK	0,662**	1,000	0,686**	0,739**
	p değeri	0,000		0,000	0,000
	n	28	29	28	23
CTT	KK	0,813**	0,686**	1,000	0,716**
	p değeri	0,000	0,000		0,000
	n	31	28	32	24
RST	KK	0,612**	0,739**	0,716**	1,000
	p değeri	0,002	0,000	0,000	
	n	23	23	24	24

PLT düzeylerinin MPV ile yine kuvvetle korele olduğu ($p=0,006$) tespit edilmişken, total bilirubin düzeyleri ile de korele olduğu tespit edildi ($p=0,036$). MPV değerinin ek olarak NLO düzeyi ile de korele olduğu ($p=0,003$) tespit edildi. NLO değerinin LMO ($p=0,000$), albümin ($p=0,000$), serum sodyumu ($p=0,028$) ile ters orantılı olduğu gözlenirken, total bilirubin ($p=0,000$), INR ($p=0,000$), CRP ($p=0,001$) ile doğru orantılı olması ve istatistiksel açıdan anlam taşıdığı tespit edilmiştir. LMO sonuçlarının PHES'te kullanılan tüm testlere ek olarak, albumin ($p=0,000$) ve serum sodyumu ($p=0,002$) ile doğru orantılı şekilde ve anlamlı derecede korele olduğu gözlenmesinin yanı sıra; total bilirubin ($p=0,000$), INR ($p=0,010$), CRP ($p=0,009$) düzeyleri ile ters orantılı olduğu bulunmuştur.

Tablo 19: Enflamataur parametrelerin arasındaki korelasyon

		PLT	MPV	NLO	LMO	ALB	TBil	INR	CRP	Na	Kre
PLT	KK	1,000	-0,33	-0,0	0,055	0,060	-0,24	-0,22	0,140	0,033	0,173
	p		0,006	0,419	0,638	0,615	0,036	0,074	0,415	0,793	0,135
	N	76	67	76	76	74	75	67	36	64	76
MPV	KK	-0,33	1,000	-0,35	0,191	-0,03	0,128	-0,09	-0,04	-0,09	-0,19
	p	0,006		0,003	0,121	0,756	0,307	0,459	0,825	0,468	0,120
	N	67	67	67	67	65	66	59	30	57	67
NLO	KK	-0,09	-0,35	1,000	-0,72	-0,43	0,402	0,439	0,528	-0,27	0,052
	p	0,419	0,003		0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,028	0,658
	N	76	67	76	76	74	75	67	36	64	76
LMO	KK	0,055	0,191	-0,72	1,000	0,619	-0,55	-0,31	-0,42	0,38	-0,08
	p	0,638	0,121	0,000		0,000	0,000	0,010	0,009	0,002	0,485
	N	76	67	76	76	74	75	67	36	64	76
ALB	KK	0,060	-0,03	-0,43	0,61	1,000	-0,41	-0,39	-0,51	0,306	-0,01
	p	0,615	0,756	0,000	0,000		0,000	0,001	0,001	0,016	0,919
	N	74	65	74	74	74	73	65	35	62	74
TBil	KK	-0,24	0,128	0,402	-0,55	-0,41	1,000	0,457	0,051	-0,12	-0,008
	p	0,036	0,307	0,000	0,000	0,000		0,000	0,769	0,355	0,946
	N	75	66	75	75	73	75	67	36	63	75
INR	KK	-0,22	-0,098	0,439	-0,31	-0,397	0,457	1,000	0,208	-0,13	-0,006
	p	0,074	0,459	0,000	0,010	0,001	0,000		0,246	0,325	0,962
	N	67	59	67	67	65	67	67	33	56	67
CRP	KK	0,140	-0,042	0,53	-0,43	-0,519	0,051	0,208	1,000	-0,398	-0,024
	p	0,415	0,825	0,001	0,009	0,001	0,769	0,246		0,030	0,890
	N	36	30	36	36	35	36	33	36	30	36
Na	KK	0,033	-0,098	-0,27	0,386	0,306	-0,12	-0,13	-0,39	1,000	0,031
	p	0,793	0,468	0,028	0,002	0,016	0,355	0,325	0,030		0,809
	N	64	57	64	64	62	63	56	30	64	64
Kre	KK	0,173	-0,192	0,052	-0,081	-0,012	-0,008	-0,006	-0,02	0,031	1,000
	p	0,135	0,120	0,658	0,485	0,919	0,946	0,962	0,890	0,809	
	N	76	67	76	76	74	75	67	36	64	76

Yapılan korelasyon analizlerinde; psikometrik test bataryasını oluşturan testlerden biri olan SBT ile TNF α ($p=0,039$) düzeyleri arasında ters orantı tespit edildi. ÇTT ile TNF α ($p=0.028$) arasında ters orantı bulunmuş iken, 3-NT düzeylerinin doğru orantılı ($p=0.029$) olduğu saptanmıştır. 3-NT düzeylerinin OD değerleri ve serum konsantrasyonunun da ters orantılı olduğu unutulmamalıdır. RST için korelasyon analizi incelendiğinde 3-NT düzeylerinin OD değerleri ile doğru orantı saptanmıştır ($p=0.026$) olarak bulunmuştur. CFF sonuçlarının hiçbir psikometrik test aracı ve enflamatuar parametre ile korelasyon göstermediği kaydedildi.

Tablo 20: CFF ve PHES ile ilk başvuruındaki sitokin düzeylerinin korelasyonu

		IL-6	IL-8	TNF-A	3-NT	ET
CFF	KK	0,022	-0,039	0,069	0,180	0,084
	p değeri	0,882	0,790	0,633	0,210	0,563
	N	50	50	50	50	50
SNT	KK	0,216	0,244	-0,208	0,329	-0,055
	p değeri	0,252	0,194	0,271	0,076	0,772
	N	30	30	30	30	30
SBT	KK	0,301	0,291	-.399*	0,141	-0,064
	p değeri	0,127	0,140	0,039	0,482	0,750
	n	27	27	27	27	27
ÇTT	KK	0,210	0,233	-.401*	.399*	-0,180
	p değeri	0,266	0,215	0,028	0,029	0,340
	n	30	30	30	30	30
RST	KK	0,298	0,323	-0,189	.463*	-0,165
	p değeri	0,168	0,133	0,388	0,026	0,452
	n	23	23	23	23	23

Yapılan korelasyon analizinde IL-6 düzeyleri NLO ($p=0,002$), LMO ($p=0,000$), albümin ($p=0,001$) ile ilişkili bulundu. NLO düzeyleri IL-6 ile doğru orantılı şekilde artış göstermiş iken; LMO ve albümin düzeyleri ters orantılı olarak saptandı. IL-18 düzeyleri de aynı şekilde NLO ile doğru orantılı ($p=0,013$), LMO ($p=0,001$) ve albümin ($p=0,001$) ile ters orantılı şekilde korele bulunmuştur. TNF α , 3-NT ve ET düzeyleri ise hiçbir enflamatuar parametre ile korele bulunmamıştır.

Tablo 21: Sitokin düzeyleri ile enflamatuvar parametreler arasındaki ilişki

		PLT	MPV	NLO	LMO	Alb	TBil	INR	CRP	Na
IL-6	KK	-0,028	-0,148	.368**	-.450**	-.393**	0,182	0,158	0,156	-0,195
	<i>p</i> <i>değeri</i>	0,814	0,252	0,002	0,000	0,001	0,130	0,215	0,364	0,135
	n	71	62	71	71	69	71	63	36	60
IL-18	KK	0,039	-0,139	.293*	-.377**	-.394**	0,154	0,101	0,033	-0,183
	<i>p</i> <i>değeri</i>	0,748	0,281	0,013	0,001	0,001	0,200	0,433	0,848	0,161
	n	71	62	71	71	69	71	63	36	60
TNF α	KK	0,131	-0,013	-0,085	-0,049	-0,054	-0,034	-0,194	-0,008	0,040
	<i>p</i> <i>değeri</i>	0,276	0,919	0,482	0,688	0,660	0,780	0,127	0,965	0,760
	n	71	62	71	71	69	71	63	36	60
3-NT	KK	0,082	-0,034	-0,005	0,020	-0,008	-0,225	-0,011	0,099	-0,143
	<i>p</i> <i>değeri</i>	0,498	0,790	0,966	0,867	0,947	0,060	0,933	0,567	0,275
	n	71	62	71	71	69	71	63	36	60
ET	KK	0,126	0,016	-0,005	-0,019	-0,064	-0,098	0,015	0,284	-0,091
	<i>p</i> <i>değeri</i>	0,294	0,905	0,968	0,874	0,604	0,414	0,906	0,093	0,490
	n	71	62	71	71	69	71	63	36	60

Hastaların ilk başvurularında West Haven Kriterleri'ne göre klinik değerlendirmeleri yapılmıştı. Sonrasında uygulanan testlere ek olarak ilk başvurularında MELD-Na ve Child Pugh skorları da hesaplandı. MELD-Na skoru PHES bataryasından sadece seri noktalama testi ile ilişkili saptanırken ($p=0,029$); Child Pugh Skoru SBT ve ÇTT ile ilişkili saptandı ($p=0,035$ ve $0,007$ sırasıyla). CFF testinin MELD-Na ve Child Pugh skorlarıyla da ilişkili olmaması kayda değer idi.

