

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Doç.Dr. Sait BAĞCI

Tarif: Hepatik ensefalopati (HE), ciddi karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda görülen, farklı nedene bağlı bir nörolojik ve/veya metabolik hastalık olmaksızın, bir dizi reversibl nöropsikiyatrik değişikliklerle karakterize bir sendromdur. Patogenetik mekanizması tam olarak anlaşılabilen bu hastalığın klinik tablosu, mental fonksiyonlardaki hafif farklılaşmadan derin komaya kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. Terminolojide değişik ifadelerle adlandırılmasına karşın en çok "Hepatik koma", "Hepatik ensefalopati" ve "Porto-sistemik ensefalopati" deyimleri kullanılmaktadır.

Tarihçe: Milattan önce 2000 yıllarında Babillilerde, MÖ. 1000 yıllarında ise Çinlilerde karaciğerin ruhla ilişkisi olduğu üzerinde durulmuştur. Belirgin karaciğer hastalığı ile birlikte nörolojik problemlerin varlığından ilk defa İonlarda bahsedildiği anlaşılmıştır. Hipokrat, köpek gibi havlayan, zapt edilemeyen ve söyledikleri anlaşılabilen, hepatitli bir hastadan bahsetmiştir. Hepatik ensefalopatinin günümüzdeki anlamına en yakın şeklini ise ilk defa 1949'da Adams ve Foley, makalelerinde tarif etmişlerdir.

Klinik sınıflama: Hepatik ensefalopatinin farklı karaciğer hastalıklarında, değişik seyir ve özelliklerle ortaya çıkmasından dolayı bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. Son olarak 1998'de, Viyana'daki 11th Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde konuyla ilgili bir çalışma grubu tarafından bu amaçla oluşturulan bir klasifikasyon genel kabul görmüştür (Tablo 1).

Tablo 1: Hepatik anormallik ile nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflaması

Karaciğerin durumuna göre

- ❖ Akut karaciğer yetmezliği (Tip A, Alfa HE)
- ❖ Hepatosellüler yetmezlik olmaksızın portal sistemik bypass (Tip B)
- ❖ Siroz ve portal hipertansiyon (Tip C)

Nörolojik belirtilerin süre/özelliklerine göre

- ❖ Epizodik hepatik ensefalopati (presipite veya spontan)
- ❖ Persistan hepatik ensefalopati (hafif veya ciddi)
- ❖ Minimal hepatik ensefalopati (subklinik hepatik ensefalopati)

Tablo I'de gösterildiği gibi temelde yatan karaciğer rahatsızlığına bağlı olarak hastalar bazı klinik ve patolojik özellikler açısından farklılıklar gösterirler. Tip A denilen Akut karaciğer yetmezliğinde (alfa HE); son 8 hafta içinde ortaya çıkan bir karaciğer hastalığı olması, karaciğerde akut hepatosellüler yetmezlik bulunması, akut gelişen bir klinik tablo olması, presipitan faktörlerin bulunmaması, serebral ödeme sık rastlanması, kollateral venlerin çok nadir görülmesi, sağkalım oranının çok düşük olması gibi özellikler ön plana çıkmaktadır.

Buna karşılık en sık rastlanan tip olan tip C'de; kronik (6 aydan daha eski) bir karaciğer hastalığı zemininde, hepatosellüler yetmezlikle birlikte portal hipertansiyon ile buna bağlı asit ve yaygın kollaterallerin varlığı, kronik veya tekrarlayan bir seyir göstermesi, sıklıkla presipitan olayları takip etmesi, beyin ödeminin çok nadir olmasının yanında sağkalım oranının oldukça yüksek olması söz konusudur. Bütün bunların yanında, akut fulminan yetmezlikte rastlanmayan kaşeksi, örümcek nevüs ve palmar eritem gibi kronik hepatik disfonksiyon bulguları da ayırt edici özelliklerdir.

Tip B'de, karaciğerde hepatosellüler bir bozukluk olmamasına karşın çok gelişmiş bir porto-sistemik şant söz konusudur. Diğer özellikleri yönünden tip C'den pek bir farklılık göstermez. Oldukça az rastlanan bir hepatik ensefalopati şeklindedir.

Hepatik ensefalopati, klinik bulguların süre, şiddet ve sıklığı yönünden değerlendirildiğinde; Tablo I' de gösterildiği gibi üç kategoride incelenmektedir:

Epizodik ensefalopati, belirgin ensefalopatisi olmayan bir hastada, zaman zaman ciddi atakların ortaya çıkması halindedir. Bu ya spontan (belirli bir kolaylaştırıcı faktör olmaksızın) ya da presipite edici bazı etkenlere bağlı olarak oluşmaktadır. Sirozu olan, fakat majör bir porto-kaval şanti olmayan hastada genelde presipitanlara bağlı olarak ensefalopati gelişmekte, doğal olarak hepatik yetmezliğin ilerlemesi durumunda spontan ataklar da görülebilmektedir. Diğer taraftan, spontan HE görülen hastalar ise ya geniş, portal hipertansif veya cerrahi şanti olan ve/veya ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlardır. Persistan tip HE'de kalıcı bir algılama bozukluğu yanında ekstra piramidal değişiklikler ve uyku bozuklukları gibi algılama dışı bozukluklar da görülmektedir.

Mental fonksiyonlarda ortaya çıkan minimal bozukluk, sirozlu hastanın günlük yaşantısını etkileyebilmektedir. Bu tablonun son yıllara kadar subklinik ensefalopati olarak isimlendirilmesi yanlış anlaşılmalara neden olmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi bu hastalarda silik de olsa bir takım klinik bulgular mevcuttur. Bu tablo, beynin fronto-pariyetal bölgesinin lezyonlarında görülenlere çok benzemektedir. Nörolojik ve mental açıdan normal gibi görünen sirozlu hastaların yaklaşık dörtte üçünde psikometrik testler anormal bulunmuştur. Bir diğer çalışmada da, polikliniğe başvuran 71 sirozlu hastanın yalnızca %18'inde psikometrik testler normal bulunmuş, %48'inde minimal, %34'ünde aşikar ensefalopati tespit edilmiştir.

KLİNİK BULGULAR

Hepatik ensefalopatideki belli başlı belirtiler mental durumdaki bozukluk, nöromusküler anormallikler, flapping tremor, fetor hepaticus ve hiperventilyasyondur. Ortaya çıkan nöropsikiyatrik bulgular; seyir, ciddiyet ve temeldeki hastalığın şekli açısından bazı farklılıklar göstermesine karşın temel elemanları açısından bütün hastalarda benzerlik gösterir. Tablo oldukça kompleks olup beynin bütün bölümlerinin etkilenmesi sonucunda ortaya çıkar. Buna bağlı olarak hastanın şuurunda, şahsiyetinde, zeka seviyesinde ve konuşmasında değişiklikler olur.

Şuurun etkilenmesiyle ortaya çıkan uyku bozukluklarına çok sık rastlanır. Hastanın uyku ritminde bozulmayla birlikte hipersomni, ilk görülen değişikliklerdir. Spontan hareketlerde azalma, sabit bir bakış, apati, cevapların yavaş ve kısa olması erken bulgulardır. Daha ileri bozulma, yalnızca yoğun ve sürekli uyarılara reaksiyon verme şeklinde kendini gösterir.

Koma başlangıçta uykuyu andırır, fakat tam cevapsızlığa kadar ilerler. Bu bozulma süreci herhangi bir seviyede kalabilir. Şuur seviyesindeki ani değişiklikler deliryum ile birlikte.

Şahsiyet değişiklikleri en göze çarpan özelliklerdir. Bunlar çocukça davranışlar, irritabilite ve aileye olan ilginin kaybedilmesidir. Remisyon döneminde bile hastalar frontal lob tutulumundakilere benzer şahsiyet özellikleri gösterirler. Genellikle işbirliğine açık, hoş, şakacı ve öforik bir yapıdadırlar. Entelektüel bozukluk, organik mental fonksiyonlarda hafif bir zayıflamadan ağır bir konfüzyona kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. Hasta, az sayıda bir takım parçalarla yapılabilen basit şekilleri oluşturamaz. Yazısı bozulmaya başlar ve zamanla okunmaz hale gelir. Benzer objeleri ayırt etmedeki güçlük, uygunsuz yerlerde miksiyon veya defekasyon yapma gibi semptomlara yol açar.

