

HEPATİK KOMA

Giriş

Hepatik koma, ciddi karaciğer disfonksiyonu (fulminan karaciğer yetmezliği ve kronik parankimal karaciğer hasarının alevlenmesi) sonucu ortaya çıkan, kompleks ve mortalitesi çok yüksek nöropsikiyatrik bir sendromdur. Fizyopatolojik mekanizması tam olarak anlaşılamayan bu hastalığın klinik tablosu, karaciğer disfonksiyonlu ensefalopati tablosundaki hastalarda mental fonksiyonlardaki regresyondan, ölüme giden derin komaya kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. Hepatik koma, fulminan karaciğer yetmezliklerinde karaciğer fonksiyonlarının saatler ve günler içinde iflası ile kaçınılmaz olarak ortaya çıkarken, kronik parankimal karaciğer hasarı olan sirotik hastalarda, presipitan faktörlerin etkisiyle gelişen ensefalopatinin progresyonu sonucu ortaya çıkar. Hepatik ensefalopatinin terminal dönemi olan hepatik komanın fulminan karaciğer yetmezliklerinde hemen daima görülmesine karşılık, kronik karaciğer hastalıklarında rastlanma oranı tam olarak bilinmemektedir.

Hepatik ensefalopati (HE) fulminant hepatik yetmezlikte, gerçek bir hepatektominin özelliklerini gösterir. Şiddetli koagülopati ve diğer metabolik anormallikler ile beraber olup, kardiyak, respiratuar ve renal yetmezlik geliştirebilir. Siroza bağlı (yada kronik karaciğer hastalıklarında) ensefalopatilerde ise ana komponent portal-sistemik şant ile birlikte hepatosellüler disfonksiyondur. Bu hastalarda ensefalopati gelişmesinde değişik presipitan faktörler rol oynamaktadır. Genellikle kronik portal sistemik şantı olanlarda, kronik nöropsikiyatrik bulgular da mevcuttur ve irreversibl beyin hasarı ile birlikte olabilir. Bu vakalarda hepatosellüler hastalık kısmen hafif de olabilir. Fulminan karaciğer yetmezliği koması sıklıkla manik özelliklerle ve serebral ödeme birlikte ve astrosit değişikliklerinin görüldüğü kronik ensefalopatinin hipomanik letarjik tablosu ile tezat oluşturur.

Tablo 1. Hepatik ensefalopati nedenleri

Ensefalopati tipi	Sağkalım yüzdesi	Etyolojik faktör
Akut (fulminan) karaciğer yetmezliği	20	Viral hepatit Alkolik hepatit
Presipitan faktörlerle birlikte olan siroz	70-80	İlaç reaksiyonları ve aşırı doz Diürezis Hemoraji Parasentez Diyare ve kusma Cerrahi Aşırı alkol Sedatifler İnfeksiyonlar
Kronik portal-sistemik ensefalopati	100	Kabızlık Portal-sistemik şant Diyetsel protein alımı İntestinal bakteriler

Hepatik ensefalopatilerin yaklaşık % 90'nını presipite edici bir faktör zemininde gelişmiş olan sirotik ensefalopatiler oluşturur. Bunlarda sağ kalım oranı % 70-80 dolaylarındadır ve ensefalopatinin hepatik komaya ilerleme oranı % 1 ile sınırlıdır. Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY) nedeniyle gelişen ensefalopati ise tüm HE'lerin yaklaşık %10'nu oluşturur ve % 90 oranında hepatik komaya ilerler. Hepatik komanın etyolojisinde ise % 90-95 oranında fulminan karaciğer yetmezliği ile % 5-10 oranında FKY dışında kalan hepatik ensefalopatiler rol oynar.

Tablo 2. Hepatik koma nedenleri

Etyoloji	Oran	Sağkalım yüzdesi
Fulminan karaciğer yetmezliği	90-95	20
FKY dışı hepatik ensefalopatiler (Presipitan faktörlerle birlikte olan siroz ve kronik portal-sistemik ensefalopati)	5-10	70-80

Tarihsel Perspektif

Karaciğer ile mental fonksiyon ilişkisi eskiden beri bilinmektedir. MÖ 2000 yıllarında yaşamış olan Babil'liler kişilik ve ruh kavramlarının varlığını karaciğere atfetmişlerdir. MÖ 1000 yıllarında Çin'de karaciğer, ruhu içeren kanın deposu olarak kabul edilmekteydi. Hipokrat (MÖ 460-370) hepatitli bir hastayı "köpek gibi havlayan, yardım edilemeyen ve söyledikleri anlaşılamayan bir kişi" olarak tanımlamıştır.

Modern hepatolojinin babası olan Frericks ise karaciğer hastalarındaki terminal mental değişiklikleri şu şekilde tanımlamıştır: "Gözlemediğim hastalar uzun zamandan beri karaciğer sirozu olan hastalardı ve birden bire hastalıktan farklı değişik semptomlar gösteriyorlardı. Önce bilinçlerini kaybediyorlar, sonra gürültülü bir deliryum tablosuna giriyorlar ve daha sonra da derin koma tablosu ortaya çıkıp hayatlarını kaybediyorlardı." Günümüzde bütün karaciğer hastalıklarının bir komplikasyonu olarak benzer şekilde bir nöropsikiyatrik sendrom görülebildiği anlaşılmaktadır.

Hepatik Ensefalopatilerin Sınıflaması

Bu bölümde hepatik komaya ilerleyebilen bir süreç olan hepatik ensefalopatilerin sınıflandırılması konunun anlaşılmasında daha etkili olacaktır. Hepatik ensefalopatilerin değişik karaciğer hastalıklarında, değişik seyir ve özelliklerle ortaya çıkmasından dolayı bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. 1998'de Viyana'da toplanan 1 İnci Dünya Gastroenteroloji Kongresinde konuyla ilgili bir çalışma grubu tarafından bu amaçla oluşturulan bir sınıflama, genel kabul görmüştür (**Tablo 3**).

Bu sınıflamaya göre hepatik ensefalopati, karaciğerin durumuna ve nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre iki gruba ayrılmaktadır. Birinci grupta temelde yatan karaciğer patolojisine bağlı olarak hastalar, bazı klinikopatolojik özellikler açısından farklılıklar gösterirler. Buna göre hepatik ensefalopati tip A, B ve C olmak üzere üç alt gruba ayrılır.

Tablo 3. Hepatik Ensefalopatinin sınıflandırılması

Karaciğerin durumuna göre;

Tip A: Akut Karaciğer Yetmezliğinde (fulminan karaciğer yetmezliği)

Tip B: Hepatosellüler yetmezlik olmaksızın portal-sistemik şant ile

Tip C: Kronik karaciğer hastalıklarında (Siroz ve portal hipertansiyonda)

Nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre;

Epizodik hepatik ensefalopati (presipite veya spontan)

Persistan hepatik ensefalopati (hafif veya ciddi)

Minimal hepatik ensefalopati (subklinik hepatik ensefalopati)

FULMİNAN KARACİĞER YETMEZLİĞİ (FKY)

Daha önce karaciğer hastalığı olmayan bir kişide, karaciğer hücrelerinin masif nekrozu sonucu karaciğer fonksiyonlarının ani ve şiddetli olarak bozulmasıyla ortaya çıkan bir sendromdur. Hastalar saatler içinde komaya ilerleyebilecek bir ensefalopati tablosu içindedirler. Şiddetli bir koagülopatinin eşlik ettiği metabolik anomaliler ile birlikte. Kardiyak, respiratuar ve renal yetmezlik çoğunlukla gelişir. Akut karaciğer hasarı yapan bir neden (viral, ilaçlar, iskemik-toksik) olaya yol açabileceği gibi, kronik karaciğer hastalıklarının akut alevlenmeleri de fulminan karaciğer yetmezliği ile sonlanabilir.

FKY ilk semptomların veya sarılığın başlamasını takip eden 8 hafta içinde hepatik ensefalopatinin gelişmesi şeklinde tanımlanabilir. Hastalar sarılığın ortaya çıkmasını takip eden ilk 7 gün içinde süratle ensefalopatiye girebileceği gibi bu proses daha da yavaş olabilir. FKY, fulminan-subfulminan (ensefalopati sarılığın başlamasından sonraki 7 gün içinde gelişir veya proses daha uzun bir zaman periyodu alır), fulminan-geç başlangıçlı (8 haftadan kısa veya 8 haftadan uzun) veya hiperakut (0-7 gün), akut (8-28 gün), subakut (29 gün-12 hafta) olarak sınıflandırılır. **Tablo 4**'te FKY'nin sınıflandırılması görülmektedir.

Halen etkin bir tedavi şekli yoktur. Geçmiş yıllarda % 5-10 arasında yaşam şansına sahip olan bu vakalarda en kısa sürede etyolojik tanı konulup uygulanan etkili ve yoğun destek tedavisi yanı sıra zamanında yapılabilen karaciğer transplantasyonu ile 5 yıllık yaşam oranı giderek artma göstermiştir. İlk 1-4 hafta içinde % 60-95 oranında fatal olarak seyretmekte olup Birleşik Devletlerde her yıl 2000 yeni vakaya rastlanmaktadır.

Fulminant karaciğer yetmezlikleri ile ilgili ilk bilgi 1946 yılında Lucke ve Mallory tarafından verilmiştir. Bu araştırmacılar takip ettikleri akut viral hepatit vakaları arasında ölümlü sonuçlanan 196 vakanın 94'ünün, semptomların belirlenmesinden sonra ilk 9 gün içinde öldüklerini bildirmişlerdir.

Fulminant karaciğer yetmezliği tanısı için bazı kriterler vardır. Bunlar daha önceden mevcut bir karaciğer hastalığı olmayan bir kişide hızla hepatosellüler yetersizliğin gelişmesi (ikter, koagülopati) ve ensefalopati tablosunun ortaya çıkmasıdır. Örneğin öncesinde Wilson hastalığı veya otoimmün hepatit bulunan veya kronik hepatit enfeksiyonunun reaktivasyonu ve superenfeksiyonu (B+D,C+A) gelişen vakaların FKY olarak değerlendirilebilmesi için önceden var olan karaciğer hastalığının asemptomatik olması şart olarak kabul edilmiştir. Genellikle çok yaygın hepatosellüler nekroz (ör: asetaminofen veya viral hepatitler) veya hepatosellüler parankimin yerini alan malign infiltrasyon vardır ve etyolojide değişik ajanların rol oynadığı nihai klinik bir sendromdur.

FKY'de prognoz kronik karaciğer yetmezliklerine göre daha kötüdür. Ancak altta yatan etyolojik nedene bağlı olarak, potansiyel olarak tamamen geri dönebilir. Ölüme neden olan başlıca komplikasyonları bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, hemodinamik instabilite, serebral ödem, renal ve pulmoner yetmezlik, asid-baz ve elektrolit bozukluğu ile koagülopatidir. Hastalar bu konuda uzmanlaşmış, karaciğer transplantasyon birimi bulunan yoğun ünitelerinde bu konuda uzmanlaşmış personel tarafından takip edilmelidir.

Tablo 4. Fulminant karaciğer yetmezliğinin sınıflandırılması

	Hiperakut	Akut	Subakut
Hepatik ensefalopati	Evet	Evet	Evet
Sarılığın süresi	0-7	8-28	29-72
Serebral ödem	Genel	Genel	Sık değil
Protrombin zamanı	Uzun	Uzun	Uzunluk en az
Bilirubin	En az yüksek	Yüksek	Yüksek
Prognoz	Orta	Zayıf	Zayıf

Etyoloji

En sık görülen neden viral hepatit A, B ve C olup hastaların % 60-70'inde rastlanır. Dünyanın değişik bölgelerinde farklılıklar göstermekle birlikte diğer önde görülen nedenler ilaç kullanımı ve iskemik olaylardır. Türkiye'de parasetamol kullanımına bağlı gelişen toksik FKY vakalarına azımsanamayacak kadar rastlanmaktadır. Ancak bunların dışında daha az görülen nedenler ile hiç de az sayılamayacak oranda sebebi saptanamayan olgular vardır. Asemptomatik karaciğer hastalığı olanlarda akut alevlenmeler (kronik B hepatitinde spontan reaktivasyon veya otoimmün hepatitin alevlenme dönemleri gibi) veya diğer viruslarla superenfeksiyon (kronik B hepatitinde delta superenfeksiyonu, kr.C hepatitinde A superenfeksiyonu) FKY'ne neden olabilir. Tablo 4'te akut karaciğer yetmezliğindeki etyolojik faktörler gösterilmektedir.

Tablo 5. Akut karaciğer yetmezliğindeki etyolojik faktörler*

Viral

Hepatit A,B (\pm D),C,E,?G

Hemorajik Fever virüsleri

CMV

HSV

Kronik viral hepatit

Akut alevlenme

Superenfeksiyon (B+D, C+A)

İlaç / toksinler

Doza bağımlı olanlar

Asetaminofen toksikasyonu

Karbontetraklorür

Antidepresanlar

NSAİ

Valproik asit

İdyosenkrazik

İsoniasid, halotan,troglitazone,bromfenac ve diğer

Reye sendromu (salisilik asit)

Herbal ilaçlar

Metabolik / genetik

Galaktozemi

Fruktoz intoleransı

Tirozinemi

Neonatal demir birikim hastalığı

Wilson hastalığı

Alfa-1-antitripsin eksikliği

Neoplastik

Maisf malign infiltrasyon: meme, melanom, akciğer, lenfoma

Gebelikle ilişkili durumlar

Gebeliğin akut karaciğer hastalığı (yağlanması)

HELLP sendromu (Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni)

Vasküler

Budd Chiari sendromu

Veno-okluzif hastalık

İskemik şok karaciğeri

Çeşitli nedenler

Otoimmün hepatitler

Karaciğer transplantasyonlu hastalarda graft yetersizliği

Isı şoku

Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar

Tespit edilemeyen nedenler

* Journal of Gastroenterology and Hepatology (2000) 15, 480-488

Klinik Özellikleri

FKY'li tam veya tama yakın hepatektomi yapılmış gibidir. Masif veya submasif hepatosellüler nekroza bağlı parankim kaybının sebep olduğu karaciğer yetersizliği ana patolojidir. Portal sistemik şantlar yoktur. Ancak fonksiyonsuz karaciğerin kendisi portal ve sistemik dolaşım arasında bir şant gibidir. Klinik tabloyu akut karaciğer hasarına yol açan hastalık ile birlikte HE ve hepatik komanın nöropsikiyatrik belirti ve bulguları ile ciddi karaciğer disfonksiyonunun belirti ve bulguları oluşturur. FKY tanısı için HE olması şarttır. Tablonun ciddiyetine göre hepatik koma saatler ve günler içinde gelişebilir. Nörolojik semptomlar hepatik ensefalopati ve serebral ödemin yol açtığı intrakranial basınç artışı ile ortaya çıkar. Ensefalopati sıklıkla akut olarak ortaya çıkar ve sarılıktan daha önce bulgu verir. Hastalardaki HE'nin ilk belirtileri şahsiyet ve davranış değişiklikleri, uygunsuz konuşma, depresif ve öforik tavırlar, mental fonksiyonlarda bozukluklar, uyku ritminde değişiklikler ve konfüzyon halidir. Hastalar başlangıçta huzursuz, ajite ve agresif haldedirler. Hızlıca deliryum tablosu eklenir. Bunlar beyin sapının uyarılması ile ilgili belirtilerdir. Tabloya spesifik olmayan ve lokalizasyon göstermeyen nörolojik belirtiler, derin tendon reflekslerinde belirginleşme, babinski ve klonus gibi patolojik reflekslerin oluşması, flapping tremor, miyokloniler, rijidite ve konvulsiyonlar eklenir. Deliryum ve konvulsiyonlar daha beyin ödeminde sekonder olarak gelişen nörolojik belirtilerdir. Hepatik fotor hemen daima vardır. Bu arada hastanın uyanıklık hali giderek bozulur. Şuur kapanmaya başlar ve koma hızlıca birkaç gün içinde gelişir. Artık patolojik reflekslerin bile alınmadığı koma ve derin koma hali başlar. Akut hepatik ensefalopati ile karakterli FKY'de koma belirtilerinin görüldüğü 4ncü evrede hemen daima beyin ödemi ve kafa içi basıncı artışı söz konusudur. **Tablo-6'**da hepatik ensefalopatinin klinik evrelemesi görülmektedir.

