



Hepatik Ensefalopati

Prof. Dr. Perihan Akın, Dr. Bircan Erden

Karaciğer hastalıkları ile nörolojik bozukluklar arasındaki ilişki eskiden beri bilinmektedir. Önceleri nörolojik bozukluklar yalnızca akut karaciğer yetersizliği tablosu içinde değerlendirilmiş olmakla birlikte 1950'li yıllardan itibaren kronik karaciğer hastalıklı kimselerde de nörolojik değişikliklerin olabileceği kavramı geliştirilmiştir.

Hepatik ensefalopati ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda hastalığın özellikleri, tanısı ve bakımı ile ilgili olarak belli temel kavramlara ulaşılmıştır:

- Hepatik ensefalopati belirgin karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda görülen kompleks bir nöropsikiyatrik sendromdur.
- Belirgin karaciğer disfonksiyonu akut karaciğer yetersizliğini, büyük portosistemik şantları ve sirozu içerir.
- Hepatik ensefalopati varsayımsal barsak kökenli nöroaktif toksinlerin birikimine yol açan yetersiz karaciğer fonksiyonu ve/veya bozulmuş karaciğer perfüzyonundan kaynaklanır.
- Hepatik ensefalopatinin tanısı klinikdir ve tanı belirgin karaciğer disfonksiyonunun tanımlanması, ensefalopatinin diğer sebeplerinin ekarte edilmesi ve hepatic ensefalopatinin şiddetinin derecelendirilmesine dayanır.
- Hepatik ensefalopatinin bakımı dört koldan eş zamanlı bir yaklaşımı gerektirir:
 1. Mental durumunda değişiklik olan hasta için destekleyici önlemler,
 2. Diğer ensefalopati sebeplerinin ekarte edilmesi,
 3. Kolaylaştırıcı faktörlerin tanımlanması ve tedavisi,
 4. Ampirik tedavi uygulanması.

Hepatik ensefalopati altta yatan mekanizmaya göre üç grupta incelenebilir:

A. *Akut karaciğer hastalığıyla ilişkili hepatik ensefalopati (Acute Liver Failure Associated Hepatic Encephalopathy; ALFA-HE):* Nadiren kronik karaciğer hastalığında ani bir ağırlaşma ile ortaya çıkabilirse de genellikle saf akut karaciğer yetersizliğiyle birlikte görülür. Portosistemik şant olmaksızın hepatosellüler yetersizlik nedeniyle gelişmiş hepatik ensefalopatiyi ifade eder.

B. *Karaciğere ait bir hastalık olmaksızın major portosistemik şant ile ilişkili ensefalopati:* Tanımlanabilen karaciğer fonksiyon bozukluğu olmaksızın hepatik ensefalopati vardır. Bu tip hastalarda ensefalopati çoğunlukla belirgin değildir. Karaciğer biopsisi örnekleri ya normal olarak bulunur ya da çok hafif histopatolojik değişiklikler vardır.

C. *Kronik karaciğer hastalıklı veya sirozlu hastalardaki ensefalopati:* Genellikle sirozun –dolayısıyla kronik karaciğer fonksiyon bozukluğunun- yanısıra iyi gelişmiş portosistemik kollateral dolaşıma da sahiptirler. Bu grup en sık karşılaştığımız gruptur.

Kronik karaciğer hastalıklı kişilerde hepatik ensefalopatiye yol açan iki anormallik hepatik yetersizlik ve karaciğerin dolaşımalsal 'bypass'ıdır.

Hepatik fonksiyondaki düşüş muhtemelen asıl faktördür; dolaşımalsal bypass ikincil ve kolaylaştırıcı olarak iş görür.

Bu görüş portosistemik şantları olduğu halde belirgin karaciğer hastalığı olmayan kişilerde hepatik ensefalopati sıklığının düşük oluşuyla da desteklenmektedir.

Tip C Hepatik ensefalopati Tip A ve Tip B'ye ait hepatosellüler yetersizlik ve portosistemik şant öğelerini beraberce içerdiği gibi, Tip A ve Tip B'ninkileri de kapsayan presentasyon şekillerini de içerir. Tip C hepatik ensefalopatili bir hasta şu şekillerde presante olabilir:

1. *Akut hepatik ensefalopati:* Karşımıza tek bir epizod ile çıkabileceği gibi birbirinden mental durumun normal olduğu aralıklarla ayrılmış birden fazla epizod ile de çıkabilir.