Dikkat çeken bir diğer unsur ise hali hazırda MELD-Na ve Child Pugh Skoru içinde yer alan total bilirubin ($p=0,000$ ve $0,001$) ve albümin ($p=0,000$ ve $0,000$) sonuçlarının korele olmasının yanı sıra; NLO ve LMO sonuçlarının da bu skorlar ile ilişkili olmasıydı. NLO için iki skor için de p değeri $0,000$ olarak saptandı. Sodyum düzeylerinin MELD-Na skoru aksine Child Pugh skoru ile ilişkili olması dikkat çekici idi ($p=0,009$). INR'nin hem MELD-Na skoru ile ($p=0,000$) hem de Child Pugh ile ilişkili saptandı ($p=0,000$ ve $0,018$). MPV ise iki prognostik indikatör ile de korelasyon göstermedi.

Tablo 22: MELD-Na ve Child Pugh Skorlarının PHES ve enflamatuvar parametreler ile ilişkisi

		MELD-Na	Child Pugh Skoru
LMO	KK	-,477**	-,722**
	<i>p</i> değeri	0,000	0,000
	n	56	43
NLO	KK	,487**	,664**
	<i>p</i> değeri	0,000	0,000
	n	56	43
CFF	KK	0,095	-0,152
	<i>p</i> değeri	0,569	0,449
	n	38	27
SNT	KK	,429*	0,431
	<i>p</i> değeri	0,029	0,051
	n	26	21
SBT	KK	0,413	,499*
	<i>p</i> değeri	0,056	0,035
	n	22	18
ÇTT	KK	0,312	,569**
	<i>p</i> değeri	0,121	0,007
	n	26	21
RST	KK	0,363	,781**
	<i>p</i> değeri	0,126	0,001
	n	19	15

-0,124	0,230
0,362	0,138
56	43
-0,101	-0,029
0,484	0,866
50	37

,487**	,664**
0,000	0,000
56	43
-,477**	-,722**
0,000	0,000
56	43
-,463**	-,807**
0,000	0,000
54	43
,674**	,488**
0,000	0,001
56	43
,793**	,361*
0,000	0,018
56	43
0,245	,543**
0,219	0,007
27	23
-0,166	-,423**
0,221	0,009
56	37

Çalışmanın diğer bir diğer ayağı da sonuçların tedavi ile değişip değişmediğinin geriye yönelik bakılması idi. Bu amaçla da hastaların en az 1, en fazla 3 ay sonra kontrol amacıyla hastaneye rutin başvuruları sırasında alınan kan numuneleri kıyaslandı.

Kontrolde toplam 39 kişinin kan numunesi tekrarlandı. Bu hastaların başlangıçta 26'sının (%66) CHE kliniği pozitif, 13'ünün (%34) ise CHE kliniği negatif olarak saptanmış idi. CHE kliniği pozitif olan 26 hastadan 13'ünün (%50), geriye dönük olarak incelendiğinde, oral L-ornitin L-aspartat kullandığı, kalan 13'ünün kullanmadığı (%50) saptandı. Başvuru anında CHE kliniği negatif olan siroz grubunda ise 3 hastanın (%23) aşikar HES atağı geçirmesi ve sekonder profilaksi amacıyla oral L-ornitin L-aspartat kullandığı, kalan 10 hastanın (%76) hiçbir şekilde L-ornitin L-aspartat kullanmadığı görüldü.

İkinci başvurularında kan numunesi tekrarlanan hastaların sonuçları incelendiğinde; plazma amonyak düzeyleri için toplam 21 hastadan tekrar numune alınabilmiş olup, bunların 14'ünün (%67) LOLA kullanmadığı, 7'sinin (%33) LOLA kullandığı görüldü. İlaç kullanmayan 14 hastanın 7'sinde (%50) amonyak düzeylerinin artış gösterdiği, 7'sinde (%50) ise azalma gösterdiği bulundu. İstatistiksel açıdan iki grupta da (ilaç almayan veya alan grupta) plazma amonyak düzeyinin anlamlı derecede etkilenmediği görüldü ($p=0,975$ ve $p=0,735$ sırasıyla).

Tablo 23: Amonyak seviyesinin ikinci numune ile ilk numune arasındaki değişimi

		n	Mean Rank	Rank Toplam
LOLA (-)	Neg. Rank	7	7,43	52,00
	Pos. Rank	7	7,57	53,00
	Total	14		
	p değeri	0,975		
LOLA (+)	Neg. Rank	3	4,00	12,00
	Pos. Rank	4	4,00	16,00
	Total	7		
	p değeri	0,735		

Alınan IL-6, IL-18, TNF α , Endotoksin, 3-Nitro tirozin ikinci numunelerinin, ilk numunelerle kıyaslanması için niceliksel olarak farkı hesaplandı. TNF α düzeyleri ve Endotoksin düzeylerinin hastaların LOLA alıp almamasından anlamlı bir değişkenlik gösterecek boyutta etkilenmediği görüldü ($p=0,086$ ve $p=0,859$ sırasıyla). TNF α değeri LOLA kullananların 7'sinde (%77) arttığı ancak 2'sinde (%23) azaldığı görüldü. İlaç almayan grupta ise 9'unda (%56) artış, 7'sinde (%44) azalma gözlemlendi. ET değerlerinde ise LOLA almayan 14 kişiden 11'inde (%78) azalma, 3'ünde (%22) artma, alan 9 kişiden 5'inde (%55) azalma ve 4'ünde artma (%45) gözlemlendi.

Tablo 24: TNF α düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi

		n	Mean Rank	Rank Toplam
LOLA (-)	Neg. Rank	7	6,57	46,00
	Pos. Rank	9	10,00	90,00
	Total	16		
	<i>p</i> değeri	0,255		
LOLA (+)	Neg. Rank	2	4,00	8,00
	Pos. Rank	7	5,29	37,00
	Total	9		
	<i>p</i> değeri	0,086		

Tablo 25: Endotoksin düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi

		n	Mean Rank	Rank Toplam
LOLA (-)	Neg. Rank	11	7,45	82,00
	Pos. Rank	3	7,67	23,00
	Total	14		
	<i>p</i> değeri	0,064		
LOLA (+)	Neg. Rank	5	4,20	21,00
	Pos. Rank	4	6,00	24,00
	Total	9		
	<i>p</i> değeri	0,859		

Kontrola gelen hastaların IL-6 ($p= 0,028$) ve IL-18 ($p= 0,038$) düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlemlendi. L-ornitin L-aspartat kullanmayan 16 hastadan IL-6 ve IL-18 için alınan numune incelendiğinde, iki molekül için de aynı istatistiğe rastlandı; bazal değere kıyaslanınca 12 hastada sitokin düzeylerinin arttığı (%75), 4 hastada ise düşme (%25) olduğu gözlemlendi. İlaç kullanan gruptan ise 9 hastada bu değerlendirme yapılabildi; ilaç kullanan hastaların yalnızca 1'inde (%11) IL-6 ve IL-18 seviyelerinde azalma görülürken, 8 hastada (%89) bu sitokin düzeylerinde artma gözlemlendi.