Konuşma yavaş ve bozuk olup monotondur. Derin stuporda konuşma güçlüğü belirgin hale gelir. En karakteristik nörolojik anormallik flapping tremordur (asteriksiz). Elin bilekten itibaren hiperekstansiyon halinde tutulması istediğinde, zaman zaman bu pozisyonun istemsiz olarak kaybedilmesi ve kuşun kanat çırpmasını andırması nedeniyle bu ad verilmiştir. Afferent enformasyonun beyin kökü retiküler formasyonuna akışında ortaya çıkan bozukluk nedeniyle oluştuğu belirtilmiştir. Benzer hareketler kollar, boyun, çene, dil ve sıkıca kapatılmış gözkapaklarında da görülebilir ve yürüyüş ataksik hale gelir. Derin komada flapping tremor kaybolur. Flapping tremor hepatik pre-koma için spesifik değildir; üremi, solunum yetmezliği ve ciddi kalp yetmezliğinde de gözlenebilir.

Derin tendon refleksi genellikle artmıştır. Artmış kas tonusu bazı evrelerde mevcuttur ve kalıcı ayak bileği klonusu sıklıkla rijiditeye eşlik eder. Koma esnasında hastada kas tonusu gevşer ve refleksi kaybolur. Plantar refleks derin stupor veya komada genellikle ekstensor hale gelir. Hiperventilasyon ve ateş yükselmesi, terminal dönemin işareti olabilir. Serebral bozukluğun diffüz şekli daha sonra kas seğirmesi, yakalama ve emme reflekslerinin ortaya çıkışıyla görülebilir. Reversibl kortikal körlük gibi görme bozuklukları oluşabilir.

Bazı hastalarda fetor hepatikus mevcuttur. Bu, feçesteki bakteriler tarafından oluşturulan merkaptanların nefeste oluşturduğu ekşimsi bir fekaloid kokudur. Bu uçucu maddeler karaciğer tarafından uzaklaştırılmazsa akaraciğeriğerler yoluyla atılır. Fetor hepatikus, ensefalopatinin derecesi ve süresi ile ilgili değildir ve yokluğu hepatik ensefalopatyi ekarte ettirmez.

Hiperventilasyon ciddi HE'li hastalarda sık görülen bir bulgu olup, hipokalemi, asidoz ve kısa zincirli yağ asitleri veya amonyak artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Akut hepatik yetmezlikli hastalarda ise serebral ödem nedeniyle gelişebilmektedir

Klinik seyir iniş-çıkışlar gösterdiğinden hastanın sık sık gözlenmesi gereklidir. Nöropsikiyatrik bulguların ciddiyetini belirleme ve değişiklikleri takip etme açısından yaygın olarak kullanılan klinik bir evreleme faydalı olmaktadır:

- ❖ *Evre 0: Bilinç, kişilik, entelektüel fonksiyon ve davranışta hiçbir değişiklik olmaması.*
- ❖ *Evre I: Hipersomni, insomni, öfori veya anksiyete, dikkat süresinin kısalması, irritabilite.*
- ❖ *Evre II: Letarji, oryantasyon bozukluğu, uygunsuz davranış, konuşmanın bozulması, ataksi.*
- ❖ *Evre III: Somnolans, belirgin konfüzyon, ısrarlı uyarılara cevap.*
- ❖ *Evre IV: Koma, uyarılara cevapsızlık.*

PATOGENEZ

Yaygın serebral fonksiyon bozukluğuyla seyreden bu sendromun genelde reversibl özellikte olması, metabolik bir mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir. Fakat HE için tek bir metabolik bozukluğun sorumlu olduğunu söylemek mümkün değildir. Temel mekanizma, hepatosellüler yetmezlik ve/veya şantlar nedeniyle barsak kaynaklı bazı maddelerin hepatik klirensinin yetersizliği ve beraberinde aminoasit metabolizmasındaki bozukluk sonucunda serebral nörotransmisyonunda ortaya çıkan değişikliklerdir. Çeşitli nöroaktif toksinlerin (özellikle amonyak) ve nörotransmitter sistemlerin bu süreçte rol oynadığı ve karşılıklı etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir. HE'de oksijen ve glukozun serebral metabolik oranlarının azalmasının da, nöronal aktivitedeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. Patogenetik sürecin ortaya çıkışı ve oluş mekanizmasıyla ilgili bilgileri aşağıdaki başlıklar altında inceleyebiliriz:

Presipitan faktörler: Klinik sınıflamada bahsedildiği gibi, zaman zaman ataklar tarzında ortaya çıkan epizodik ensefalopatinin başlangıcında, bir takım presipitan faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Presipitan faktörler arasında en sık rastlanan ve en yüksek mortaliteye neden olanlar gastrointestinal kanama, sepsis ve azotemidir. Ayrıca sıvı-elektrolit bozukluğu (kusma, ishal, diüretik kullanımı, geniş parasentez gibi nedenlere bağlı), konstipasyon, aşırı proteinli diyet ve santral sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı da önemli faktörler olarak bilinmektedir. Bunların yanında akut hepatit, diğer bazı enfeksiyonlar (spontan bakteriyel peritonit, pulmoner ve üriner enf. vb.), alkol alımı veya alkol alımının kesilmesi, cerrahi şant oluşturulması veya TİPS uygulaması, çinko eksikliği de hepatik komayı presipite edebilmektedir.

Nörotransmisyonadaki değişiklikler: Eksperimental ve klinik çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu konuyla ilgili genel tablo karmaşık olarak görünmeye ve birçok alan tartışmalı olmaya devam etmektedir. Mevcut verilerle kesin kanılara varmak oldukça güçtür. Amonyakın önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Diğer nörotransmitter sistemler ise büyük ihtimalle ensefalopati süreci içinde rol oynamaktadır.

Amonyak: Amonyak, HE'nin patogenezinde en çok çalışılan faktördür. Amonyakın nöronal disfonksiyonla ilişkili olduğunu ortaya koyan önemli miktarda bilgi birikimi mevcuttur. Amonyak, proteinlerin, aminoasitlerin, pürinlerin ve pirimidinlerin yıkılmasından oluşur. Barsaktan kaynaklanan amonyağın yaklaşık yarısı bakteriler tarafından sentez edilir. Geri kalanı ise diyetdeki protein ve glutaminden oluşur. Karaciğer normalde üre siklusu içinde amonyağı üre ve glutamine çevirir. Üre siklusu hastalıkları (konjenital defektler, Reye sendromu) da ensefalopati oluşumuna yol açar.

HE'de hastaların %90'ında kan amonyak seviyeleri yüksektir. Bazı hastalarda, oral amonyum tuzları alınmasıyla yapılan çalışmalar, sirotik hastalarda amonyağa karşı kan beyin bariyeri geçirgenliğinin arttığını ortaya koymaktadır. Hiperamonyemi (tek başına) eksitatör nörotransmisyonunda azalmaya yol açar. Amonyak entoksikasyonu ise hepatik komada görülmeyen hiperkinetik bir prekonvülsif duruma neden olur. HE'de amonyak için ileri sürülen primer mekanizma; nöral membranlarda veya post-sinaptik inhibisyonunda direkt, glutamat transmisyonundaki bozukluk nedeniyle de nöronal disfonksiyonda indirekt bir etki oluşturmasıdır.

Beyinde üre siklusu yoktur ve amonyağın temizlenmesi farklı bir yolla olur. Astrositlerde glutamin sentetaz enzimi, glutamat + amonyağı glutamine çevirir. Aşırı amonyakla birlikte glutamat da (önemli bir eksitatör nörotransmitter) tüketilir ve glutamin birikir. Glutamin ve alfa-ketoglutarat'ın BOS seviyeleri HE'nin derecesiyle koreledir. Bununla birlikte bu izah şekli glutamine/glutamat oranındaki karmaşık değişikliklerin basite indirgenmiş halidir.

