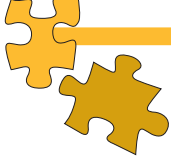




DEKOMPANZE SİROZ KLİNİK BULGULARI



Asit, spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendrom

Dr. Buket Dalgıç

Asit

Son dönem karaciğer hastalığında asit, ödem ve plevral effüzyon tarzında sıvı retansiyonu oldukça sık görülür ve hücre dışı sıvı volümünü düzenleyen mekanizmalardaki bozukluk nedeni ile gelişir. Ekstravasküler sıvı birikiminde portal venöz basınç artışı ve onkotik basınç düşüşü iki önemli faktördür ve ilerlemiş karaciğer hastalığında her iki faktör de geçerlidir. Asit, peritoneal boşlukta fazladan sıvı birikimi olarak tanımlanır. Sirozlu olgularda en sık görülen komplikasyondur ve tanıdan sonraki 10 yıl içinde % 50 olguda gelişir. Asit geliştikten sonra 1 ve 5 yıllık yaşam oranları % 86 ve % 56 olarak bildirilmektedir. Uluslararası Asit Topluluğu, asit olgularını şiddeti, komplikasyonları ve tedaviye verdiği cevaba göre sınıflandırmıştır. (Tablo 1)

Tablo1: Asit sınıflandırılması

Şiddet	
Evre 1-hafif	USG ile gösterilebilen
Evre 2-orta	Orta derecede abdominal distansiyon
Evre 3-şiddetli	Şiddetli derecede abdominal distansiyon
Komplike olmayan	Enfeksiyon veya HRS yok
Refrakter	Parasentez sonrası erken tekrar, 1 haftalık medikal tedavi ile etkin kontrol yok
Diüretik rezistan	Yoğun diüretik tedavisine cevap yok
Diüretik-intractable	Diüretiğe yanıt var ancak diüretik tedavisine engel olacak biçimde diüretiğe bağlı olarak oluşan yan etki mevcut

Patofizyoloji

Sirotik hastada asit oluşumunu başlatan olay sinüzoidal hipertansiyondur. Sinüzoidal hipertansiyon sirozda hepatik yapının bozulması ve vasküler tonusun artması sonucu ortaya çıkar. Angiotensin, endotelin, tromboxan, cysteinyl-lökotrienler gibi vazokonstriktörlerin artışı ve karaciğerde NO biyoyararlılığının azalması ise vasküler tonus artışından sorumlu faktörlerdir. Sinüzoidal basıncın artması ile tetiklenen portal hipertansiyon, vazodilatatör mekanizmaları harekete geçirir. Bu mekanizmalar çoğunlukla NO aşırı üretimi tarafından tetiklenir ve splanknik ve periferel arterioller vazodilatasyona neden olur. Sirozun ilerleyen dönemlerinde arterioller vazodilatasyon nedeni ile sistemik arterial yatakta dolum azlığı, arterial basınç düşmesi olur. Hemodinamiyi normale çevirmek için baroreseptör aracılı aktivasyon ile, renin-anjiyotensin- aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi ve ADH'un non ozmotik salınımı uyarılır. Bu aktivasyon ile daha fazla su ve tuz tutulumu gerçekleşir. Diğer yandan, splanknik vazodilatasyon splanknik lenf üretimini artırır ve peritona lenf sızıntısı olur. Devam eden fazladan su-tuz tutulumu ve splanknik lenf sızıntısı asit oluşumunda rol alan temel faktörlerdir. Buraya kadar anlatılan mekanizma asit oluşum

teorileri içinde 'underfilling hipotezi' olarak adlandırılır. Asit oluşumunda rol oynadığı düşünülen bir diğer mekanizma 'overflow hipotezi'dir. Bu hipoteze göre hepatorenal refleks ile uyarılan uygunsuz Na ve su tutulumu başlatıcı olaydır. Ancak dolaşan volümün artmasına neden olan hepatorenal refleksin esas olarak akut asit gelişiminde (ör: Budd Chiari Sendromu) rolü olduğu bilinmektedir. Kronik olgularda hepatorenal refleksin başlatıcı bir faktör olduğu daha sonra azalmış kan volümü ile 'underfilling' mekanizmasının aktive olduğu öngörülmektedir.

Tedavi

Hafif/orta asit: Hafif asit olgularında genellikle önemli bir yakınma yoktur ve özel bir tedavi planı gerekmez. Orta derecede asit olgularında çoğu zaman diüretiklerle etkin tedavi sağlanır. Albümin infüzyonu ve izleyen diüretik tedavisi orta-şiddetli asit olgularında yararlıdır. Yeterli protein homeostazisini sağlayan nutrisyonel destek çocuklarda çok önemlidir. Erişkinlerde uygulanan sıvı ve tuz kısıtlamasının çocuklarda plazma volümü ve nutrisyonel durum üzerinde olumsuz etkileri olabilir.

Başlangıç tedavi için diüretik seçimi aldosteron antagonisti spironolactone olmalıdır. Etkisi için 2-4 günlük bir gözlem süresi önerilir. Diüretik tedavisine yanıt için ağırlık, idrar miktarı, serum elektrolitleri, BUN, kreatinin takibi yapılmalıdır. Başlangıç hedef 10 ml/kg/gün kadar negatif sıvı balansı sağlamaktır. Yan etkileri hiponatremi ve hiperkalemidir. Spironolacton tedavisine yanıt kısmi veya yok ise tedaviye loop diüretikleri eklenir. Furosemide (1-2 mg/kg) özellikle albumin infüzyonu ile birlikte en sık kullanılan ikinci basamak tedavidir. Ancak potent diüretiklerin uzun süreli-kronik kullanımı ile idrarla fazla miktarda potasyum ve klor kaybı ile volüm azlığı ve hepatik ansefalopati eğiliminde artış görülebilir. Rutin olarak tedaviye potasyum eklenmesi önerilir. Kronik kullanım için, chlorothiazide gibi diüretiklerin seçilmesi, özellikle spironolactone ile birlikte 2-3 mg/kg/gün dozunda etkin diürezi sağlayabilir.

Dirençli yoğun asit: Bu tip asiti olan erişkinlerde sık albümin infüzyonu ve geniş volüm parasentezlerin tercih edilen etkin ve güvenli bir tedavi biçimi olduğu bildirilmektedir. Her 100 ml asit sıvısı için 1 g albümin vererek asit sıvısının tamamen boşaltılması yapılabilir. Plazma genişleticiler parasentez sonrası gelişebilecek hiponatremi, renal fonksiyonların bozulması gibi komplikasyonları önleyecektir. Dirençli asitlerde transplantasyon öncesi bir köprü tedavi olarak TIPS kullanılabilir.

Asit tedavisi, Tablo 2 de özetlenmiştir

Tablo 2: Asit tedavisi

Nutrisyonel destek
Fazla Na alımından kaçınma (1-2 mmol/kg)
Spironolactone:
3 yaş 12.5 mg q.i.d.
4-7 yaş 25 mg q.i.d.
8-11 yaş 37.5 mg q.i.d.
11 yaş 50 mg q.i.d.
Chlorothiazide vitamin K desteği
Albumin infuzyonu (eğer serum albumin 25 g/L) 2 g/kg veya 10 mL/kg
Fruzemide 2 mg/kg
Parasentez albumin infüzyonu (dirençli semptomatik asit için)

Spontan Bakteriyel Peritonit

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) barsak perforasyonu veya başka bir ikincil nedenin olmadığı peritonit durumunu tanımlamak için kullanılan bir tanımdır. Siroz ve asitli olgularda en sık görülen enfeksiyöz komplikasyon olup, tanım farklılıkları nedeni ile sıklık konusundaki rakamlar oldukça değişkendir. Sıklık hastane dışındaki asemptomatik hastalarda % 3.5 iken, hastanede yatan olgularda %10-30' a kadar yükselmektedir. Siroz dışındaki nedenlere bağlı asit olgularında görülmesi oldukça nadirdir. Tanı asit sıvısında bakterinin gösterilmesi ile koyulur. Asit sıvısında görülen enfeksiyon tipleri 5 farklı özellikte incelenebilir (Tablo 3).

Tablo 3: Asit sıvısı enfeksiyonu tipleri

	PMN sayısı hücre/mm ³	kültür
Spontan bakteriyel peritonit	> 250	Tek organizma
Kültür (-) nötroitik asit	> 250	negatif
Monomikrobia nonnötroitik bakterisit	< 250	Tek mikroorganizma
Sekonder bakteriyel peritonit	> 250	polimikrobiyal
Polimikrobia bakterisit	< 250	polimikrobia

Patogenez

Spontan bakteriyel peritonit'in genellikle 'duyarlı' bir asite oluşan geçici bakteriyemiler nedeni ile oluştuğu kabul edilir.'Duyarlı asit' terimi protein içeriği düşük asiti tanımlamak için kullanılmaktadır. Üretilen mikroorganizmalar içinde gram negatiflerin ağır basması nedeni ile de bakterilerin esas kaynağının barsak olduğu düşünülmektedir. Sirozlu olgularda gösterilen transit zamanı gecikmesi, barsak lümeninde IgA ve safra tuzları azalması, barsak permeabilitesi artışı ve barsak ödemi, mezenterik lenf nodlarına bakteriyel translokasyonu artırır. Gram negatif mikroorganizmalar, gram + mikroorganizmalar ve anaeroblara göre daha kolay translokasyon yaparlar. Daha sonra oluşan bakteriyemi ile mikroorganizmalar lenf nodlarından sistemik dolaşıma geçer. Sirozlu olgulardaki RES disfonksiyonu nedeni ile bakteri dolaşımdan temizlenemez ve asit sıvısı içinde de kolonize olur. Asit ve düşük proteinli hastalar SBP için daha duyarlıdır.

Hastanede yatan ve asit sıvısında total protein yoğunluğu < 1 g/dl olan ve olgularda, asit proteini > 1g/dl olan olgulara göre SBP sıklığı 10 kat artış göstermektedir. Asit sıvısında C3 düşüklüğü ve buna bağlı olarak opsonik aktivitede düşüklük SBP eğilimini arttırmaktadır. Şiddetli karaciğer hastalığı olan olgularda görülebilen nötrofil fonksiyon bozuklukları, kompleman eksiklikleri, portosistemik şant varlığı, gastrointestinal kanama, üriner sistem enfeksiyonu, kateter girişimleri ve geniş volüm parasentez girişimleri SBP oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bir kez SBP geçiren bireyde olayın tekrarlama oranı yükselmektedir.

Klinik

SBP kural olarak çok volümlü asiti olan olgularda görülür. Olguların çoğunda şiddetli karaciğer hastalığı vardır. Ateş (% 50-75), karın ağrısı (% 27-72), bulantı-kusma (% 8-21) başlıca klinik yakınmalardır. İleus benzer tablo, bilinç değişiklikleri, hipotansiyon, şok ve böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir. Olguların % 13 kadarı asemptomatiktir. Fizik muayenede karında hassasiyet ve nadir olarak ribaund hassasiyet görülebilir. Asit sıvısı incelemesi dışındaki laboratuvar testleri çok spesifik sonuçlar vermez. Lokositoz, BUN yüksekliği, kreatinin yüksekliği, açıklanamayan metabolik asidoz görülebilir.