Tablo 26: IL-6 düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi

		n	Mean Rank	Rank Toplam
LOLA (-)	Neg. Rank	4	6,50	26,00
	Pos. Rank	12	9,17	110,00
	Total	16		
	<i>p</i> değeri	0,030		
LOLA (+)	Neg. Rank	1	4,00	4,00
	Pos. Rank	8	5,13	41,00

Total	9
p değeri	0,028

Tablo 27: IL-18 düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi

		n	Mean Rank	Rank Toplam
LOLA (-)	Neg. Rank	4	6,25	25,00
	Pos. Rank	12	9,25	111,00
	Total	16		
	p değeri	0,026		
LOLA (+)	Neg. Rank	1	5,00	5,00
	Pos. Rank	8	5,00	40,00
	Total	9		
	p değeri	0,038		

Analiz edilen bir diğer molekül ise 3-Nitro tirozin idi. Yaptığımız çalışmada 3-Nitro tirozinin LOLA almayan 16 hastadan 10'unda (%62) arttığı, ancak 6'sında (%38) azaldığı, LOLA alan 9 hastadan 9'unun da düzeyinin arttığı görüldü. Kullandığımız ELISA kitlerindeki nüans dikkate alınınca 3-NT konsantrasyonu arttıkça cihazın bize sunduğu Optik dansite (OD) değeri düştüğü gözlemlendi. Bu nedenle çıkan veride niceliksel büyüklükle gerçek 3-NT konsantrasyonu ters orantılı olduğu için LOLA alan 9 hastanın 9'unda da serum 3-NT konsantrasyonları azalmıştır ve bu değer istatistiksel olarak kuvvetle anlamlı bulunmuştur ($p=0,008$). İlaç almayan hastaların %62'sinde de 3-NT konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür ($p=0,030$).

Tablo 28: 3-Nitro Tirozin düzeylerinin ilk numune ile ikincisi arasındaki değişimi

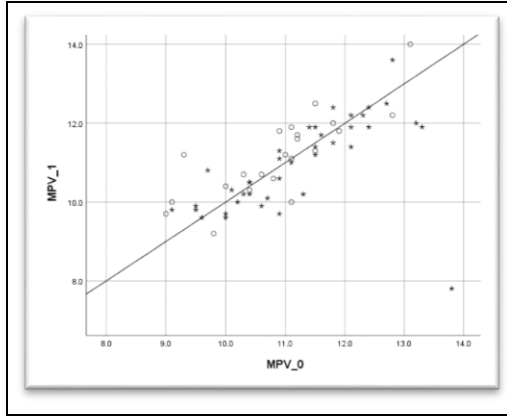
		n	Mean Rank	Rank Toplam
LOLA (-)	Neg. Rank	6	4,33	26,00
	Pos. Rank	10	11,00	110,00
	Total	16		
	p değeri	0,030		

LOLA (+)	Neg. Rank	0	0,00	0,00
	Pos. Rank	9	5,00	45,00
	Total	9		
	<i>p</i> değeri	0,008		

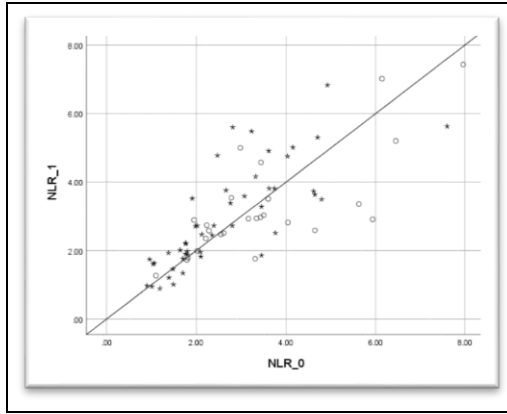
Amonyak, sitokin, endotoksin ve 3-NT yanı sıra LOLA ile enflamatuvar parametrelerin de izlemde nasıl bir seyir izlediği retrospektif olarak incelendi. Yine dikkat çeken bulgulardan biri de LMO ve MPV değerlerinin LOLA tedavisi alanlarda istatistiki açıdan anlamlı olarak yükseldiği ($p=0,025$ ve $0,012$); NLO değerinin ise düştüğüdür ($p=0,012$).

Tablo 29: İkinci ve ilk başvuru kıyasında enflamatuvar parametrelerin değişimleri

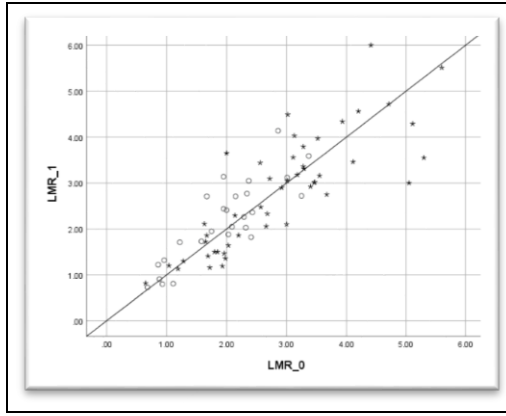
		PLT	MPV	NLO	LMO	Alb	TBil	INR	CRP	Na
LOLA Kullanımı (-)	Mean	-0,250	0,2615	-0,294	0,0771	0,0209	-0,011	0,0514	-0,275	0,6897
	n	48	39	48	48	43	45	35	4	29
	Median	0,0000	0,1000	-0,265	0,0400	0,0000	0,0300	0,0000	-0,250	0,0000
	Minimum	-75,00	-1,10	-2,79	-1,65	-0,70	-0,88	-0,10	-0,60	-6,00
	Maximum	126,00	6,00	1,97	2,05	1,60	1,03	1,10	0,00	11,00
	Range	201,00	7,10	4,76	3,70	2,30	1,91	1,20	0,60	17,00
LOLA Kullanımı (+)	Mean	9,1923	-0,290	0,2685	-0,227	0,0000	0,0009	-0,027	-0,218	1,2381
	n	26	22	26	26	25	23	22	5	21
	Median	3,5000	-0,300	0,0850	-0,175	0,0000	0,1000	0,0000	0,0800	1,0000
	Minimum	-31,00	-1,90	-2,02	-1,28	-1,70	-1,55	-0,80	-3,50	-4,00
	Maximum	92,00	1,10	3,02	0,59	0,90	1,16	0,50	2,23	10,00
	Range	123,00	3,00	5,04	1,87	2,60	2,71	1,30	5,73	14,00
<i>p</i> değeri		0,150	0,012	0,031	0,025	0,636	0,678	0,235	0,221	0,606



Şekil 15: MPV değişimi ile LOLA kullanımı arasındaki ilişki, eğri üzerinde kalanlar artışı temsil ederken, altında kalanlar azalmayı göstermektedir. “ * ” sembolü LOLA kullanmayanlar, “ o ” sembolü LOLA kullananları temsil etmektedir.



Şekil 16: NLO değişimi ile LOLA kullanımı arasındaki ilişki, eğri üzerinde kalanlar artışı temsil ederken, altında kalanlar azalmayı göstermektedir. “ * ” sembolü LOLA kullanmayanlar, “ o ” sembolü LOLA kullananları temsil etmektedir.



Şekil 17: LMO değişimi ile LOLA kullanımı arasındaki ilişki, eğri üzerinde kalanlar artışı temsil ederken, altında kalanlar azalmayı göstermektedir. “ * ” sembolü LOLA kullanmayanlar, “ o ” sembolü LOLA kullananları temsil etmektedir.

LOLA kullanımının PLT, INR, CRP, serum sodyum düzeyleri, albümin ve total bilirubin düzeylerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Yine de LOLA kullananlarda PLT, albümin, total bilirubin, CRP ve sodyum düzeylerinde artma eğiliminde olduğu kaydedildi. LOLA kullanmayanlarda ise INR'nin ise azalma eğiliminde olduğu görüldü.

Tablo 30: İkinci ve birinci başvurudaki testlerin değişimi ve LOLA kullanımı ilişkisi

	LOLA Kullanımı	n	Mean Rank
PLT	0	48	34,85
	1	26	42,38
MPV	0	39	35,27
	1	22	23,43
NLO	0	48	33,52
	1	26	44,85
LMO	0	48	41,64
	1	26	29,87
Alb	0	43	33,64
	1	25	35,98
TBil	0	45	33,79
	1	23	35,89

INR	0	35	30,91
	1	22	25,95
CRP	0	4	3,75
	1	5	6,00
Na	0	29	24,60
	1	21	26,74

Hastalar arasında incelenen bir diğer husus da MELD-Na skorları arasındaki değişimdi. İlk başvuruları ile ikincisi arasındaki MELD-Na skorlarındaki değişim ile LOLA kullanımı arasındaki ilişki incelendi. Buna göre LOLA kullanımı ile MELD-Na skor değişim arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,208$).