Tablo 6. Hepatik ensefalopatinin klinik evrelemesi

Evre	Şuur düzeyi	Kişilik ve entelektüel fonksiyonlar	Nörolojik belirtiler	EEG anomalileri
0	Normal	Normal	Yok	Yok
Sub klinik	Normal	Normal	Psikometrik testlerle saptanabilen anormallikler	Yok
1	Uykuya eğilim	Unutkanlık, hafif konfüzyon, ajitasyon ve irritabilite	Tremor, apraksi, inkoordinasyon, el yazısında bozulma	Trifazik dalgalar (saniyede 5 dalga)
2	Letarjik, reaksiyonlar yavaşlamış	Dezoryantasyon, amnezi, inhibisyonun azalması ve uygunsuz davranışlar	Asteriksiz, dizartri, ataksi ve hipoaktif refleksler	Trifazik dalgalar (saniyede 5 dalga)
3	Somnolans mevcut ancak uyandırılabilir.	Dezoryantasyon ve agresif davranışlar.	Asteriksiz, hiperaktif refleksler, babinski varlığı ve kaslarda rijidite	Trifazik dalgalar (saniyede 5 dalga)
4	Koma	Koma	Deserebrasyon	Delta aktivitesi

Evre 1 ve 2 deki ensefalopatinin prognozu daha iyi iken, 3 ve 4'teki ensefalopatide prognoz kötüdür. Erken dönemde ortaya çıkan sarılık, giderek karaciğer alanının küçülmesiyle belirgin hal almaya başlar. Geç dönemde 40-50 mg/dl'ye varan derin sarılık tablosu gelişir. Bulantı ve kusma yakınmaları oldukça sık görülen semptomlardır. Karın ağrısı nadir görülür. Taşikardi, hipotansiyon, hiperventilasyon ve ateş daha sonra tabloya eklenen semptomlardır. Klinisyen asetaminofen toksisitesinde, belirgin klinik iyileşmeyi takiben 2-3 gün içinde ortaya çıkan uzamış karaciğer hasarlanmaları konusunda uyanık olmalıdır.

Akut HE tablosuyla gelen bir hastada var olan problemin akut mu veya akut on kronik mi olduğunun ayırt edilmesinde, anamnez, hastalığın semptomları, hepatomegali ve splenomegali varlığı ve ciltteki vasküler spider oluşumları rol oynar. **Tablo 7'**de kısaca özetlenmiştir.

Tablo 7. FKY, Akut ve akut on kronik tipinin ayırt edilmesi

	Akut	Akut on kronik
Anamnez	Kısa	Uzun
Beslenme	İyi	Kötü
Karaciğer	±	+büyük
Dalak	±	+
Spiders	Yok	++

Hepatik ensefalopatinin patogenezi multifaktöriyeldir. Temelde karaciğerin dolaşımdan toksik maddeleri özellikleri nitrojen kaynaklı maddeleri kaldıramaması yatar. Sirotik hastalardaki porto-sistemik ensefalopatinin tersine şant olayı çok önemli değildir. Kan amonyak düzeyi yükselmiştir ancak komanın derecesiyle ve prognozla korelasyon göstermez.

FKY ile İLİŞKİLİ SORUNLAR

Serebral Ödem: Hem serebral ödem hem de hepatik ensefalopati kafa içi basınç artışına neden olur. Beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı FKY deki en önemli nörolojik patolojidir. Yapılan deneysel çalışmalar nörolojik tablonun ağırlığı ile beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Artan kafa içi basıncı nedeniyle hastalarda serebral ve serebellar herniyasyonlar sıktır. Beyin ödemi ve komplikasyonları FKY de en önemli ölüm sebebidir. Beyin ödeminde multifaktöriyel nedenler rol oynar. 2 mekanizma saptanmıştır. Vazojenik ve sitotoksik. Vazojenik mekanizma kan-beyin bariyerinde ki hasarlanmadan dolayı plasmanın serebrospinal sıvı içine kaçmasından kaynaklanır. Sitotoksik mekanizmada ise nöronların artan intrasellüler onkotik basınç nedeniyle aşırı su çekmesi ve şişmesi rol oynar. Grade 4 ensefalopatide serebral kan akımındaki azalma serebral hipoksiye yol açarak, serebral ödeme giden patolojiyi tetikler.

Koagülopati: Karaciğerde sentez edilen tüm koagülasyon faktörlerinin (faktör 8 dışında) ve fibrinolitik sistemin inhibitör proteinlerinin sentezi bozulmuştur. Platelet sayısı tüketimin artmasına ve üretimin bozulmasına bağlı olarak hızla düşmüştür. Platelet fonksiyonlarında bozulma söz konusudur. Sonuçta bu koagülasyon defekti kanama sıklığını artırır ve müköz membranlara, gastrointestinal kanala ve beyin içine kanama gözlenir. Protrombin zamanı koagülasyon bozukluğunun ve prognozun takibinde ve transplantasyon şansının belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir.

Gastrointestinal kanamalar: Hastaların yarısından fazlasında mide ve özofagustaki akut erozyonlardan kaynaklanan gastrointestinal kanamalar gözlenir. Koagülopati, trombositopeni, anormal platelet fonksiyonları ve DIC kanamaları provoke eder. Profilaktik olarak kullanılacak H₂ reseptör blokörleri kanamaların sıklığını azaltır.

Hipoglisemi, hipokalemi ve metabolik değişiklikler: Hipoglisemiye FKY li hastaların % 40'da rastlanır. Persistan ve kontrol edilemez karakterde olabilir. Plasma insülin düzeyi karaciğerin uptakenin bozulmasına bağlı olarak artmış olup glukoneogenesis azalmıştır. Hipoglisemi nörolojik defisitlerin artmasında primer rolü oynar.

Hipokalemi oldukça yaygın bir sorundur. Üriner kayıplar, yetersiz replasman ve yüksek dektrozlu beslenme başlıca nedenleridir. Serum sodyum düzeyi de düşmeye eğilimlidir. Diğer elektrolit değişiklikleri hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi.

Asid-baz değişiklikleri yaygındır. Respiratuar alkaloz solunum merkezinin bilinmeyen toksik maddelerce stimülasyonu sonucu oluşan taşipneye bağlı olarak gelişir. Respiratuar asidoz ise artmış intrakranial basınç ve solunum merkezinin depresyonu veya pulmoner komplikasyonlar sonucu gelişir. Grade 3 komada hipotansiyon ve hipoksi sonucu oluşan yetersiz doku perfüzyonu nedeniyle laktik asidoz görülebilir. Parasetamol kaynaklı FKY'de metabolik asidoz sık görülmekte olup transplantasyon kararı verme de önemli bir kriterdir.

İnfeksiyon: Ağır karaciğer yetmezliğinin neden olduğu immünolojik bozukluklar (kompleman eksikliği, opsonin aktivitesinde azalma, nötrofil fonksiyonlarında bozukluk) ve bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde takibinde zorunlu olarak başvuru ve istenmeyen bir etki olarak infeksiyonu kolaylaştıran işlemler (parenteral yollar, santral basınç ve ya swan-ganz katateri, intraserebral katater, entübasyon ve idrar sondası gibi) sonucu, başta gram negatif bakteriler olmak üzere bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sık ve ciddi bir sorundur. Bazı ünitelerde İnfeksiyon sıklığı % 90 civarındadır. En sık pulmoner (% 50), üriner (% 22) ve bakteriyemi (sadece hemokültürde üreme % 16) görülür. İnfeksiyonların % 50'si gram pozitif bakteriler (S.aureus ve koagülaz negatif stafilokoklar) ile oluşur. Bunu gram negatif enterik bakteriler ve mantarlar (candida ve aspergillus) izler. Tablo 8'de sistemik fungal enfeksiyonların özellikleri gösterilmektedir. Bakteriyel enfeksiyon sonucu ortaya çıkan endotoksemi makrofajları aktive ederek TNF- α ve diğer sitokinlerin (IL-1, IL-6) salınmasına ve sonunda septik şoka benzer dolaşım yetersizliği ile doku hipoksisi ve birçok organda fonksiyon bozukluğuna ve yetersizliğe neden olur.

Renal: Karaciğer de üre sentezinin bozulması nedeniyle renal fonksiyonların takibinde üre uygun bir indikatör olmayıp kreatinin tercih edilmelidir. Fonksiyonel renal yetmezlik (hepatorenal sendrom) hastaların % 55'inde gelişir (akut tubuler nekroz eşlik edebilir). Renal vazokonstriksiyon ve renal prostaglandinlerin sekresyonunda azalma vardır. Sepsis, endotoksemi, kanama, hipotansiyon akut tubuler nekroza neden olur.

Hemodinamik değişiklikler-sistemik hipotansiyon: Hipotansiyon karaciğer yetmezliğinin özelliğidir. Azalmış kardiyak output ve düşük periferik vasküler rezistans nedeniyle oluşur. Dolaşım bozuklukları serebral perfüzyonun azalmasına ve renal vazokonstriksiyona neden olur. N-asetilsistein infüzyonu dokuda oksijen distribüsyonunun düzelmesini sağlar.

Son dönem hastalarda elektrolit bozuklukları, asidoz, hipoksi ve pulmoner artere yerleştirilen kataterlerin neden olduğu değişik kardiyak aritmilere rastlanır.

Tablo 8. Sistemik fungal enfeksiyonların özellikleri

Başlangıçta koma tablosunda iyileşme olmasına karşı daha sonra kötüleşme

Ateş antibiyotiklere yanıt vermez

Renal yetmezliğe neden olur

Lokosit artışına neden olur

Pulmoner komplikasyonlar: Gastrik içeriğin veya kanın aspirasyonu, atelektazi, infeksiyon ve beyin sapı kompresyonu sonucu oluşan solunum depresyonu başlıca solunum komplikasyonlarıdır. Pulmoner ödem, ARDS sık görülen fatal komplikasyonlardır. Hastaların yarısında PA akciğer grafisinde sorunlar izlenir.

Akut pankreatit: Akut hemorajik ve nekrotizan pankreatit görülebilir. Komatöz hastalarda tablonun tanısı güçtür. Duodenit, pankreas hemorajileri, virüsler ve steroid kullanımındır.

Hasta Takibi

HEMATOLOJİ

Protrombin zamanı (ensefalopati derecesiyle birlikte) hastanın klinik durumunun ve progresinin takibinde en önemli parametrelerden biridir. Hemogloblin/hematokrit takibi mutlaka yapılmalıdır. Hızla düşen platelet sayısı akla mutlaka dissemine intravasküler koagülasyon tablosunu getirmelidir.

BİYOKİMYA

Kan glukozu, üre, kreatinin ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Bilirubin, albumin, transaminaz, alkalin fosfataz ve amilaz takibi rutin olarak yapılmalıdır. Serum bilirubin takibi asetaminofen dışı nedenlerle oluşan FKY'de önem taşır. Serum albumin düzeyi başlangıçta normaldir. Ancak sonraki dönemlerde düşük albumin kötü prognozu yansıtır. Transaminaz takibi daha az önemli bir prognostik takip markeridir. Hızlı bir düşüş prognozun kötüleşmesi olatak algılanmalıdır. Kan gazı tayini asetaminofene bağlı FKY'de önemlidir.

VİROLOJİK MARKERLAR

Akut hepatit A tanısı serum anti HAV IgM titresinin yükselmesiyle konur. Hepatit B tanısı için HBsAg önemlidir ancak kesin tanı için anti HBc IgM gereklidir. Serum HBVDNA genellikle negatiftir. Kronik viral hepatitin akut alevlenmelerinin takibinde B hepatitli hastalarda HDV, C hepatitli hastalarda HAV enfeksiyonu mutlaka araştırılmalıdır.