2. *Kronik hepatik ensefalopati:* Burada mental durumdaki değişiklikler temeldeki anormalliğe eklenmişlerdir. Hasta epizodlar arasında en iyi ihtimalle anormal bir temele döner; epizodların bazıları arasında anormal temele dönmeye bile dönemediği gözlenir.

3. *Subklinik hepatik ensefalopati:* Mental durum hiçbir zaman tam olarak bozulmamıştır; ancak nöropsikiyatrik testlerle ortaya konabilen subklinik değişiklikler vardır.

Hepatik ensefalopatide yukarıdaki klinik biçimlerde de ölçüt olarak kullanılan ve hastanın mental durumundaki değişikliklere dayanan bir evreleme mevcuttur:

Evre 0: Bilinçte, entelektüel fonksiyonda, kişilik veya davranışta değişiklik yoktur,

Evre 1: Hipersomni, insomni, öfori veya anksiyete, kısa dikkat süresi, iritabilite,

Evre 2: Letarji, dizoryantasyon, bozulmuş kavrama, uygunsuz davranış, konuşma bozukluğu, ataksi

Evre 3: Somnolans, belirgin konfüzyon; ağırlı uyaranlara cevaplılık

Evre 4: Koma; ağırlı uyaranlara cevapsızlık

Bu evreleme metodunun subjektif kriterlere dayanmak ve prognozla yakın ilişkili olmamak gibi eksiklikleri vardır ve daha objektif bir evreleme metodunun geliştirilmesine çalışılmaktadır. Kabaca mental değişikliğe ait bulgusu olmayan hasta evre 0, ağırlı uyaranlar dahil tüm uyaranlara cevapsız hasta evre 4, minimal klinik bulguları olan hasta evre 1, kliniği ağır olan ancak ağırlı uyaranlara yanıtı hasta evre 3, evre 1 ve 3 arasındaki hasta evre 2 olarak kabul edilebilir.

HEPATİK ENSEFALOPATİNİN PATOGENEZİ

Hepatik ensefalopatinin patogenezi açıklamaya yönelik çeşitli teoriler değişik zamanlarda kabul görmüşse de halen patogenezin açıklanmasında tatmin edici bir noktaya ulaşılamamıştır. Günümüzde patogeneзде rolü olduğu düşünülen faktörler 4 ana grupta toplanabilir:

1. *Kan-Beyin bariyerindeki değişiklikler:* Hepatik ensefalopatili hastalarda kan beyin bariyerinde nötral aminoasitlerin artmış, bazik aminoasitlerin azalmış transportuna yol açan fonksiyonel bir yetersizlik vardır.

2. *Enerji metabolizmasındaki değişiklikler:* Hepatik ensefalopatili hastalarda beyin kan akımı azalmış, glukoz ve oksijen tüketimi düşmüştür. Pozitron emisyon tomografisinde beyin kan akımındaki değişiklikler ile nöropsikolojik fonksiyon bozukluğunun şiddeti arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır. Ancak bu değişiklikler muhtemelen hepatik ensefalopatinin sebebi olmaktan çok genel merkezi sinir sistemi depresyonunun bir sonucudur.

3. *Barsak kaynaklı faktörler:* Tarih boyunca hepatik ensefalopati ile ilgili olarak üzerinde en çok durulmuş olan faktör amonyaktır. Amonyagin şu şekillerde etki ettiği düşünülmektedir:

- Amonyak MSS depresyonu yapan klor kanallarını inhibe etmektedir.
- Amonyak alfa-ketoglutarat ile birleşerek beyinde sitrik asit siklüsünün substratlarını azaltarak enerji eldesini bozmaktadır.

- Amonyak glutamatla birleşerek glutamin meydana getirmekte ve malat-aspartat mekiğini bozup enerji metabolizmasını etkilediği gibi beyinde ek-sitatuvar nörotransmitter olarak görev yapan glutamatın da azalmasına yol açmaktadır.

- Beyinde serotonin dahil pek çok nöroaktif mediatörün yapımında substrat olan triptofanın beyne geçişi amonyak tarafından kolaylaştırılmaktadır.