Tablo 31: MELD-Na skorlarındaki değişimin LOLA kullanımı ile ilişkisi

	n	Mean Rank	Rank Toplam
LOLA (-)	22	18,02	396,50
LOLA (+)	17	22,56	383,50
Toplam	39		
p değeri	0,208		

5 TARTIŞMA

Karaciğer sirozu bir halk sağlığı problemidir. Hepatik ensefalopati de sirozun önde gelen komplikasyonlarından biridir. HE belirgin olarak (Aşık Hepatik Ensefalopati –Overt) ortaya çıkınca kolayca teşhis edilebilir. Ancak klinik bulgular her zaman açık görünür şekilde olmayabilir; böyle durumlarda tanı güçlükleri yaşanır; tanı için psikometrik ve diğer testlere ihtiyaç duyulur; bu durum gizli/minimal tabloda (Covert Hepatik Ensefalopati) olarak tanımlanabilir. Covert hepatik ensefalopatili hastalarda görsel-uzaysal değerlendirme, dikkat, tepki verebilme ve tepkinin inhibisyonu, bellek ve psikomotor değerlendirme hızının yanı sıra birkaç alanı da kapsayacak şekilde birden fazla alanda kusur ortaya çıkmaktadır. CHE sadece simülasyon testinde değil, hastaların sosyal yaşamında da; (örneğin araç sürme etkinliklerinde de gösterildiği gibi) trafik ihlallerine ve kazalara yol açan, sahip oldukları becerilerin zayıflamasına neden olmaktadır [103].

HE ile ilişkili ekonomik yük önem arz etmektedir ve günümüzde giderek artmaktadır. ABD’ de yapılan bir çalışmada 2005’ten 2009’a kadar, HE ile bağlantılı hastaneye yatışların toplam maliyetleri %

55,1 oranında artmıştır. HE nedenli hastane yatışları, ABD'deki tüm yatışların % 0.33'ünü oluşturmaktadır; bu hastaların yıllar içinde hastane kalış süresinin de uzadığı görülmüş, 2005'te ortalama 8.1 gün olan ortalama yatış süresinin 2009'da 8.5 güne yükseldiği görülmüştür [104]. Tüm giderler dahil olmak üzere HE hastaları için toplam yatış maliyetinin, 2005 yılında 4.68 milyar dolardan, 2009 yılında 7.25 milyar dolara yükseldiği kaydedilmiştir. HE tedavisinin doğrudan artan maliyetleri göz önüne alındığında, HE ilişkili hospitalizasyonun sıklığı azaltılabilirse, toplam maliyetin düşürülmesi açısından önemli bir yarar sağlanacağı öngörülebilir. Ayrıca, kişinin kendisinde kaybedilen çalışma süresinin ve verimliliğin dolaylı maliyetleri de bu hastalığın mali yüküne katkıda bulunmaktadır [105].

Ciddi bir medikal sorun olma potansiyeli taşımasının yanı sıra, maddi açıdan da bir yük getirmesi sebebiyle bu klinik antitenin önceden, ağır ve aşikar bir aşamaya geçmeden, erken teşhis edilerek önlem alınabilmesi önem arz etmektedir. Konuya kendi ülkemiz açısından bakacak olursak, sağlık sistemindeki sorunlarımız ve ekonomik zorluklar da göz önünde bulundurulduğunda, HE'nin erken teşhisi ve tedavisi önemlidir. HE tablosunun yoğun bakım ihtiyacı gösterebilmesi, sıkça yatış, ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olması sebebiyle bu tablonun nispeten subklinik bir aşamada tanı alması ve hastaların tedavi edilmesi ciddi yarar sağlayacaktır.

Hepatik ensefalopatinin (HE) nöropsikiyatrik özellikleri yüzyıllar önce tarif edilmiştir. Hipokrat, "balgam nedeniyle rahatsız olanların sessiz olduğunu, ancak safra açısından rahatsız olanların gürültülü, huysuz olduklarını ve sessiz kalmadıklarını" belirtmiştir. Hipokrat'ın akut karaciğer hasarı olan bir hastayı tanımladığı varsayılabilir. Fulminant hepatik yetmezliği olan hastalar sıklıkla ajitasyon ve huzursuzluk ile karşımıza çıkar. Bununla birlikte, sirozların HE kliniği tablosundaki davranışları önemli psikomotor yavaşlama ile karakterizedir. HE'nin nöropsikiyatrik belirtileri ile ilgili ilk kapsamlı çalışma Sherlock ve ark. tarafından 1954 yılında, karaciğer hastalığı ve nörolojik belirtileri olan 18 hastanın klinik prezentasyonu üzerinden tanımlanmıştır. Tüm olgularda bilinç bulanıklığı, asteriksis, tremor, artmış tendon refleksleri, artmış kas tonusu ve ataksik yürüme ile beliren motor sistemi bozukluğu ile yüz ifadesi ve konuşma bozukluğu birlikte görülmüştür.

1970'lerden bu yana birçok çalışma ekibi, klinik bulgularla aşikar ensefalopatisi olmayan sirozlu hastaların, psikometrik testlerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha kötü olduğunu göstermiştir. Tüm çalışmaların ortak bulgusu, psikomotor hız, görsel algı ve dikkat testlerinde sirotik bireylerin daha kötü performans göstermesi ve sözel yeteneklerinin bozulmasıdır [106].

Çalışmamızın sonuçları gösterdi ki; önceden West Haven Kriterlerine göre belirlediğimiz CHE kliniği olan hastalara CFF testi uyguladığımızda 38 Hz'lik bir "Medyan" değer saptadık. Aynı test CHE kliniği olmayan sirozlulara uygulandığında bu değer 48 Hz olarak saptandı. Bu kıyaslamaya göre bizim

çalışmamızda p değeri 0,000 olarak sonuçlandı. Yapılan bir meta-analizde 9 çalışmanın sonuçları topkucaya değerlendirilmiş ve toplam 622 hastalık bir popülasyonda CFF'nin CHE tanısı için %61 duyarlılık, %79 özgüllük göstererek tanısal katkı sağladığı belirtilmiştir. Bu meta-analizde CFF cut-off değerleri 38 ve 39 olarak belirlenmiştir [107]. Çalışmamızdaki bulgular bahsedilen metaanalizdeki bulgularla örtüşmektedir. Yapılan bir meta-analizde ise PHES ile birlikte CFF kullanmasının tanı için henüz "altın standard" kabul edilmese de faydalı olabileceği ve tek başına CFF'in en az psikometrik testler kadar faydalı olduğu öne sürülmektedir [108]. Sağlıklı gönüllülerden elde ettiğimiz normal değerleri içeren analizde ise, düzeltme faktörünü de ortaya koyarak, CFF ve PHES ile ilgili bir takım sonuçlara vardık. Buna göre CFF testini sağlıklı bireyler, sirozlu hastalara göre CHE tablosu olsun veya olmasın daha hızlı şekilde tamamladılar. Ancak CFF'in yaş ile birlikte ters orantılı şekilde değişkenlik göstermesi de dikkat çekici ve göz önünde bulundurulması gereken bir diğer noktaydı. CFF testinin düzeltme faktörünü de hesaba katarak yapılan analizde ise sağlıklılar ile CHE kliniği olmayan sirozlular arasında anlamlı bir fark saptanamaması da düşündürücüyüdü ($p=0,679$).

CHE kliniği olan kişilerin, olmayan kişilere kıyasla PHES testlerini tamamlama sürelerinin farklı olup olmasını, kendi analizimizde inceledik. Yapılan iki değişkenli analizde hastaların çizgi takip etme testini, siroz hastaları içindeki grupta değerlendirirsek, istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0,025$) daha uzun sürede tamamladıkları saptandı. Seri noktalama ($p=0,089$) ve rakam sembol eşleştirme ($p=0,068$) testlerinde de iki grup arasında kuvvetle olmasa da anlamlı olabilecek bir fark görülmüştür. CFF ile benzer şekilde PHES bataryasını oluşturan tetkiklerden ÇTT hariç tümünde yaş ile birlikte doğru orantılı sonuçlar alındı. Yine PHES bataryasını oluşturan testlerde ÇTT'nin CHE kliniği olan ve olmayan kişileri ayırmada istatistiki anlamı olmasına rağmen, sağlıklı gönüllülerin dahil edildiği ve düzeltme faktörünün de hesaplandığı analizde sağlıklı gönüllüler ve CHE kliniği olmayan sirozlar arasındaki ayrımının keskin şekilde yapılamadığı ($p=0,679$) görüldü.