GÖRÜNTÜLEME VE KARACİĞER BİYOPSİSİ

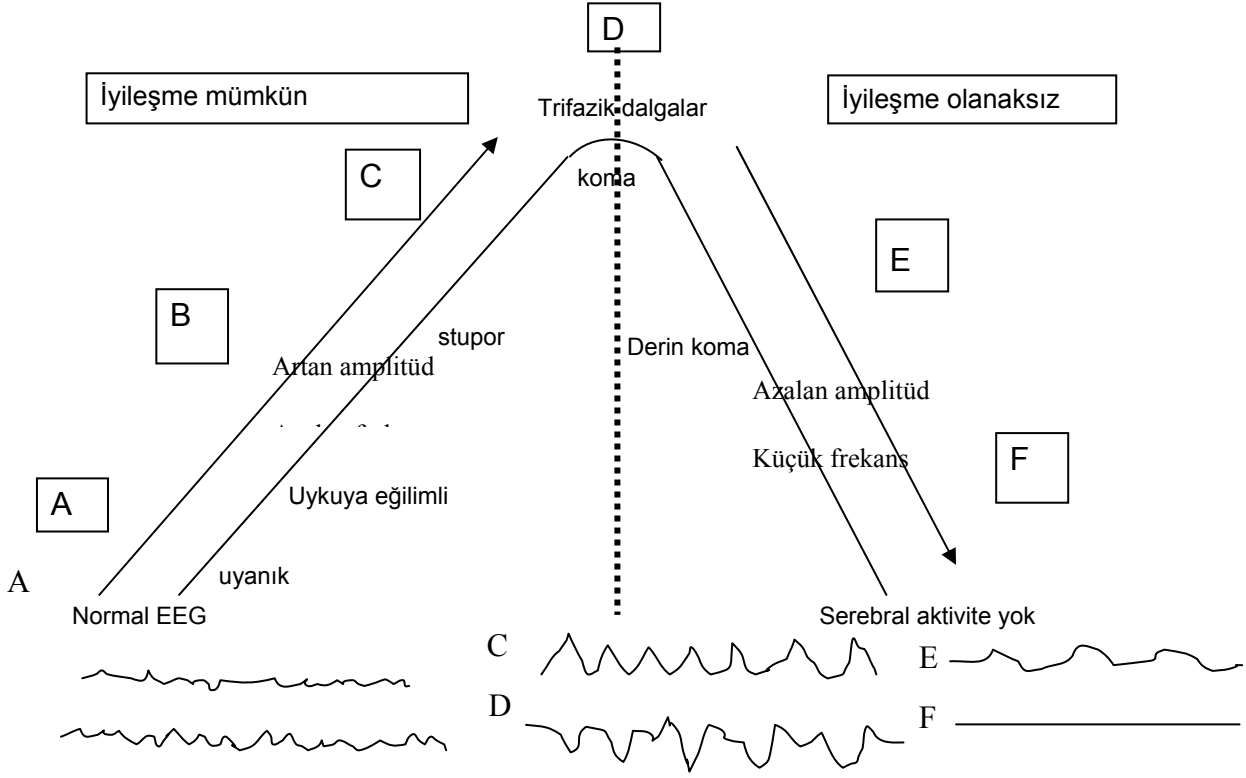
BT ile karaciğer boyutlarındaki azalma gösterilebilir. Serebral ödemin gösterilmesinde ve diğer serebral komplikasyonların hastalıkların ayırıcı tanısında beyin BT kullanılabilir.

Karaciğer biyopsisi transplantasyon prosesinde, karar vermede gereklidir.

ELEKTROENSEFALOGRAF

EEG HE'de kliniğin ve prognozun takibinde önemli bir takip aracıdır. Hepatik ensefalopati hastalarda dalga frekansının bilateral, senkron yavaşlamasıyla birlikte dalga amplitüdünde artış görülür. Saniyede 8-18 frekanslı normal α ritminden, saniyede 4 frekansın altındaki ∞ ritmine değişim görülür. Bu azalma, bilgisayar destekli frekans analizi ile en doğru şekilde değerlendirilebilir. Bu teknik, tanı ve tedaviyi değerlendirmek için en iyi yöntemdir. EEG değişiklikleri, psikolojik ve biyokimyasal değişikliklerden önce de ortaya çıkar. Fakat bu bulgular üremi, CO₂ retansiyonu, Vit B12 eksikliği veya hipoglisemi gibi durumlarda da görülebildiğinden nonspesifiktir. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalığı olan bilinçli kişilerde tanı değeri yüksektir. Ayrıca klinik durum ile BOS, arter ve ven amonyak seviyeleri ile iyi düzeyde korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir.

Şekil 1. EEG değerlendirilmesi



Prognoz

Ensefalopatinin derecesi ne olursa olsun protrombin zamanının 100 saniyenin üzerinde olması veya aşağıdaki kriterlerden birisinin bulunması kötü prognozun işaretidir.

Arterial pH < 7.3

Yaş <10 veya >40 yaş

Sarıklık > 7 gün (ensefalopatinin başlamasından önce) İkterle ensefalopati arasındaki süre ne kadar kısa ise yoğun medikal tedaviyle iyileşme şansları o kadar yüksektir.

Protrombin zamanı > 50 sn

Serum bilirubin >18 mg/dl

Prognoz hastanın yaşı, etyolojik neden, klinik gidiş, sekonder komplikasyonların gelişmesi, komanın süre ve derinliğiyle alakalıdır. Ölüm nedeni % 67 nörolojik komplikasyonlar, % 13 GİS kanamaları, % 13 bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis, % 8 hemodinamik komplikasyonlar ve progresif solunum ve renal yetmezlikler nedeniyle olur.

Tedavi

Fulminan karaciğer yetmezliği tehdidi altında olan veya FKY gelişmiş hastalarda:

1. Klinik ve etyolojik değerlendirme yapılmalı (alkolizm, uyuşturucu alışkanlığı, aşırı doz ilaç alınması, viral hepatit hikayesi)
2. HE gelişmiş hastalarda vital fonksiyonların idamesi sağlanmalı ve hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmeli
3. Spesifik tedavisi olan durumlarda tedaviye hemen başlanmalı (parasetamol toksisitesinde N-asetilsistein, mantar zehirlenmesinde penisilin ve silibinin gibi)
4. Transplantasyon endikasyonu araştırılmalı ve karar verilmelidir. Hastanın ilk görüldüğü ünite yoğun bakım ve reanimasyon ünitesine sahip değilse hasta damar yolu açılarak (deksroz ile) hemen sevk edilmelidir.

FKY tanısı alan hastaların günlük izlemleri için;

1. Tüm olgulara santral venöz katater mümkünse pulmoner katater, idrar sondası ve nazogastrik tüp takılmalıdır.
2. Baş ve gövde 30⁰ yükseltmeli ve maske ile oksijen verilmelidir.
3. Günde 2 defa fizik muayene yapılmalı, perküsyonla karaciğer sınırları değerlendirilmeli ve katater yerleri kontrol edilmelidir.
4. Her gün akciğer grafisi çekilmelidir.
5. Her gün karaciğer ve renal fonksiyon testleri yapılmalıdır. PT, fibrinojen, Htc, PY, trombosit ve idrar sediment incelemesi yapılmalıdır.

Hastalardaki kompleks problemlerin çözümü ve multipl organ yetmezliği sendromunun takibi açısından monitörizasyon sağlanmalıdır.

FKY hastasında genel tedavi yaklaşımları

Mental durumu bozulan ve protrombin zamanı uzayan her hasta yoğun bakım ünitesine alınmalı ve bilinç durumu (gerekirse serebral basınç takibi), hemodinami (santral venöz katater), kan basıncı ve kan gazları, idrar miktarı (sonda takılmalı), enfeksiyonlar (aralıklı kültürler alınmalı) ve komplikasyonlar açısından izlenmelidir. Kafa içi basınç artışı takibi evre 3-4 ensefalopati gelişen ve transplantasyon planlanan hastalarda yapılmalıdır. Evre 3-4 komadaki hastalarda nazogastrik sonda takılmalı, enteral beslenme ve oral ilaçların verilmesi sağlanmalıdır. Özetle hemodinamik, respiratuar ve renal fonksiyonlar, glikoz düzeyi, pıhtılaşma profili, asid-baz dengesi yakından takip edilmeli, uygun önlemlerle düzeltilmeli ve karaciğer rejenerasyonu için yeterli zaman sağlanmalıdır. Genel medikal tedavi yaklaşımları tablo 9'de özetlenmiştir.

Tablo 9. FKY de genel tedavi yaklaşımları

Problem	Tedavi
Portal sistemik ensefalopati	Oral protein alımının engellenmesi
	Fosfat enema
	Sedasyonun engellenmesi
	Laktuloz verilmesi

Serebral ödem	Iv mannitol
Hipoglisemi	Kan glikoz düzeyi 60 mg/dl nin altında ise 100 ml % 50 glikoz 24 saatte 3 lt % 10 glikoz infüzyonu Hipokaleminin düzeltilmesi Saatlik kan glukoz düzeyi takibi yapılması
Hipokalsemi	10 ml. %10 kalsiyum glikonat Iv günlük
Renal yetmezlik	Hemofiltrasyon ve dializ
Solunum yetmezliği	Pulse oksimetre ile takip edilmeli Entübasyon, ventilator, oksijen
Hipotansiyon	Dopamin
İnfeksiyon	Sık kültür alınması ve antibiyotik profilaksisi
Kanama	IV simetidin veya ranitidin TFP ve platelet infüzyonu

- Ağızdan beslenebilen hastalara proteinsiz diyet verilir. Durumu iyiye gidenlere 20 gr/gün ile başlanarak günlük 1 gr/kg'a kadar protein verilebilir.
- Laktüloz veya laktilol: Günde 2-4 kez yumuşak dışkılama sağlayacak dozlarda, ağızdan veya nazogastrik sonda ile verilir. Başlangıç dozu 3X20-30 ml olabilir. Günde 3X100 ml.'ye çıkılabilir. Gerekirse laktülozlu lavman yapılabilir. Ağız yoluyla verilen laktüloz çekuma ulaşarak burada bakteriler tarafından laktik aside yıkılır, böylece fekal pH düşer. Laktozu fermente eden organizmaların büyüme hızları artar ve bakteroides gibi amonyak oluşturan organizmalar baskılanır. Kan ve proteinlerin varlığında oluşan kısa zincirli yağ asitlerini detoksifiye edebilir. Kolonik fermantatif bakteriler her ikisinde varlığında laktülozu kana tercih ederler. Kolonun ozmotik volümü ve motilitesi artar. Asit pH da amonyak bağırsak lümeninde amonyum iyonuna dönüşür ve emilimi güçleşir. Bu olay kanamayla tetiklenen hepatik ensefalopatide bilhassa değerli olabilir. Sonuçta kan amonyak değeri azalır. Başlangıç etkisi yavaştır. 48-72 saatte ortaya çıkar. Hipernatremi oluşumu üzerinde dikkatle durulmalı ve tetikte olunmalıdır.
- Neomisin ve aminoglikozid grubu diğer ilaçlar nefrotoksik etkileri nedeniyle kullanılmamalıdır.
- Benzodiazepin reseptör agonisti flumazenil 0.3-0.5 mg dozlarda IV kullanılarak hastaların uyanık kalmasına yardımcı olunabilir. Ancak etkisi kısa süreli olup klinik pratikte sadece benzodiazepin kullanımı sonrası komaya giren veya koması derinleşen karaciğer hastalarında yararlıdır.
- Septik komplikasyonlara yönelik günlük kültürler alınmalı, damar yolları, katater giriş yerleri sık takip edilmelidir. Çıkarılan kataterler kültüre gönderilmelidir.
- Koagülopatiyeye yönelik öncelikle vit-K uygulanmalı, TDP ve PLT transfüzyonuna hazır olunmalıdır.

Anti Ödem Tedavi

Kataterle kafa içi basıncı ölçümü ve takibi yapılmalı, tedavi basınca göre ayarlanmalıdır. Önce genel tedbirler alınmalı, sonra diüretikler ve diğer ilaçlar kullanılmalıdır.

Başlangıçta kafa içi basınç artışları paroksizmaldir, dış uyaranlarla oluşabilir. Hastalar sakin bir ortamda baş kısmı 30-45 derece yüksek olan bir yatağa alınmalıdır.

Hemodinami, serum osmolalitesi ve kan gazları dengede tutulmalıdır. Sıvı tedavisi, ventilasyon desteği ve diğer tedbirler alınmalıdır.

Hiponatremi beyin ödemi artırır. Dilüsyonel olup su kısıtlaması yapılmalıdır. Eğer Na düzeyi <120 mmol/L ise hipertonic NaCl uygulaması yapılmalıdır.

EEG'de epileptiform dalgaların izlendiği durumlarda diazepam ve fenitoin uygulanması artmış olan serebral oksijen tüketimini azaltır.

Diüretikler: Mannitol osmotik diüretik olup ilk kullanılacak ilaçtır. Mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. % 20 mannitol 1 ml/kg IV bolus uygulanır ve 2-4 saatte bir tekrarlanır. Hastanın böbrek fonksiyonları normal olduğu halde diürez yok veya az ise veya plasma osmolalitesi <320 mOsm/ml ise mannitol tekrarlanmalıdır. Yine diürez olmazsa böbrek yetmezliği gelişebileceği için hemodailtrasyon uygulanarak sıvı çekilebilir. Normalde mannitol verildikten 15-30 dakika sonra mannitol miktarının 3-4 katı kadar sıvı alınmalıdır. Aksi takdirde intravasküler volümün ve/veya osmolalitenin artması kafa içi basıncını daha da artırabilir. Nefrotoksisiteden kaçınmak için mannitol dozu düşük (0.5 ml/kg) tutulabilir.

Nonosmotik diüretikler (furasemid) hem direkt olarak kafa içi basıncını düşürmek (koroid pleksustan CSF sekresyonunu azaltır) hem de mannitolün etkinliğini artırmak için (serbest su klirensi sağlar, mannitolün serbest su klirensine negatif etkisini dengeler, önler) kullanılabilir. Mannitolden 30 dakika sonra 40 mg. Furasemid iv yapılır. Bu tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda mortalite yüksektir. Barbitüratlar, tiopental verilmesi veya hiperventilasyon gibi yöntemlerin etkili olduğu gösterilememiştir.

Prostaglandinler PG): PG'lerin karaciğere olan sitoprotektif etkileri ile hepatosit hasarını azalttığı, ayrıca vazodilatasyon ile dokuların daha iyi oksijenlenmesini sağlayarak FKY tedavisinde yararlı olduğu öne sürülmüştür. Başlangıçta 10µgr/saat infüzyona başlanır ve 40 µgr/saat e kadar çıkılabilir. 7-10 günlük IV tedaviden sonra oral tedavi ile devam edilebilir. Bu tedavi ile özellikle evre 3-4 HE'li hastalarda % 70 sağ kalım sağlandığı belirtilmiştir. Kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kortikosteroidler: FKY'de yüksek doz kortikosteroidlerin yararlı etkileri gösterilememiştir. Hatta İnfeksiyon ve gastrik erozyonlara neden olan negatif etkileri nedeniyle kullanımı kaldırılmıştır.