Helikobakter pilori enfeksiyonunun da kan amonyak seviyesinde artışlara ve hepatik ensefalopatiye neden olabileceği ileri sürülmüştür. Fakat Hp enfeksiyonunun bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı henüz açık olmamakla birlikte katkıda bulunan bir faktör olarak rol oynayabileceği söylenebilir.

Glutamat: Glutamat tutulumu ve metabolizmasındaki değişikliklerin HE patogeneziyle ilişkili olduğu, beynin değişik bölgelerinde glutamat reseptörlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla eksitatör bir nörotransmitter olan glutamatın beyindeki etkinliğinin azaldığı, bunun da nöronlar veya astrositler üzerindeki kronik amonyak toksisitesi sonucu olduğu düşünülmektedir.

GABA ve endojen benzodiazepinler: GABA (gama amino bütirik asit), beyinde bulunan bir temel inhibitördür. Genelde presinaptik sinirlerde glutamat dehidrogenaz tarafından glutamattan sentez edilir ve veziküllerde depo edilir. 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. GABA barsak bakterilerince sentez edilir. Portal vene geçtikten sonra karaciğer de metabolize edilir. Karaciğer yetmezliği veya porto-sistemik şant varlığında sistemik dolaşıma geçer. Hepatik ensefalopatili hastalarda artmış bir kan seviyesi mevcuttur. Bu kompleksin varlığı endojen benzodiazepinlerin HE' de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim bu tür maddeleri arttığını ortaya koyan çalışmalar vardır. Ayrıca bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenil'in bazı hastalarda ensefalopatiyi geçici olarak, geri çevirdiği görülmüştür.

Serotonin: Bir nörotransmitter olan serotonin (5-hidroksitriptamin) kortikal uyanmanın kontrolünde yer alır. Dolayısıyla şuur durumu ve uyku/uyanıklık siklusunda rol oynar. Prekürsörü olan triptofan, aromatik asitlerden biridir ve karaciğer hst. da plazmada artar. BOS ve beyinde de artmış olması serotonin turnoverinin arttığını düşündürmektedir. Ketanserin (bir 5-HT blokeri) verilen portal hipertansiyonlu hastalarda ensefalopati görülmesi bunu desteklemektedir. Fakat aksini iddia eden araştırma sonuçları da bulunduğundan daha başka ve açıklayıcı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Endojen opioidler: Beyin beta endorfin seviyelerindeki değişiklikler, endojen opioidlerin plazma seviyelerindeki artış ve porto-kaval şant uygulanmış ratlarda ağrı duyarlılığının artması, opioid sistemin HE' de rol oynayabileceğini desteklemektedir. Fakat HE'nin opioid sistemle kesin ilişkisini ortaya koyabilmek için yeterli veri yoktur.

Yalancı nörotransmitterler: Dopamin ve katekolaminlere bağlı serebral nörotransmisyonun, ya kolondaki bakterilerce oluşturulan ya da prekürsörlerin beyindeki metabolizmasında meydana gelen değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan aminlerce inhibe edildiği ileri sürülmüştür. Buna göre kolonda oluşan beta-fenil etilamin, tiramin ve oktopamin (yalancı nörotransmitterler), bazı aminoasitlerin dekarboksilasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Bunlar gerçek transmitterlerin yerini alabilmektedir.

Diğer bir alternatif yaklaşım prekürsörlerin varlığındaki değişikliğe dayanmaktadır. Plazma aromatik aminoasitleri (tirozin, fenilalanin ve triptofan), muhtemelen hepatik deaminasyonun azalması nedeniyle karaciğer yetmezlikli hastalarda artmaktadır. Dallı zincirli amino asitler(valin, lösin ve izolösin) kronik karaciğer hastalığındaki hiperinsülinemiye bağlı böbrek ve iskelet kan metabolizmasındaki artış nedeniyle azalır. İki grup amino asitler beyin tarafından tutulum için yarışır. Plazma seviyelerindeki dengesizlik daha çok aromatik amino asitlerin anormal kan-beyin bariyerini geçmesine neden olur. Beyinde fenilalanin artışı, dopa yapımının inhibisyonuna ve feniletanolamin ile oktopamin gibi yabancı nörotransmitterlerin oluşumuna yol açar.

L-dopa ve bromokriptin tedavisinden bazı hastaların istifade ettiğinin bildirilmesi nörotransmisyonadaki bu değişikliği desteklemektedir. Bütün bunlara karşılık dopaminerjik nörotransmisyonadaki bozukluğun HE' ile ilişkili olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Dolayısıyla bu konu da tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır.

Diğer metabolik anormallikler: Bu hastalarda genelde alkaloz mevcuttur. Bu durum solunum merkezinin amonyum tarafından toksik stimülasyonu, potasyum ilaveleri veya transfüzyonla sitrat gibi alkalilerin alımı ya da hipokalemiye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Üre sentezi bikarbonatı tüketir. Üre siklusu kapasitesinin progressif olarak kaybedilmesi plazma bikarbonat seviyelerinin artmasına (ve metabolik alkaloz) yol açar ve böbreklerden amonyak ekskresyonu artar. Hipoksi, amonyağa karşı serebral sensitiviteyi artırır. Solunum merkezinin uyarılması solunumun derinlik ve ritminin artmasına yol açar. Hipokapni gelişir ve bu da serebral kan akımını azaltır. Hipokalemi ve diğer elektrolit bozuklukları ensefalopatiyi başlatabilmektedir.

Hepatektomize köpeklerin hipoglisemi nedeniyle öldüğü bilinmektedir. Hipoglisemi atakları kronik karaciğer hastalığında nadirdir fakat fulminan hepatitte sık rastlanır. Portokaval şantlı ratlarda da serebral glukoz kullanımının azaldığı gösterilmiştir. Uyku düzeni bozulmuş olan sirotik hastalarda, biyolojik saatin ayarlayıcı hormonlarından olan melatoninin de 24 saatlik ritminin değişmiş olduğu gösterilmiştir.

Biyokimyasal çalışmalar ve MRG sonuçları, sirozlu hastalarda globus pallidus'da manganee birikimi olduğunu ortaya koymuştur. Fakat bu birikimin miktarının HE evresi ile korelasyonu gösterilememiştir. Manganez, normalde karaciğer tarafından sekrete edilen bir element olduğundan, bu sonuç HE'li hastalarda bir manganez toksisitesini düşündürmekte fakat nedensel bir ilişki kurmak içinse yetersiz kalmaktadır. Akut karaciğer yetmezlikli hayvan modellerinde çeşitli eser maddelerin beyindeki tutulumunun arttığı, dolayısıyla kan-beyin bariyerinde de değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: HE patogenezindeki çeşitli hipotezler tek başlarına gerçek mekanizmayı izah edebilmekten çok uzaktır. Tarif edilen anormalliklerin çoğu aynı anda mevcut olabilir ve sonuçta HE gelişiminden sorumlu olabilirler. Beyin, multipl inhibitör ve stimülatör reseptör yollarıyla nöropsikiyatrik davranışı kontrol etmektedir. Karaciğer yetmezliği veya portosistemik şant varlığında ortaya çıkan değişiklikler, multipl nörotransmitter sistemi etkilemektedir. Diğer toksinlerle amonyağın sinerjistik etkisi; nörotransmitter prekürsörlerinin kandan beyine transportu, amino asid nörotransmitterlerinin metabolizması ve serebral glukoz oksidasyonu gibi anormalliklerin çoğundan sorumlu olabilir. Bu değişiklikler inhibitör nörotransmitter sistemlerin (GABA, serotonin) aktivasyonuna, eksitatör nörotransmitter

sistemlerin (glutamat, katekolaminler) bozulmasına, neticede nöronal inhibisyonda bir artışa yol açabilir. Sonuçta; glutamattaki değişikliklerle birlikte amonyağın etkileri, olayların merkezinde yer almakta, buna karşılık serotonin ve endojen benzodiazepinlerle ilgili hipotezler daha ileri çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Yalancı nörotransmitterler ve GABA'nın yeri, başlangıçta düşünüldüğünden daha az inandırıcı bir pozisyonadadır.