Hiperamonyemi durumlarında hepatic ensefalopatiyi andıran klinik bulguların ortaya çıkması (üre siklüsü enzim defektlerinde olduğu gibi), laktüloz ve antibiyotikler ile amonyak konsantrasyonlarında düşme sağlandığında hepatic ensefalopatide iyileşme gözlenmesi, amonyağı arttıracak maddeler al-dıklarında sirozlu hastalarda hepatic ensefalopatinin kolaylaşması etyolojide amonyağın önemini gösteren gözlemlerdir. Bununla birlikte serum ve serebrospinal sıvıdaki amonyak konsantrasyonları arasındaki korelasyonun zayıf oluşu ve hiperamonyemi olmaksızın da hepatic ensefalopati görülebilmesi nedeniyle patogenezi sadece amonyak ile açıklamak mümkün görülmemektedir. Çalışmalar amonyağın GABA, benzodiazepinler ve serotonin gibi nörotransmitterlerin modülasyonu üzerindeki rolü üzerine odaklanmıştır.

Hepatic ensefalopatide merkaptanlar, fenoller ve yağ asitlerinin düzeyle-rinde bozukluklar tespit edilmişse de bunların amonyak düzeyleriyle ilişki içinde etkili oldukları düşünülmektedir.

Hepatic ensefalopatili hastalarda MR spektroskopisi ile beyinde düşük myoinositol ve artmış glutamin konsantrasyonları gösterilmiş ve bu değişiklikle hepatic ensefalopatinin ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Sirozlu hastalarda beyin T1 ağırlıklı MR görüntülemesinde globus pallidusta hiperintensite şeklinde karakteristik bir anormallik görülmektedir. Manganez toksisitesi de beyinde benzer görüntülere sebep olur. Hepatic ensefalopatili hastaların bazal ganglionlarında artmış manganez konsantrasyonları saptanmıştır ve bu bulgu MR bulguları ve kan manganez konsantrasyonları ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Manganez konsantrasyonundaki artış muhtemelen safraya yetersiz ekskresyon ile ilişkilidir. Manganeze ilişkin bu bulguların önemi henüz bilinmemektedir.

4. Beyindeki nörotransmisyonunda değişiklikler: Beynin optimum çalışması ancak eksitator ve inhibitör nörotransmisyon arasında bir denge bulunduğu-münde mümkün olur.

Glutamat beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir. Hepatic ensefalopatili hastalarda beyinde glutamat düzeyi düşmüş, glutamat geri alım mekanizması bozulmuş ve postsinaptik nöronlardaki glutamat bağlanma bölgelerinde 'down regülasyon' gelişmiştir. Sonuç olarak nöroeksitasyon azalmıştır.

GABA önemli bir inhibitör nörotransmitterdir ve kan beyin bariyerini geçemez. Hepatik ensefalopatili hastalarda GABAerjik tonus artmıştır ve bunun bir nedeni endojen benzodiazepin konsantrasyonlarındaki artıştır. Pozitron emisyon tomografisi C-11 bağlı flumazenil verilmesinden sonra beyinde benzodiazepin bağlanmasında artış göstermiştir.

Hayvan modellerinde serebral katekolamin düzeylerinde azalma, serotonin düzeylerinde artış gösterilmiştir.

Hepatik ensefalopatide dopamin-2 reseptörlerinde 'downregülasyon' gösterilmiştir ve bu durum hastalardaki psikomotor fonksiyon bozukluğunun sebeplerinden olabilir.

Aromatik aminoasitlerin artmış beyin konsantrasyonları tirozin hidroksilaz enzimini inhibe ederek oktapamin, tiramin, feniletanolamin gibi, katekolaminler ve dopaminerjik nörotransmisyon ile etkileştigiğine inanılan yalancı nörotransmitterlerin oluşmasına yol açmaktadır.

HEPATİK ENSEFALOPATİDE KOLAYLAŞTIRICI FAKTÖRLER

Özellikle kronik progressif karaciğer hastalığının erken dönemlerinde spontan hepatik ensefalopati epizodları nadir olarak görülmekle hastaların çoğunluğunda bir kolaylaştırıcı faktör saptanır ve bu kolaylaştırıcı faktör patogenezde gördüğümüz mekanizmaları harekete geçirir.

1. **Gastrointestinal kanama:** Kan içeriğinin barsakta yıkılması sonucu amonyak yapımını da arttıran bir nitrojen yükü ortaya çıkmaktadır. Kanama sonucu gelişen hipovolemi hepatik perfüzyonu, anemiye bağlı hipoksemi hepatik oksijenasyonu bozarak karaciğer fonksiyonlarını etkilemektedir.

2. **Sepsis:** Öncelikle protein katabolizmasını arttırarak etki eder. Ayrıca azotemiye ve pek çok organın fonksiyonunu beraberce bozan dolaşım bozukluğuna sebep olabilmektedir.