N-Asetilsistein (NAS): Başlangıçta sadece parasetamol toksisitesine bağlı FKY vakalarında bir antidot olarak tedavide kullanılan NAS'ın aslında tüm FKY vakalarında yararlı olabilecek nonspesifik etkileri olduğu gösterilmiştir. NAS hastalarda oksijen kullanımını düzeltir ve organ yetersizliklerinin gelişmesini önleyici rol oynar. NAS'ın akut karaciğer yetersizliği olan hastalarda etyoloji ne olursa olsun kalp debisini, dokulara oksijen sunumunu ve oksijen ekstraksiyon oranını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir. Bu çalışmalarda NAS IV olarak 150 mg/kg ilk yükleme dozunu (30 dakikada verilir) takiben, 150 mg/kg/24 saat şeklinde infüzyonla verilir.

Parasetamol toksisitesinde NAS'ın kullanımı: Antidot olarak kullanılır. İlk doz olarak 150 mg/kg. NAS % 5 dektroz içinde 1 saatte gidecek şekilde, daha sonra saatte bir 70 mg/kg dozunda olmak üzere toplam 12 kez verilecek şekilde devam edilir. Oral tedavide ilk doz 140 mg/kg olup 4 saatte bir 70 mg/kg 17 kez verilir. Teorik olarak parasetamol toksisitesinde simetidininde etkili olması beklenir. Çünkü sitokrom P4502E1 enzimini inhibe ederek parasetamolün toksik metabolitlerini azaltabilir.

Antibiyotikler: Hastaların % 90'ında enfeksiyona rastlanır. En sık pulmoner (% 50), üriner (% 22) ve bakteriyemi (sadece hemokültürde üreme % 16) görülür. İnfeksiyonların % 50'si gram pozitif bakteriler (S.aureus ve koagülaz negatif stafilokoklar) ile oluşur. Bunu gram negatif enterik bakteriler ve mantarlar (candida ve aspergillus) izler. Retrospektif çalışmalarda hastalarda selektif intestinal dekontaminasyon sağlanmasının (neomisin, kolistin ve nistatin veya norfloksasin ve nistatin) sistemik enfeksiyon oranını belirgin bir şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Bu azalma belirgin olarak gram negatif enfeksiyonlarda olmaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda grade 2 HE'de sepsis bulgularından önce selektif parenteral (sefuroksim) ve enteral (colistin, tobramisin, amfoterisin-B) antibiyotik kullanımının enfeksiyon hızını yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir.

Sistemik fungal enfeksiyonların varlığında tedavide amfoterisin B ve flusitosin kullanılır. Deneysel olarak oral amfoterisin kullanımının fungal enfeksiyon hızını % 5 azalttığı gösterilmiştir. Profilaksi yapılmayan vakalarda fungal enfeksiyon hızı ortalama % 30 civarındadır.

Proflaktik antibiyotik tedavisi yapılmadığı takdirde evre 3-4 ensefalopati hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyon sıklığı surasıyla % 82 ve 34'tür.

Suni Karaciğer Desteği

Amaç hastayı karaciğerin spontan rejenerasyonunun sağlanmasına veya donör karaciğerinin naklinin yapılmasına kadar geçen süre içinde desteklemektir. Birçok farklı metod denenmektedir. Exchange kan transfüzyonları, plazmaferez, başka bir insan ile "cross-circulation" dializ ve hemoperfüzyon, extracorporeal liver assist device, bioartificial liver. Bu tekniklerin hiçbirisinin tam anlamıyla yararlı olduğu gösterilememiştir. Erken dönemde kullanılan "charcoal hemoperfüzyonun" prostasiklin infüzyonuyla birlikte platelet agregasyonunu inhibe ettiği ve yararlı etki gösterdiği birkaç hasta üzerinde gösterilmiştir.

Bazı membranlar kullanarak uygulanan dializ veya hemoperfüzyon yöntemleri ile düşük molekülü toksinlerin vucuttan uzaklaştırılması sağlanır. Ancak FKY'li hastalarda toksinlerin uzaklaştırılması kadar karaciğerin karaciğerin sentez fonksiyonlarının idamesi de gerekmektedir. Bu nedenle hepatositlerin sentez fonksiyonlarından yararlanmayı da hedefleyerek "extracorporeal liver assist device (ELAD)" yada "bioartificial liver (BAL)" olarak adlandırılan cihazlardan yararlanma yoluna gidilmiştir. Bu sistemlerde kullanılacak hepatositlerin en ideali insan hepatositleridir. Ayrıca bu amaca yönelik olarak her an laboratuvar ortamlarında hepatosit bulundurulmalıdır. Bu konudaki en büyük sorun hem sentez görevini yerine getirecek hem de detoksifikasyon yapabilecek hepatositlerin sağlanamamış olmasıdır. Şu andaki olanaklarla hücre kültürlerinde hepatosit büyümesi yavaştır, hepatositlerin yaşam süreleri kısadır ve diferansiye durumlarını çabuk kaybetmektedirler.

Daha yakın zamanda insan hepatoblastoma hücre kültürlerinden elde edilen hücrelerle oluşturulan ELAD sistemlerinden olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Hepatosit transplantasyonu: Analbuminemi ratlara intraportal olarak verilen hepatosit infüzyonundan sonra albumin düzeyinin arttığı, serum bilirubin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Hepatosit infüzyonu intraperitoneal, intrasplenik veya intraportal yapılabilir. İnsanlarda yapılan uygulamalar umut vericidir ve uygun donör bulununcaya kadar karaciğer transplantasyonu için bir köprü olarak kullanılabilir.

Vücut dışı karaciğer desteği: "Molecular adsorbent recirculating system (MARS)" olarak tanımlanan sistem albumine bağlı maddelerin selektif olarak uzaklaştırılmasını sağlayan hücre içermeyen, vücut dışı bir karaciğer destek yöntemidir. Ayrıca fazla su ve suda eriyen maddelerin uzaklaştırılmasını sağlayan bir diyaliz sistemi de içerir. Akut karaciğer yetmezliği dışında kr. karaciğer yetmezliğindeki akut alevlenmeler hepatorenal sendrom ve karaciğer transplantasyonundan sonra primer fonksiyon örmeme ve yetersiz karaciğer fonksiyonları durumunda da kullanılan bir sistemdir. Bu sistemle ABD ve Asya'da 53 merkezde 400'ün üzerinde hasta tedavi edilmiştir. İyi tolere edilebilen ve ciddi yan etkinin görülmediği bir tedavi yöntemidir. Albumine bağlı toksinlerin uzaklaştırılması hepatic ensefalopati tablosunun gerilemesine, ortalama kan basıncının artmasına, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında iyileşmeye yol açmıştır.

Karaciğer Transplantasyonu

Akut karaciğer yetmezliğinde destekleyici tedavilerde ilerlemeye karşın prognozu hala kötü olan olgularda ortotopik karaciğer transplantasyonu yaşam şansı tanımaktadır. Karaciğer transplantasyonu artık FKY de standart bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Postoperatif yaşam şansı 1987-1993 yıllarındaki çalışmalarda % 65 olarak bildirilirken, daha sonra transplantasyon kriterlerinin belirlenmesi ve daha seçici davranılması ile postoperatif yaşam şansı % 90'a ulaşmıştır. Ölümlerin çoğu transplantasyondan sonraki ilk aylarda görülmektedir.

Hasta seçiminde en sık kullanılan kriterler ilerleyen koagülopatiyle birlikte ensefalopatinin gelişmesidir. Karaciğer transplantasyonu için hasta seçiminde King's College Hospital kriterlerinde kötü prognozu gösteren kriterler esas alınarak transplantasyon adayları belirlenmektedir. Bu kriterler kötü prognozları nedeniyle acil olarak transplantasyon gereken adayın belirlenmesindeki sensitivite, kullanım ve uygulama kolaylığı bulunması, transplantasyon endikasyonunun konulması için ilerlemiş hastalık tablosunun ortaya çıkmasının beklenmemesi ve bu şekilde donör organının bulunması için yeteri kadar süreye olanak tanınması nedenleriyle pratik değere sahiptirler. Bu prognostik değerler transplantasyon yapılmadan da yaşama şansı yüksek olan hiperakut karaciğer yetmezliğindeki genç hasta grubunun belirlenmesi içinde faydalı olmaktadır.

Tablo 10. FKY’de karaciğer transplantasyon kriterleri (King’s College Hospital)

Asetaminofen

pH<7.30 veya

PT > 100 sn, serum kreatinin >300 µosm/l (grade 3-4 ensefalopati)

Non Asetaminofen hastalar

PT > 100 sn. veya aşağıdaki değişkenlerden 3ünün olması:

Yaş <10 veya >40 yaş

Sarılık > 7 gün (ensefalopatinin başlamasından önce) Protrombin zamanı > 50 sn

Serum bilirubin >18 mg/dl

Cerrahi girişimden önce koagülasyon faktörlerinin ve gerekiyorsa trombositlerin replase edilmesiyle olguların çoğunda klinik koagülopati geri döndürülebilmekte ve intraoperatif kan kayıpları belirgin ölçüde düşük olmaktadır.

Karaciğer transplantasyonu sırasında ve cerrahiden sonraki 12 saat içinde serebral ödem devam eder. Operasyon sırasındaki diseksiyon fazı ve reperfüzyondan hemen sonraki dönem intrakranial basınç artışı ve serebral perfüzyon basıncının azalma riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Bunun tam tersine operasyonun anhepatik fazında bu parametrelerde dramatik iyileşme görülür. Başarılı bir transplantasyondan sonraki 48 saat içinde serebral oteoregülasyon mekanizmaları normale döner. Ancak bu dönemde de serebral ödeme yatkın olan hastalarda intraserebral basınç ve serebral perfüzyon basıncı monitörizasyonuna devam edilmelidir.

İyileşerek kendi karaciğerinin normal fonksiyon ve morfolojisine kavuşma potansiyeli olan hastalarda “auxiliary” karaciğer transplantasyonu uygulaması da yapılabilmektedir. Bu karaciğer transplantasyonunun değişik bir uygulama şeklidir. Amaç kişinin kendi karaciğeri yeniden fonksiyon kazandığında kişiyi, gereksiz hale gelecek ömür boyu immun supresyondan kurtarmaktır. Karaciğerin normal fonksiyonunu kazanıp kazanamayacağını önceden belirlenmesi zordur ve bu konuda perioperatif biyopsinin fazla prediktif değeride bulunmamaktadır. Bu uygulama heterotopik ve ortotopik olmak üzere 2 şekilde yapılmaktadır. Heterotopik uygulamada yeni karaciğer kişinin kendi karaciğeri çıkarılmadan sağ üst kadrana yerleştirilir. Ortotopik uygulamada ise kendi karaciğerinin bir kısmı çıkartılır, yerine hacmi küçültülmüş yeni karaciğer takılır. Ortotopik yaklaşım, normal anatomik ilişkilerin korunması ve portal venöz kan akımının oteoregülasyonunun devam etmesi ve grafitin (yeni karaciğerin) venöz akımının daha iyi sağlanması nedeniyle tercih edilmektedir.

Nativ karaciğerde rejenerasyon düzeyinin belirlenebilmesi için radyonüklid incelemelerden ve karaciğerin histopatolojik incelemelerinden faydalanılmaktadır. Karaciğer fonksiyonu normal fonksiyon ve histolojiye kavuştuğunda auxiliary transplant ya cerrahi olarak uzaklaştırılır yada immunsupresyonun kesilmesiyle fonksiyon dışı bırakılır.

FKY de auxiliary transplantasyon sonuçları, standart transplantasyonda total hepatektomi uygulanarak yapılan transplantasyonlardan farklı değildir. Ancak henüz auxiliary transplantasyon için optimal endikasyonlar henüz belirlenmemiştir. Bu yöntemle hasta karaciğerinin tamamen çıkarılması ile elde edilen hemodinamik ve nörolojik yararlar elde edilemeyebilmektedir. Bu nedenle özellikle stabil olmayan hastalarda standart ortotopik transplantasyonla daha yüksek sağ kalım oranları elde edilmektedir.

Sonuçlar: Transplantasyondan sonra bildirilen sağ kalım oranları Avrupa’da % 61, ABD’de % 63’tür. Bu oran diğer merkezlerde % 59-79 arasında değişmektedir. Bu sonuçlara ulaşılmasındaki başlıca faktörler bekleme süresinin kısa olması, nörolojik açıdan stabil olmayan hastalara yapılmaması, ABO uyumsuz organlar kullanıldığında daha yoğun bir destekleyici tedavinin uygulanmasıdır (splenektomi, yüksek doz antilenfosit globulin, plazma değişimi gibi). Başarıyı etkileyen diğer bir faktör de hasta yaşıdır. İleri yaş ve multisistem hastalığının kümülatif etkisi daha düşük sağ kalım oranlarına neden olmaktadır. Hasta yaşından başka etyolojide

başarıyı etkilemektedir. En iyi sonuçlar Wilson hastalığı nedeniyle yapılan operasyonlardan alınırken, en kötü sonuçlar idiyosinkratik ilaç reaksiyonları nedeniyle gelişen FKY'de yapılan transplantasyonlardan alınmaktadır. Parasetamol toksisitesine bağlı akut karaciğer yetmezliği olan ve ilaç alımından sonraki yaklaşık 4ncü günde transplantasyon yapılan hastalarda sağ kalım oranı yüksekken, altıncı günde transplantasyon yapılanlarda tablo kötü seyretmiş, 7nci günden sonra yapılanların hiçbirisi yaşamamıştır. Bu durum bu hastalarda sepsisin durumu ağırlaştırıcı bir faktör olduğunu, karaciğer transplantasyonunu ise bu durumu iyileştirici yönde etkisi olmadığı yönünde düşünülebilir. Transplantasyondan sonraki yoğun bakım ünitesinde geçen süre de sağ kalımı etkilemektedir. Transplantasyon sırasında hastanın ensefalopatisinin evresi de sağ kalım oranlarını etkilemektedir. Bu oranlar evre 1 için % 90, evre 2 için % 77, evre 3 için % 79 ve evre 4 için % 54' tür. Renal fonksiyonun durumu da sonuçları etkilemektedir. Serum kreatinini 1.5 mg/dl'nin üzerinde olanlarda sonuçlar daha kötüdür. Transplantasyon sırasındaki asidoz ve apache skoru da hastalık şiddetinin iyi indikatörleri olup transplantasyon sonrası sonuçlarla korelasyon göstermektedir.