LABORATUVAR

Biyokimyasal anormallikler, tipik olarak kronik karaciğer hastalığının biyokimyasal bulgularıyla portal hipertansiyon ve diüretik kullanımı sonucunda oluşan elektrolit bozukluklarını içerir. Ayrıca, amonyak en iyi belirlenen nörotoksindir. Diğer bütün rutin laboratuvar testleri yalnızca serebral disfonksiyonun diğer nedenlerini (örneğin hipoglisemi, üremi, elektrolit bozukluğu ve entoksikasyon vb) ekarte etmek için faydalıdır.

Amonyak tayini: Kan Amonyak konsantrasyonunun belirlenmesi bazı durumlarda faydalıdır. Fakat HE tanısını koymak için gerekli değildir. Amonyak tayininin doğruluğu bir çok faktör (elin yumruk yapılması, turnike kullanımı ve kan örneğinin buz üzerinde taşınıp taşınmaması vb) tarafından etkilenir. Venöz kan amonyağı, elde edilecek değerler uyumsuz olarak yüksek bulunacağından HE için bir tarama testi olarak faydalı değildir. Daha da ötesi HE, amonyağın normalin iki kat artışına kadar olan seviyeleri ile ilişkilidir. Bununla birlikte, uygun tedavi seçiminde ve bunun etkisinin izlenmesinde yardımcı olacağından klinik olarak aşikar HE'li hastalarda ölçülebilir.

Arteriyel amonyak ölçümü, amonyak seviyesinin tayininde daha doğru bir sonuç verir. Postprandiyal amonyak seviyeleri, açlık seviyelerine göre HE ile daha yakından ilgili olduğu içi tok karına kan örneği alınması önerilmektedir. Beyin omurilik sıvısı genellikle berrak olup basıncı normaldir. Protein konsantrasyonu artmış olabilir, fakat hücre sayımı normaldir. Glutamik asim ve glutamin seviyesi yüksek olabilir.

Psikometrik testler: HE'nin dört evrede derecelendirilmesi, mental fonksiyonlardaki silişik değişikliklerin belirlenmesi için yeterli hassasiyette değildir. Minimal HE'li hastalardaki mental fonksiyon bozukluklarını ölçmek için bir çok psikometrik test geliştirilmiştir. Bu testlerin minör değişiklikleri belirlemek için konvansiyonel klinik değerlendirmeler ve EEG' den daha hassas olduğu bildirilmiştir. Fakat, bu testler pratik olmayıp oldukça zaman alıcıdır. Ayrıca tekrar tekrar uygulandığında hastanın öğrenmesinin etkisiyle güvenilirliği azalmaktadır. Psikometrik testlerle ilgili diğer bir problem, bunların nonspesifik olmasıdır (Beyin fonksiyonlarındaki herhangi bir değişiklik anormal test sonuçlarına yol açacaktır). Bu durum, merkezi sinir sistemi anormallikleri de bulunan alkolik karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı olanlarda özellikle rastlanan bir problemdir. Dolayısıyla yalnızca birkaç test rutin klinik kullanım için önerilmektedir. En sık kullanılan test sayı bağlantı testidir. Diğer faydalı bir test görme ve işitme uyarılarına karşı reaksiyon sürelerinin ölçülmesidir. Değişik beyin fonksiyonlarının ölçüldüğü daha kompleks testler de kullanılmaktadır. Bu testlerin yorumlanması tecrübeli psikologlar ve karmaşık istatistik metotları gerektirmektedir.

Elektrofizyolojik testler;

EEG: HE'li hastalarda dalga frekansının bilateral senkron yavaşlamasıyla birlikte dalga amplitüdünde artış görülür. Saniyede 8-18 frekanslı normal alfa ritminden saniyede 4

frekansın altındaki delta ritmine düşer. Bu azalma en iyi, bilgisayar destekli frekans analizi ile derecelenebilir. Bu teknik, tanı ve tedaviyi değerlendirmek için en iyi yöntemdir. EEG değişiklikleri, psikolojik ve biyokimyasal değişikliklerden de önce ortaya çıkar. Fakat bu bulgular üremi, karbondioksit retansiyonu, vitamin B₁₂ eksikliği veya hipoglisemi gibi durumlarda da görülebildiğinden nonspesifiktir. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalığı olan bilinçli bir kişide diagnostiktir. Ayrıca klinik durum ile, BOS, arter ve ven amonyak seviyeleri ile iyi düzeyde korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir.

Uyarılmış (evoked) potansiyeller: Bunlar görsel veya işitsel uyarılarla ya da somatosensoryel sinirlerin stimülasyonu ile tetiklenmiş kortikal veya subkortikal nöronlardan elde edilen elektrikli potansiyellerdir. Uyarılmış periferik dokular ve korteks arasındaki aferent yolların iletimini ve fonksiyonunu test eder. Klinik ve subklinik ensefalopatide anormallikler bulunur. Endojen potansiyelleri kaydeden daha yeni bir yöntem araştırma aşamasındadır. Hastanın kooperasyonu gerekli olup etkinliği evre 0-2 ensefalopati ile sınırlıdır. Bu tür potansiyellerin minimal ensefalopati hastalarında psikometrik testlerden daha hassas olduğu bulunmuştur.

Görüntüleme yöntemleri;

BT ve MRG; tamamen kompanse sirozda bile serebral atrofiyi gösterir ve sonuçlar karaciğer disfonksiyonunun derecesi ile ilişkilidir. Atrofi, özellikle kronik persistan ensefalopati olanlarda belirgindir ve alkolizm ile potansiyelize olabilir. Karaciğer yetmeliğindeki beyin ödeminin tanısında MRG, BT'ye üstündür. Fakat HE'nin tanısı için tek başına yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Nitekim sİrotik hastalarda T1 ağırlıklı MRG de bazal gangliondaki sinyal artışı daha önceleri iddia edildiği gibi HE ile ilişkili gözükmemektedir.

Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS): Çeşitli izotoplar kullanarak beyindeki değişik nörometabolitlerin (kolin, kreatin, glutamin/glutamat, mioinositol, N-aseti aspartat vb) seri halinde ölçümlerine imkan veren noninvasiv bir yöntemdir. Fakat henüz teknikte, yöntemde ve çalışılmış olan gruplardaki farklılık nedeniyle elde edilen sonuçları standardize etmek mümkün olamamıştır. Bununla birlikte MRS, bu konuda gelecek için büyük ümit vermektedir.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET): PET ile yapılan çalışmalardan, beyin kan akımı, oksijen ve glukoz tüketimi, nöroreseptör varlığı ve nörotransmitter kullanımı ile ilgili yararlı bilgiler beklenmesine karşılık, tutarlı ve kalıcı bir kanaat oluşturacak ölçüde araştırma ve bilgi birikimi henüz mevcut değildir.

Nöropatolojik değişiklikler: Makroskopik olarak beyin normal olabilir, fakat hastaların yaklaşık yarısında, özellikle derin komaya girmiş olanlarda serebral ödem görülür. Mikroskopik olarak, hepatik komadan ölen sirozlu hastalardaki karakteristik değişiklikler nöronlardan ziyade astrositlerdedir. Astrositler proliferedir ve Alzheimer tip 2 astrositozda görüldüğü gibi geniş nukleuslar, belirgin nukleoluslar, kromatinin kenarda olması ve glukojen akümülyasyonu gibi değişiklikler gösterirler. Bu değişiklikler özellikle serebral korteks ve bazal ganglionlarda bulunur ve hiperamonyemi ile ilişkilidir. Nöronlarda minör değişiklikler görülür. Erken astrosit değişiklikleri muhtemelen reversibldir. Çok uzun süre devam eden olgularda yapısal değişiklikler irreversibldir. Astrositik değişiklikler dışında korteks, bazal ganglionlar ve serebellumda nöronların kaybıyla kortikal inceleme vardır.