Tanı

Sirotik hastalarda asit sıvısı enfeksiyonu konusunda duyarlı olunmalıdır. Asit sıvısı enfeksiyonları (Tablo 1) arasında klinik tablo benzerliği olabileceğinden tanı ampirik olmamalı, mutlaka parasentez yapılmalı ve hücre sayımının yanı sıra bakteriyel kültürler alınmalıdır. Kültürlerin yatak başında ve 10 ml'lik miktarlarda alınarak ekilmesi üreme oranlarını yükseltmektedir. Tanısal parasentez özellikle orta hattan yapılıyorsa, dissemine intravasküler koagülasyon dışında, koagülopati ve trombositopenisi olan hastalarda bile güvenle uygulanabilen bir yöntemdir. Tablo 3 de tanısal parasentez yapılması gereken durumlar, tablo 4'de ise asit sıvısında yapılması gereken testler gösterilmiştir.

Tablo 4: Tanısal parasentez yapılması gerekli durumlar

Yeni başlangıçlı asit

Başvuru sırasında asiti saptanan sirozlu olgular

Enfeksiyon klinik bulgusu olan sirotik asitli olgular

Açıklanamayan klinik bozulması olan sirotik asitli hastalar

Tablo 5: Asit sıvısında yapılması gereken incelemeler

Hücre sayımı-formül

Kültür

Gram boyama

Total protein

LDH

Glukoz

Amilaz

Albumin

Asit sıvısında PMLN miktarının $250/\text{mm}^3$ den fazla olması SBP düşündürür ve ampirik antibiyotik başlanmasını gerektirir. İdrar stikleri ile lokosit esteraz reaksiyonu pozitifliği % 90 oranında > 250 hücre/ mm^3 hücreyi gösterir ve pratik bir yöntem olarak kullanılabilir. Sekonder bakteriyel peritonit ve SBP'yi ayırt etmek için protein, LDH, şeker değerleri yardımcı olur. Sekonder bakteriyel peritonitte, SBP'nin aksine protein değeri 1g/dl den fazla, LDH değeri kandan yüksek ve şeker değeri 50 mg/dl den düşüktür, kültürde çoklu bakteri üremesi vardır. Bu tip olgularda perforasyon açısından gerekli incelemeler yapılmalıdır. SBP olguları hemen daima monobakterialdir ve normalde barsakta bulunan bakteriler tarafından oluşturulur. E.Coli, Klebsiella, Enterococcus faecalis başta olmak üzere % 60-80 olguda gram negatif enterik bakteriler ürer. Streptokok, stafilokok ve nadiren Listeria ve mikobakteriler gösterilebilir. Küçük çocuklarda Str.pnomonia, H.influenza ve N.meningitis izole edilebilir. Anaerobların görülmesi oldukça nadirdir. Semptomatik SBP olgularında kan kültürü üreme oranları yüksektir.

Tedavi

SBP şüphesi ile parasentez yapıp, hücre sayısı uyumlu bulunur bulunmaz, kültür sonucu beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Başlangıç tedavi sayılan etkenleri kapsayacak biçimde geniş spektrumlu olmalıdır. Sefotaksim'in asit sıvısına geçişi ve etkinliği iyidir. 5 günlük dozun da 10 günlük doz kadar etkin olduğu bildirilmektedir. Bu tedavi ile

% 83-93 olguda SBP'nin gerilemesi beklenmektedir. Küçük bir seride Amoksisilin- klavulonik asit tedavisinin etkin olduğu bildirilmiş olup, nefrotoksiteleri nedeni ile SBP tedavisinde aminoglikozitlerden kaçınılmalıdır. Kültür sonucuna göre antimikrobiyal tedavi farklılaştırılabilir. Erişkinlerde oral siprofloksasin ile etkin tedavi bildirilen gruplar mevcuttur. İntravenöz albümin ile mortalitenin azaltılabileceği yönünde kontrollü tek bir çalışma mevcuttur. Tedavi sırasında klinik bir bozulma yok ise kontrol parasentez yapılmasına gerek yoktur. SBP'li hastalarda mortalite hızı yüksektir. Erken tanı ve agresif tedavi ile bu hız aşağı çekilebilir.

Profilaksi

Nutrisyonel durumun düzeltilmesi, hepatotoksik ajanlardan kaçınma, diüretik tedavi ile asit volümünün azaltılması, gastrointestinal kanama riskinin azaltılması korunmada yararlı olabilir. Çocuklarda pnömokok aşılması ve penisilin profilaksisi uygulanabilir. Özellikle erişkinlerde düşük proteinli asiti olan olgulara verilen siprofloksasin ve norfloksasin ile selektif bakteriyel dekontaminasyon etkin bulunmuştur. TMP-SMX profilakside kullanılmış olup etkinliği norfloksasinden daha azdır. Norfloksasin ile uzun süreli profilaktik tedavi alan hastalarda ilaca direnç ve tedavi altında SBP gelişebilir. Bu koşulda tedavide 3. jenerasyon sefalosporinler kullanılmalıdır. Direnç sorununu azaltmak için profilaksi sadece yüksek riskli olgulara önerilmelidir.

Prognoz

Renal yetmezlik, lökositoz, yaşlılık, karaciğer hastalığının ileri evrede olması, ileus varlığı ve hastanede gelişen SBP olgularında prognoz daha kötüdür.

Hepatorenal Sendrom (HRS)

Şiddetli karaciğer hastalığı, ilerlemiş karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonlu hastalarda ortaya çıkan, ilerleyici fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. Bu olgular aşağıdaki karakteristik bulguları gösterirler.

- Böbrek parankiminde önemli bir değişiklik yoktur. Böbrek biyopsisi normaldir
- HRS gelişimi karaciğer hastalığının şiddeti ile orantılıdır
- Karaciğer transplantasyonu renal problemde geri dönüşümü sağlar
- Karaciğer fonksiyonları normal olan bir alıcıya nakledilen HRS'li böbrek bu alıcıda normale döner

Sirozlu olgularda yıllık HRS sıklığı % 8-4 olup MELD skoru arttıkça sıklık artar. Akut KC yetmezliğinde % 30-55 oranlarında görülür. HRS için risk yaratan durumlar; diüretiğe dirençli-yoğun asit, şiddetli hiponatremi - koagülopati ve 18 den yüksek MELD skorudur. HRS'un Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki farklı tipi tanımlanmıştır.

HRS Tip 1: Akut seyirlidir
Genellikle SBP ile tetiklenir
Ortalama yaşam 2 hafta

HRS Tip 2: Yavaş -kronik seyirlidir
Genellikle dirençli asit ile birlikte dir
Ortalama yaşam 4-6 ay civarındadır

Tanı

HRS tanısı esas olarak bir dışlama tanısıdır. Son dönem karaciğer hastalarında böbrek yetmezliğine yol açan prerenal, renal ve postrenal diğer nedenlerin dışlanması önemlidir.

HRS tanısı için aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır

- Karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonla karakterli akut veya kronik KC hastalığı varlığı
- Serum kreatinin değerinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde bulunması
- Şok, bakteriyel enfeksiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, sıvı kaybı olmaması
- Diüretik tedavisinin kesilmesi veya albümin tedavisine rağmen kreatinin değerinde kalıcı düşme sağlanamaması
- 500 mg/dl'nin üzerinde proteinüri olmaması
- Parankimal ve obstruktif böbrek hastalığı olmaması

Tanı için mutlak gerekli olmayan ek tanı kriterleri ise;

- İdrar volümü 500 ml/gün'den az
- İdrar Na 10 mEq/L'den az
- İdrar ozmolaritesi plazma ozmolaritesinden yüksek
- İdrar KK 50/ HPF az
- Serum Na 130 mEq/ L'nin altında olmasıdır

Patofizyoloji

HRS patofizyolojisinin anlaşılması sirozlu hastalardaki dolaşım dinamiğinin anlaşılması ile mümkündür. Sirozlu olgularda splanknik dolaşımında portal hipertansiyon/ karaciğer yetmezliği nedeni ile endojen vazodilatatörlerin (NO, glukagon vs) artışı nedeni ile gelişen sistemik , özellikle splanknik bir vazodilatasyon vardır ve sistemik vasküler rezistans azalmıştır. Bu vazodilatasyon nedeni ile kardiyak outputu artar ancak bu artışa rağmen enfeksiyon gibi diğer ek faktörlerle etkin dolaşım volümünü sağlamakta yetersiz kalır. Etkin kan volümünün azalması yani hipovolemi, endojen vazokonstriktör sistemin aktivasyonuna yol açar. Splanknik alanda damarlar vazokonstriktörlere karşı dirençlidir. Bu cevapsızlık portal hipertansiyonlu hastalardaki NO'ın aşırı üretimine bağlıdır. Ancak endojen vazokonstriktör sistemin aktive olması şiddetli intrarenal vazokonstriksiyona neden olur, sodyum ve su tutulumu gerçekleşir. Hastalığın erken döneminde renal vazodilatatörler bu vazokonstriktör etki ile başa çıkabilir. Ancak ilerleyen karaciğer hastalığı ile birlikte böbrekte kontrolsüz bir vazokonstrüksiyon başlar. GFR azalır ve HRS gelişir. Spontan bakteriyel peritonit, geniş volüm parasentezler, kanama ve fazla diüretik kullanımı HRS un gelişimine yol açan süreçleri hızlandırır. Prostaglandin E2 ve I2, angiotensin II ve norepinefrin'in vazokonstriktif etkisini ve vazopressinin tubüler etkisini engeller. Son dönem karaciğer hastalarında prostoglandin sentezini inhibe eden NSAID'lerin kullanılmaması bu prensibe dayalıdır.

HRS Tedavisi

Özellikle Tip 1 HRS'de prognoz çok kötüdür. Bu nedenle HRS gelişimini önlemek çok daha önemlidir. SBP'li hastaların tedavisinde albümin infüzyonunun yer alması HRS sıklığını azaltır. Geniş volümlü parasentezler sırasında albümin verilmesi de aynı etkiyi göstermektedir. HRS

Tip 1'de kesin tedavi karaciğer nakli olup, karaciğer-böbrek nakli konusunda tartışmalı görüşler vardır. Karaciğer nakli öncesi 8 haftadan fazla diyaliz tedavisi gerektiren hastalarda kombine karaciğer-böbrek nakli daha yararlı olabilir. Nakil öncesi HRS'un düzeltilmesi nakil sonrası son dönem böbrek hastalığının önlenmesi ve yaşam süresi üzerinde olumlu etki sağlar. HRS1 tablosunun varlığı MELD skorundan ayrı olarak transplantasyon için öncelik getirmelidir. Transplantasyon sonrası hafiften şiddetliye dek değişebilen böbrek sorunları yaşanabilir. HRS tedavisinde kullanılan başlıca ilaç vazokonstriktörlerdir. Bu grup ilaçlarla (Terlipressin, Noradrenalin, octreotid/midodrine) tedavide amaç splanknik alanda vazokonstriksiyon sağlamak ve bunlara ek olarak albümin vererek intravasküler volümü düzenlemektir (Tablo 6). Vazokonstriktörler renal kan akımı üzerinde olumlu etki sağlar. Albümin ise vazodilatatörleri sağlar. Terlipressin yan etki azlığı ve sürekli infüzyon gerektirmemesi nedeni ile tercih edilir.