Tablo 11. FKY transplantasyon sonuçları

	Virale hepatitler	İlaçla ilişkili FKY	Wilson hastalığı	Bilinmeyen FKY
Hasta sayısı	53	20	4	33
Transplantasyon yapılan	42	18	3	28
Yaşayan	% 78	% 78	% 100	% 53

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Patogenetik Mekanizmalar

Yaygın serebral fonksiyon bozukluğuyla seyreden bu sendromun genelde reversibl özellikte olması, metabolik bir mekanizmanın rol oynadığını göstermektedir. Hepatik ensefalopatiyi açıklayacak en temel proses sindirim sistemi kökenli maddelerin klirensinde azalma (bu hepatosellüler yetmezlik veya şanttan dolaydır) ve aminoasit metabolizmasındaki değişikliktir. Bunların her ikisi de serebral nörotransmisyonunda değişikliklere yol açar. Çeşitli nöroaktif toksinlerin (özellikle de amonyak) ve nörotransmitter sistemlerin olaya katıldığına inanılır (**tablo 13.**). Hepatik ensefalopatide oksijen ve glikozun serebral metabolik oranlarının azalmasının da nöronal aktivitede ki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür.

Klinik sınıflamada bahsedildiği gibi, zaman zaman ataklar tarzında ortaya çıkan epizodik ensefalopatinin başlangıcında, birtakım presipitan faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. **Tablo 12'**de presipitan faktörler ve olası mekanizmaları anlatılmaktadır. 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), konstipasyon, aşırı proteinli diyet ve santral sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı da önemli faktörler arasındadır. Bunların yanında akut hepatit, diğer bazı enfeksiyonlar (spontan bakteriyel peritonit, pulmoner ve üriner enfeksiyonlar gibi), alkol alımı veya alkol alımının kesilmesi, cerrahi şant oluşturulması veya TİPS uygulaması ve çinko eksikliği de hepatik komayı presipite edebilmektedir.

Tablo 12. Hepatik ensefalopati de presipitan faktörler

Presipitan	Muhtemel mekanizma
Fazla protein alımı	Artmış amonyak üretimi Kan-beyin bariyerinden amonyak difüzyonunda artış
Konstipasyon	
Anoreksi	
Sıvı kısıtlaması	
Gastrointestinal kanama	
İnfeksiyon	

Kan transfüzyonu

Azotemi

Hipokalemi

Sistemik alkoloz

Dehidratasyon

Sıvı kısıtlaması

Diüretik aşırı alımı

Fazla parasentez

Osmotik laksatiflerle olan daire



Hepatik hipoksi nedeniyle toksinlerin
azalmış metabolizması

Hipotansiyon

Gastrointestinal kanama

Periferel vasküler dilatasyon

Arteryal hipoksemi

Anemi

Benzodiazepin kullanımı

Santral GABA reseptörlerinin aktivasyonu

Diğer psikoaktif madde kullanımı

MSS inhibisyonuna katkı

Portosistemik şant

Spontan

Cerrahi

Toksinlerin hepatik metabolizmasında azalma

Transjugular intrahepatik

Parankimal hepatik parankimal hasar

Toksinlerin hepatik metabolizmasında azalma

Tablo 13. Hepatik ensefalopatide suçlanan nörotransmitterler

Nörotransmitter sistem	Normal etki	Hepatik ensefalopati
Glutamat	Nöro-eksitasyon	Disfonksiyon azalmış reseptörler NH ₄ ile etkileşme
GABA/BZ	Nöro-inhibisyon	Artma

		Endojen BZ'lerde artma
		??GABA
Dopamin	Motor/kognitif	İnhibisyon
Noradrenelin		Yalancı nörotransmitterler (aromatik aminoasitler)
Serotonin	Uyanıklık	?Disfonksiyon Sinaptik defisit? Artmış serotonin turnoveri

Patogenetik sürecin ortaya çıkışı ve oluş mekanizmasıyla ilgili bilgileri aşağıdaki başlıklar altında inceleyebiliriz:

1. Portal-sistemik ensefalopati:

Hepatik prekoma veya komalı her hastada portal kan karaciğerde metabolize olmadan sistemik venler aracılığıyla beyne ulaşmaktadır. Beyinde ortaya çıkan toksik etki klinik tabloya yol açar. Akut hepatit gibi hepatosellüler fonksiyonu kötü olan hastalarda şant karaciğer içinden olmaktadır. Zarar görmüş hücreler portal ven kanındaki içeriği metabolize edemezler. Bu yüzden içerik değişmeden hepatik venlere geçer. Sirotik hastalarda portal kan karaciğeri büyük doğal kollateraller aracılığıyla geçer. Sirotik karaciğerdeki nodüllerin etrafında gelişen portal-hepatik ven anastomozları internal şant olarak davranır. Bu tablo porto-kaval anastomozların ve TİPS'in yaygın bir komplikasyonudur. Bu durum etle beslenmesi durumunda Eck fistülü (porto-kaval şant) olan bir köpekte gelişen nöropsikiyatrik bozukluğa benzerdir.

Karaciğer fonksiyonları yeterli ise ensefalopati nadirdir. Kollateral, dolaşımın büyük olduğu hepatik şistozomiazis'te karaciğer fonksiyonu iyi ve koma nadirdir. Bununla birlikte eğer şant yeterince büyükse, aşikar karaciğer hastalığı olmasa da ensefalopati gelişebilir. Buna örnek olarak ekstrahepatik portal hipertansiyon verilebilir.

Komaya giren hastalar karaciğer tarafından metabolize edilmemiş bağırsak içeriği ile serebral intoksikasyona maruz kalırlar (portal-sistemik ensefalopati). Serebral intoksikant madde azot'tur. Bazı sirozlu hastalarda muhtemel hepatik komadan ayırt edilemeyen tablolarda indüklemek maksadıyla oral yüksek proteinli diyet, amonyum, klorid, üre veya metionin verilebilir.

2. İntestinal bakteriler:

Semptomlar sıklıkla oral antibiyotiklerle düzelebilir. Bu yüzden intoksikantların intestinal bakterilerce üretildiği düşünülmektedir. Kolonik dışlama veya purgatif kullanımı gibi kolonik florayı azaltan diğer tedbirlerde etkili olabilmektedir. Dahası üre yapan bakteriler ve ince bağırsak florası genellikle karaciğer hastalığı olan kişilerde artmıştır.

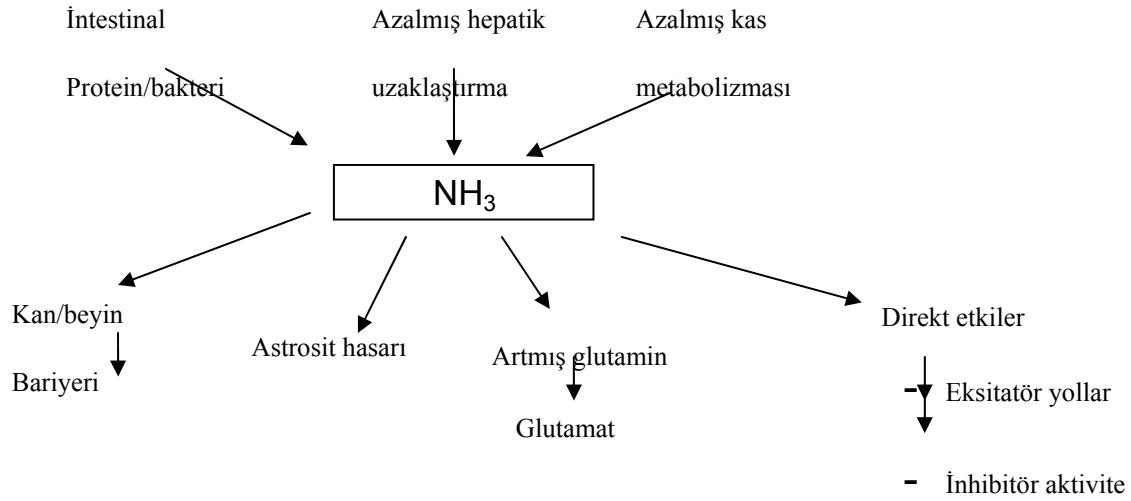
3. Nörotransmisyonundaki değişiklikler:

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

Amonyak ve Glutamin

Amonyak hepatik ensefalopatinin patogenezinde en çok çalışılan faktör olmuştur. Nöronal disfonksiyondaki rolü hakkında çok miktarda bilgi elde edilmiştir. (Şekil 3.)

Şekil 3. Amonyanın hepatik ensefalopatedeki kaynakları ve potansiyel rolü



Amonyak;proteinlerin, aminoasitlerin, pürinler ve pirimidinlerin yıkılmasıyla oluşur. Bağırsaktan kaynaklanan amonyağın yaklaşık yarısı bakterilerce sentezlenmektedir. Geri kalanı ise diyetdeki protein ve glutaminden sağlanır. Karaciğer normalde amonyağı üre ve glutamine çevirir.Üre siklusundaki bozukluklar ensefalopatiye yol açar.

Hepatik ensefalopatide hastaların % 90'ında kan amonyak seviyeleri yükselmiştir. Ayrıca beyindeki düzeyleri de yükselmiştir. Ancak plazma amonyak değerleri hepatik ensefalopati evreleri ile iyi korelasyon göstermez. Ayrıca karaciğer hastalığı olmaksızın yüksek amonyak değerleri görülebileceği akılda tutulmalıdır (Ör: valproat kullanımında, yoğun kemoterapötik kullanımında multipl myeloma'da ve aşırı eksersiz durumlarında). Hiperamonyemi azalmış eksitatör nörotransmisyon ile birlikte. Amonyak intoksikasyonu hepatik komaya eşdeğer olmayan hiperkinetik prekonvulsif bir duruma yol açar. Seri amonyak ölçümleri ensefalopatinin seyrini takipte faydalıdır. Burada amonyağın ileri sürülen primer mekanizması nöral membranlar üzerine direkt veya postsinaptik inhibisyon ve glutamat nörotransmisyonunun bozulmasına bağlı indirekt nöronal disfonksiyondur.

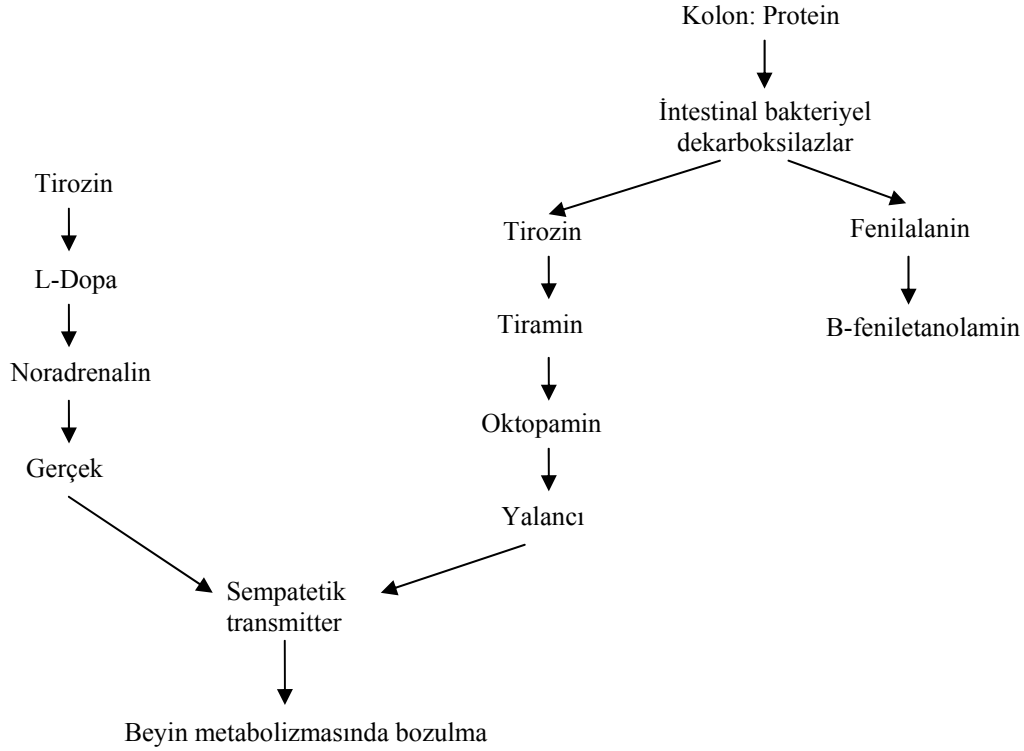
Beyinde üre siklusu olmadığından amonyağın uzaklaştırılması glutamin sentezine bağlıdır. Astrositlerde glutamin sentetaz; glutamat+amonyağı glutamine çevirir. Fazla amonyakla birlikte glutamat (önemli eksitatör nörotransmitter)tükenir ve glutamin birikir. Glutamin ve α -ketoglutarat'ın BOS düzeyleri ensefalopatinin derecesiyle korelasyon gösterir. Glutamat bağlanma bölgelerinde ve astrositler tarafından glutamat geri alımında azalma gösterilmiştir.

Metionin deriveleri (başlıca merkaptanlar) hepatik komayı artırır. Bu olay belirli toksinlerin (özellikle amonyak, merkaptanlar), yağ asitleri ve fenollerin sinerjistik hareket ettiği görüşüne yol açmıştır.Bununla beraber son zamanlardaki deneysel bir ensefalopati çalışmasında özellikle toksik bir merkaptan olan metanefiol'ün hepatik komanın patogenezinde rolü bulunmamıştır.

Yalancı Nörotransmitterler

Dopamin ve katekolaminin aracılık ettiği nörotransmisyonun hem kolondaki bakteriyel etkiyle üretilen aminler tarafından, hem de prekürsörlerin serebral metabolizmasındaki değişme ile inhibe edildiği ve yalancı nörotransmitter olarak anılan β -feniletilamin, tiramin ve oktopamin oluşumuna kolondaki bazı aminoasitlerinin dekarboksilasyonunun yol açtığı öne sürülmüştür. Yalancı nörotransmitterler belki gerçek nörotransmitterlerin yerine geçebilirler (Şekil 4.).