TANI

HE'nin tanısı ve derecesinin tayini için bir çok özel test vardır. Fakat klinikte, tanı yukarıda bahsedilen klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı ile mental durum değişikliğine yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanır. Eğer klinik bulgular başka bir olayın varlığını da düşündürüyorsa (örneğin travma sonrası subdural hematoma gibi) aşikar HE'li her hastada beyin tomografisi endikasyonu vardır. Ayrıca, beyin tomografisi yaygın veya lokal bir serebral ödemin varlığını da gösterebilir.

Tanı konulduğunda, HE'nin derecesi de tayin edilmelidir. Mental durumun en basit değerlendirilmesi klinik bulgulara dayanır (Tablo 1). Evreleme şuur, entelektüel fonksiyon, ve davranış tarzına göre yapılır. Fakat bu sistem nörolojik değişiklikler ve asteriksisi içermez. Glasgow Koma Skalası Evre III ve IV'lü hastalardaki nörolojik bozuklukların ağırlığını daha ayrıntılı olarak ortaya koymak açısından faydalıdır.

HE'nin değerlendirilmesindeki çeşitlilikler, bir çok çalışmada ortaya konulan HE verilerinin yorumlanmasını da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, mental durum, arteriyel amonyak, EEG, sayı bağlantı testi ve asteriksisi derecelendirilmesini içeren portosistemik ensefalopati indeksi adı altında başka bir evreleme de kullanılmıştır. Fakat bu evrelemede ele alınan değişkenlerin HE'nin ağırlığı ile ne ölçüde korele olduğu konusunda tereddütlerin doğması, indeksin güvenilirliğine gölge düşürmüştür.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda aşağıda gruplandırılmış olan hastalıklar gözönünde bulundurulmalıdır;

1. Metabolik ensefalopatiler: Hiponatremi bunlar içinde en sık karışandır. Sodyum kısıtlaması, diüretik uygulaması ve abdominal parasentez, sirozlu hastalarda sıklıkla hiponatremiye yol açabilir. Bu durum, apati, baş ağrısı, bulantı ve hipotansiyona neden olur. Bunun yanında hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi, hiponatremi, azotemi ve diyabetik koma da HE'deki bulgulara benzer değişiklikler oluşturabilir. Ayırıcı tanıda kan gazları, kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki faydalıdır.

2. Toksik etkilenmeler: Bazı ilaçların (hipnotikler, trankilizanlar, analjezikler) alımı, ağır metaller (kurşun, manganez, civa) ile zehirlenme ve alkol alımı benzer tablolara yol açabilir. Akut alkolizm; delirium tremens, sürekli motor ve otonomik aşırı aktivite, total insomni, halüsinasyonlar ve daha ince, daha hızlı bir tremorun varlığıyla ayırd edilir. Ayrıca EEG bulguları yol göstericidir.

3. Wernicke ensefalopatisi Derin malnütrisyon ve alkolizmle birlikte.

4. Hepato-lentiküler dejenerasyon (Wilson hastalığı): Gençlerde ve sıklıkla aile hikayesiyle birlikte bulunur. Semptomlar fluktuasyon göstermez. Tremor, "flapping" olmaktan çok kore-ateoid tiptedir. Kayser-fleischer halkası ve bakır metabolizması bozukluğunun gösterilmesi ayırıcıdır.

5. Fonksiyonel psikoz (depresyon, paranoya vb): Yaklaşan komayla birlikte kaybolur. Psikiyatrik durumun önceki seyrinin bilinmesi, klinik ve EEG bulguları, ayırıcı katkı sağlar.

6. İntrakranial hastalıklar: İntraserebral hemoraji, tromboz, subaraknoid hemoraji, intrakranial tümörler, subdural hematoma, intrakranial enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit, serebral abse), epileptik bozukluklar, HE ile karışabilir. Bütün bunların ayırıcı tanısında BT, MRG, EEG veya lomber ponksiyondan yararlanılır.

PROGNOZ

Prognoz karaciğer hastalığının ciddiyetine bağlıdır. İntestinal nitrojen artışıyla birlikte yaygın kollateral dolaşımı olan fakat karaciğer fonksiyonları nispeten iyi olan kronik hasta grubu en iyi prognoza sahiptir. Buna karşılık en kötü prognoz akut hepatitli hastalarda görülür. Sirozlu hastada asit, sarılık ve hipoalbuminemi (karaciğer yetmezliğinin bütün göstergeleri) mevcutsa seyir iyi değildir. Eğer tedaviye prekoma döneminde erken başlanırsa başarı şansı yüksektir. Enfeksiyon, aşırı diüretik kullanımı veya hemoraji gibi presipitan faktörler tedavi edilebilirse prognoz daha iyidir. Yaşlı hastalarda serebro-vasküler hastalık varlığı ayrı bir dezavantajdır. Nitekim portal ven trombozu olan ve porto sistemik şant gelişen çocuklarda entelektüel veya psikolojik yan etkiler görülmemektedir.

TEDAVİ

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

Destekleyici tedbirler: HE'nin tedavisi esas olarak destekleyicidir. Bu yaklaşımın amacı, spontan homeostaz elde edilinceye kadar vücut fonksiyonlarının devamını sağlamaktır. Bu amaçla sıvı, elektrolitler, amino asitler, lipitler, glukoz ve esansiyel elementlerle temel beslenme gerekleri yerine getirilmelidir. Bu hastalarda başlangıçta parenteral sıvılar ve dekstroz ile sadece volüm artırılması bile faydalı olmaktadır. Yakın takip amacıyla intravenöz veya santral venöz kateter konulmalı, mesane ve barsak fonksiyonları da kontrol altında tutulmalıdır. Aspirasyon pnömonisi, sepsis ve ciltteki bası lezyonları için gerekli önlemler alınmalıdır. Hepatoselüler fonksiyonları desteklemek amacıyla, hepatotoksik ajanlardan kaçınılmalı, alkol alımı önlenmelidir. Enerji alımı oral veya parenteral olarak 2000 kalori ile devam ettirilmelidir.

Presipitan faktörlerin belirlenmesi ve tedavisi:

- ❖ HE gelişimine yatkın olan hastalarda ishal, kabızlık ve kusma yakınmaları en kısa sürede ortadan kaldırılmalıdır.
- ❖ GİS kanamasıyla birlikte ortaya çıkan HE' de, mümkünse endoskopi ile kanama kontrol altına alınmalıdır.

- ❖ HE adaylarında herhangi bir organ veya sistem enfeksiyonu, uygun antibiyotik tedavisi ile giderilmeli, sepsis gelişmesine izin verilmemelidir.
- ❖ Hipokalemi ve alkaloz varlığında diüretikler kesilmeli ve sıvı kısıtlamasına gidilmelidir. Potasyum eksikliği, meyve suları ya da efervesan veya yavaş salınan potasyum klorür tabletleriyle tedavi edilebilir. Eğer acilse potasyum, intravenöz bir solüsyon içinde verilebilir.
- ❖ Azotemi gelişmesi durumunda, yine diüretikler kesilmeli, nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı, intravasküler volüm ayarlanmalı, gerekirse diyaliz uygulanmalıdır.
- ❖ Akut bir hepatosellüler hasar söz konusu ise, hepatotoksik ilaçlardan sakınılmalı, antiviral ajanlar kullanılmamalı ve hasta, transplant listesine alınmadır.
- ❖ Sirotik hastalar sedatiflere aşırı derecede hassastırlar. Dolayısıyla mümkün olduğunca bu tür ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Doz aşımından şüphe edilirse uygun antagonist (Flumazenil, nalokson gibi) verilmelidir. Eğer hasta kontrol altına alınamıyor ve sedasyon gerekiyorsa, küçük dozlarda temazepam veya oksazepam verilebilir; morfin ve paraldehid kesinlikle kontrendikedir. Klordiazepoksid ve heminevrin hepatik komaya doğru giden alkoliklerde daha uygundur.
- ❖ Porto-kaval bir cerrahi anastomozu takip eden ciddi porto-sistemik ensefalopati, şantın kapanmasıyla geriye dönebilmektedir. Kanama riskini önlemek için, özofageal transeksiyon, böyle bir tıkama işleminden önce yapılabilir. Ayrıca şant, invaziv radyoloji yoluyla bir balon veya bir çelik coil yerleştirmek yoluyla tıkanabilir. Bu tür girişimler, spontan bir spleno-renal şant için de uygulanabilir.