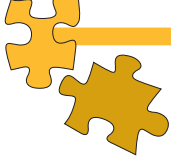
- Tedavinin optimal başlanma zamanı
- Doz ve süresi
- Tedavi yetmezliği kriterleri konusunda kesin veriler yoktur.
- HRS tedavisinde TIPS'in rolü tartışmalıdır
- MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) KC yetmezliğinde biriken albumin bağlı maddeleri uzaklaştırmak için Tip 1 HRS'de transplantasyona köprü tedavisi olarak güvenle uygulanmaktadır

Tablo 6: HRS tedavisinde kullanılan vazokonstriktör ilaçlar

ilaç	Doz aralığı	Yan etkiler
Terlipressin	0.5-2 mg her 4-6 sa	GIS, aritmi, MI, parmak iskemisi, cilt nekrozu
Ornipressin	2-6 U/sa devamlı inf	Karın ağrısı, barsak iskemisi, dil iskemisi, aritmi
Vazopressin	0.01-0.8 U/dk devamlı inf	Bildirilmemiş
Noradrenalin	0.5-3 mg/sa devamlı inf	Göğüs ağrısı
Octreotide+midodrine	100-200 mic scx3/gün 7.5-12.5 mg oral x3/gün 25 mic/sa devamlı inf 2.5 mg/gün oral	İshal

Kaynaklar

1. Kashani A, Landeverde C, Medici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis; pathophysiology and management. Q J Med 2008; 101:71-85.
2. Blei TA. Portal hypertension and its complications. Curr Opin Gastroenterol 2007; 23:275-82.
3. Sheer AT, Runyon AB. Spontaneous Bacterial Peritonitis. Dig Dis 2005; 23:39-45.
4. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. J Hepatol 2008; 48: S93-S103.
5. Schepke M. Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (suppl 8): viii2 viii4 doi:10.1093/ndt/gfm656
6. Tsao GG, Parich CR, Viola A. Acute Kidney Injury in cirrhosis. Hepatology 2008;48: 2064-67.



Portopulmoner hipertansiyon ve hepatopulmoner sendrom

Dr. Ertürk Levent

Son yıllarda, karaciğer hastalıklarının klinik gidişinde ve prognozunda böbrek, kalp ve akciğerler gibi ekstrahepatik organların majör rolü olduğu gösterilmektedir. Ciddi karaciğer hastalıklarında pulmoner tutulumlar %70'lere varan oranlarda gösterilmektedir. Özellikle birbirine benzer iki durum - Hepatopulmoner sendrom (HPS) ve Portopulmoner hipertansiyon (PPHT) kardiyorespiratör problemlerden bağımsız olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu bozukluklar tüm yönleriyle aşağıda tartışılmıştır.

Hepatopulmoner Sendrom (HPS)

Patogenez

HPS, sirozlu hastaların % 8-24'ünde saptanan, intrapulmoner vazodilatasyona sekonder arteriyel oksijenizasyon defektidir. Bu aynı zamanda nonsirotik portal hipertansiyonda ve akut hepatitlerde de gözlenebilir. Bu sendromun şiddeti altta yatan nedenle ve hastalığın şiddeti ile ilişkili değildir, hafif karaciğer hastalıklarında da görülebilir.

HPS'de ana nokta pre ve postkapiller pulmoner damarların dilatasyonu ve buna sekonder arteriyel deoksijenizasyondur. Buna ek olarak pleural ve pulmoner arteriovenöz şantlar ve portopulmoner venöz anastomozlar gözlenebilir. Pulmoner vazodilatasyon nedeniyle miksovenöz kan, direkt ve hızlı olarak pulmoner venlere geçer ve ventilasyon perfüzyon bozukluğu yapar. İleri aşamalarda buna dilate kapillerde oksijen difüzyon bozukluğu eşlik eder. Bugün için bu dilatasyonun sorumlusunun Nitrik oksit (NO) yapımının değişmesi olduğu düşünülmektedir. HPS' li hastalarda ekshale edilen havada NO artışı ve bu hastalarda NO inhibitörleriyle sağlanan iyileşme buna kanıt olabilir. Ama NO'nun neden arttığı, karaciğer hasarıyla ilişkisi, portal HT ve hiperdinamik kardiyak olayla ilişkisi henüz net değildir. Hepatik hasar vasoaktif mediatörleri ve sitokinleri artırmaktadır. Hayvan modellerinde hepatic endotelin 1'in endotelin B reseptörlerinin sayısını artırarak, pulmoner vasküler nitrik oksit sentaz (eNOS) düzeyini arttırdığı gözlenmiştir. Yine uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve hem oksijenaz 1 (HO-1) artışı, NO ve CO düzeylerini artırır. Ama halen pulmoner vasküler remodellingin patogenezi çok açık değildir.

Klinik

Spesifik klinik semptom yoktur. Egzersiz dispnesi ilk semptom olabilir. Hipoksi arttıkça dispne artar. Platipne (oturunca dispnenin artması, supin pozisyonunda azalması), ortodeoksi (yatar pozisyonundan oturur pozisyona geçince PO₂ düşme) ana semptomlardır. Ama HPS'de %30 hastada komorbid pulmoner problemler olduğundan bu bulgular patognomonik değildir. Çomak parmak ve siyanoz önemli bulgulardır (Resim 1, 2). Herhangi bir serum testi tanısal değildir. Akciğer grafisi genellikle normal ve solunum fonksiyon testleri spesifik değildir. PPHT'da HPS'li hastalarda ek olarak gelişebilir.



Resim 1: Hepatopulmoner sendromunda çomak parmaklar

Tanı

HPS'de tanı arterial gaz değişim anormalliklerinin ve intrapulmoner dilatasyonun ortaya konmasıyla olur.

Arteriyel gaz değişim anormalliklerinin ortaya konması: Arteriyel kan gazında oda havasında alveoler-arteriel oksijen gradientinin 15-20 mmHG üstünde olması anormallik şeklinde tanımlanır. Pulse oksimetre faydalıdır ama beklenenden daha yüksek gösterir. Satürasyonu % 97'nin üstünde olan ama HPS'den şüphelenilen hastalarda kan gazı çalışılabilir. Bu bulgulara göre HPS'nin şiddeti belirlenebilir (Tablo1).

Tablo 1: HPS tanı kriterleri

Değişken	Kriter
Oksijenizasyon defekti	Parsiyel O2 basıncı <80 mmHg yada Aa O2 gradient >15 mmHG
Pulmoner vasküler dilatasyon	Kontrast EKO'da pozitif bulgu yada Tc 99 ile beyin uptake'i >% 6
KC hastalığı	Portal HT ve/veya siroz
Şiddet	
Hafif	Aa O2 gradient >15 mmHg, Parsiyel O2 basıncı >80 mmHg
Orta	Aa O2 gradient >15 mmHg, Parsiyel O2 basıncı 60-80 mmHg
Şiddetli	Aa O2 gradient >15 mmHg, Parsiyel O2 basıncı 50-60 mmHg
Ok şiddetli	Aa O2 gradient >15 mmHg, Parsiyel O2 basıncı <50 mmHg

Intrapulmoner vazodilatasyonun ortaya konması:

- Transtorasik kontrast ekokardiyografi, tercih edilen bir testtir. 10 mikronun üstündeki mikro hava kabarcıklarının ekoda sol kalpte saptanmasıdır. Yüksek sensitivitesi vardır ama spesifikliğı nispeten düşüktür.
- Radyonükleotid akciğer perfüzyon taraması, alternatif bir testtir. Tc 99 m işaretli albümin partikülleri normalde sadece akciğerde akümüle olur. Beyindeki uptake % 6'nın üstünde olursa patolojiktir, sensitivitesi daha düşük spesifikliğı daha yüksektir.
- Pulmoner anjiyografi sık kullanılmamaktadır, Akciğer BT ile ilgili yayınlar son yıllarda artmaktadır.

Tedavi

Efektif bir medikal tedavi yoktur. Bugün bilinen tek tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur. Metilen mavisi ile bazı iyileşmeler tanımlanmıştır. İnhalasyon L-NAME (nitro L arginin metil ester), sarımsak tozu, norflaksazin ve transjuguler portosistemik şant ile bazı çalışmalar vardır. Oksijen tedavisi faydalı olabilir. Karaciğer transplantasyonu (KT) tek tedavi yöntemidir. 5 yıllık yaşamı belirgin artırmaktadır. % 85 hastada KT sonrası gerileme saptanmaktadır. KT yapılmayan HPS'li hastalarda mortalite çok yüksektir. Düzeltme birkaç haftada olabildiği gibi HPS'nin şiddetine bağlı olarak yıllar alabilir. KT'de en önemli mortalite prediktörü PO₂'nin 50 mmHg altında olması ve beyin uptake'nin % 20'nin üstünde olmasıdır.

Portopulmoner Hipertansiyon

Patogenez

PPHT; portal basıncın yükseldiği durumlarda, karaciğer hastalığı olsun yada olmaksızın pulmoner basıncın yükselmesidir. Portal HT'lu hastalarda pulmoner HT, sirotik kardiyomyopatide, pulmoner embolide ve intrahepatik AV fistüllerde ortaya çıkabilir. Ama PPHT spesifik bir tanıdır ve sağ kalp kateterizasyon kriterlerine göre tanı konur:

- Ortalama PAP'ın istirahatte 25 mmHg, egzersizde 30 mmHg üstünde olması,
- Artmış pulmoner vasküler rezistans (PVR>240 dynes/s/cm),
- Pulmoner arter oklüzyon basıncının 15 mmHg altında olması.

Nadir olmakla (% 2-10) birlikte oldukça şiddetli bir durumdur. Çoğunlukla KC hastalığı ve portal basınç yüksekliği ile birlikte, nadiren sadece portal sorunlarla ilgilidir. Risk faktörleri net değildir, kızlarda ve otoimmün hepatitlerde daha siktir, hepatit C'lerde daha nadirdir. Oldukça yüksek ölüm riski vardır, karaciğerdeki hasarın derecesi ile ilişkili değildir.