Şekil 4. Karaciğer hastalığındaki beyin metabolizmasının bozulmasında yalancı sempatetik nörotransmitterlerin muhtemel rolü



Tirozin, fenilalanin ve triptofan gibi plansa aminoasitleri muhtemelen hepatik deaminasyon yetmezliğine bağlı olarak karaciğer hastalığında artmıştır. Valin, lösin ve isolösin gibi dallı zincirli aminoasitler, kronik karaciğer hastalığında belki de hiperinsülinemiye sekonder olarak iskelet kasları ve böbrekler tarafından artan metabolizmaları nedeniyle azalmıştır. Her iki grup aminoasitler beyne alınırken yarışır. Plasma seviyelerinde ki dengesizlik daha fazla aromatik aminoasitin kan beyin bariyerini geçmesine yol açar. Beyinde fenilalanin düzeyindeki artma, dopa üretiminin inhibisyonuna ve feniletanolamin ve oktopamin gibi yalancı nörotransmitterlerin oluşumuna yol açar. Serum ve idrar oktopamin düzeyleri hepatik ensefalopatide artmıştır. Bununla birlikte normal fareler üzerinde yapılan deneylerde büyük miktarlarda oktopaminin intraventriküler infüzyonu beyin dopamin ve adrenalininin baskılanmasına yol açmışsa da, koma oluşturamamıştır.

Serotonin

Nörotransmitter olarak görev yapan serotonin (5-hidroksitriptamin) kortikal uyanıklığın ve böylece uyanıklık hali ve uyku/uyanıklık siklusunun kontrolünde rol oynar. Bir prokürsör olan triptofan karaciğer hastalığında plasmada artan aromatik aminoasitlerden biridir. Ayrıca triptofan hepatik komalı hastaların BOS ve beyinlerinde artmıştır. Bu yüzden beyin serotonin sentezini artırma potansiyeli vardır. Hepatik ensefalopatide serotonin metabolizmasındaki başka değişiklikler; ilgili enzimler (monoamino oksidaz), reseptörler ve metabolitler (5-HIAA) ile alakalıdır. Kronik karaciğer hastalığı olan ensefalopatili hastalarda bir serotonin blokörü ketanserin'in portal hipertansiyon için kullanımıyla oluşan değişiklikler hepatik ensefalopatide serotonin sisteminin önemini vurgular.

GABA (gama-aminobütirik asit) ve Endojen Benzodiazepinler

GABA beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Genellikle presinaptik sinirlerde Glutamat'tan glutamat dehidrogenaz ile sentezlenir ve veziküllerde depolanır. Postsinaptik membranda spesifik bir GABA reseptörüne bağlanır. Bu reseptör daha büyük bir reseptör kompleksinin parçasıdır ve bu reseptör kompleksinde benzodiazepinler barbitüratlarında bağlanma yerleri vardır. Bu ligantlardan herhangi birinin bağlanmasıyla bir klor kanalı açılır ve klorun içeriye girişinden sonra postsinaptik membran hiperpolarizasyonu

ve nöroinhibisyon gerçekleşir. İntestinal sistemdeki bakteriler tarafından sentezlenen GABA portal vene girdikten sonra karaciğer tarafından metabolize edilir. Karaciğer yetmezliği veya porto-sistemik şant varlığında sistemik dolaşıma geçer. Karaciğer hastalığı olan ve hepatik ensefalopatili hastalarda plazma GABA düzeylerinde artma vardır. Akut karaciğer yetmezliği üzerine yapılan deneysel çalışmalarda hepatik ensefalopatilerde GABA önem arz etmektedir. Ancak devam eden çalışmalarda sirotik ensefalopatili hastaların beyin otopsi dokularında GABA miktarı kayda değer bulunmamıştır.

Bununla birlikte endojen benzodiazepinlerin hepatik ensefalopatili hastalarda mevcut olduğu ve bunların reseptör kompleksi ile etkileşime girip nöroinhibisyon yaptığını düşündüren veriler, çalışmaların GABA-benzodiazepin reseptör kompleksine yönelmesine yol açmıştır. En az 3 ay hiç sentetik benzodiazepin almayan hepatik ensefalopatili siroz hastalarında radioreseptör assay kullanılarak, karaciğer hastalığı olmayan kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksek benzodiazepin aktivite değerleri saptanmıştır. Ensefalopatinin ciddiyeti idrar ve plamadaki benzodiazepin aktivitesiyle korelasyon göstermektedir. Sirotik hastalardan alınan gaita örneklerinde, kontrol grubuna göre 5 kat fazla benzodiazepin aktivitesine rastlanmıştır. Dahası benzodiazepin antagonisti olan flumazenil'in bazı hastalarda ensefalopatiyi geçici olarak geri döndürebilmesi bu hipotezi desteklemektedir.

Opiatlar

Çeşitli hayvan modellerinde bazı beyin bölgelerinde opiyaterjik ligant düzeyinin arttığı, bu artışa opiyat reseptör dansitesinde azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir. Keza opiyat reseptör antagonisti nalokson ile yapılan deneysel çalışmalarda ensefalopatide düzelme olduğu gösterilmiştir.

Melatonin

Dekompanse sirozlularda melatonin sekresyon ritmindeki değişikliğin karaciğerde melatonin metabolizmasındaki yavaşlamanın bir sonucu olduğu gösterilmiştir.

Osmolitler

Miyo-inositol ve glutamin astrosit içinde bulunan önemli osmolitlerdir. Hepatik ensefalopatili hastalarda miyo-inositol sinyalinde azalmaya karşılık glutamin sinyalindeki artış, büyük olasılıkla amonyak yüksekliğine bağlı intraastrositik glutamin artışına bağlıdır ve muhtemelen miyo-inositol'deki azalma ile kompanse olmaktadır.

4. Diğer Metabolik Anormallikler

Hastalar genelde alkolozdadırlar. Bu durum amonyağın solunum merkezine yaptığı toksik stimülasyondan, transfüzyonların içinde sitrat gibi alkalilerin verilmesinden veya potasyum desteğinden olabilir. Üre sentezi bikarbonatı tüketir. Üre siklus kapasitesinin ilerleyici kaybı plazma bikarbonat düzeylerinin artmasıyla (ve metabolik alkaloz) ve böbreklerden amonyak atılımının artmasıyla beraberdir.

Hipoksi amonyağa olan serebral hassasiyeti artırır. Solunum merkezinin uyarılması derin ve hızlı solunuma yol açar. Hipokapni bunu izler ve bu durum serebral kan akımını azaltır. Kanda organik asitlerin (laktat ve piruvat) artışı, CO₂ tensiyonunda azalmayla birlikte. Herhangi güçlü bir diüretik hepatik komayı presipite edebilir. Bu durum hipokalemiye ve alkolozis varlığında kan beyin bariyerinden amonyak iyonlarının daha istekli penetrasyonlarına bağlı olabilir.

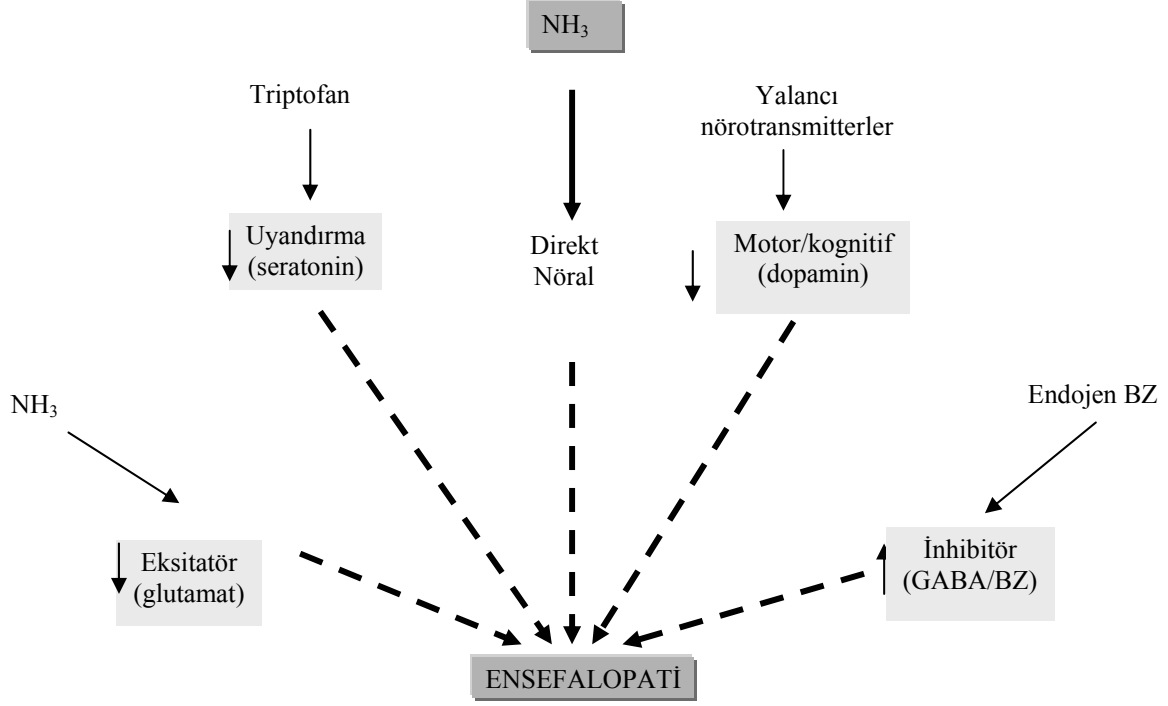
Manganez nörotoksitesi ve kronik hepatik ensefalopati arasında benzerlikler vardır. Kan ve beyin Mn düzeyleri sirozlu ve hepatik ensefalopatili hastalarda artmıştır ve MR'da globus pallidus'tan gelen sinyaller artmıştır. T₁- ağırlıklı grafilerde globus pallidusta görülen MN depolanmasının klinik tablodaki ekstrapiramidal bulgulara katkısı olduğu düşünülmektedir.

5. Karbonhidrat Metabolizmasındaki Değişiklikler

Hepatektomili köpekler hipoglisemi komasından ölürlere. Hipoglisemik ataklar kronik karaciğer hastalığında nadirdir ancak fulminant hepatiti komplike hale getirebilirler. Alfa-ketoglutarik ve pirüvik asitler periferden karaciğerdeki metabolik havuza taşınırlar ve nörolojik durum bozuldukça kandaki seviyeleri artar. Bu seviyeler muhtemelen ciddi karaciğer hasarını haber verirler. Kandaki ketonların azalması da hepatik disfonksiyonun ciddiyetini yansıtır.

Sonuç: Hepatik ensefalopatinin patogeneğinde suçlanan çeşitli toksinler ve durumlar; amonyak, GABA, merkaptan, kısa zincirli yağ asitleri (bütirik, valerik ve oktanoik asitler), yalancı nörotransmitterler, eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerin dengesizliği ve serum aromatik aminoasitlerinin dallı zincirli aminoasitlere oranının tersine dönmesidir. Tartışılan sistemler içinde hepatic ensefalopatide amonyağın etkileri ana sebep olarak görülmektedir. Glutamat, seratonin ve endojen benzodiazepin aracılıklı nörotransmisyon araştırılmayı beklemektedir. Yalancı nörotransmitterler ve GABA ilk zamanlardaki kadar inandırıcı değillerdir. Karaciğer hastalığında serebral metabolizma tartışmasız anormaldir. Kronik vakalarda beyindeki gerçek yapısal değişiklikler gösterilebilir. Karaciğer hastalığında anormal nörotransmitter fonksiyonlu olan beyin normal hastalarda etki göstermeyen zararlara karşı (opiyatlar, elektrolit dengesizliği, sepsis, hipotansiyon, hipoksi) aşırı derecede hassastır.

Şekil 5. Hepatik ensefalopatinin multifaktöriyel mekanizmaları



Klinik

Hepatic ensefalopatili hastalarda klinik değerlendirmenin 2 komponenti vardır:

1. Hastada metabolik bir ensefalopatinin varlığının tespiti ve bunun derecesinin belirlenmesidir.
2. Karaciğer hastalığının tespitidir.

Hepatic ensefalopati tanısı için patognomonik bir bulgu yoktur. Öncelikle hastada nörolojik muayene ile organik bir santral sinir sistemi lezyonunun ekarte edilmesi ve metabolik ensefalopati tanısının konmasına, sonra da bu metabolik ensefalopatinin nedeninin karaciğer hastalığı olduğunun ortaya konmasına dayanır.

Hepatik ensefalopatide görülen belli başlı belirtiler, mental durum bozukluğu, nöromuskuler anormallikler, flapping tremor, fetor hepaticus ve hiperventilasyondur. 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 sonucu ortaya çıkar. Buna bağlı olarak hastanın bilincinde, kişiliğinde, zeka seviyesinde ve konuşmasında değişiklikler olur.

Fizik muayenede sarılık, asit, ödem, karın cildinde portal hipertansiyonla uyumlu “caput medusa” tarzında kollateral dolaşımın görülmesi ve kanamaya eğilim bulgularının saptanması karaciğer hastalığını kuvvetle düşündürür. Yine palmar eritem, örümcek nevüs ve fetör hepaticus’un varlığı da tanıyı destekler.

Tanımlanabilen nedenlere göre ensefalopati; bilinçte, kişilikte, entellektüel seviyede ve konuşmadaki değişikliklere göre ayrılabilir:

Uyku bozukluğu ile birlikte görülen **bilinç bozukluğu** sıklıkla Hipersomnia erken görülür ve giderek normal uyku düzenini bozar. Spontan hareketlerin azalması, sabit bakış, apati, yavaşlama ve kısa cevaplar verme erken bulgulardır. Koma ilk anda normal uykuya benzer ancak daha sonra tam cevapsızlığa doğru ilerler. Bilinç seviyesindeki ani değişikliklere deliryum eşlik edebilir.

Kişilik değişiklikleri; en çok kronik karaciğer hastalıklarında görülmektedir. Bunlar çocuklaşma, huzursuzluk ve aileye olan ilginin azalması şeklindedir. Remisyondaki hastalarda da frontal lobun baskın olduğu benzer kişilik özellikleri bulunabilir. Genellikle kooperasyon kuran, kolay sosyal ilişki kurabilen, hoş ve sıklıkla şakacı, öforik insanlardır.

Entellektüel bozulma; hafif organik mental fonksiyon bozulmasından, belirgin konfüzyona kadar değişebilir. Hastalar basit hesapları yapamazlar. Bloklarla veya kibrit çöpleriyle basit şekiller yapma yeteneklerinde azalma olur (konstrüksiyonel apraksi). Hastalar rastgele yazılmış sayıları sıralayamazlar. Bu yüzden ilerlemeyi göstermek için reitan sayı birleştirme testi kullanılabilir. Hastaların el yazıları bozulmuştur ve günlük el yazısı takibi hastaların kontrolleri açısından iyi bir testtir. Uygunsuz yerde miksiyon ve defekasyon nadir de olsa gözlenebilir. Konuşma yavaşlamıştır ve ses monotondur. Derin stuporda disfazi belirgin hale gelir ve daima hastalığın ciddileşmesiyle beraberdir. Bazı hastalarda fetor hepaticus mevcuttur. Fetor hepaticus bu hastaların nefeslerinde ki çürük meyve kokusunu ifade eder. Bağırsakta yapılan ve karaciğerde detoksifikasyonu azalan merkaptanların idrar ve solunum yolları ile itrahına bağlıdır. Fetor hepaticus ensefalopatinin derecesi veya süresi ile korelasyon göstermez ve yokluğu hepatic ensefalopatiyi ekarte ettirmez.