Amonyak seviyesinin azaltılması;

Protein kısıtlaması: Akut atak esnasında, evre III ve IV ensefalopatili hastalar genelde oral alamazlar. Oral almaya başlar başlamaz 30-40 mg/ gün protein, diyetle eklenmelidir. Düzelleme esnasında gün aşırı eklemelerle protein alımı artırılmalıdır. Bu şekilde 60 g/gün'e kadar çıkılmalıdır. Herhangi bir relaps durumunda bir önceki seviyeye inilmelidir. Kronik grupta mental semptomları kontrol etmek için kalıcı protein kısıtlamasına ihtiyaç olabilir. Tolerans sınırı genelde 40-60 g/gün kadardır. 40 gr.ın altındaki protein alımları negatif nitrojen balansına neden olarak klinik seyirin daha da kötüleşmesine yol açabilmektedir. Günlük 70 gr.ın üzerine çıkılmaması da ensefalopati öyküsü olan her sirotik hastaya tavsiye edilmelidir.

Bitkisel protein hayvansal proteinden daha iyi tolere edilmektedir. Bitkisel protein daha az amonyak ihtiva eder. Ayrıca daha fazla laksatif etkiye sahiptir ve diyetle lif alımını artırır. Bu şekilde fekal bakterilerce oluşturulan nitrojenin atılımını da artırır. Kolonik bakteriyel fermantasyon ve kolonik asidifikasyon için de lif alımı önerilmektedir. Fakat flatulans, diare oluşturması ve hacim fazlalığı nedeniyle alımı zor olabilir. Protein kısıtlaması, yalnızca ensefalopati bulguları gösteren hastalarda uygundur. Karaciğer hastalığı olan ve ensefalopatisi olmayanlar ise yüksek proteinli diyetten fayda görürler. Beraberinde laktuloz veya laktitol verilmesi de ideal bir kombinasyon oluşturur.

Antibiyotikler: Kolon florasında yol açtıkları değişiklikle üre ve proteinleri parçalayan bakterileri inhibe eden antibiyotikler, HE tedavisinde öncelikle başvuru ilaç grubudur. Bunlardan Neomisin, oral olarak verildiğinde gastrointestinal kanalda amonyum oluşumunu azaltmakta çok etkilidir. Barsaktan çok az miktarda absorbe edilmesine karşılık kanda belirli bir seviyede tespit edilebilir ve uzun süreli kullanımda işitme kaybı, hatta sağırılığa yol açabilir. Dolayısıyla yalnızca akut vakalarda 5-7 gün için (bölünmüş dozlarda 4-6 g/gün) kullanılmalıdır. Akut hepatik komada laktuloz verilir ve cevap yavaş ise neomisin eklenir. İkisini birlikte kullanımının sinerjistik etki oluşturduğu gösterilmiştir.

Metronidazol (oral olarak günde 4 kez 200 mg) neomisin kadar etkili görülmektedir. Doza bağlı santral sinir sistemi toksisitesi nedeniyle uzun süreli kullanılmamalıdır. Yukarıdaki antibiyotikler dışında paromomisin, vankomisin ve rifaximin de bu amaçla kullanılabilir.

Laktuloz ve Laktitol: İnsan intestinal mukozasında bu sentetik disakkaritleri parçalamak için bir enzim yoktur. Laktuloz oral olarak verildiğinde, çekumda bakteriler tarafından öncelikle laktik aside parçalanır. Fekal pH'nın düşmesiyle amonyak üreten bakteroid gibi organizmalar baskılanır. Ayrıca fekal asidite amonyağın iyonizasyonunu, dolayısıyla absorpsiyonunu da azaltacaktır. Laktuloz, bakterilerce kan ve proteinlerden kısa zincirli yağ asitleri üretimini de inhibe eder. Çünkü kolonda kan ve laktulozun birlikte bulunması durumunda fermentatif bakteriler laktulozu kana tercih ederler. Dolayısıyla laktuloz, kanamayla oluşan hepatik ensefalopatide özel bir öneme sahiptir. Ayrıca kolonun osmotik volumünü artırarak hem toksinlerin dilüsyonuna hem de pasajın hızlanmasına yol açar.

Laktulozun kullanımında amaç diare oluşturmaksızın asidik feçes oluşturmaktır. Doz günde 3 kez 10-30 ml'dir ve günde 2 kez yumuşak dışkılamayı sağlayacak şekilde ayarlanır. Yan etkileri flatulans diare ve intestinal sancıdır.

Laktitol (beta-galactoside sorbitol), kimyasal olarak kolaylıkla üretilen, toz olarak hazırlanabilen, ikinci nesil bir disakkariddir. İnce barsakta yıkılmaz ve absorbe olmaz. Fakat kolonik bakterilerce metabolize edilir. Toz olarak sıvı laktulozdan daha kullanışlıdır ve tatlandırıcı bir madde olarak kullanılabilir. Daha az tatlı olduğundan alımı daha kolaydır. Günlük doz yaklaşık 30 g'dır (0.5 g/kg). Kronik ve akut HE' de laktuloz kadar etkili görünmektedir. Hastalar laktitole laktulozdan daha hızlı cevap verirler ve daha az diare ve flatulans olur. Minimal HE'nin sürekli tedavisi için de laktitol ve laktuloz uygulaması çok faydalıdır.

Barsak temizliği: HE, konstipasyonu takiben oluşabilir ve remisyon, genelde normal bir barsak aktivitesine dönüşle birlikte olur. Bu bakımdan HE'li hastalarda lavmanlar ayrı bir önem kazanmaktadır. Laktuloz (%20) veya laktitol (%20) lavmanlar kullanılabilir ve asidifiye olmayan lavmanlardan daha üstündürler. Bütün lavmanlar amonyak absorpsiyonunu azaltmak için nötr veya asidik olmalıdır. Disakkaritlerle oluşturulan asidifiye lavmanlar HE için standart tedavi olarak değerlendirilebilir. Magnezyum sülfat lavmanları tehlikeli hipermagnezemiye neden olabilirler. Fosfat lavmanları ise güvenlidir.

Barsak bakterilerinin modifikasyonu: Bu amaçla lactobacillus acidophilus kullanılmış, fakat HE'nin tedavisinde çok etkili bulunmamıştır. Fermentatif, laktik asit üreten, çeşitli bakterilere karşı dirençli ve ureaz-negatif bir bakteri olan enterococcus faecium SF

68'in, kronik HE'nin tedavisinde laktuloz kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca laktulozun aksine hiçbir yan etkisi söz konusu değildir.

Ornitin Aspartat: Karaciğerde amonyaktan üre yapımı ornitin aspartat tarafından uyarılabilir. Ayrıca ornitin, üre sentezinin ilk basamağında da rol almaktadır. Ornitin aspartatın, kronik HE'li 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 ensefalopati, dopaminerjik nörotransmisyonadaki bir defektle ilgiliyse serebral dopaminlerin yerine konulması faydalı olacaktır. Dopamin, kan-beyin bariyerini geçmez, fakat onun prekürsörü levodopa geçer ve akut HE'de geçici uyanıklığa neden olabilir. Fakat yalnızca çok az sayıda hasta istifade etmektedir. 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 HE olan hastaların %70'inde geçici, değişken fakat belirgin düzelmeye yol açabilen bir benzodiazepin-reseptör 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.