Amonyak hastalık patogenezinde anahtar rol oynadığı için önceki çalışmaların birçoğunda kan amonyak düzeyleri ile ilgilenilmiştir. Sirozlu bir hastada amonyak düzeyinin tanı koyduruculuğundan ziyade doğrulatma amacıyla yardımcı olarak kullanılması daha yaygındır [68]. Minimal HE prediktörleri olarak amonyak düzeyinin incelendiği bir çalışmada, venöz amonyak düzeyinin 84,5 $\mu\text{mol/L}$ üzeri olmasının MHE'yi öngörebileceği öne sürülmüştür [109]. Buna rağmen amonyak düzeylerinin tek başına tanı amaçlı veya kronik karaciğer hastalarında HE tanısını dışlama amacıyla kullanılması önerilmemektedir [110, 111]. Kan amonyak düzeyinin ölçülmesinin teknik olarak zorluğu, çoğu zaman güvenilir olmayan bir süreçten geçmesi, transportunun soğuk zincir şartlarının gözetilerek yapılmasının gerekliliği, laboratuvara ulaştırma süresinin sonuçları çok etkilemesi, venöz kandan ziyade arteriyel örneklemenin gerekmesi gibi birçok faktörün olumsuz etkileri nedeniyle venöz amonyak düzeylerinin

tanısal güvenliği sürekli sorgulanmaktadır. Arteriyel kan örnekleme geleneksel olarak venöz örneklemeden daha iyi kabul edilir çünkü daha tutarlı ve doğru bir amonyak ölçümü sağladığı düşünülür [112]. Ancak yapılan bir başka çalışmada venöz amonyak örneklemesinin yeterli olduğu ve total plazma amonyak düzeylerinin ölçümünün arteriyel ve parsiyel amonyak basıncının ölçümüne üstünlüğünün olmadığı öne sürülmüştür [113]. Konuyla ilgili belirsizlikler nedeniyle EASL (European Association for the Study of the Liver) ve AASLD (American Association for the Study Of Liver Diseases) kılavuzlarında da plazma amonyak düzeylerinin ölçümü tek başına yeterli kabul edilmemektedir.

Bizim çalışmamızda ise CHE kliniği negatif olanlarda venöz amonyak düzeyi medyan 53 µg/dL, CHE kliniği pozitif olanlarda ise 71 µg/dL saptandı. İstatistiksel açıdan ise p değeri 0,112 olarak saptandı. Kontrol grubu olarak sağlıklı kişi kullanmamız ve tartışmalı da olsa venöz örnekleme yapmamız çalışmamız için negatif özellik olarak sayılabilir. Ancak hasta sayısının artırılarak yeniden analiz yapılması durumunda p değeri anlamlılık gösterecek bir değere ulaşabilir gibi görünmektedir.

Yükselmiş amonyak düzeyi HE tablosu için majör etiyolojik bir faktör olarak bilinirken, son zamanlarda yapılan çalışmalar hem akut hem de kronik HE'nin patogenezinde nöroenflamasyonun önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada enflamatuar sitokinler ve lipopolisakkaridin (LPS, endotoksin) endotel hücrelerini ve mikrogliayı aktive ettiği; bunun da Toll-like reseptör-4'ün (TLR4) uyarılmasına yol açtığı gösterilmiştir [114]. TLR4'ün, NF-κB ve miyeloid protein 88 (MyD88) ile bir dizi tepkimeden sonra reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin, araşidonik asit ve prostaglandinler dahil olmak üzere enflamatuar araçlarının üretimine yol açtığı gösterilmiştir. Bu enflamatuar mediatörlerin de astrositleri etkilediği ve akut HE'de beyin ödemiyle sonuçlanan disfonksiyonlara yol açtığı ve muhtemelen kronik HE'de nörodavranışsal bozukluklara katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [114].

İnflamasyon göstergeleri ile hepatik ensefalopati tablosu arasındaki ilişki uzun zamandır süregelen bir araştırma konusu olmuştur. Bu konuda yapılan bir çalışmada IL-6 ve IL-18 ile ilişkili enflamatuar değişikliklerin ve kan düzeylerinin MHE olan ve olmayan sirotik hastaları ayırmak için yararlı olabileceği öne sürülmüştür [115]. Kronik karaciğer yetmezliği ve Grade 0-4 arası HE hastalarında TNF ve amonyak arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve bu hastalarda TNFα düzeylerinin HE patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür [116]. Yine her seviyeden HE tablosuna sahip hastalarda bakılan serum endotoksin, IL-6, IL-18 düzeylerinin yükseldiği ve ensefalopati derecesi ile ilişkili olduğu öne sürülen çalışmalar mevcuttur [11, 117]. Başka bir çalışmada da serum enflamatuar sitokin düzeyleri (TNF α, IL-1 beta, IL-2R, IL-6, IL-8) ile karaciğer sirozunun şiddeti arasında pozitif korelasyon saptandığı ifade edilmiştir [118].

Tirozin; motivasyon, dikkat, öğrenme, sirkadiyen ritim ve diğer biyolojik süreçler için önemli olan bir nörotransmitter olan dopaminin öncüsüdür. Nitro-tirozin, peroksi-nitrit anyonu ve nitrojen dioksit gibi reaktif nitrojen türlerinin aracılık ettiği bir tirozin nitrasyon (Nitro –NO₂- grubu ekleme tepkimesi) ürünüdür. Nitro-tirozin, hücre hasarı ve enflamasyonun yanı sıra NO (nitrik oksit) üretiminin bir göstergesi olarak tanımlanır. Nitro-tirozin, aktif metabolit NO'nun varlığında oluşur. Genelde birçok hastalık durumunda oksidatif stres, süperoksit (O₂) ve NO oluşumunu tetikleyerek, tahrip edici bir serbest radikal oksidanı olan peroksinitrit (ONOO-) üretimini artırır. Nitro-tirozin reaktif oksijen türlerinin bir göstergesi olarak, dopamin nöronlarının dejenerasyonuna da bağlanmıştır [119]. Deneysel olarak yapılan bir hayvan çalışmasında hepatik ensefalopatiyi (porto-kaval anostomoz yapılarak) takiben sıçan beyinde striatumda NOS ve nitro tirozin aktivitesi incelenmiş olup; nöronlarda nitro-tirozin varlığı tespit edilmiştir. Bunun da HE patogeneğinde önemli olabileceği düşünülmüştür [120]. Laboratuvarında çalışması kolay olan ve hızlı netice alınabilen bir başka molekül olan 3-Nitro tirozinin serum değerlerinin, MHE olan ve olmayan hastaları tanımlamak için iyi duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini, tanısal amaçlı kullanımda yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [121, 122].

Bizim çalışmamızda, bazal sitokin düzeylerinden TNF α 'nın sağlıklı gönüllülerde dahi yüksek olması, bu göstergelerin çok çeşitli faktörlerce indüklendiği ve HE tanısına özgül olarak kabul edilmekten uzak olduğu şüphesini uyandırmaktadır. IL-18 ve 3-Nitro tirozin düzeyinde ise sağlıklı veya siroz hastası grubu kıyaslandığında herhangi bir fark ortaya konulamamıştır. Endotoksin ve IL-6 düzeyinin sağlıklı grupta düşük, hasta grubunda yüksek olduğu görülmüştür; ancak bu iki parametre CHE kliniği olan ve olmayan siroz hastalarında ise anlamlı bir fark yaratacak dağılım göstermemektedir.

Karaciğer sirozu olan hastaların prognozunu değerlendirmek için kolay ve güvenilir bir skor geliştirmek her zaman zorlayıcı olmuştur. Yapılan bir çalışmada, hastanede yattıkları sürede karaciğer sirozlu hastaların Lenfosit-Monosit oranının, MELD-Na ve Child-Pugh skorları ile karşılaştırılması yapılmış. LMO'nun düşük değerlerinin MELD-Na ve Child-Pugh skorları ile korele olduğu tespit edilmiştir [56].