Patofizyoloji

Patofizyoloji net değildir. Portal basınç artışı, splenik vazodilatasyona ve yüksek akımlı dolaşıma buda pulmoner arter akımını artırarak damar stresine neden olur. Vazoaktif aminlerin metabolize olamaması, damar stresi, genetik yatkınlık, otoimmünite ve bilinmeyen nedenler, endotelial proliferasyon, düz kas hipertrofisi, intimal fibrozis, artriopati ve trombozlara neden olur. Vazoaktif aminler pulmoner vazokonstrüksiyona neden olarak basıncı artırır.

Klinik

Hastalarda çabuk yorulma, progresif dispne, periferik ödem, senkop ve göğüs ağrısı gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Fizik bakıda juguler ven dolgunluğu ve 2. kalp sesinde şiddetlenme saptanabilir. Ödem ve asit siktir. EKG'de sağ aks deviasyonu ve Tele'de santral PA'da dilatasyon saptanır. Hipoksemi hafif düzeyde vardır ama genellikle HPS'den daha azdır.

Tanı

Pulmoner HT'nin ortaya konması ve diğer PHT nedenlerinin olmadığı gösterilmesiyle tanı konur. Önemli olan şüphelenmektir. Noninvasif olarak Ekokardiografi çok değerlidir. Ekokardiografi'de sağ ventrikül basıncının 50 mmHg üstünde olduğu hastalarda sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.

Tedavi

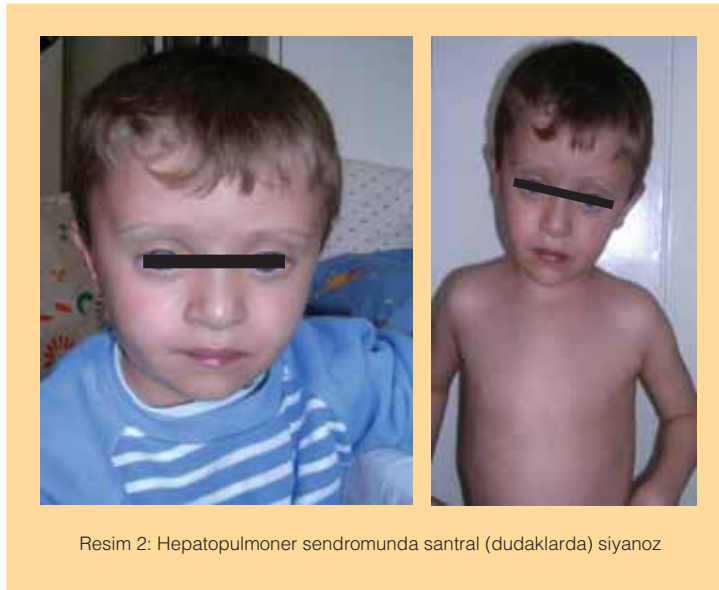
Henüz optimal bir tedavi tanımlanmamıştır. Ama özellikle tedavi edilmemiş hastalarda prognoz kötüdür. Seçilmiş hastalarda medikal tedavi ile prognoz daha iyi hale getirebilir. Vazodilatörler, özellikle prostaglandinler, sildenafil ve bosentan transplantasyon yapılsın yada yapılmasın faydalıdır.

Prostasiklin (epoprostenol), endojen prostasiklin analogudur ve bu konuda en iyi çalışılmış ilaçtır. Sistemik ve pulmoner vazodilatasyon, trombosit agregasyonunda azalma ile pulmoner arter basıncında azalma, kardiyak outputta düzelme ve klinik iyileşme sağlanabilmektedir. Diğer prostasiklin analogları ile de başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Endotelin 1 antagonistisi Bosentan, ciddi PPHT tedavisinde oldukça etkilidir. Karaciğere olan yan etkileri nedeniyle şiddetli hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir. Fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil, hem daha iyi tolere edilir, hemde yan etkileri daha azdır. Bu ilaçlar kombine edilerek de kullanılabilir. Ca kanal blokerleri portal basıncı artırdıklarında dolayı kullanılmamalıdır.

Karaciğer transplantasyonu (KT) öncesi tedavi süresi yada optimal KT zamanı çok net değildir. KT öncesi vazodilatör, tedavinin başarısını artırmaktadır. Ama unutulmamalıdır ki bu hastalarda KT sonrası mortalite yüksektir. KT öncesi operasyon odasında fark edilen PPHT'da mortalite çok yüksektir. Bu nedenle her KT adayı Doppler ekokardiografi ile dikkatli tetkik edilmelidir.

Tablo 2: HPS ve PPHT'nin karakteristik özellikleri

Prevalans	% 20	% 4-5
Patofizyoloji	Pulmoner damarlarda vazodilatasyon Şant, gaz değişim anormallikleri	Pulmoner arter P artışı Pulmoner rezistans artışı
Semptom	Dispne, platipne	Dispne
Klinik	Siyanoz, çomak parmak	Asit ve ödem
Değerlendirme	Transtorasik EKO, perfüzyon scan	Transtorasik EKO ve kalp katet.
Medikal tedavi	?	Vazodilatör
Karaciğer traspl. (KT)	Orta ve şiddetli düzeylerde her zaman	Hafif ve orta düzeyde hastalarda
Post KT	Komplet düzelme	??
KT yapılmazsa	Kötü prognoz	Kötü prognoz



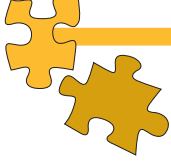
Resim 2: Hepatopulmoner sendromunda santral (dudaklarda) siyanoz

Özet

Her iki sendrom yukarıda ana hatlarıyla verilmiş ve Tablo 2'de özetlenmiştir. HPS sirozlu hastalarda görülen intrapulmoner vazodilatasyon'a sekonder arteriyel oksijenizasyon defektidir. KT'nin yeri tartışılmazdır ve olayı geri döndürür. PPHT ise daha komplike ve prognozu daha kötüdür. KT adayı olan tüm hastalar bu iki sendrom açısından dikkatlice araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Yeshua H, BlendisLM, Oren R. Pulmonary manifestations of liver disease. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2009; Mar
2. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. Hepatology 2006; 43: 121-31.
3. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut 2008;57:268-78.
4. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. World J Gastroenterol 2006 Jan 28;12(4):526-38
5. Tumgor G, Arikan C, Yuksekkaya HA, Cakir M, Levent E, Yagci RV, Kilic M, Aydogdu S. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. Pediatr Transplant. 2008;12:353-7.
6. Tumgor G, Ozkan T, Ulger Z, Kilic M, Aydogdu S. Liver transplantation of a child with cirrhosis and severe hepatopulmonary syndrome. Transplant Proc 2006; 38: 1432-4.



Hepatik ansefalopati

Doç. Dr. Gül Serdaroğlu

Hepatik koma, fulminan karaciğer yetmezliği ve kronik parankimal karaciğer hasarının alevlenmesi sonucu ortaya çıkan mortalitesi yüksek bir tablodur.

Karaciğer ve mental fonksiyon ilişkisi eskiden beri bilinmektedir. Hipokrat (MÖ 460-370) hepatitli bir hastayı köpek gibi havlayan, yardım edilemeyen, söyledikleri anlaşılmayan bir kişi olarak tanımlamıştır. Günümüzde de bilindiği gibi tüm karaciğer hastalıklarının bir komplikasyonu olarak nöropsikiyatrik sendrom görülebilmektedir.

Hepatik ansefalopati, akut, subakut veya kronik pek çok karaciğer hastalığının bir komplikasyonu olabilir. Bulgular, hepatik yetmezliğin gelişme hızı ve tablonun ağırlığı ile ilişkilidir. Siroz veya portosistemik şantı olan çocukların %10-50'si hastalıkları sırasında bir kez atak geçirir.

Etiyoloji

En sık neden fulminan viral hepatittir. (%50-75) Diğer nedenler; yüksek doz salisilik asit, parenteral hiperalimentasyon, izoniazid, rifampisin, halotan, alfa metil dopa, azotiyopirin, eritromisin, sodyum valproat, veya tetrasiklin gibi toksik madde veya ilaçlardır. Ayrıca bilier atrezi, alfa 1 antitripsin eksikliği, otoimmün kronik aktif hepatit, Wilson hastalığı, Reye sendromunun neden olduğu son dönem kronik karaciğer hastalıkları hepatik ensefalopatiye neden olabilir.

Sınıflama

Dünya Gastroenteroloji kongresi hepatik ensefalopatiyi altta yatan karaciğer hastalığına göre ve nörolojik bozukluğun süre ve özelliklerine göre iki gruba ayırmıştır.

Birinci grup temelde yatan karaciğer patolojisine göre ayrılır: Acute liver failure (akut karaciğer yetmezliğinde) Portosystemic Bypass without intrinsic liver disease (hepatosellüler yetmezlik olmaksızın portal-sistemik şant ile) Cirrhosis (siroz ve portal hipertansiyonda)

İkinci grup nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre; Epizodik hepatik ansefalopati: Kısa zamanda oluşur ve ağırlık derecesi değişkenlik gösterir. Persistan hepatik ansefalopati: Sosyal yaşamı etkileyen kronik kognitif bozulma görülür.

Minimal hepatik ansefalopati: Subklinik gidiş gösterir. Kognitif fonksiyonlarda hafif bozulma görülür.

Klinik

Hepatik ensefalopatinin temel işareti oryantasyon, bellek, dikkat ve duygu durumundaki değişiklikler ve bilinç durumunda bozulmadır. En erken bulgular, belirsiz, hafif seyirli davranış değişiklikleri, entellektüel fonksiyonlarda bozukluktur. Ayrıca erken dönemde uyku düzeninde değişiklikler de görülebilir. Başlangıçta verbal yetenek daha iyi korunmuştur. İlerleyen dönemde işte ve okulda performans ve sonra da motor fonksiyonlar bozulur.

Semptomatik hepatik ansefalopati 4 evrede incelenir .

Sirozlu bir hastada mental durumun evrelendirilmesi: West Haven Kriterleri

Evre 0 : anormallik yok

Evre I : uyku düzen değişiklikleri, duygu durum değişikliği, öfori veya anksiyete, dikkat dağınıklığı

Evre II : letarji, apati, zaman için dezoryantasyon, belirgin kişilik değişikliği, uygunsuz davranışlar

Evre III : Somnolans, semi-stupor

Ağrılı uyarana duyarlıdır. Konfüze, garip davranışlar, dezoryantasyon görülür. Nörolojik muayenede hiperefleksi, nöbetler, miyoklonus, hiperventilasyon, Babinski pozitifliği, hipotermi ve inkontinans görülebilir.

Evre IV : Koma, mental durumu test edilemez. Ağrılı uyarana yanıt yoktur. Deserebre veya dekortike postür vardır.