Dallı zincirli aminositler (DZAA): Dallı zincirli amino asitlerin aromatik amino asitlere oranında bir azalma, HE gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Yüksek konsantrasyonda dzaa içeren solüsyonların infüzyonu akut ve kronik HE'de kullanılmaktadır. Fakat sonuçlar birbirleriyle uyumlu değildir. Kontrollü çalışmaların analizi, intravenöz DZAA.lerin HE'yi kontrol ettiği konusunda bir fikir birliği olmadığını göstermektedir. İntravenöz aminoasit karışımlarının yüksek maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda, dzaa seviyelerinin bir şekilde yüksek olduğu HE'de kullanımını doğru bulmak zordur. Oral dzaa tedavisinin faydalı olduğunu gösteren nadir çalışmalar yanında, etkisiz olduğunu ortaya koyan yayınlar da mevcuttur).

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 ensefalopatide faydalı olduğunu gösteren yayınlar yanında, etkisiz olduğunu ileri sürenler de mevcuttur.

Hepatik transplantasyon: Karaciğer transplantasyonu kronik HE problemi için kalıcı bir cevap olabilmektedir. Kronik rekürren veya refraktör HE'nin tedavisinde karaciğer transplantasyonu artık daha sık gündeme gelmektedir. Fakat posttransplant hastanın tedaviye uyumu göz önünde bulundurulduğunda, ciddi, kronik ve/veya tedaviye cevapsız olgularda, merkezi sinir sisteminin organik irreversibl bozuklukları bir kontrendikasyon oluşturmaktadır. Artifisyel karaciğer desteği ve hepatosit transplantasyonu ile ilgili çalışmalar yıllardır sürdürülmesine karşılık, bu uygulamalar henüz standart tedavi aşamasında değildir. 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 HE, akut, persistan kronik ensefalopati) önem kazanmaktadır (Tablo 2) Nitekim gerek minimal gerekse akut HE'de tedavi genellikle çok etkilidir. Fakat kronik seyirli tablolarda tedaviye cevap çok yüz güldürücü olmayabilir. HE'de tamamen düzelmeye görülmesi çok nadirdir ve sık kullanılmayan tedavi seçeneklerine başvurmak gerekebilir.

Tablo 2 : Hepatik ensfalopatinin klinik tabloya göre tedavisi

Akut HE :

1. *Destekleyici tedbirler (kalori, sıvı ve elektrolit dengesinin devamı)*
2. *Presipitan faktörün belirlenmesi ve tedavisi*
 - a. GİS kanaması ❖ Endoskopi ❖ varis ligasyonu veya skleroterapi
 - b. Enfeksiyon ❖ Antibiyotik
 - c. Hipokalemi, alkaloz ❖ Diüretiklerin kesilmesi, sıvı kısıtlaması, potasyum replasmanı
 - d. Sedatif, trankilizanlar ❖ Flumazenil, naloxon denemesi
 - e. Azotemi ❖ Nefrotoksik ajanlardan kaçınma, intravasküler volümün ayarlanması
 - f. Akut hepatik hasar ❖ Hepatotoksik ilaçlardan sakınma, antiviral kullanılmaması, transplant listesine alınması
3. *Barsakların nitrojen içeren materyelden temizlenmesi (lavman)*
4. *Proteinli diyet (düzelmeye birlikte diyetdeki proteinin artırılması)*
5. *Laktuloz veya laktitol*
6. *Antibiyotik tedavisi*
7. *Ampirik yaklaşımlar*
 - a. Amonyakın biyokimyasal nötralizasyonu
 - Sodyum benzoat, ornitin L-aspartat, aminoasitlerin keto analogları,

asidifiye lavmanlar

- b. Yalancı nörotransmitterlerin etkisinin azaltılması
 - Barsak bakteriyel florasının baskılanması, L-dopa, bromokriptin
- c. Amino asim balansının değiştirilmesi
 - Dallı zincirli amino asit infüzyonu
 - Hayvansal proteinlerin yerine bitkisel proteinlerin konması
- d. Endojen benzodiazepinlerin etkisizleştirilmesi
 - Flumazenil

Kronik HE

1. Nitrojen içeren ilaçlardan kaçınmak
2. Proteini tolerans sınırında (yaklaşık günde 50 g) kısıtlamak ve büyük oranda bitkisel olmasını sağlamak
3. Günde en az iki kez dışkılamayı temin etmek
4. Laktuloz veya laktilol kullanmak
5. Hepatik perfüzyonu düzeltmek
6. Şant daraltılması/tıkanması
7. TİPS daraltılması
8. Hepatik destek sağlamak
 - Artifişyel karaciğer
 - Hepatosit transplantasyonu
 - Karaciğer transplantasyonu
9. Eğer semptomlar kötüleşirse rejimi akut komadaki gibi uygulamak

KAYNAKLAR

1. Mullen KD, Dasarathy S. *Hepatic encephalopathy : Schiff's Diseases of the Liver. 8th Edition, CD-ROM Edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkinson. 1999.*
2. Gitlin N. *Subclinical portal systemic encephalopathy. Am J Gastroenterol 1988;82:8–11.*
3. Adams RD, Foley JM. *The neurological changes in the more common types of severe liver disease. Trans Am Neuro Assoc 1949;74:217–219.*
4. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. *Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993;342:273–275.*
5. Iwad T, Toyonaga A, Oho K et al. *Post prandial splanchnic hemodynamic response in patients with cirrhosis of the liver: evaluation with "triple-vessel" duplex ultrasound. Radiology 1996;201:711–715.*
6. Tarter RE, Hegedus AM, van Thiel DH et al. *Non-alcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1984; 86: 1421.*

7. Gitlin N, Leis DC, Hinkley L. *The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant non-shunted patients with cirrhosis.* *J.Hepatol.* 1986; 3: 75.
8. Morgan MY, Stranger LC. *The incidence of subclinical and overt hepatic encephalopathy in an unselected group of patients with cirrhosis.* *Hepatogastroenterology* 1992;
9. Sherlock S, Dooley J. *Hepatic encephalopathy.* Sherlock S, Dooley J (eds). *Disease of the liver and biliary system 10th Edition.* Oxford: Blackwell Scientific; 1997:87–97.
10. Miyata Y, Motomura S, Tsuji Y et al. *Hepatic encephalopathy and reversible cortical blindness.* *Am.J.Gastroenterol.* 1988; 83 : 780.
11. Murphy TL, Chalmers TC, Eckhardt RD et al. *Hepatic coma: clinical and laboratory observations on 40 patients.* *N Engl J Med* 1984;239:605–612.
12. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR et al. *Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal systemic encephalopathy.* *Gastroenterology* 1977;72:573–583.
13. Hazell AS; Butterworth RF.: *Hepatic encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms.**Proc Soc Exp Biol Med*, 222(2):99-112 1999 Nov
14. Faloon WW, Evans AL. *Precipitating factors in the genesis of hepatic coma.* *NY State J Med* 1970;23:2891–2896.
15. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H et al. *Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency.* *Gastroenterology* 1991;100:1114–1118.
16. Morgan MY, Hawley KE. *Lactitol vs lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind randomized trial.* *Hepatology* 1987;7:1278–1284.
17. Ito S, Miyaji H, Azuma T et al. *Hyperammonaemia and Helicobacter pylori.* *Lancet* 1995;346:124–125.
18. Schafer DF, Jones EA. *Hepatic encephalopathy and the g-aminobutyric acid neurotransmitter system.* *Lancet* 1982;1:18–19.
19. Levy LJ, Leek J, Losowsky MS. *Evidence for gamma aminobutyric acid as the inhibitor of gamma aminobutyric acid binding in the plasma of humans with liver disease and hepatic encephalopathy.* *Clin. Sci.* 1987; 73: 531.
20. Mullen KD, Szauter KM, Kaminsky RK. *Endogenous benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy.* *Lancet* 1990;336: 81.
21. Gyr K, Meier R, Haussler J et al. *Evaluation of the efficacy and safety of flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy: a double blind, randomized, placebo controlled, multicenter study.* *Gut* 1996;39:319–324.
22. Jellinger, K, Riederer, P, Kleinberger, G, et al. *Brain monoamines in human hepatic encephalopathy.* *Acta Neuropathol (Berl)* 1978; 43:63.
23. Vorobioff J, Garcia-Tsao G, Groszmann R et al. *Long-term hemodynamic effects of ketanserin, a 5-hydroxytryptamine blocker, in portal hypertensive patients.* *Hepatology* 1988; 9: 88.