NLO'nun karaciğer sirozunda prognostik rolünü araştırmak için yapılan bir çalışmada NAYKH (Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı) etyolojili hastalarda anlamlı bir ilişki bulunurken, kronik hepatit B etyolojili hastalarda fibrozis evresi ile negatif korelasyon saptanmıştır; kronik hepatit C etyolojili hastalarda ise anlamlı şekilde ilişkili kurulamamıştır [123]. Başka bir çalışmada ise sirozlularda NLO'nun hastaneye yatıştan sonraki 1 yıl içinde artmış ölümle ilişkili olabileceği tespit edilmiştir [124].

Karaciğer sirozunun farklı evrelerindeki enflamasyonun etkisini inceleyen çalışmalarda kullanılan nötrofil lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı, platelet seviyeleri, ortalama trombosit hacmi,

INR, albümin, total bilirubin, CRP, serum sodyum düzeyleri de çalışmamızda incelenmiştir. Bizim çalışmamızda LMO tanı anında CHE kliniği olan hastalarda daha düşük düzeyde saptanmıştır; aradaki fark da istatistiki açıdan anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p=0,086$). Benzer şekilde Child-Pugh ve MELD skor gibi değerlendirme araçlarında yer alan albuminin de CHE kliniği olan kişilerde daha düşük saptandığı görüldü ($p=0,063$). İstatistiki açıdan kuvvetle önem arz eden bir diğer parametre de sodyum düzeyleri idi. Sodyum bilindiği üzere MELD-Na kriterinde yer alan bir parametredir. Çalışmamızda CHE kliniği olan kişilerde daha düşük olacak şekilde sonuca rastlandı ($p=0,048$). NLO'nun CHE kliniği olan kişilerde daha yüksek saptanması bir diğer dikkat çekici sonuç idi ($p= 0,052$). Çalışmamızda bahsedildiği üzere; hiçbir sitokin düzeyi bazal değerinin istatistiki açıdan anlam arz edecek biçimde CHE kliniği ayrımı konusunda yardımcı bulunmamıştır. Normal popülasyonda LMO ve NLO değerlerinin normali konusunda geniş kapsamlı çalışma eksikliği mevcuttur.

LMO ve albumin düzeylerinin ters orantılı olarak PHES testleri ile anlamlı şekilde korele olması da dikkat çekici bulunmuştur. Aynı zamanda tanı anında Child Pugh Skoru ve MELD-Na skoru ile LMO arasında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada NLO ve LMO'nun dekompanze siroz hastalarında prognoz göstergesi olarak kullanımı incelenmiş ve hem NLO hem de LMO'nun bu amaçla faydalı olabileceği öne sürülmüştür [125].

Laktuloz, oral rifaksimin ve LOLA kullanılarak yapılan tedavilerin, aşikar HE hastalarında iyileşmeye yol açtığı bilinmektedir [126-128]. Plazma amonyak düzeylerinin uygulanan medikasyonlara göre değişimini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda; oral LOLA tedavisinin amonyak düzeylerini azalttığı gösterilmiştir [22]. Tedavi ile amonyak düzeylerinde ortaya çıkan değişiklikleri de çalışmamızda inceledik. CHE kliniği olan ve olmayan siroz hastalarının yer aldığı ve iki grupta da oral LOLA tedavisini kimlerin kullandığı kayıt altına alındı. Analizimiz neticesinde amonyak düzeylerinin LOLA tedavisinden anlamlı bir istatistiki veri elde edecek şekilde değişkenlik göstermediği bulundu. Ancak bu hususta toplam 21 hastanın yer alması ve ilaç kullanan grupta sadece 7 hastanın yer alması negatif bir özellik olabilir. Çalışmanın öngörüsünün belki de daha yüksek hasta sayısı ile ne şekilde değişeceği de bilinmemektedir.

Tedavi verildikten sonraki enflamasyon göstergelerinde değişme olup olmaması açısından da yapılan çalışmalar mevcuttur. Aşikar HE kliniğindeki hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada laktuloz tedavisinin tek başına veya albümin ile kombinasyon halinde verilmesi kıyaslanmıştır, iki grupta da enflamasyon göstergelerinin (TNF α , Endotoksin, IL 6 ve 18 düzeyleri araştırılmıştır) düzeyinin azaldığı görülmüştür [129].

3-NT düzeylerinin tedavi ile değişimini inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızın dikkat çeken bulgularından biri LOLA tedavisi alan hastalarda 3-NT düzeylerinde anlamlı düşüşler saptanması olmuştur. Ancak bu çalışmadaki hasta sayısının az oluşu, çift-kör özellik bulunmayışı, plasebo kolu olmaması kesin yargılar öne sürmeyi engellemektedir. Yine de oral LOLA tedavisinin 3-Nitro tirozin düzeylerine olan etkisi ise konuyla ilgili heyecan verici bir gelişme gibi görünmektedir ve daha uzun izlem süreli, daha fazla hasta sayılı, çok merkezli çalışmaların yapılması gerekliliğine işaret etmektedir.

NLO ve LMO'nun tedavi sonrası değişimini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda NLO oranının LOLA alan hastalarda giderek düştüğü ($p=0,031$), MPV ($p=0,012$) ve LMO ($p=0,025$) düzeylerinin ise arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda sıkça değindiğimiz üzere, Hepatik Ensefalopati tablosunun hemen her evresinde enflamasyonun rol oynayabileceği göz önünde bulundurulursa, bu konuda yeterli çalışma olmaması şaşırtıcı görünmektedir. Son derece basit ve ucuz olan bu testlerin, klinik cevap izlemi için çok fazla bilgi sağlayabilme potansiyeli barındırdığı ve daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu izlenimi edinilmiştir.

6 KAYNAKLAR

1. Amodio, P., *Hepatic Encephalopathy: Historical Remarks*. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 2015. **5**(Suppl 1): p. S4-S6.
2. Córdoba, J., *New assessment of hepatic encephalopathy*. Journal of Hepatology, 2011. **54**(5): p. 1030-1040.
3. Piero, A., *Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management*. Liver International, 2018. **0**(0).
4. Peter, F., 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): p. 716-721.
5. Kappus, M.R. and J.S. Bajaj, *Covert Hepatic Encephalopathy: Not as Minimal as You Might Think*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2012. **10**(11): p. 1208-1219.
6. Das, A., et al., *Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2001. **16**(5): p. 531-535.
7. BAJAJ, J.S., *Review article: the modern management of hepatic encephalopathy*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2010. **31**(5): p. 537-547.
8. Patidar, K.R. and J.S. Bajaj, *Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management*. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 2015. **13**(12): p. 2048-2061.