En karakteristik nörolojik anormallik “Flapping tremor(asteriksiz)” dur. Bu durum fleksör ve ekstansör kasların sık olarak istemsiz kasılmasının bir sonucudur. Eklem pozisyonu ile ilgili uyarıların beyin köküne iletiminde bir kusura bağlı olabilir. En iyi olarak kolların uzatılması, el bileğinin ekstansiyona getirilmesi ve parmakların ayrılmasıyla ortaya çıkarılabilir. Sıkılmış göz kapakları, büzülme ve dudak ve uzatılmış dilde de saptanabilir. Asteriksiz evre I, II ve III hepatic ensefalopati de saptanabilir. Ancak hepatic prekomaya spesifik değildir. Üremide, solunum yetmezliğinde aşırı sedatif kullananlarda ve ciddi kalp yetmezliğinde de gözlenebilir.

Yürüyüş ataksiktir. Derin tendon refleksi genellikle artmıştır. Bazı dönemlerde artmış kas tonusu vardır ve sürekli eklem klonusu genellikle rijidite ile beraberdir. Koma durumunda hastalar flaksdırlar ve reflekslerini kaybederler. Kas tonusu total olarak yoktur. Plantar cevaplar genellikle derin stupor veya komada fleksörden ekstensöre dönüşüm şeklindedir. Hiperpreksi ve hiperventilasyon terminal dönemde olabilir. Serebral hastalığın yaygınlığı, iştah artışı, kas seğirmeleri, yakalama ve emme refleksi ile gösterilebilir. Görme bozuklukları reversibl kortikal körlüğü de içerebilir. **Tablo 6.** ‘da hepatic ensefaloptinin klinik evreleme sistemi gösterilmektedir.

Ayırıcı tanı

Öncelikle organik bir ensefalopati varlığı ekarte edilmelidir. Bir karaciğer hastalığına koinsidans olarak organik beyin hastalığı bulunabilir. Bununla birlikte karaciğer hastalarında düşünülmesi gereken beyin hastalığı subdural hematomdur. Karaciğer rezervi iyi olan ve geniş portokaval şantları olmayan ve ani hepatic ensefalopati gelişmesini beklemediğimiz hastalarda oluşan bilinç değişikliklerinde mutlaka subdural hematom ekarte edilmelidir. Alkol yoksunluğu sendromları da mutlaka düşünülmesi gereken ayırıcı tanılar arasında yer alır.

Tablo 14. Hepatik ensefalopatinin ayırıcı tanısı

Hastalık	Tamam test
Metabolik Ensefalopatiler	
Hipoglisemi	Rutin Biyokimyasal Analiz
Elektrolit imbalansı	
Hipoksi	
CO ₂ narkozu	
Azotemi	
Ketoasidozis	
Toksik Ensefalopati	
Alkol	Kan alkol seviyesinin ölçümü, eritrosit transketolaz aktivitesinin ölçümü
Akut intoksikasyon	
Yoksunluk sendromu	
Wernicke-Korsakoff sendromu	
Psikoaktif ilaçlar	Tiamine terapötik yanıt ve
Salisilatlar	Toksikolojik tarama
Ağır metaller	
İntrakraniyal lezyonlar	
Subaraknoid, subdural ve intraserebral kanamalar	CT, LP, arteryografi, EEG ve virolojik testler
Serebral infarkt	
Serebral tümör	
Serebral abse	
Menenjit	
Ensefalit	
Epilepsi veya postepileptik ensefalopati	

Laboratuvar

Hepatik ensefalopatide biyokimyasal testlerde görülen anormallikler tipik olarak kronik karaciğer hastalığının biyokimyasal bulgularıyla, portal hipertansiyon ve diüretik kullanımı sonucu oluşan elektrolit bozukluklarını kapsar. Bunların içerisinde amonyak seviyesinde görülen artış en anlamlısıdır. Diğer rutin biyokimyasal tetkiklerden serebral disfonksiyonun diğer nedenlerini ekarte etmek için yararlanılır.

Amonyak tayini: Kan amonyak konsantrasyonunun belirlenmesi bazı durumlarda faydalıdır. Fakat hepatik ensefalopati tanısı koymak için gerekli değildir. Amonyak tayininin doğruluğu bir çok faktör tarafından (elin yumruk yapılması, turnike kullanımı vs.) etkilenir. Venöz kandan elde edilen amonyak değerleri, klinikle uyumsuz olarak yüksek bulunacağından hepatik ensefalopati için bir tarama testi olarak kullanılması uygun değildir. Arteriyel amonyak ölçümü, amonyak seviyesinin tayininde daha doğru bir sonuç verir. Fakat hepatik ensefalopatili hastaların bir kısmında normal bulunabilir ve ensefalopatinin derecesi ile korelasyon göstermez. Prognoz ve seyrin tayininde de bir değeri yoktur.

Beyin-omurilik sıvısı: Genellikle berrak olup basıncı normaldir. Protein konsantrasyonu artmış olabilir, fakat hücre sayımı normaldir. Glutamik asit ve glutamin seviyesi yüksek olabilir.

Psikometrik testler: Hepatik ensefalopatinin 4 evreye ayrılması, mental fonksiyonlardaki silik değişikliklerin belirlenmesine olanak sağlamaz. Minimal hepatik ensefalopatili hastalardaki mental fonksiyon bozukluklarını ölçmek için birçok psikometrik test geliştirilmiştir. Bu testlerin minör değişiklikleri belirlemede konvansiyonel klinik değerlendirmeler ve EEG den daha hassas olduğu bildirilmiştir. Fakat, bu testler pratik olmayıp oldukça zaman alıcıdır. Ayrıca tekrar tekrar uygulandıklarında hastaların bu testleri öğrenmeleri nedeniyle güvenilirlikleri azalmaktadır. Psikometrik testler ile ilgili diğer bir problem bunların non spesifik olmasıdır. Bu durum MSS anormallikleride bulunan alkolik karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı olanlarda özellikle rastlanan bir problemdir. Bu nedenle 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 da ölçüldüğü daha kompleks testler de kullanılmaktadır. Fakat bu testlerin yorumlanması, tecrübeli psikologlar ve karmaşık istatistik metodları gerektirmektedir.

EEG: Hepatik ensefalopatili hastalarda dalga frekansının bilateral, senkron yavaşlamasıyla birlikte dalga amplitüdünde artış görülür. Saniyede 8-18 frekanslı normal α ritminden, saniyede 4 frekansın altındaki θ ritmine değişim görülür. Bu azalma, bilgisayar destekli frekans analizi ile en doğru şekilde değerlendirilebilir. Bu teknik, tanı ve tedaviyi değerlendirmek için en iyi yöntemdir. EEG değişiklikleri, psikolojik ve biyokimyasal değişikliklerden önce de ortaya çıkar. Fakat bu bulgular üremi, CO₂ retansiyonu, Vit B12 eksikliği veya hipoglisemi gibi durumlarda da görülebildiğinden nonspesifiktir. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalığı olan bilinçli kişilerde tanı değeri yüksektir. Ayrıca klinik durum ile BOS, arter ve ven amonyak seviyeleri ile iyi düzeyde korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir.

Uyarılmış (evoked) potansiyeller: Bunlar görsel veya işitsel uyanlarla veya somatosensoryel sinirlerin stimülasyonu ile tetiklenmiş, kortikal veya subkortikal nöronlardan elde edilen elektrikli potansiyellerdir. Uyarılmış periferik dokular ve korteks arasındaki afferent yolların iletimini ve fonksiyonunu test ederler. Klinik ve Subklinik ensefalopatide anormallikler bulunur. Testin yapılabilmesi için hastanın kooperasyonu gerekli olup etkinliği evre 0-2 ensefalopati ile sınırlıdır. Bu tür potansiyellerin minimal ensefaloptili hastalarda psikometrik testlerden daha jassas olduğu saptanmıştır. Endojen potansiyelleri kaydeden daha yeni yöntemler, araştırma aşamasındadır.

BT ve MR görüntüleme: Tamamen kompanse sirozda bile serebral atrofi gösterilebilir. Bulgular, karaciğer disfonksiyonunun derecesiyle ilişkilidir. Atrofi, özellikle kronik persistan ensefalopatili hastalarda belirgindir ve alkolizm ile potansiyelize olabilir. Karaciğer yetmezliğindeki beyin ödeminin tanısında MR, BT'ye üstündür. Fakat hepatik ensefalopatinin tanısı için tek başına yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Nitekim sirotik hastalarda T1 ağırlıklı MR'da bazal gangliondaki sinyal artışı daha önceleri iddia edildiği gibi hepatik ensefalopati ile ilişkili görünmemektedir.

Magnetik rezonans spektroskopisi (MRS): Çeşitli isotoplar kullanılarak beyindeki değişik nörometabolitlerin (kolin, kreatin, glutamin/glutamat, myoinositol, N-asetil aspartat vb.) seri halinde ölçümlerine imkan veren non invazif bir yöntemdir. Fakat henüz elde edilen çalışma sonuçları standardize edilmemiştir. Bununla birlikte MRS bu konuda gelecek için büyük ümit vaat etmektedir.

Positron emisyon tomografi (PET): PET ile yapılan çalışmalardan beyin kan akımı, oksijen ve glukoz tüketimi, nöroreseptör varlığı ve nörotransmitter kullanımı ile ilgili yararlı bilgiler elde edilmesine 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 saptanır. Mikroskopik olarak, hepatik komadan ölen sirozlu hastalardaki karakteristik değişiklikler, nöronlardan ziyade astrositlerdedir. Astrositler proliferedir ve Alzheimer tip-2 astrositozda görüldüğü gibi geniş nükleuslar, belirgin nükleoluslar, kromatinin kenarda olması ve glikojen akümülyasyonu gibi değişiklikler gösterirler. Bu değişiklikler özellikle serebral korteks ve bazal ganglionlarda bulunur ve hiperamonyemi ile ilişkilidir. Noronlarda minor değişiklikler görülür. Erken astrosit değişiklikleri muhtemelen reversibldir. Hepatik ensefaloptinin çok uzun sürdüğü olgulardaki yapısal

değişiklikler irreversibldir. Astrosit değişiklikleri dışında korteks bazal ganglionlar ve serebellumda nöronların kaybıyla kortikal incelmeye vardır. Hepatik ensefalopatinin tanısı ve derecesinin tayini için birçok özel test vardır. Fakat klinikte tanı, yukarıda bahsedilen klinik ve laboratuvar bulgularına ilaveten mental durum değişikliğine yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanır. Eğer klinik bulgular başka bir olayın varlığını da düşündürüyorsa (ör: travma sonrası subdural hematoma gibi) aşikar hepatik ensefalopatili her hastada beyin tomografisi endikasyonu vardır. Ayrıca, beyin tomografisi yaygın veya lokal bir serebral ödemin varlığını da gösterebilir.

Prognoz

Nispeten iyi karaciğer fonksiyonlu intestinal nitrojenin artmasıyla fazla kollateral dolaşımı olan kronik grup en iyi prognosa sahiptir. Prognoz karaciğer hücre yetmezliğinin büyüklüğüne bağlıdır. En kötü prognoz ise akut hepatitlerdedir. Sirozlu hastada karaciğer yetmezliğinin bulguları olan asit, sarılık ve hipoalbuminemia mevcut ise hastanın dış görünümü kötüdür. Eğer tedavi koma öncesi dönemde başlarsa başarı şansı yükselir. Eğer İnfeksiyon, yüksek dozda diüretik alımı ve kanama gibi presipitan faktörler tedavi edilirse prognoz daha da iyileşir.

SİROZ ZEMİNİNDE HEPATİK ENSEFALOPATİ TEDAVİSİ

Mevcut nörolojik tablonun ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra hepatik ensefalopati tedavisi 3 alan üzerinde yapılır:

1. Destekleyici tedavi ve presipite eden faktörlerin saptanması
2. Barsak kökenli amonyak ve diğer toksinlerin üretim ve emilimini azaltmaya yönelik tedbirlerin alınması. Bu tedbirler diyet proteininin azaltılmasını ve düzenlenmesini, enterik bakterilerin ve kolonik floranın değiştirilmesini (antibiyotikler, laktuloz, laktulol) ve kolonik boşalmanın sağlanmasını (enemalar, laktuloz, laktulol) içerir.
3. Nörotransmitter dengesini direkt (bromo kriptin, flumazenil) veya indirekt (dallı zincirli aminoasitler) olarak modifiye etmeye yönelik ajanların verilmesi.

Tedavi seçimi tablonun akut, Subklinik veya persistan kronik ensefalopati olarak gelişmesine bağlıdır. **Tablo 15.**'te hepatik koma'nın tedavisi gösterilmektedir.

Tablo 15. Hepatik ensefalopati tedavisi

Akut grup

1. Presipite eden faktörlerin saptanması
2. Nitrojen içeren materyallerin barsaklardan uzaklaştırılması
 - a. Hemorajinin durdurulması
 - b. Fosfat enema
3. Proteinsiz diyet
 - a. İyileşme ile diyet proteini artırılır.
4. Laktuloz veya laktulol
5. Neomisin 4X1 gram/gün, 1 haftadan 1 aya kadar
6. Kalori, su ve elektrolit dengesinin idamesi
7. Diüretiklerin stoplanması, serum elektrolit düzeylerinin kontrolü.

Kronik grup

1. Nitrojen içeren ilaçlardan kaçınılması
2. Protein (büyük oranda vejeteryan alım), tolerans limiti (yaklaşık 50 gram/gün)
3. Günlük en az 2 kez barsak boşalmasının sağlanması
4. Laktuloz veya laktitol
5. Eğer semptomlar kötüleşirse akut koma tedavisinin benimsenmesi

Nörolojik defisitlerin de eklendiği karaciğer yetmezliğinin tedavisi enfeksiyonlar, renal fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler kollaps, varis kanaması, hipersplenizm veya pıhtılaşma faktör eksiklikleri nedeniyle zorlaşmaktadır.