3. **Azotemi:** Amonyak yapımı artar

Buraya kadarki üç kolaylaştırıcı faktör en sık görülen kolaylaştırıcı faktörlerdir ve yüksek mortalite oranları ile beraberdirler.

4. **Dehidrasyon:** Tedavide kullanılan diüretikler, katartikler ya da parasentez işlemi nedeniyle gelişebilir; hepatik hipoperfüzyona yol açar.

5. **Akut hepatit:** Hepatosellüler hasarlanma ve buna bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu vardır.

6. **Benzodiazepinler, narkotikler:** Doğrudan merkezi sinir sistemi üzerinden etki ederler.

GİZLİ KOLAYLAŞTIRICI FAKTÖRLER

Hepatik ensefalopatide her zaman göze çarpan belirgin bir kolaylaştırıcı faktör bulunmayabilir. Ancak kolaylaştırıcı bir faktörün gözden kaçması ciddi sonuçlara yol açabileceğinden özellikle aşağıdaki faktörler açısından uyanık olunmalıdır:

1. *Gastrointestinal sistem kanaması*: Her zaman hematemez ile prezante olmaz; melena, baş dönmesi, gaytada gizli kan bulunması, hematokritte düşme, taşikardi gibi belirti ve bulgular hekimi alarme etmelidir.

2. *Sepsis*: Belki de gizli kolaylaştırıcı faktörler içinde en uyanık olunmasını gerektirenidir. Bulgu vermeksizin görülebilir. Olası bulgulardan hipotermi hekim tarafından atlanabilir, hipotansiyon ise zaten kronik karaciğer hastalarında alışık olduğumuz bir bulgudur. Böyle bir durumda laboratuvar tetkikleri (Tam idrar tahlili, PA akciğer grafisi) yol gösterici olabilir. Genel durumda bozulmayla gelen her kronik karaciğer hastasında mutlaka asit tetkiki yapılmalıdır.

3. *Elektrolit dengesizliği*: Rutin tetkiklerle kolayca saptanabilir.

4. *Akut hepatit*: Yine tanısı laboratuvar ile kolaydır.

5. *MSS aktif ilaç kullanımı*: Hasta ve hasta yakınlarından alınan ilaç anamnezi yeterli bilgi vermiyor olabilir. Şüphe durumunda imkanlar dahilinde laboratuvar tetkiklerine başvurulabilir.

TANI

Bilinen ya da şüpheli sirozu olan bir hastada mental durumdaki değişiklikler başka bir sebep bulunana kadar hepatik ensefalopati olarak kabul edilmelidir.

Klinik değerlendirme:

- Sistemik ve nörolojik muayene
- Mental durumun değerlendirilmesi
- Kronik KC hastalığı ve siroza ait bulguların aranması
- Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi.
- Ayırıcı tanının yapılması

A. *Klinik belirtiler*: Başlıcaları şuur bulanıklığı, nöromusküler değişiklikler, fötör hepatikus ve hiperventilasyondur.

• *Şuur bulanıklığı*: Hafif mental değişikliklerden derin komaya kadar değişiklik gösterebilir. Yukarıda sözü edilmiş olduğu şekliyle 0'dan 4'e evrenir.

- *Nöromüsküler değişiklikler:* Asteriksis, hiperaktif derin tendon refleksleri ve hatta geçici deserebre postür bile gözlenebilir. Asteriksis postür ya da pozisyonun muhafazasında görülen bir yetersizliktir. Nadiren spontan olarak gözlenir; genellikle el dorsifleksiyonu gibi bir yöntemle uyarıldığında görünür hale gelir. Böbrek yetersizliği, kalp yetersizliği, hipoksemi, frontal lob tümörleri, hipokalemi gibi başka pek çok metabolik ve yapısal bozuklukta da görülebilir.

- *Fötör hepatikus:* Nefesin fare idrarı gibi kokması olarak tarif edilir. Her hekim tarafından tanınmadığından ve hastalığın şiddeti ile yakın ilişkili olmadığından kıymetli bir fizik muayene bulgusu değildir.

- *Hiperventilasyon:* Hipokalemi, asidoz, kısa zincirli yağ asitleri ve amonyağa bağlı olarak hepatik ensefalopatili hastalarda hiperventilasyon görülebilir.