Nörolojik Muayene

Piramidal sistem bulguları vardır. Tonus artışı, reflekslerde artış, ekstansör plantar yanıtlar alınır. Koma ilerledikçe hipotoni, Parkinson tablosunda olduğu gibi mimiklerin azalması, tremor, bradikinezi, rigidite gibi nörolojik bulgular tabloya eklenir. Diğer belirtiler; ataksi, aksiyon tremoru, dizartri ve ellerin istemsiz fleksiyon-ekstansiyon hareketleridir. Nöbet %10-30 hastada görülür.

İleri evrede beyin ödemi akut karaciğer yetmezliği nedeni ile meydana gelen hepatik ensefalopatilerde sık görülmesine karşın, kronik karaciğer hastalıklarında nadir görülür. Beyin ödemi klinik bulguları da dilate reaktif pupiller, deserebre postürde artmış kas tonusudur.

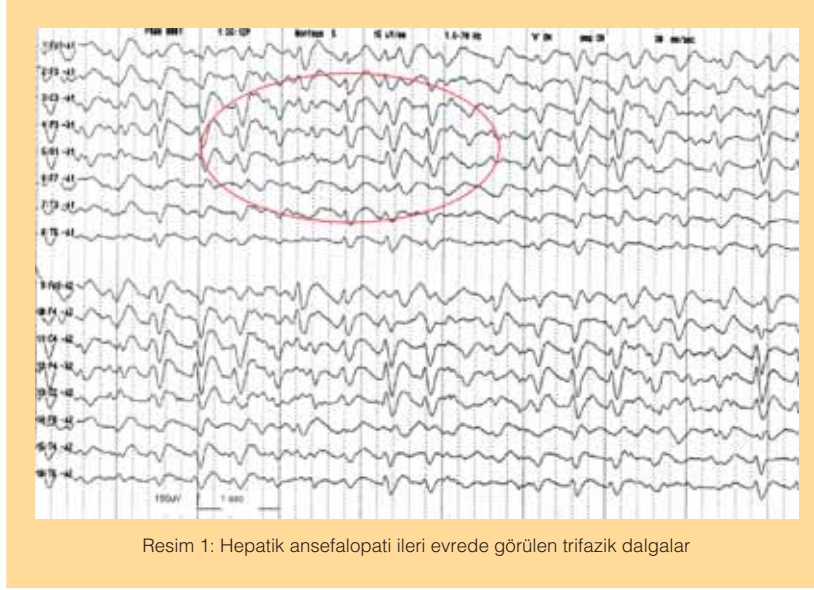
Hepatik ansefalopati, portosistemik şant yerleşiminden sonra da görülebilir. Bu olgularda klinik bulgular benzerdir, bazı olgularda spastik tetraparezi gelişimi de görülür.

Laboratuvar

Tanı klinik olarak konur. Semptomların ağırlığı ile spesifik laboratuvar testleri arasında uygun korelasyon yoktur. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle anormaldir. Kan amonyak düzeyi genelde yüksektir, ancak klinik evrenin ağırlığı ile her zaman korele değildir. Beyin omurilik sıvısındaki glutamin düzeyi kan amonyak düzeyinden daha hassastır ve hepatik ensefalopatinin klinik evresi ile uyumludur. Nöropsikolojik testler özellikle subklinik hastalarda fayda sağlar.

Elektrofizyolojik Testler

EEG , klinik evrelemede spesifik olmasa da karakteristik bir testtir.Erken evrelerde alfa ritminde, teta dalgaları ile karışık progresif yavaşlama görülür. Bilinç daha da bozulduğu zaman zemin ritmi daha da yavaşlar ve delta dalgaları görülür. İleri evrelerde diğer metabolitlerle birlikte trifazik dalgalar ortaya çıkar. Amplitüd zamanla düşer.



Resim 1: Hepatik ansefalopati ileri evrede görülen trifazik dalgalar

Uyarılmış potansiyeller: Beyin sapı ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyelleri gecikir.

Görüntüleme

Bilgisayarlı beyin tomografisi, erken evrelerde normal olabilir, ilerleyen dönemde kortikal atrofi veya beyin ödemi gösterir. Erişkinlerde Wilson dışı nedenli kronik hepatik yetmezliklerde, bazal gangliyon ve ön hipofizde T1 ağırlıklı kesitlerde artmış sinyal aktivitesi dikkat çeker. Kraniyal görüntülemeler, karaciğer fonksiyon testleri ile, histolojik tanı ile, veya MRG'in elde edildiği zamanda var olan nörolojik tablo ile korele değildir. MR spektroskopide miyoinositole azalma, N-asetil aspartatta korunma ve glutaminde artış görülebilir. Yapılan çalışmalarda da 25 kronik karaciğer hastası manyetik rezonans spektroskopisi ile değerlendirilmiş. Miyoinositol ve kolinde azalma, glutaminde ise artış saptanmıştır.

Nöropatoloji

Sirozlu ve portosistemik şanlı hastaların otopsislerinde korteks dahil pek çok beyin bölgesinde hipertrofik astrositler görülür. Bu hücreler hepatik ansefalopatinin başlangıcından kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve komanın süresine bağlıdır. Nöropatolojik değişiklikler geri dönüşümlüdür. Akut fulminan hepatik yetmezlikte ise major bulgu serebral ödemin varlığıdır.

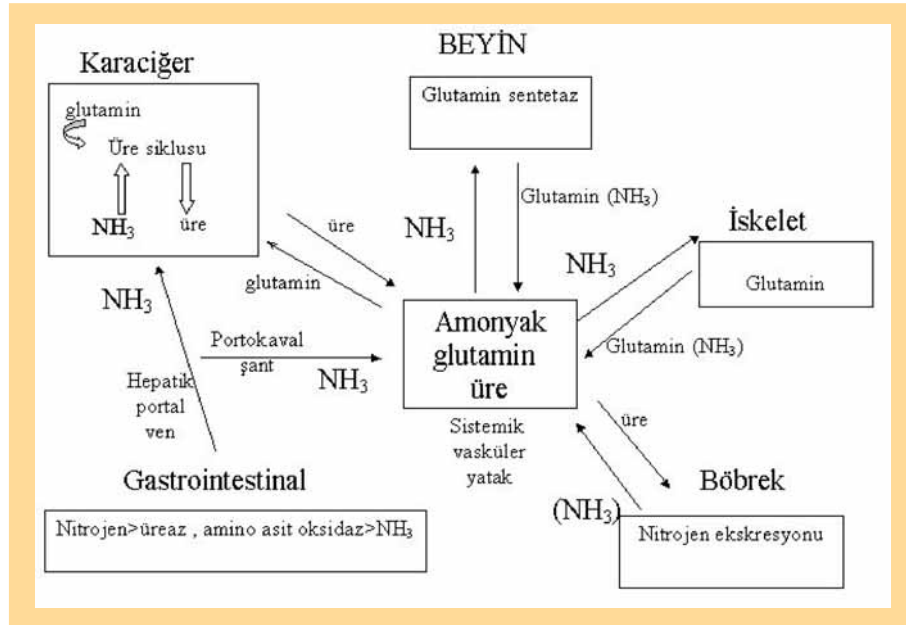
Patofizyoloji

Hepatik ansefalopatinin temel sebebi beyne toksik olan ürünlerin metabolik etkileridir. Kalın barsaktaki proteinlere bakterilerin etkisi ile oluşan bu ürünler normal şartlarda karaciğerde metabolize olur. Parankimal karaciğer hasarı veya portosistemik şantın olduğu durumlarda bu ürünler ekstrasellüler sıvıda birikir ve beyne ulaşır. Ayrıca, karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan beyin bariyeri bozulur ve zararlı maddelerin beyne geçişi artar. Bazı hepatik ansefalopatili hastalarda düzeyi normal olsa da, amonyak en çok sorumlu tutulan toksindir. Bunun dışında kısa zincirli yağ asitleri, merkaptanlar, nörotransmitterler, inhibitör bir aminoasit olan gama amino bütirik asit de sorumlu tutulmaktadır.

Amonyak-Hepatik Ansefalopati İlişkisi

1. Amonyak düzeyi, hepatik yetmezlikte serum ve serebrospinal sıvıda artmıştır.
2. Hiperamonyeminin derecesi ile komanın derinliği arasında korelasyon vardır.
3. Hepatik ansefalopatili hastalarda, amonyak metaboliti olan glutaminve alfa ketoglutarat beyinde ve beyin omurilik sıvısında artmıştır.
4. Hepatik ansefalopati , üre siklus defektlerinin neden olduğu konjenital hiperamonyemi veya hepatik portokaval ensefalopatinin hayvan modellerinde olduğu gibi nöropatolojik hasara (Alzheimer tip II astrositler) neden olur.
5. En etkili tedavi amonyak düzeylerinin düşürülmesidir.

Hepatik ansefalopatide plazma amonyak dışında, beyin amonyak düzeyinin de yükselmesinin nedeni kan beyin bariyerinin permeabilitesinin bozulmasıdır. Bu durum, arteriyel amonyak düzeyi normal sınırlarda olsa da oluşan ansefalopatiyi açıklamaktadır.



Beyinde amonyak astrositler tarafından glutamik asit oluşturmak üzere alfa ketoglutarat ile birleşerek detoksifiye edilir. Glutamik asit de glutamine dönüşür. Bu nedenle hepatik ansefalopatide serebrospinal sıvıda glutamin düzeyi yüksek olur. Glutamin düzeyi kan amonyak düzeyinden daha spesifik bir testtir. Hepatik ansefalopatide amonyağın rolü şekil 1'de gösterilmiştir. Hiperamonyemi tek başına hepatik ansefalopatinin ağırlığını açıklayamaz. En önemli inhibitör nörotransmitter olan gama amino bütirik asit intestinal bakteriler tarafından sentez edilir. GABA'nın artması ile psikomotor bozukluk ve bilinç bozukluğu ortaya çıkar. Fulminan karaciğer yetmezliği olanlarda GABA düzeyleri artar ve ansefalopatinin evresi ile koreledir. Artmış GABA düzeyleri GABA transaminaz tarafından yetersiz hepatik klirensine bağlı olabilir. Bozulmuş kan beyin bariyeri ile GABA postsinaptik olarak birikir ve nöronal membran inhibisyonuna yol açar. Deneysel hayvan modellerinde de hepatik ansefalopati kan beyin bariyeri geçirgenliğinin artışı ve plazma GABA düzeylerinde yükselme ile birlikte. Kronik karaciğer hastalığı ve hepatik ansefalopati ile kaybedilen hastalarda beyin GABA reseptörleri artmış olarak bulunmuştur. Kronik hafif glial ödem ve GABA etkisi, amonyak ile birlikte santral sinir sisteminde görülen pek çok semptomdan sorumludur. GABA, postsinaptik membranda spesifik bir GABA reseptörüne bağlanır. Bu daha geniş bir reseptör kompleksinin bir parçasıdır.