24. Yurdaydin, C, Herneth, AM, Puspok, A, et al. Modulation of hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure by serotonin antagonists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:667.
25. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the g-aminobutyric acid neurotransmitter system. *Lancet* 1982;1:18–19.
26. Knudsen GM, Schmidt J, Almdal T et al. Passage of amino acids and glucose across the blood-brain barrier in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1993; 17: 987.
27. Zieve, L, Olsen, EL. Can hepatic coma be caused by a reduction of brain noradrenaline or dopamine? *Gut* 1977; 18:688.
28. Haussinger D, Steeb R, Gerok W. Ammonium and bicarbonate homeostasis in chronic liver disease. *Klin. Wochenschr.* 1990; 68: 75.
29. Mans, AM, Biebuyck, JF, Davis, DW, et al. Regional cerebral glucose utilization in rats with portocaval anastomosis. *J Neurochem* 1983; 40:986.
30. Steindl, PE, Finn, B, Bendok, B, et al. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995; 123:274.
31. Pomier-Layrargues G, Shepcott D, Spahn L, Butterworth RF. Accumulation of manganese and copper in palladium of cirrhotic patients: role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy? *Metab Brain Dis* 1995;10:351–354.
32. Horowitz, ME, Schafer, DF, Molnar, P, et al. Increased blood brain transfer in a rabbit model of acute liver failure. *Gastroenterology* 1983; 84:1003.
33. Stahl, J. Studies of blood ammonia in liver disease. *Ann Intern Med* 1963; 98:1.
34. Oppong, KN, Al-Mardini, H, Thick, M, Record, CO. Oral glutamine challenge in cirrhotics pre- and post-liver transplantation: A psychometric and analyzed EEG study. *Hepatology* 1997; 26:870.
35. Amodio, P, Marchetti, P, Del Piccolo, F, et al. Visual attention in cirrhotic patients: A study on covert visual attention orienting. *Hepatology* 1998; 27:1517.
36. Rikkers, L, Jenko, P, Rudman, D, Freides, D. Subclinical hepatic encephalopathy: Detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75:462.
37. Elsass, P, Christensen, SE, Mortensen, EL, Vilstrup, H. Discrimination between organic and hepatic encephalopathy by means of continuous reaction times. *Liver* 1985; 5:29.
38. Amodio, P, Marchetti, P, Del Piccolo, F, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:1334.
39. Brenner RP. The electroencephalogram in altered states of consciousness. *Neurol Clin* 1985;3:615–631.
40. Parsons-Smith BG, Summerskill WHJ, Dawson AM et al. The electroencephalogram in liver disease. *Lancet* 1957;2:867–871.
41. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A et al. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J.Hepatol.* 1995; 22: 101.

42. Sandford SL, Tarter RE, Sciabassi R, Van Theil DH. Sensory information processing in patients with non-alcoholic cirrhosis: short latency, visual, auditory, and somatosensory event related potentials. *J Neurol Sci* 1987;80:269–276.
43. Kügler CFA, Lotterer E, Petter J et al. Visual eveny-relatedP300 potantialsin earlyportosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1992;103:302.
44. Thuluvath PJ, Edwin D, Yue CN et al. Increased signals seen in globus pallidus in T1-weighted magnetic resonance imaging in cirrhotics are not suggestive of chronic hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1995; 21: 440.
45. Mirowitz SA, Sartor K, Gado M. High-intensity basal ganglia lesions on T1-weighted images in neurofibromatosis. *AJNR* 1989;10:1159–1163.
46. Geissler, A, Lock, G, Frund, R, et al. Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatology* 1997; 25:48.
47. Butterworth RF. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking. *Dev.Neurosci.*1993; 15: 313.
48. Teasdale, G, Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81.
49. Adams RD, Foley JM.: The neurological disorder associated with liver disease. *Res.Publ.Assn.Res.Nerv.Ment.Dis.* 1953; 32:198.
50. Butterworth RF: Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 32(1 Suppl):171-80 2000
51. Summerskill WHJ, Davidson EA, Sherlock S et al. The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal collateral circulation. *Q.J.Med.* 1956; 25:245.
52. Uribe M, Marwuez A, Garcia Ramos G et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets: a controlled crossover study. *Dig.Dis.Sci.* 1982; 27: 1109.
53. Weber FL, Banwell JG, Fresard KM et al: Nitrogen in fecal bacterial fiber, and soluble fractions of patients with cirrhosis: effects of lactulosae and lactulose plus neomycin. *J.Lab.Clin.Med.*1987; 110: 259.
54. Uribe M, Dibidox M, Malpica S et al. Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with psyllium plantago in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1985;88:901–907.
55. Dawson AM, McLaren J, Sherlock S. Neomycin in the treatment of hepatic coma. *Lancet* 1957; ii:1263.
56. Weber FL, Fresard KM, Lally BR. Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1982; 110: 259.
57. Morgan MH, Read AE, Speller DCE. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23 : 1.

58. Mortensen PB, Rasmussen HS, Holtug K. Lactulose detoxifies in vitro short-chain fatty acid production in colonic contents induced by blood: implications for hepatic coma. *Gastroenterology* 1988; 94: 750.
59. Patil DH, Westaby D, Mahida YR et al. Comparative modes of action of lactilol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy. *Gut* 1987;28: 255.
60. Morgan MY, Alonso M, Stranger LC. Lactilol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomized, cross-over study. *J.Hepatol.* 1989; 8: 208.
61. Collinson PO, Burroughs AK. Severe hypermagnesaemia due to magnesium sulphate enemas in patients with hepatic coma. *Br.Med.J.*1986; 293: 1013.
62. Macbeth WAAG, Koss EH, McDermott JR, WV. Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with lactobacillus acidophilus. *Lancet* 1965;339-403.
63. Loguercio C, Abbiari R, Rinaldi M, Romano A, Del Vecchio Blanco C, Coltorti M. Long term effects of enterococcus faecium SF 68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade 1-2 hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1995;23:39-46.
64. Stauch, S, Kircheis, G, Adler, G, et al. Oral L-ornithine L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 28:856.
65. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double blind randomized trial. *Hepatology* 1982;16:138-144.
66. Walker S, Gotz R, Czygan P et al. Oral keto analogs of branched chain amino acids in hyperammonemia in patients with cirrhosis of the liver: a double blind, crossover study. *Digestion* 1982;24:105-111.
67. Wiedman B, Kircheis G, Klau S, Gunther L, Malifertheiner P. The influence of *Helicobacter pylori* (Hp) on protein-induced hyperammonemia (0.5 g/kg B.W.) in cirrhotic patients without hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1996;24:suppl:453A. (Abstract)
68. Lunzer M, James IM, Weinman J et al. Treatment of chronic hepatic encephalopathy with levodopa. *Gut* 1974; 15:555.
69. Morgan MY, Jakobovits AW, James IM et al. Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1980; 78:663.
70. Pomier-Layrargues G, Giguere JF, Lavoie J et al. Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomised double-blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology* 1994; 19: 32.
71. Plauth M, Egberts E-H, Hamster W et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. *J.Hepatol.* 1993; 17: 308.
72. Morgan MY. The treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1995; 38: 377.
73. Keeling PW, Jones RB, Hilton PJ, Thompson RH. Reduced leucocyte zinc in liver disease. *Gut* 1980;21:561-564.

74. *Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H et al. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. Gastroenterology 1991;100:1114–1118.*
75. *Scholmerich J, Langenberger G, Stert B et al. Long term zinc substitution in patients with zinc deficiency in liver cirrhosis: results of a placebo controlled trial. Gastroenterology 1986;90:1765. (Abstract)*
76. *Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid: nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. Hepatology 1996;23:1086–1092.*
77. *Powell EE, Pender MP, Chalk JB et al. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. Gastroenterology 1990; 98: 1079.*
78. *Bismuth H. The need for a consensus agreement on indications of liver transplantation. Hepatology 1994;20:15.*