9. Tapper, E.B., et al., *Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review of Point-of-Care Diagnostic Tests*. The American Journal Of Gastroenterology, 2018. **113**: p. 529.
10. Montoliu, C., et al., *3-Nitro-Tyrosine as a Peripheral Biomarker of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis*. The American Journal Of Gastroenterology, 2011. **106**: p. 1629.
11. Jain, L., et al., *Serum endotoxin and inflammatory mediators in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy*. Dig Liver Dis, 2012. **44**(12): p. 1027-31.
12. Pinzani, M., M. Rosselli, and M. Zuckermann, *Liver cirrhosis*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2011. **25**(2): p. 281-290.
13. Sharma, S., K. Khalili, and G.C. Nguyen, *Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014. **20**(45): p. 16820-16830.
14. Nusrat, S., et al., *Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014. **20**(18): p. 5442-5460.
15. Fleming, K.M., et al., *Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study*. J Hepatol, 2008. **49**(5): p. 732-8.
16. Nilsson, E., et al., *Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study*. Aliment Pharmacol Ther, 2016. **43**(12): p. 1330-9.
17. Bayan, K., et al., *Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases*. Hepatogastroenterology, 2007. **54**(80): p. 2198-202.
18. Michitaka, K., et al., *Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey*. Journal of Gastroenterology, 2010. **45**(1): p. 86-94.
19. Mendez-Sanchez, N., et al., *Etiology of liver cirrhosis in Mexico*. Ann Hepatol, 2004. **3**(1): p. 30-3.
20. Setiawan, V.W., et al., *Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort*. Hepatology, 2016. **64**(6): p. 1969-1977.
21. Martin Blachier, H.L.e.a., <EASL.pdf>. The Burden of The Liver Disease in Europe, 2013.
22. Poynard, T., et al., *Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest)*. BMC Gastroenterol, 2010. **10**: p. 40.
23. Anthony, P.P., et al., *The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification*. Bull World Health Organ, 1977. **55**(4): p. 521-40.
24. Tan, Z., et al., *Interleukin-33 drives hepatic fibrosis through activation of hepatic stellate cells*. Cellular & Molecular Immunology, 2018. **15**(4): p. 388-398.
25. Gieling, R.G., K. Wallace, and Y.P. Han, *Interleukin-1 participates in the progression from liver injury to fibrosis*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009. **296**(6): p. G1324-31.
26. Kamari, Y., et al., *Lack of interleukin-1 α or interleukin-1 β inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice*. J Hepatol, 2011. **55**(5): p. 1086-94.
27. Mancini, R., A. Benedetti, and A.M. Jezequel, *An interleukin-1 receptor antagonist decreases fibrosis induced by dimethylnitrosamine in rat liver*. Virchows Arch, 1994. **424**(1): p. 25-31.
28. Mandrekar, P., et al., *An essential role for monocyte chemoattractant protein-1 in alcoholic liver injury: regulation of proinflammatory cytokines and hepatic steatosis in mice*. Hepatology, 2011. **54**(6): p. 2185-97.
29. Meng, F., et al., *Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice*. Gastroenterology, 2012. **143**(3): p. 765-776.e3.
30. Huang, Y.H., et al., *Therapeutic effect of interleukin-10 on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(9): p. 1386-91.
31. Ki, S.H., et al., *Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3*. Hepatology (Baltimore, Md.), 2010. **52**(4): p. 1291-1300.
32. Kong, X., et al., *Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice*. Hepatology, 2012. **56**(3): p. 1150-9.
33. Zhou, W.C., Q.B. Zhang, and L. Qiao, *Pathogenesis of liver cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(23): p. 7312-24.

34. Tsochatzis, E.A., J. Bosch, and A.K. Burroughs, *Liver cirrhosis*. The Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1749-1761.
35. Corbani, A., et al., *Muscle cramps in cirrhosis: the therapeutic value of quinine. Is it underused?* Dig Liver Dis, 2008. **40**(9): p. 794-9.
36. Cundy, T.F., et al., *Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease*. Gut, 1991. **32**(2): p. 202-6.
37. Nishikawa, H. and Y. Osaki, *Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis*. Mediators Inflamm, 2015. **2015**.
38. Kim, W.R., et al., *Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List*. N Engl J Med, 2008. **359**(10): p. 1018-26.
39. Prakash, R.K., S. Kanna, and K.D. Mullen, *Evolving Concepts: The Negative Effect of Minimal Hepatic Encephalopathy and Role for Prophylaxis in Patients With Cirrhosis*. Clinical Therapeutics, 2013. **35**(9): p. 1458-1473.
40. Das, A., et al., *Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis*. J Gastroenterol Hepatol, 2001. **16**(5): p. 531-5.
41. Bajaj, J.S., <Management options on MHE.pdf>. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. , 2008. **2**(6): p. 785–790.
42. Ortiz, M., C. Jacas, and J. Córdoba, *Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations*. Journal of Hepatology, 2005. **42**(1): p. S45-S53.
43. Parekh, P.J. and L.A. Balart, *Ammonia and Its Role in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy*. Clin Liver Dis, 2015. **19**(3): p. 529-37.
44. Chen, S.J., et al., *Effect of H pylori infection and its eradication on hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(12): p. 1914-8.
45. Cooper, A.J.L. and T.M. Jeitner, *Central Role of Glutamate Metabolism in the Maintenance of Nitrogen Homeostasis in Normal and Hyperammonemic Brain*. Biomolecules, 2016. **6**(2): p. 16.
46. Gorg, B., et al., *Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy*. Hepatology, 2010. **52**(1): p. 256-65.
47. Palomero-Gallagher, N. and K. Zilles, *Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: A review*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2013. **536**(2): p. 109-121.
48. Caballero, B., et al., *Concentration-dependent bimodal effect of specific 18 kDa translocator protein (TSPO) ligands on cell death processes induced by ammonium chloride: potential implications for neuropathological effects due to hyperammonemia*. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2014. **13**(4): p. 574-92.
49. Leke, R., et al., *Synthesis of neurotransmitter GABA via the neuronal tricarboxylic acid cycle is elevated in rats with liver cirrhosis consistent with a high GABAergic tone in chronic hepatic encephalopathy*. Journal of Neurochemistry, 2011. **117**(5): p. 824-832.
50. Rama Rao, K.V., A.R. Jayakumar, and D.M. Norenberg, *Ammonia neurotoxicity: role of the mitochondrial permeability transition*. Metab Brain Dis, 2003. **18**(2): p. 113-27.
51. Ahboucha, S., H. Gamrani, and G. Baker, *GABAergic neurosteroids: the "endogenous benzodiazepines" of acute liver failure*. Neurochem Int, 2012. **60**(7): p. 707-14.
52. Cauli, O., et al., *Hypolocomotion in rats with chronic liver failure is due to increased glutamate and activation of metabotropic glutamate receptors in substantia nigra*. Journal of Hepatology, 2006. **45**(5): p. 654-661.
53. Llansola, M., et al., *Interplay between glutamatergic and GABAergic neurotransmission alterations in cognitive and motor impairment in minimal hepatic encephalopathy*. Neurochemistry International, 2015. **88**: p. 15-19.
54. Bismuth, M., et al., *Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011. **23**(1): p. 8-22.
55. Berry, P.A., et al., *Severity of the compensatory anti-inflammatory response determined by monocyte HLA-DR expression may assist outcome prediction in cirrhosis*. Intensive Care Medicine, 2011. **37**(3): p. 453-460.

56. Jamil, Z. and A.A. Durrani, *Assessing the outcome of patients with liver cirrhosis during hospital stay: A comparison of lymphocyte/monocyte ratio with MELD and Child-Pugh scores*. Turk J Gastroenterol, 2018. **29**(3): p. 308-315.
57. Kalra, A., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis*. Liver Transpl, 2017. **23**(2): p. 155-165.
58. Zhang, H., et al., *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis*. Gastroenterol Res Pract, 2016. **2016**: p. 4394650.
59. Tsai, C.F., et al., *Detecting minimal hepatic encephalopathy in an endemic country for hepatitis B: the role of psychometrics and serum IL-6*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0128437.
60. Felipo, V., et al., *Serum nitrotyrosine and psychometric tests as indicators of impaired fitness to drive in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy*. Liver International, 2013. **33**(10): p. 1478-1489.
61. Weissenborn, K., *Challenges in Diagnosing Hepatic Encephalopathy*. Neurochemical Research, 2015. **40**(2): p. 265-273.
62. Kenston, S.S.F., et al., *Mechanistic insight, diagnosis and treatment of ammonia induced hepatic encephalopathy*. J Gastroenterol Hepatol, 2018.
63. Gupta, D., et al., *Prospective comparative study of inhibitory control test and psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis and prognosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in the Indian subcontinent*. J Dig Dis, 2015. **16**(7): p. 400-7.
64. Bajaj, J.S., et al., *Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy*. Gastroenterology, 2008. **135**(5): p. 1591-1600.e1.
65. Amodio, P., et al., *Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy*. Gastroenterology, 2010. **139**(2): p. 510-8, 518.e1-2.
66. Taneja, S., et al., *Inhibitory control test for the detection of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver*. J Clin Exp Hepatol, 2012. **2**(4): p. 306-14.
67. Morgan, M.Y., et al., *Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy*. Metabolic Brain Disease, 2016. **31**(6): p. 1217-1229.
68. Nabi, E. and J.S. Bajaj, *Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice*. Curr Gastroenterol Rep, 2014. **16**(1): p. 362.
69. Vilstrup, H., et al., *Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver*. Hepatology, 2014. **60**(2): p. 715-735.
70. Lauridsen, M.M., et al., *The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy*. Metabolic Brain Disease, 2013. **28**(2): p. 231-234.
71. Kircheis, G., N. Hilger, and D. Haussinger, *Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy*. Gastroenterology, 2014. **146**(4): p. 961-9.
72. Ampuero, J., et al., *Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis*. Gastroenterology, 2015. **149**(6): p. 1483-9.
73. Esmat, S., et al., *Critical flicker frequency is diagnostic of minimal hepatic encephalopathy*. J Investig Med, 2017. **65**(8): p. 1131-1135.
74. Ozel Coskun, B.D. and M. Ozen, *Critical flicker frequency test for diagnosing minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis*. Turk J Gastroenterol, 2017. **28**(3): p. 191-196.
75. Greinert, R., et al., *Stepwise diagnosis in covert hepatic encephalopathy: critical flicker frequency and MELD-score as a first-step approach*. Aliment Pharmacol Ther, 2016. **44**(5): p. 514-21.
76. Bajaj, J.S., et al., *The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy*. Hepatology, 2013. **58**(3): p. 1122-32.
77. Senthilkumar, M.V.S.B.J.P.K.G.P., <Stroop Test Validation to Screen for Minimal Hepatic Encephalopathy in Pediatric Extrahepatic Portal Venous Obstruction.pdf>. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. , 2018. **66**(5): MAY 2018: p. 802–807.