B. Elektrofizyolojik çalışmalar: Özellikle EEG'de trifazik dalgaların görülmesi önemlidir. Hastaların çoğunda bulunur fakat spesifik değildir. Transkranyal manyetik stimülasyon yöntemi ile sirozlu hastalarda santral motor yollarında hepatik ensefalopatinin derecesiyle ilişkili elektrofizyolojik değişiklikler saptanır. Ancak yöntemin daha fazla araştırmaya ihtiyacı vardır. Uyarılmış potansiyel kayıtları özellikle hafif ve latent hepatik ensefalopatili hastalarda faydalıdır.

C. Non-invaziv görüntüleme: Günümüzde insanoğlunun elinde, vücutta bulunan her molekülü potansiyel bir kontrast madde haline getirmiş olan pozitron emisyon tomografisi ve uzak yıldızlardaki maddelerin analizine benzer bir yöntemle vücuttaki moleküllerin tanınmasını sağlayan manyetik rezonans spektrografi gibi iki görüntüleme yöntemi vardır ve rutin tanı yerleri olmasa da hepatik ensefalopatinin doyurucu izah ve tedavisine giden yol bu iki yöntemden geçiyor görünmektedir.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıya hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi, hiponatremi, azotemi, diabetik koma gibi metabolik bozukluklar; çeşitli serebrovasküler bozukluklar; kafa içi infeksiyon ve tümörler; tutarıklar; alkol, ilaçlar, hipnotikler, trankilizanlar, analjezikler, ağır metaller gibi toksik etkili çeşitli maddeler girmektedir.

TEDAVİ

Hepatik ensefalopati tedavisinde amaç karaciğer fonksiyon bozukluğunu ve onun sekellerini kontrol etmektir. Elimizde karaciğer transplantasyonu dışında karaciğer fonksiyonlarını yerine koyacak bir tedavi yöntemi olmadığından

dan ve hepatik ensefalopati hastalarda çoğunlukla araya giren presipitan faktörler bulunduğundan tedavi hastaya iyileşme için en uygun şartları sağlamaya yönelik olmaktadır. Buna göre tedavi yaklaşımlarımızı üç ana başlık altında toplayabilmekteyiz:

Destek Tedbirleri

Hepatik ensefalopati hasta mental durumunda değişiklik olan kronik karaciğer fonksiyon bozukluklu bir hasta olarak kabul edilip bu iki ögeye yönelik tedaviler uygulanır:

- *Mental durumunda değişiklik olan hastanın genel tedavisi:* Hastaya aminoasitler, lipidler, glukoz, esansiyel elementler gibi ihtiyaç duyduğu besin desteği, sıvı ve elektrolit desteği verilmelidir. Her biri infeksiyon ve ek problem kaynağı olabilecek kataterlerin bakımı yapılmalı, mesane ve barsak fonksiyonlarının idamesine çalışılmalıdır. Bası yaralarının önlenmesi için gereken önlemler alınmalıdır.
- *Kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili problemlerin bakımı:* Hepatotropik ajanlar verilir, hasta alkol kullanıyorsa bırakmasına çalışılır.

Kolaylaştırıcı Faktörlerin Tanımlanması ve Tedavisi

- *Gastrointestinal sistem kanaması:* Endoskopi hem tanıda hem de skleroterapi ve band ligasyonu tedavisi uygulamaları ile tedavide kullanılır.
- *İnfeksiyon:* Antibiyoterapi uygulanır.
- *Hipokalemi, alkaloz:* Diüretikler kesilir, sıvı kısıtlaması yapılır ve uygun sıvı-elektrolit replasman tedavisi düzenlenir.
- *Sedatifler, trankilizanlar:* Flumazenil ve nalokson gibi antagonistler kullanılır.
- *Diyet proteinleri:* Protein kısıtlanır, bitkisel protein kullanımı tavsiye edilir. Bitkisel proteinlerin hepatik ensefalopatiji indüklemeye potansiyellerinin hayvansal proteinler kadar yüksek olmadığı gösterilmiştir.
- *Azotemi:* Azotemiye neden olabilecek sepsis, nefrotoksik ajan kullanımı, dolaşım volümündeki anormallikler gibi faktörler düzeltilir, stres ülsüleri için profilaksi yapılır.
- *Akut karaciğer hasarı:* Karaciğerin uğrayacağı zararı arttırabilecek hepatotoksik ilaçlardan ve antivirallerden kaçınılır, hasta transplant listesine alınır.