Benzodiazepin ve barbitüratlar da bu komplekse bağlanır. Bunlardan herhangi birinin bağlanması nöroinhibisyona yol açar. Bu kompleksin varlığı endojen benzodiazepinlerin hepatik ansefalopatide rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim bu tür maddelerin arttığını ortaya koyan çalışmalar vardır. Ayrıca bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenilin bazı hastalarda ansefalopatiyi geçici olarak geri çevirdiği görülmüştür.

Plazma aminoasit düzeyleri, kısa zincirli serbest yağ asitleri ve substans P de hepatik ansefalopatide yükselir.

Tedavi

Hepatik ansefalopati tedavi ile geri dönüşümlüdür. En etkin tedavi amonyak düzeyinin düşürülmesi ve ortaya çıkan komplikasyonların tedavisidir.

- Enfeksiyonlar
- Renal ve kardiyovasküler disfonksiyon
- Varis kanamaları
- Hipersplenizm
- Faktör eksiklikleri de tedavi edilmelidir.

Hepatik ansefalopatinin tedavisinde nörolojik semptomlara yol açabilen altı komplikasyon vardır: Hipoglisemi, sepsis, koagülopati sonucu ortaya çıkan intrakraniyal kanama, renal yetmezlik (hepatik yetmezlikli hastaların yarısında görülür), elektrolit dengesizlikleri (özellikle hiponatremi, hipokalemi ve hipokalsemi) ve beyin ödemi.

Beyin Ödemi

Hepatik ansefalopatide ortaya çıkan ödem, sitotoksik ödemdir ve kortikosteroidlerin faydası yoktur. En iyi tedavi yöntemlerinden biri sıvı kısıtlaması ve asiste hiperventilasyondur. Çevresel uyarıları minimuma indirip ani basınç yükselmelerini de önlemek gereklidir. Kısa etkili narkotikler örneğin fentanil kullanılabilir.

Akut beyin ödemi de tedavi edilmelidir. Mannitol, %3 lük sodyum klorür gibi hiperosmolar ajanlar kullanılabilir. En iyi tedavi yöntemi 0.25-0.5 g/kg dozunda, 4-6 saat ara ile 20 dakikada intravenöz verilen mannitoldür. Daha yüksek dozlar hiperosmolariteye yol açıp, serebral perfüzyonu azaltabilir, bu nedenle önerilmez. Genellikle 3-6 doz yeterlidir. Uzun süreli tedavi önerilmez. Mannitol hepatorenal sendromu olan hastalarda önerilmez.

İntrakraniyal basınç ölçümü, riskli bir yöntem olmasına rağmen tedavi etkinliğini ve progresyonu takip açısından değerlidir. İntrakraniyal monitorizasyon yapılabiliriyorsa hipotermi ve barbitürat koması önerilmektedir. Evre III ve evre IV hastalarda intrakraniyal basınç monitorizasyonun deneyimli beyin cerrahları tarafından yapılması önerilmektedir. Fulminan hepatik yetmezlikte intrakraniyal basınç monitorizasyonunun istenmeyen yan etkisi fatal hemorajidir.

Amonyak Yapımının Azaltılması

Amonyak yapımını azaltmak için;

1. Proteinden kısıtlı diyet vermek
2. Konstipasyonu önlemek
3. Gastrointestinal sistem kanamalarını kontrol etmek
4. İntestinal sistemde bakteri içeriğini azaltmak gereklidir.

Amonyak, laktuloz gibi emilmeyen disakkaritlerle barsaktan uzaklaştırılır. Laktuloz, alt intestinal sistemde laktik aside dönüşür, o bölgede pH'ı 5.5 'a indirir ve kolonda organizmaların artışına, amonyak oluşmasına izin vermez. Laktuloz tedavisinin yan etkileri arasında hipernatremi ve dehidratasyon vardır.

Amonyak da amonyum iyonuna (NH₄) dönüşür ve dışkı ile atılır. Amonyakın düşüşü ile mental durumda ve EEG bulgularında düzelleme görülür. Ayrıca üreaz üreten bakterilere duyarlı olan neomisin gibi antibiyotikler de amonyak yapımını azaltır.

Ornitin Aspartat: Karaciğerde amonyaktan üre yapımı ornitin aspartat tarafından uyarılabilir. Ayrıca ornitin, üre sentezinin ilk basamağında da rol almaktadır. Ornitin aspartatın, kronik hepatik ensefalopatili hastalarda belirgin düzelmeye yol açtığı kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.

Sodyum benzoat: Sodyum benzoat kullanarak amonyağın metabolik fiksasyonu bir çok çalışma ile araştırılmıştır. Bir çalışmada 10 gr/gün dozda sodyum benzoat alımı laktuloz kadar etkili bulunmuştur. Oral veya parenteral kullanılabilir. En önemli sınırlaması tadı ve sodyum yüklemesidir.

Amino asitlerin alfa-keto analogları: Amonyakla birleşip amino asit oluşturan ve deamine amino asit deriveleri olan dallı zincirli keto analoglarının kullanımı, sınırlı çalışma sonucu nedeniyle tartışmalı olup temini de oldukça zordur.

Helikobakter pilori eradikasyonu: H.Pylori eradikasyonunun kan amonyak seviyesini düşürdüğünü ileri süren yayınlar olmasına karşılık bu konuda prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nörotransmitter Dengesinin Değiştirilmesi

Levodopa ve Bromokriptin: Şayet portal-sistemik ansefalopati, dopaminerjik nörotransmisyonadaki bir defektle ilgiliyse serebral dopaminlerin yerine konulması faydalı olacaktır. Dopamin, kan-beyin bariyerini geçmez, fakat onun prekürsörü levodopa geçer ve akut hepatik ansefalopatide geçici uyanıklığa neden olabilir. Fakat yalnızca çok az sayıda hasta yarar görmektedir. Bromokriptin, uzun etkili, spesifik bir dopamin reseptör agonistidir. Protein kısıtlamasına ve laktuloza ilaveten verilmesi, klinik, psikometrik ve elektroensefalografik düzelmeyi artırır. Tedaviye dirençli kronik portal sistemik ensefalopatili ve karaciğer fonksiyonları iyi olan hastalarda akla getirilmelidir.

Flumazenil: Fulminan karaciğer yetmezlikli veya sirozla birlikte hepatik ansefalopati olan hastaların %70'inde geçici, değişken fakat belirgin düzelmeye yol açabilen bir benzodiazepin-reseptör antagonistidir. Benzodiazepin reseptör agonist ligandları ile yarışır ve GABA-benzodiazepin reseptör kompleksindeki santral benzodiazepin reseptörlerinin kompetitif antagonistidir.

Randomize bir çalışma, etkisini teyit etmiş ve karaciğer yetmezliğinde beyinde sentez edilen benzodiazepin reseptör agonisti ligandların etkisini bloke edebileceğini ileri sürmüştür. Bu tür bileşiklerin klinik kullanımdaki yeri henüz kesinlik kazanmamıştır. Değişik zaman aralıklarıyla bolus tarzında 1 ya da 2 mg verilen Flumazenil'in faydalı olduğunu gösteren çalışmalar, ileride standart tedavide yer alabileceği konusundaki ümitleri de beraberinde getirmiştir. Kullanımı ile hepatik ansefalopatide klinik ve elektrofizyolojik düzelmeye sağlanmaktadır. Ancak pediatrik yaş grubunda kullanımı ve sağladığı yarar sınırlıdır. İlaça yanıt geçicidir. Ayrıca anaflaktik reaksiyona neden olabilir.

Dallı zincirli aminositler: Dallı zincirli amino asitlerin aromatik amino asitlere oranında bir azalma, hepatik ansefalopati gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Yüksek konsantrasyonda dallı zincirli aminoasitler içeren solüsyonların infüzyonu akut ve kronik hepatik ansefalopatide kullanılmaktadır. Fakat sonuçlar birbiriuyumlu değildir. Kontrollü çalışmaların analizi, intravenöz dallı zincirli aminoasitlerin hepatik ensefalopatiyi kontrol ettiği konusunda bir fikir birliği olmadığını göstermektedir.

Diğer Tedavi Seçenekleri

Çinko replasmanı: Çinko eksikliğinin sirozlu hastalarda sık görüldüğü ve deneysel çalışmalarda çinko eksikliğinin kan amonyak seviyesinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir. Çinko replasmanının hafif kronik ansefalopatide faydalı olduğunu gösteren yayınlar yanında, etkisiz olduğunu ileri sürenler de mevcuttur.

Hepatik transplantasyon: Karaciğer transplantasyonu kronik hepatik ansefalopati problemi için kalıcı bir cevap olabilmektedir. Kronik rekürren veya refraktör hepatik ansefalopatinin tedavisinde karaciğer transplantasyonu artık daha sık gündeme gelmektedir. Fakat posttransplant hastanın tedaviye uyumu göz önünde bulundurulduğunda, ciddi, kronik ve/veya tedaviye cevapsiz olgularda, merkezi sinir sisteminin organik irreversibl bozuklukları bir kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Oral olarak melatonin verilmesi, L-karnitin, memantin (glutamat reseptör antagonisti), metiserjid (serotonin antagonisti) ve naltrekson (opioid antagonisti) tedavileri de henüz deneysel aşamadaki çalışmalardandır.

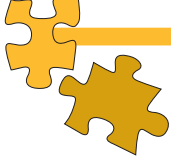
Tedavinin şekillendirilmesinde klinik tablonun tipi de (minimal hepatik ansefalopati, akut, persistan kronik ansefalopati) önem kazanmaktadır. Minimal ve akut hepatik ensefalopatide tedavi genellikle çok etkilidir. Fakat kronik seyirli tablolarda tedaviye cevap çok yüz güldürücü olmayabilir. Hepatik ansefalopatide tamamen düzelme görülmesi çok nadirdir ve sık kullanılan tedavi seçeneklerine başvurmak gerekebilir.

Prognoz

Son iki dekaddır hepatik ansefalopatinin prognozu , yoğun bakım tedavi desteğindeki ilerlemelere rağmen değişmemiştir. 1 yıllık yaşam oranı %40, 3 yıllık yaşam oranı %15'dir. Fulminan karaciğer yetmezliğinde mortalite oranı %75'dir. Ağır hepatik komada önemli oranda kalıcı nörolojik hasar meydana gelir. Ancak akut karaciğer yetmezliği nedeni ile ansefalopati görülen hastalarda yapısal lezyonlar geri dönüşümlüdür, genellikle kalıcı nörolojik hasar kalmaz.

Kaynaklar

1. Sundaram V, Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am* 2009;93: 819-36.
2. Eroglu Y, Byrne WJ. Hepatic encephalopathy. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27:401-14.
3. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2009;28: 5-16.
4. Foerster B.R, Conklin L.S, Petrou M, Barker P.B, Schwarz K.B. Minimal hepatic encephalopathy in children: evaluation with proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 2009; 10.3174.
5. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, Ravdin LD, Romero-Gomez M, Stracciari A, Weissenborn K; International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009;29:629-35.
6. Av SP. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and advances in therapy. *Trop Gastroenterol.* 2007;28:4-10.
7. Morgan MY, Blei A, Grüngreiff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, Riggio O, Weissenborn K. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2007 ;22:389-405.
8. Detry O, De Roover A, Honore P, Meurisse M. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 7405-12.
9. Rinella ME, Sanyal A. Intensive management of hepatic failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2006 ;27:241-61.
10. Stewart CA, Cerhan J. Hepatic encephalopathy: a dynamic or static condition. *Metab Brain Dis* 2005;20:193-204.