Destekleyici tedbirler: Hepatik koma'da esas itibariyle destekleyici tedavi uygulanır. Bu yaklaşımın amacı spontan homeostaz elde edilinceye kadar vücut fonksiyonlarının devamını sağlamaktır. Bu amaçla sıvı, elektrolitler, aminoasitler, lipid, glukoz ve esansiyel elementlerle temel beslenme gerekleri yerine getirilmelidir. Bu hastalarda başlangıçta dekstroz ve parenteral sıvılar uygulayarak sadece volümün artırılması bile faydalı olmaktadır. Yakın takip amacıyla intravenöz ve santral venöz katater konulmalı, mesane bağırsak fonksiyonları da yakın takip altında olmalıdır. Aspirasyon pnomonisi, sepsis ve ciltte basıya bağlı yaraların gelişmesini engellemek için tedbri alınmalıdır.

Hepatosellüler fonksiyonları daha fazla hasara uğratmamak için hepatotoksik ilaçların kullanılması engellenmelidir. Alkol alımı önlenmelidir.

Presipitan faktörlerin belirlenmesi ve tedavisi:

- Hepatik ensefalopati gelişimine yatkın olan hastalarda ishal kabızlık ve kusma yakınmaları en kısa sürede ortadan kaldırılmalıdır.
 - GİS kanamasıyla birlikte ortaya çıkan hepatik ensefalopati de mümkünse terapötik endoskopik yöntemler kanama kontrol altına alınmalıdır.
 - Hepatik ensefalopati riski olan hastalarda herhangi bir organ veya sistem enfeksiyonu uygun bir antibiyotik tedavisi ile giderilmeli, sepsis gelişimine izin verilmemelidir.
 - Hipokalemi ve alkoloz varlığında diüretikler kesilmeli ve sıvı kısıtlamasına gidilmelidir. Potasyum eksikliği diyetle veya potasyum içeren tabletler ile giderilebilir. Acil durumlarda potasyum damaryolu ile verilebilir.
 - Sık görülen hiponatremide sıvı kısıtlamasına gidilmelidir.
 - Azotemi gelişmesi durumunda yine diüretikler kesilmeli, nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılmalı, intravasküler volüm ayarlanmalı, gerekirse diyaliz uygulanmalıdır.
 - Sirotik hastalar sedatiflere aşırı derecede hassastırlar. Bu nedenle mümkün olduğu kadar bu tür ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Doz aşımından şüphe edilirse uygun antagonist (flumazenil, nalokson gibi) verilmelidir. Eğer hasta kontrol altına alınamıyor ve sedasyon gerekirse küçük dozlarda temazepam veya oksazepam verilebilir. Morfin ve paraldehid uygulaması kontrendikedir. Hepatik komaya doğru giden alkoliklerde klordiazepoksid ve heminevrin kullanımı daha uygundur. Sedasyon ihtiyacının antihistaminiklerle de karşılanabileceği bildirilmiştir.
 - Porto-kaval bir cerrahi anastomozu takip eden ciddi porto-sistemik ensefalopatide şantın kapanmasıyla iyileşme görülebilir. Kanama riskini önlemek için özefageal transeksiyon böyle bir tıkkama işleminden önce yapılabilir. Ayrıca şant anjiyografi yapılarak bir balon veya çelik koil yerleştirmek suretiyle tıkanabilir. Bu tür girişimler spontan bir splenorenal şantada uygulanabilir.

Diyet: Akut atak esnasında diyet proteini günde 20 grama düşürülür. Kalori alımı 2000 kal/gün veya üzerinde oral veya IV olarak idame ettirilir. Akut koma tablosunu geçirmiş hastalarda normal seviyede protein laimına süratle geçilebilir. Kronik grupta ise mental semptomların kontrolü açısından kalıcı protein kısıtlamasına ihtiyaç duyulmaktadır. Tolerans limiti genellikle günde 40-60 gramdır.

Bitkisel proteinler hayvansal proteinlere göre daha iyi tolere edilebilirler. Bitkisel proteinler daha az amonyak oluşturunca ve küçük miktarlarda metionin ve aromatik aminoasitleri içerirler. Aynı zamanda daha laksatif olup diyetle diyetle lif alımını artırır. Böylece fekal bakterilerle yapılan azot içeriğinin atılmasını sağlarlar. Protein kısıtlaması sadece ensefalopati bulguları gösteren hastalar için endikedir.

Antibiyotikler: Oral olarak verilen neomisin antibakteriyel etki dışında, gastrointestinal amonyak oluşumunun azaltılmasında çok etkilidir. Bağırsaktan çok az miktarı emilmesine rağmen, kanda seviyesi saptanabilir ve uzun süreli kullanımında ototoksik ve nefrotoksik yan etkiler görülebilir. Bunun için akut vakalarda 5-7 gün boyunca 4-6 gram/gün şeklinde ve bölünmüş dozlarda kullanılmalıdır. İleus varsa % 1'lik enema şeklinde verilebilir. Neomisin ile laktuloz kombinasyonu teorik olarak çelişkili olarak görülmesine karşılık olumlu etki bildirilmiştir.

Metranidazolün de (4X200 mg/gün PO) neomisin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Doza bağımlı MSS toksisitesinden dolayı uzun süre kullanılmamalıdır. Tat bozukluğu ve ağırlı periferik nöropati metranidazol ile tedaviyi komplike hale getirebilir. Metranidazol karaciğer tarafından metabolize edildiği için kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda birkmesi muhtemeldir. Bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

Vankomisin (2X1 gram PO) rezistan hepatik ensefalopati tedavisinde etkili bulunmuştur. Ayrıca paromamisin ve rifampisin de etkili bulunmuş diğer antibiyotiklerdir.

Laktuloz ve laktilol: İnsan intestinal mukozası bu sentetik disakkaritleri parçalayacak enzime sahip değildir. Ağız yoluyla verilen laktuloz çekuma ulaşarak burada bakteriler tarafından laktik aside yıkılır, böylece fekal pH düşer. Laktozu fermente eden organizmaların büyüme hızları artar ve bakteroides gibi amonyak oluşturan organizmalar baskılanır. Kan ve proteinlerin varlığında oluşan kısa zincirli yağ asitlerini detoksifiye edebilir. Kolonik fermentatif bakteriler her ikisinde varlığında laktulozu kana tercih ederler. Kolonun ozmotik volümü ve motilitesi artar. Asit pH da amonyak bağırsak lümeninde amonyum iyonuna dönüşür ve emilimi güçleşir. Bu olay kanamayla tetiklenen hepatik ensefalopatide bilhassa değerli olabilir. Sonuçta kan amonyak değeri azalır.

Tablo 16. Laktuloza kıyasla laktilolün etkileri

- Kolonik etkileri benzer
 - Hepatik ensefalopatide onun kadar etkilidir.
 - Daha çabuk etki yapar
 - Daha kullanışlıdır
 - Daha az tatlıdır
 - Daha az diyare ve flatulans yapar.

Laktuloz absorbe olmayan bir disakkarid olup amonyak oluşumunu azaltmak için oral olarak verilir ve gastrointestinal yoldan amonyak emilimini azaltır. Amaç diyare oluşturulmadan asit gaita oluşturulmasıdır. Doz günde 3 defa 10-30 ml.dir ve 2 kez yarı katı gaita oluşumuna göre doz ayarlanır. Hepatik ensefalopatide enema olarak 750 ml su içinde 300 ml. Laktuloz verilebilir.

Yan etkiler gaz, diyare ve intestinal ağrıdır. Diyare serum sodyumunu 1450 mmol/l üzerine çıkarabilecek ve potasyum miktarını düşürecek, alkoloz oluşturabilecek kadar belirgin olabilir. Kan volümü renal fonksiyonları bozacak kadar düşebilir. Bu yan etki özellikle günlük doz 100 ml.yi geçtiği zaman görülebilir. Kristalin laktuloz daha az toksik olabilir.

Laktilol ince barsaklarda parçalanamazve absorbe olamaz ancak kolonik bakteriler tarafından metabolize edilir. Günlük dozu yaklaşık olarak 30 gramdır. Laktoz intoleransının çok yüksek olduğu yerlerde laktoz tedavide başarılı bir şekilde kullanılır.

Purgatif etki: Hepatik ensefalopatide laktuloz veya laktoz enemalar kullanılabilir ve suya üstündürler. Tüm enemalar nötral veya amonyum emilimini azaltmak için asit olmalıdır. Magnezyum sulfat enemalar tehlikeli hipermağnezinemiye yol açabilir. Bu yüzden fosfat enemalar daha güvenlidir.

Barsak bakterilerinin modifikasyonu: Bu amaçla laktobasillus asidophilus kullanılmış ancak Hepatik ensefalopati tedavisinde çok etkili bulunmamıştır. Fermantatif, laktik asit üreten, çeşitli bakterilere karşı dirençli ve ureaz negatif bir bakteri olan Enterococcus fecium SF68'in kronik Hepatik ensefalopatinin tedavisinde laktuloz kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca laktulozun aksine hiçbir yan etkisi söz konusu değildir.

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

Sodyum Benzoat: İdrarda nitrojen ekskresyonunu artırarak amonyak eliminasyonunu sağladığı ileri sürülmüştür. Bir çalışmada 10 gr/gün dozda sodyum benzoat alımı laktuloz kadar etkili bulunmuştur. Oral veya parenteral kullanılabilir. Sodyum yüklemesi ve tadı, sınırlı olarak kullanılmasına neden olmuştur.

Aminoasitlerin alfa keto grupları: Amonyakla birleşip aminoasit oluşturan deamine amino asit deriveleri olan dallı zincirli keto analoglarının kullanımı sınırlı sayıda çalışmada nedeniyle tartışmalı olup temininde oldukça zordur.

H.Pylori eradikasyonu: H.pylori eradikasyonunun kan amonyak seviyesini düşürdüğünü ileri süren yayınlar bulunmasına karşılık bu konuda prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nörotransmitter dengesinin değiştirilmesi

Levoopa ve bromokriptin: Eğer portal sistemik ensefalopati, dopaminerjik norotransmisyonadaki bir defekt ile ilgiliyse, serebral dopaminlerin yerine konulması faydalı olacaktır. Dopamin kan beyin bariyerini geçemez. Onun prokürsörü olan Levodopa geçer ve ensefalopatide geçici uyanıklığa neden olur. Bu uygulamadan çok az sayıda hastanın yararlandığı görülmüştür. Bromokriptin uzun etkili, spesifik bir dopamin reseptör agonistidir. Protein kısıtlaması ve laktüloza ilaveten verilmesinin klinik, psikometrik ve EEG yönüyle düzelmeyi artırdığı görülmüştür. Tedaviye dirençli kronik portal-sistemik ensefalopatili karaciğer fonksiyonları iyi olan hastalarda kullanılabilir.

Flumazenil: Fulminan karaciğer yetmezlikli veya sirozla birlikte hepatik ensefalopati olan hastaların % 70'inde geçici, değişken fakat belirgin düzelmeye yol açabilen benzodiazepin reseptör antagonistidir. Değişik zaman aralıklarıyla bolus tarzında 1 veya 2mg verilen flumazenilin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar ileride standart tedavide yer alabileceği konusundaki ümitleride beraberinde getirmiştir. Yapılan bir meta-analizde de flumazenilin gerek klinik gerekse EEG yönüyle düzelmeye yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Dallı zincirli aminoasitler: Dallı zincirli aminoasitlerin, aromatik aminoasitlere oranında görülen azalma hepatik ensefalopati gelişimiyle ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Yüksek konsantrasyonda dallı zincirli aminoasitleri içeren solüsyonların infüzyonu akut ve kr. hepatik ensefalopatide kullanılmaktadır. Fakat elde sonuçlar birbiriyle uyumlu değildir. Kontrollü çalışmaların sonuçları intravenöz dallı zincirli aminoasitlerin hepatik ensefalopatiyi kontrol ettiği konusunda bir fikir birliği olmadığını göstermektedir. Kesin yargı için veri yoktur.

Diğer tedavi seçenekleri:

Çinko replasmanı: Çinko eksikliğinin sirozlu hastalarda sık görüldüğü ve deneysel çalışmalarda çinko eksikliğinin kan amonyak seviyesinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir. Çinko replasmanın hafif hepatik ensefalopatide yararlı olduğunu gösteren yayınlar yanında bir sonuca ulaşamadığını gösteren yayınlarda vardır.

Karaciğer transplantasyonu: Kronik hepatik ensefalopati tedavisinde en etkin yöntemlerden biride karaciğer transplantasyonudur. Kronik rekürrent veya refraktör hepatik ensefalopatinin tedavisinde karaciğer transplantasyonu artık daha sık gündeme gelmektedir. Fakat transplantasyon sonrası hastanın tedaviye uyumu göz önünde bulundurulduğunda ciddi, kronik veya tedaviye cevapsız olgularda MSS'nin organik irreversible bozuklukları bir konterndikasyon oluşturmaktadır.

Cerrahi tedaviler:

1. Portal sistemik şantlar
2. Karaciğer transplantasyonu
 - a. Distal splenorenal şant
 - b. Portakaval H-graft şantlar
 - c. Mezokaval şantlar
 - d. TIPS
3. Diğer işlemler
 - a. Şantın kapatılması
 - b. Kolonun çıkartılması

REFERANSLAR

1. Gastroenteroloji, Eylül 2002. Türk Gastroenteroloji Vakfı yayınları
2. Diseases of the Liver and Biliary system, 10.baskı, Sheila Sherlock
3. Gastroenterohepatoloji, Haziren 2001, Atilla Ökten
4. Viral hepatit 2001, 2001 Kaya Kılıçturgay
5. Manual of Gastroenterology, Canan avunduk
6. Klinik karaciğer hastalıkları,2002 Enver Dolar
7. Fulminant hepatic failure: Pathophysiology, Treatment, and Survival, E. Atillasoy, M.D. and P. D. Berk, M.D. Departments of Medicine (Division of Liver Diseases) and Biochemistry, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029
8. Treatment of hepatic ensefalopati, Downloaded from www.nejm.org
9. Fulminant hepatic failure: Pathophysiology, Treatment, and Survival, E. Atillasoy, M.D. And P. D. Berk, M.D. Departments of Medicine (Division of Liver Diseases) and Biochemistry, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029
10. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. Gastroenterology 1993;104:549-555
11. Jones EA, Schafer DF. Fulminant hepatic failure. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology: a textbook of liver disease. 2nd ed. Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990:460-92.

Dr. Murat PINAR