Ampirik Tedaviler

- *Amonyacı düşürmeye yönelik tedaviler*
 1. *Amonyak substratının azaltılması:*
 - a) Katartikler ve lavmanlarla *barsak klirensinin arttırılmasına* çalışılır. Günde 3-4 kere 1-3 litre lavman yapılır veya hastada ishal yapmayan en yüksek

dozda katartik verilir. Böylece barsaktaki amonyağa dönüşecek maddelerin atılması hedeflenir.

b) *Protein alımı kısıtlanır.* Protein alımının günlük 30-40 grama indirilmesi ile negatif azot dengesi sağlanmaya çalışılır.

2. Amonyak yapımının azaltılması:

a) *Barsak bakterilerinin supresyonu:* Bu iş için neomycin, paromomycin, rifaximin gibi absorbe olmayan ve üreolitik bakterilere etkili antibiyotikler kullanılır. Neomycin en popüler olanıdır. Yan etkileri nedeniyle 1 aydan fazla kullanılması önerilmez. Rifaximin hızlı direnç gelişimine rağmen yan etkilerinin azlığı nedeniyle zamanla neomycin'in yerini alacak gibi görünmektedir.

b) *Nonabsorbabl disakkaridler:* En sık kullanılanları laktülozdur. Barsak klirensini artırarak toksik maddelerin atımını kolaylaştırdığı gibi barsak içeriğini asitleştirerek amonyağın emilimini azaltır, barsaktan atılmasını kolaylaştırır. Amonyak üzerindeki etkisi barsağın başka mekanizmalarla asitleştirilmesiyle elde edilenden fazladır; laktüloz aynı zamanda amonyağın flora bakterileri tarafından alınmasını da arttırmaktadır.

3. Barsak florası modifikasyonu:

Bir dönem hastalara bu iş için *Lactobacillus acidophilus* verilmişse de etkili bulunmamıştır.

4. Amonyakın biyokimyasal nötralizasyonu:

a) *L-ornitin aspartat:* Üre sentezinin bir substratıdır ve üre sentezini hızlandırır. Amonyak düzeylerini düşürmede laktüloz kadar etkili bulunmuştur.

b) *Sodyum benzoat:* Laktüloz kadar etkili, ondan daha ucuz ancak sodyum yükünü arttıran ve üzerinde laktüloz kadar çalışılmamış bir maddedir. Presipitan faktörün ishal olduğu hepatik ensefalopatili hastalarda kullanılabilir.

c) *Aminoasitlerin alfa-keto analogları:* Amin grubu içermeyen aminoasit türevleridirler. Amonyak ile birleşerek aminoasitlerine dönüşürler.

• Nörotransmitter değiştirici tedaviler

1. Dallı zincirli aminoasitler:

Dallı zincirli aminoasitler ile aromatik aminoasitler arasındaki dengelyi dallı zincirli aminoasitler lehine değiştirmek ve böylece yalancı nörotransmitter sentezini azaltmak amacıyla kullanılırlar.

2. Dopamin agonistleri:

Hepatik ensefalopatide belirgin faydaları gösterilememiştir.

3. Benzodiazepin antagonistleri:

Artmış GABAerjik etkiyi antagonize etmek için kullanılırlar. Hepatik ensefalopatide kullanılabilen tek benzodiazepin antagonisti flumazenildir.

- **Çinko replasmanı**

Çinko yetersizliği kronik karaciğer hastalıklı, özellikle alkolik sirozlu hastalarda yaygındır. Hiperamonyemi gelişmesinde çinko eksikliğinin de rol oynadığı gösterilmiştir. Hafif hepatik ensefalopatide çinko replasmanının düzeltici etkileri saptanmıştır.

- ***Helicobacter pylori* eradikasyonu**

Helicobacter pylori eradikasyonunun sirozlu hastalarda hiperamonyemiye düşürdüğü gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Mullen KD., Dasarathy S. Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
2. Jalan R., Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet* 1997; 350: 1309-15.
3. Conn HO, Lieberthal MM. The syndrome of portal systemic encephalopathy. In: Conn HO, Lieberthal MM, eds. The hepatic coma syndrome and lactulose Baltimore: Williams and Wilkins, 1978: 1-45.
4. Conn HO. The hepatic encephalopathies. In: Conn HO, Bircher J. eds. Bloomington. IL: Medi Ed Press; 1994 1-12.
5. Ferenci P, Puspok A, Steindl P. Current concepts in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Invest* 1992;22:573-581.