Karaciğer hastalarında beslenme desteği-temel ilkeler

Doç. Dr. Çiğdem Arıkan

Karaciğer enerji ve metabolizmanın düzenlenmesi, besinlerin sindirimi ve emiliminde merkezi rol oynamaktadır. Bu nedenle karaciğer yetmezliği (KY) gelişen hastalarda malnutrisyon kolayca gelişir. KY olan hastalarda sıklığı %65-90 oranında olup, hastalığın mortalite ve morbiditesini etkileyen en önemli komplikasyonlardan biridir. Malnutrisyonu olan hastalarda hepatik ansefalopati, tedaviye dirençli asit ve varis kanama riski de artmaktadır. Pediatrik son dönem karaciğer hastalıkları (PELD) skoru parametrelerinden biri büyüme olup, malnutrisyon gelişimi transplantasyon zamanının geldiğinin habercisidir. Daha da önemlisi malnutrisyonu olan hastaların gerek pretransplant mortalite gerekse posttransplant mortalite ve morbiditeleri malnutrisyonu olmayan olgulara göre anlamlı olarak artmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda malnutrisyon nedenlerinin ortaya konulması, erken tanınarak gerekli girişimlerde bulunulması ve uygun önlemlere rağmen düzeltilemeyen hastaların da transplantasyon programına alınması gerekmektedir.

Kronik Karaciğer Hastalıklarında Malnütrisyon Nedenleri

Kronik karaciğer hastalıklarının tamamı çocuklarda protein kalori malnutrisyonuna (PEM) neden olmaktadır. Özellikle kolestatik hastalarda PEM diğer hastalara oranla daha yüksek oranda görülmektedir. Kronik KY'deki malnutrisyonun nedenleri çok çeşitlidir. Karaciğerin glisemik kontrolünde bozulma, katabolizmanın artışı, azalmış protein sentezi, yağda çözünen vitaminlerin emiliminde azalma yanısıra asit, ödemli barsaklar ve karın içi basınç artışı gibi nedenlerle oral alımda isteksizlik veya tolere edememe sık karşılaşılan sorunlardandır. Özellikle infantlarda artmış kalorik ihtiyaca rağmen gereken kalorinin alınamaması önemlidir. Kalori ihtiyacının karşılanamaması artmış ihtiyaç yanısıra, mekanik kompresyona bağlı mide kapasitesinde azalma ve boşalım zamanının uzaması, organomagali ve asite sekonder reflüye de bağlıdır.

Malabsorbsiyon önemli diğer bir faktördür. Kronik karaciğer hastalıklarında azalmış safra asid havuzu yağ ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonuna neden olur. Ayrıca bu hastalarda bozulmuş barsak peristaltizmine sekonder geliştiği düşünülen bakteriyel aşırı çoğalma, portal hipertansiyona bağlı konjesyon nedeniyle emilimde azalma ve protein kaybı da malnutrisyona katkıda bulunmaktadır.

Çocuklarda az veri bulunmakla birlikte erişkin kronik karaciğer hastalarında artmış enerji tüketimi de malnutrisyon gelişiminde suçlanmaktadır. Hipermetabolik durumun göstergesi olan dinlenme enerji tüketimi (REE) stabil olan sirotik hastalarda bile yüksek bulunmuştur. Biliyer atrezili çocuklarda REE %29 artmış olup nitrojen balansı da bozulmuştur. Hipermetabolik durumun nedenleri net olarak bilinmemektedir. İnfeksiyon REE'yi arttıran en önemli faktördür. Ayrıca portal hipertansiyon ve asitin de arttırıcı bir etken olup, asit sıvısının boşaltılması ve portal hipertansiyonunun düşürülmesiyle REE'nin normalleştiği bildirilmiştir. Ancak günümüzde REE göstergesi olarak kullanılacak biyokimyasal veya klinik bir gösterge bulunmamaktadır. Bu nedenle artmış REE karaciğer hastalığının ekstrahepatik bir bulgusu olarak yorumlanmaktadır. Ayrıca çocuklarda büyüme hormonu axisindeki sapma özellikle karaciğer kaynaklı insülin benzeri büyüme faktör sentezinin yapımında azalmanın da artmış REE ve değişen metabolik yanıtta etkili olduğu ileri sürülmektedir. Normal koşullarda karaciğer açlık durumunda yakıt olarak karbonhidrat kullanırken, bu hastalarda açlıktaki fizyolojiye benzer şekilde, yağ kullanımı ve oksidasyonu artmıştır. Yapılan çalışmalarda, KY olan olgularda açlıkta kullanılan enerjinin %58'inin yağ, kontrollerde ise %55'inin karbonhidrat kaynaklı olduğu gösterilmiştir.

Klinik Değerlendirme

Hastaların tümü beslenme durumları açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Ancak bu değerlendirme oldukça sıkıntılıdır ve standart yöntemler çoğu kez yetersiz kalmaktadır (tablo 1). Erişkinlerde prognozu belirlemek amacıyla kullanılan subjektif global değerlendirme (SGA) veya prognostik inflamatuvar ve nutrisyonel indeks (PINI) gibi ölçeklerin çocuk yaş grubunda geçerliliği henüz netleşmemiştir. Kronik KY olan hastalar öykü, fizik bakı ve antropometrik ölçümlerle (ağırlık, boy, orta kol çevresi ve triceps kalınlığı) başvuruda değerlendirilmeli ve tekrarlayan ölçümlerle izlemeleri yapılmalıdır. Hastaneye yatırılan hastaların %80'inde PEM olduğundan tekrarlanmayan antropometrik ölçümlerin değeri bulunmamaktadır. Üç ayın altındaki hastalarda ciltaltı kalınlığı ölçümü sıvı kompartmanlardaki değişkenlik nedeniyle yapılmamalıdır. Baş çevresi 3 yaşından küçük çocuklarda nutrisyonel değerlendirme parametrelerine dahil edilmelidir. Ölçümler hastanın durumuna göre belirlenen intervallerle aynı kişilerce tekrar edilmeli ve ölçümlerin güvenilirliği sağlanmalıdır. Bu hastalarda vücut kompozisyonunu değerlendiren diğer yöntemler kullanılabilmeyle birlikte pratik değillerdir ve çocuklarda geçerlilikleri henüz kanıtlanmamıştır (tablo 1). Beslenme durumunun değerlendirilmesinde laboratuvar parametreleri de kullanılmaktadır. Ancak kronik KY'de bu parametrelerin güvenilirliği düşüktür. Eksiklikleri yerine koymak amacıyla kullanılmaktadır (tablo 1). Yağda eriyen vitamin düzeyleri 6 ayda bir tekrarlanmalıdır.

Tablo 1: Beslenme durumunun değerlendirilmesi

• **Beslenme ve hastalık öyküsü**

• **Antropometrik ölçümler**

vücut ağırlığı, boy, vücut kütle indeksi
baş çevresi
ciltaltı kalınlık-orta kol çevresi

• **Biyokimyasal tetkikler**

plazma proteinleri
insülin benzeri büyüme faktörü
lenfosit sayısı, CD4/CD8 oranı
serum kolesterol
Nitrojen çalışmaları

• **İleri ölçümler**

istirahat enerji tüketimi
vücut hücre kütlelerinin tükenmesi
yağ kütlelerinin ölçümü
total vücut potasyum ölçümü
biyoimpedans analizi
dual enerji X-Ray absorptometri (DEXA)
el sıkma ve solunum kas kuvvetinin ölçümü

Beslenme Desteği

Beslenme desteği kronik KY olan olguların izleminde tedavinin en önemli parçasıdır. Nakil öncesi dönemde beslenme desteği peroperatif ve postoperatif süreci etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Preoperatif beslenme desteği kötü olan ve operasyona ağır malnütrisyonla giren hastaların postoperatif solunum ve enfeksiyon sorunları, malnütrisyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak artmaktadır. Operasyon öncesi kısa süreli yoğun beslenme desteği ile hastaların solunum kaslarının güçlendiği ve yara iyileşmesinin hızlandığı gösterilmiştir.

Hastaların nutrisyon rehabilitasyonunda en önemli nokta, ihtiyaçların belirlenip beslenme şemalarının bireyselleştirilmesidir. Destek mutlaka aile, diyetisyen ve doktor işbirliğiyle sağlanmalıdır. Beslenme desteği planlanırken ayrıntılı beslenme öyküsü dikkate alınmalıdır. Hastanın hastaneye yatış öncesinden başlayarak nasıl, neyle, ne sıklıkla beslendiği sorgulanmalıdır. Ayrıca mutlaka besinin nasıl hazırlandığı ve tüketilen miktar öğrenilmelidir. Günlük alımlar değişkenlik gösterebildiğinden 3 günlük alım kaydedilmelidir. Laktoz intoleransı, steatore açısından uyanık olunmalıdır. Alım durumu ve reaksiyonlara göre beslenme düzenlenmeli, ağır hastalarda ani kalori artışlarından kaçınılmalıdır. Her zaman ilk tercih enteral beslenme (oral ve/veya nasogastrik tüple) olmalıdır. Seçilecek ürün hastaya, etyolojiye ve hastalığın ağırlığına göre değişebilir. Genel olarak ağır PEM olan süt çocuklarında semielementer veya elementer formülalar ile başlanabilir. Enteral yolla uygun beslenme desteği verilemediği durumlarda parenteral nutrisyon desteği genel kurallar dahilinde verilmelidir.

Kronik KY'de **kalori ihtiyacı** karaciğer bozukluğunun derecesine, eşlik eden problemlere göre 120-200 kkal/gün olarak değişmektedir. Günlük kalori alımı endojen protein katabolizmasını önleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Süt çocuklarında kullanılan formülaların kalori içeriği modüler ürünler kullanılarak artırılabilir (fantomalt vb). daha büyük çocuklarda kullanılacak enteral sıvı ürünlerin kalori oranının yüksek, sodyum içeriğinin düşük olmasına dikkat edilmelidir. Enteral olarak sağlanamayan kalori desteği noktürnal veya sürekli total parenteral nutrisyonla verilmelidir. Aşırı kalori alımından da kaçınılmalıdır. Enerji gereksinimini belirgin olarak aşan enerji alımının enerji tüketiminde daha fazla artışa neden olduğu unutulmamalıdır.