78. Davies, M.G., M.J. Rowan, and J. Feely, *EEG and event related potentials in hepatic encephalopathy*. Metab Brain Dis, 1991. **6**(4): p. 175-86.
79. Montagnese, S., et al., *Prognostic benefit of the addition of a quantitative index of hepatic encephalopathy to the MELD score: the MELD-EEG*. Liver Int, 2015. **35**(1): p. 58-64.
80. Sharma, B.C., et al., *Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo*. Gastroenterology, 2009. **137**(3): p. 885-91, 891.e1.
81. Sharma, P., et al., *Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: An open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2012. **27**(8): p. 1329-1335.
82. Varakanahalli, S., et al., *Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018. **30**(8): p. 951-958.
83. Waghray, A., et al., *Optimal treatment of hepatic encephalopathy*. Minerva Gastroenterol Dietol, 2014. **60**(1): p. 55-70.
84. Sharma, P. and B.C. Sharma, *Disaccharides in the treatment of hepatic encephalopathy*. Metabolic Brain Disease, 2013. **28**(2): p. 313-320.
85. Kimer, N., et al., *Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2014. **40**(2): p. 123-132.
86. Bass, N.M., et al., *Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(12): p. 1071-1081.
87. Patidar, K.R. and J.S. Bajaj, *Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy*. Metabolic Brain Disease, 2013. **28**(2): p. 307-312.
88. Gluud, L.L., et al., *Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence?* Metabolic Brain Disease, 2013. **28**(2): p. 221-225.
89. Gluud, L.L., et al., *Oral Branched-Chain Amino Acids Have a Beneficial Effect on Manifestations of Hepatic Encephalopathy in a Systematic Review with Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials*. The Journal of Nutrition, 2013. **143**(8): p. 1263-1268.
90. Jover-Cobos, M., et al., *Ornithine phenylacetate revisited*. Metab Brain Dis, 2013. **28**(2): p. 327-31.
91. Kornerup, L.S., et al., *Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy*. Curr Gastroenterol Rep, 2018. **20**(5): p. 21.
92. Ghabril, D.C.R.J.M.V.P.M.M., *Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy*. Hepatology, 2013. **59**(3): p. 1073-1083.
93. Bai, M., et al., *L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28**(5): p. 783-92.
94. Sharma, K., et al., *Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial*. Saudi J Gastroenterol, 2014. **20**(4): p. 225-32.
95. Goh, E.T., et al., *L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **5**: p. Cd012410.
96. Cai, X.J., L. Wang, and C.M. Hu, *Efficacy of different drugs in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A network meta-analysis involving 826 patients based on 10 randomized controlled trials*. J Cell Biochem, 2018.
97. Leise, M.D., et al., *Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital*. Mayo Clinic Proceedings, 2014. **89**(2): p. 241-253.
98. Morgan, M.H., A.E. Read, and D.C. Speller, *Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole*. Gut, 1982. **23**(1): p. 1-7.
99. Patidar, K.R. and J.S. Bajaj, *Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy*. Metab Brain Dis, 2013. **28**(2): p. 307-12.
100. Barbaro, G., et al., *Flumazenil for hepatic coma in patients with liver cirrhosis: an Italian multicentre double-blind, placebo-controlled, crossover study*. Eur J Emerg Med, 1998. **5**(2): p. 213-8.
101. Goh, E.T., et al., *Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **8**: p. Cd002798.

102. Yurdaydın C, Ö.B., *Minimal HES tanısında kullanılan psikometrik testlerde yaş ve eğitim durumuna göre Türkiye normal değerlerinin belirlenmesi.pdf*>. 2015.
103. Shaw, J. and J.S. Bajaj, *Covert Hepatic Encephalopathy: Can My Patient Drive?* J Clin Gastroenterol, 2017. **51**(2): p. 118-126.
104. Stepanova, M., et al., *In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(9): p. 1034-41.e1.
105. Flamm, S.L., *Considerations for the cost-effective management of hepatic encephalopathy*. Am J Manag Care, 2018. **24**(4 Suppl): p. S51-s61.
106. Weissenborn, K., et al., *Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy*. Journal of Hepatology, 2001. **34**(5): p. 768-773.
107. Torlot, F.J., M.J. McPhail, and S.D. Taylor-Robinson, *Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **37**(5): p. 527-36.
108. Torlot, F.J., M.J.W. McPhail, and S.D. Taylor-Robinson, *Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2013. **37**(5): p. 527-536.
109. Nardone, R., et al., *Minimal hepatic encephalopathy: A review*. Neuroscience Research, 2016. **111**: p. 1-12.
110. Ninan, J. and L. Feldman, *Ammonia Levels and Hepatic Encephalopathy in Patients with Known Chronic Liver Disease*. J Hosp Med, 2017. **12**(8): p. 659-661.
111. Gundling, F., et al., *How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department*. Ann Hepatol, 2013. **12**(1): p. 108-14.
112. Wang, V. and S. Saab, *Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy*. The American Journal of Medicine, 2003. **114**(3): p. 237-238.
113. Ong, J.P., et al., *Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy*. Am J Med, 2003. **114**(3): p. 188-93.
114. Jayakumar, A.R., K.V. Rama Rao, and M.D. Norenberg, *Neuroinflammation in hepatic encephalopathy: mechanistic aspects*. J Clin Exp Hepatol, 2015. **5**(Suppl 1): p. S21-8.
115. Montoliu, C., et al., *IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy*. J Clin Gastroenterol, 2009. **43**(3): p. 272-9.
116. Odeh, M., et al., *Relationship between tumor necrosis factor-alpha and ammonia in patients with hepatic encephalopathy due to chronic liver failure*. Ann Med, 2005. **37**(8): p. 603-12.
117. Onal, I.K., et al., *Does interleukin-18 play a role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy?* Hepatogastroenterology, 2011. **58**(106): p. 497-502.
118. Goral, V., Y. Atayan, and A. Kaplan, *The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokine levels: what is the role of tumor necrosis factor alpha?* Hepatogastroenterology, 2011. **58**(107-108): p. 943-8.
119. Kuhn, D.M., et al., *Nitrotyrosine as a marker for peroxynitrite-induced neurotoxicity: the beginning or the end of the end of dopamine neurons?* Journal of Neurochemistry, 2004. **89**(3): p. 529-536.
120. Suarez, I., et al., *Induction of NOS and nitrotyrosine expression in the rat striatum following experimental hepatic encephalopathy*. Metab Brain Dis, 2009. **24**(3): p. 395-408.
121. Montoliu, C., et al., *3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(9): p. 1629-37.
122. Carla, G.-G., et al., *Is Cognitive Impairment in Cirrhotic Patients Due to Increased Peroxynitrite and Oxidative Stress?* Antioxidants & Redox Signaling, 2015. **22**(10): p. 871-877.
123. Peng, Y., et al., *The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018. **12**(5): p. 503-513.
124. Rice, J., et al., *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associates Independently With Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018. **16**(11): p. 1786-1791.e1.
125. Cai, Y.J., et al., *A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure*. Vol. 45. 2017.

126. Watanabe, A., et al., *Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy*. Hepatology, 1997. **26**(6): p. 1410-4.
127. Bucci, L. and G.C. Palmieri, *Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy*. Curr Med Res Opin, 1993. **13**(2): p. 109-18.
128. Alvares-da-Silva, M.R., et al., *Oral L-ornithine-L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Hepatol Res, 2014. **44**(9): p. 956-63.
129. Sharma, B.C., et al., *Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2017. **32**(6): p. 1234-1239.