Protein yaşa uygun gereksinim ve hastalık ağırlığı göz önüne alınarak verilmelidir. Kolestatik çocuklarda protein alımı 2.5-3 gr/kg/gün olarak önerilse de hastanın yaşı, eşlik eden bulgular ve hastalığın ağırlığına göre bu miktar değişebilmektedir. Özellikle dallı zincirli aminoasitlerden zengin beslenmenin kolestatik çocuklarda prognozu pozitif etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle proteinin %30-35'i BCCA olarak verilebilir. BCCA verilmesi ansefalopati riski oluşturmadan pozitif nitrojen dengesi ve nitrojen alımında denge sağlar.

Hepatositlerin ana enerji kaynağı **lipidlerdir** ve gerek akut gerekse kronik karaciğer yetmezliğinde lipid kullanımı faydalıdır. Ancak bu hastalarda lipid metabolizması da bozulmuştur. Uzun zincirli yağ asitlerinin ketona dönüşümü bozulduğundan kısa zincirli yağ asitleri artmıştır. Kolestatik hastalıklarda safra asitleri ile emulsifikasyon bozulduğundan lipid malabsorbsiyonu da gelişir. Bu nedenle bu hastalara doğrudan emilebilen orta zincirli yağ asitleri (MCT) verilmelidir. MCT verilen yağ içeriğinin %50'sinden fazlasını oluşturmamalı, MCT/LCT oranı 50/50 olmalıdır. Lipidlerden sağlanan kalori, nonprotein kalorisinin %60'ından azını oluşturacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu hastalarda omega -3 yağ asidi içeren ürünlerin etkinliği, henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte kullanılabilir.

Vitamin ve eser element eksiklikleri de kronik KY'de gerek alım gerekse metabolik yolak veya emilim kusurlarına bağlı olarak sık görülür. Sirotik hastalarda folat, riboflavin, B6-B12, pantotenik asit ve A vitamin konsantrasyonları azalırken tiamin düzeyleri değişmemektedir. Karaciğer nakil listesinde bekleyen hastaların %63'ünde A vitamini, %25-96'ında D vitamini eksikliği saptanmıştır. Çinko eksikliği de sık olup hepatik ensefalopatiye katkısı bulunduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle hastalara yağda eriyen vitamin ve eser element desteği uygun şekilde verilmelidir (tablo 2).

Tablo 2: Önerilen vitamin ve eser element dozları

Vitamin	Doz ve uygulama	Monitorizasyon (3-6 ay)
A	<10 kg 5000 IU/gün >10 kg 10000 IU/gün IM	Serum retinol/RBP >0.8
E	TPGS-E * 25 IU/kg/gün Asetat _tokoferol IM 10 mg/kg (max:200 mg) 3 haftada bir	Vit E/total lipids > 0.6 mg/g
D	25-OHD:1 m_/kg/gün po IM- 30000 IU/dose, 2 ayda bir	25 OHD kan düzeyi >14 ng/ml
K	<5 kg 2 mg/hafta 5-10 kg 5 mg/hafta >10 kg 10 mg/hafta (miceller formu) IM 5-10 mg 3 haftada bir	
Suda eriyen vitaminler	RDA dozunun 2 katı	
Ca	25-100 mg/kg/gün	Serum düzeyi
selenium	1-2 mg/kg/gün	Serum düzeyi
Çinko	1 mg7kg/gün	Serum düzeyi
Fosfat	25-50 mg/kg/gün	Serum düzeyi
Fe	??????	

Metabolik karaciğer hastalıklarında beslenme: Hastalığın tipine göre beslenme stratejisi oluşturulmalıdır. Bu hastaların ortak özelliği hipoglisemi riskinin yüksek olmasıdır. Bu nedenle kan şekeri izlemleri sık aralıklarla yapılmalıdır. Glikojen depo hastalarında nişasta gibi kompleks karbonhidratlar verilerek hipoglisemiler kontrol edilebilmektedir. benzer şekilde galaktozemide anne sütünün kesilerek galaktomin 19 gibi galaktoz içermeyen formulalarla beslenme desteği sağlanmalıdır. Tirozinemi ve herediter fruktoz intoleransı gibi hastalıklarla da özel ürünler ve diyetin ayarlanması ile hastalık ve komplikasyonları kontrol altına alınabilir.

Akut karaciğer yetmezliğinde beslenme: Bu hastalar daha önceden sağlıklı oldukları için genellikle malnutrisyon saptanmaz ve malnutrisyon hastanede yatış sürecinde gelişmektedir. AKY olan hastalarda en önemli sorun hipoglisemi olup, parenteral glukoz desteği veya oral nişasta desteği ile önlenir. Ensefalopatisi olan olgularda protein kısıtlaması yapılmalıdır. BCCA kullanımının faydasını gösteren kanıtlar bulunmamakla birlikte merkezlere göre uygulamalar değişkenlik göstermektedir. AKY olan hastalarda beslenme desteği ve içeriği konusunda kontrollü randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

Karaciğer transplantlı çocuklarda beslenme: Preoperatif dönemde kolestaza veya primer hastalığa yönelik özel beslenme şemaları gerekirken, postoperatif dönemde önerilen özel bir ürün bulunmamaktadır. Ağızdan besleme, yapılan safra anastomozunun tipi, hastanın genel ve nutrisyonel durumu göz önüne alınarak yaşına uygun olarak başlanmalıdır. Ventilatör desteği alan olgularda da enteral beslenme en kısa zamanda başlanmalı, uzun süreli beslenme desteği olmayanlara, hiperosmolar enteral ürünler vermekten kaçınılmalıdır. Minimum miktarla başlanarak kademeli olarak artırılmalıdır. Aspirasyon riski yüksek olan bir yaş altı süt çocuklarında abdominal distansiyon, solunum sıkıntısı gibi durumların varlığında oral beslenme çok dikkatli yapılmalıdır. Postoperatif dönemde ağrı, asit, ödemli barsaklar ve karın içi basınç artışı gibi nedenlerle oral alımda isteksizlik veya tolere edememe sık karşılaşılan sorunlardandır. Bu hastalarda nedene yönelik tedavi ile birlikte enteral nutrisyon desteği sağlanmalıdır. Karaciğer transplantlı hastaların postoperatif ilk iki gündeki enerji tüketimleri ve nitrojen dengeleri incelendiğinde, enerji tüketimlerinin 1.37 kat arttığı ve negatif azot dengesinde oldukları saptanmıştır. Bu nedenle erken postoperatif dönemde tam oral beslenmeye geçiş sürecinde, hastalara parenteral nutrisyon (TPN) desteği de verilmelidir. Genel TPN prensipleri bu hasta grubunda da geçerlidir. Ancak erken dönemde, kullanılan steroidlere bağlı hipergliseminin sık görüldüğü unutulmayarak, glukoz konsantrasyonu düşük tutulmalıdır. Yakın monitorizasyonla artışlar yapılmalıdır. Hipergliseminin kontrol edilmesi amacıyla 5 gr glukoz 1 ünite insülin ile tamponlanabilir. Hastalara insülin puşeleri uygulamalarından kaçınılmalıdır. Protein yaşa uygun gereksinim belirlenerek verilmelidir. Greft fonksiyonu normal oldukça özel aminoasit solüsyonları kullanılmamaktadır. Lipid solüsyonları 1 gr/kg/gün olarak başlanarak kan trigliserid düzeylerine göre artırılır. Lipidlerden sağlanan kalori, nonprotein kalorisinin %60'ından azını oluşturacak şekilde ayarlanmalıdır. Glutamin ve omega -3 yağ asidi içeren ürünlerin etkinliği, henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte, multivitamin ve eser element desteği ile birlikte uygulanabilmektedir.

Hastalara beslenme desteği mutlaka diyetisyen- ebeveyn işbirliğinde verilmelidir. Hastaların mobilizasyonundan sonra, uygun büyüme hızını yakalayabilmeleri için gereksinimlerinin ve değişikliklerin zamanında belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle her gün hedeflenen ve alınan kalori protein içeriği saptanmalı, hastanın günlük tartı alımı takip edilmelidir. Steroid kullanımının yol açtığı iştah artışı, kısa dönemde iyi olmakla birlikte uzun dönemde obezite ile sonuçlanabileceğinden, bu konuda aileler bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):527.
2. Shepherd RW. Nutritional support of the child with chronic liver disease. In: Suchy FJ, ed. *Liver Disease in Children.* St. Louis: Mosby, 2001; 386-400.
3. Pomar MJ, Bruguera M, Caballería J, Rodés J. [Protein-calorie malnutrition in hospitalized patients with liver disease]. *Gastroenterol Hepatol* 1987;10:434-440.
4. Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;12:106-112.
5. Greer R, Lehnert M, Lewindon P, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Body composition and components of energy expenditure in children with end-stage liver disease. *JPGN* 2003; 36: 358-63.
6. Taylor RM, Cheeseman P, Preedy VR, Baker AJ, Grimble GK. Can energy expenditure be predicted in critically ill children? *Ped. Crit. Care Med.* 2003; 4: 176-80.
7. Pierro A, Koletzko B, Carnielli V. Resting energy expenditure is increased in infants and children with extrahepatic biliary atresia. *J. Ped. Surg.* 1989; 24: 534-8.
8. Dolz C, Raurich JM, Ibanez J, Obrador A, Marse P, Gay J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 100: 738-44.
9. Goulet OJ. Assessment of nutritional status in clinical practice. *Bailliere's Clin. Gastroenterol.* 1998; 12: 647-69
10. Taylor RM, Dhawan A. Assessing nutritional status in children with chronic liver disease. *J gastroenterol Hepatology* 2005;20:1817-1824.
11. Buzby GP, Mullen JP, Matthews DC. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am. J. Surg.* 1980; 139: 160-67.
12. Ingenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1985; 55: 91-101.
13. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon A, Colomb V et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 64-70.
14. Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, Clavien PA, Tuttle-Newhall JE. Malnutrition in liver transplant patients. *Transplantation* 2001; 72: 666-70.
15. Shepherd RW, Chin SE, Cleghorn GJ, et al. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: Clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health* 1991;27:295-299.
16. Yuksekkaya HA, Cakir M, Tumgor G, et al. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. *Dig Dis Sci.* 2007 Aug 24; [Epub ahead of print]
17. Moukarzel AA, Najm I, Vargas JV, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc* 1990;22:1560-1563.
18. Aydogdu S, Arıkan C, Parıldar M, et al. Massive ascites after pediatric liver transplantation: the role of nutrition. 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* vol. 39 supp(1); S152, 2004, Paris, France.
19. Arıkan C, Ozgenc F, Aydogdu S, et al. Early postoperative infections in Pediatric liver transplant recipients. XIXth International Congress of The Transplantation Society, 25-30 August, *Transplantation* supp:74(4)728, Miami, USA, 2002.
20. Tümgör G, Arıkan Ç, Aydoğdu S. Çocukluk çağının tanınmış problemlili kolestatik hastalığı: İlerleyici ailevi intrahepatik kolestatiz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 355-360

