

Hepatik ensefalopati

Dr. Selçuk DİŞİBEYAZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

TANIM

Hepatik Ensefalopati (HE) veya Portosistemik Ensefalopati kronik karaciğer hastalığı olan bir hastada, başka nedenlerle açıklanamayan tüm nörolojik ve psikolojik semptomları kapsayan genel bir tanımlamadır. Bu sendromun tüm tiplerini tanımlayacak ve herkesçe kabul gören bir terminolojinin bulunmaması bu konuda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Entellektüel fonksiyonlardaki minimal yetersizlikten komaya kadar değişen geniş bir spektruma sahip klinik bir sendromdur. Hepatik ensefalopati, portal basıncı düşürmeye yönelik olarak spontan oluşan veya cerrahi yolla ya da TIPS yoluyla oluşturulan porto-sistemik şanta eşlik eder.

Portosistemik ensefalopati için tartışılan patojenik mekanizmaların fulminant hepatitteki ensefalopati için ne derece uygun olduğu konusu açık değildir.

Önemli bir özelliği hastaların çoğunda tamamıyla geri dönüşümlü olabilmesidir.

SINIFLANDIRMA

- Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte olan H. E
- İntrinsik karaciğer hastalığı olmaksızın majör portosistemik by-pass ile birlikte olan H. E,
- Kronik karaciğer hastalığıyla birlikte olan H. E

Tip A. Akut karaciğer yetmezliğiyle birlikte olan H. E (ALFA-HE)

Kronik karaciğer yetmezliğinde görülen akut H. E ile karıştırılmasını önlemek için bu tanım kullanılmaktadır.

Bazen kronik karaciğer hastalarında da görülebilir de iki durum birbirinden farklıdır.

Tip B- İntrinsik karaciğer hastalığı olmaksızın portosistemik by-pass ile birlikte olan H. E

Çok ender görülür. Klinik olarak siroza benzer ancak karaciğer hastalığı yoktur. (1)

Geniş portosistemik bypass uygulamalarının (örn. portal ven trombozu nedeniyle) büyük bir kısmında görülmemesine karşın çok az bir kısmında oluşmasının nedeni açık değildir. (2)

Tip C-Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan H. E

Bu derlemede esas olarak bu tip HE üzerinde durulacaktır.

Klinik paternler

1 - Akut form

- Spontan
- Presipite

2. Kronik form (persistent)

- Kronik remitant
- Dalgalanma gösteren (fluctating)

3. Subklinik (minimal) H.E

4. Hepatoserebral dejenerasyon

1. Akut form

Normal mental duruma dönen tek bir atak olabileceği gibi birden fazla, birbirinden ayrı ataklar şeklinde olabilir. (akut remitant). Uygun tedaviyle 4 hafta içinde düzelmesi kronik formdan ayırmak

için genellikle kullanılan kriterdir. Spontan olarak veya bazı presipitan faktörlerle oluşur.

Düzeltilen presipitan faktörlerle oluşan form daha iyi bir prognoza sahiptir ve tedavide bu faktörlerin saptanması çok önemlidir. Tam nörolojik düzelme esastır.

2. Kronik form

Akut formun aksine semptomlar uygun tedaviye rağmen 4 haftadan uzun sürer ve tedavi sonunda normal mental duruma dönmeyebilir. Bazal bir nöropsikolojik bozukluk düzeyi üzerinde gelişen ve sonuçta tedaviyle ancak bazal bozukluk düzeyine geri dönebilen akut epizodlarla (Kronik remitant) ya da bazal bozukluk düzeyine bile dönmeyen ve dalgalanmalar gösteren (fluctuating) seyir şekilleri mevcuttur.

3. Subklinik (minimal) H. E

Belirgin mental değişiklikler olmaksızın sadece hassas psikometrik testlerle saptanabilen formdur.

Sirozlu hastaların yaklaşık %60-80'inde psikometrik testlerle min. H. E bulunduğu saptanmıştır. Psikomotor bozukluklar nedeniyle özellikle operatif mesleklerde çalışan hastalarda mesleki kusurlar görülebilir. Yaşam kalitesini etkileyebilir, uyku bozuklukları, konsantrasyon eksikliği, performans düşüklüğü, mizaç değişiklikleri görülebilir ve olguların %60'ında otomobil kullanımı için uygulanan psikometrik testlerde bozukluk oluşturduğu gösterilmiştir.

4. Hepatoserebral dejenerasyon

Nöropatolojik bir tanımdır. Beyinde gri maddenin geri dönüşsüz kaybı söz konusudur.

Bunu gösterecek bir klinik veya laboratuvar yöntemi henüz mevcut değildir.

GENEL FİZYOLOGİ

Sirozlu hastalarda H. E 'ye yol açan iki temel bozukluk ;

1. Karaciğer fonksiyon yetmezliği ve

2. Portosistemik şantıdır.

Bu iki bozukluk sonucunda barsak kökenli toksinlerin sistemik dolaşımına geçerek biriktiği ve H. E 'ye neden olduğu düşünülmektedir. Normal karaciğerli hastalarda Portosistemik şant op. sonrası nadiren, sirozlu hastalarda ise yüksek oranda H. E gelişmesi nedeniyle, major neden muhtemelen Karaciğer fonks. bozukluğudur.

1. Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Karaciğerin sentez, detoksifikasyon ve metabolik olaylardaki merkezi rolü bozulmuştur.

- Amonyakın üre sentezi yoluyla detoksifikasyonunun bozulması,

- Aminoasit metabolizmasında oluşan değişikliklerle aromatik aminoasitlerin, daldı zincirli aminoasitlere oranının artması,

- Manganez ekskresyonunun azalması

bilinebilen olası mekanizmalardır.

2. Portosistemik şant

Spontan olarak oluşur veya cerrahi ve TIPS gibi yöntemlerle oluşturulur.

Portal kanın şantı, K. C 'de detoksifikasyonun azalması ve/veya kan akımının azalması sonucunda hücre fonksiyonunun daha da bozulması nedeniyle, H. E gelişiminde K. C fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur ve/veya kötüleştirir.

Şant, portosistemik gradienti düşürerek sinuzoidal akımın ters dönmesine ve hepatik arteriel çalma olayına neden olarak perfüzyonu bozar. Büyük şantlarda bu daha da belirgindir.

Yapılan bir karşılaştırmada distal splenorenal şantın daha az oranda H. E gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. (3)

PSS op. sonrası görülen H. E genellikle spontandır ancak presipitan faktörler nedeniyle de oluşmuş olabilir. Presipitan faktörlerin tedavisi ile düzelebilir veya progresyon gösterebilir.

Eğer spontansa ve tedaviye yanıt vermiyorsa şantın kapatılması veya küçültülmesi düşünülmelidir.

Son dönem karaciğer yetmezliği söz konusuysa tek çare karaciğer transplantasyonudur.

TIPS uygulamaları sonucunda da H. E gelişebilir ve ilk ay içerisinde görülür ancak daha sonraki seyrinde aksine düzelme gözlenir. TIPS sonrası H. E gelişiminde şant genişliğinin 8mm den fazla olması, yaş (>65), geçmişte H. E atağı bulunması ve aktif alkolizm risk faktörleridir. (4)

Portokaval şant sonrası %50, splenorenal şant sonrası %10-15 ve TIPS sonrası %20-30 oranında H. E gelişimi bildirilmiştir. (5)

H.E' nin tam mekanizması bilinmemektedir. Değişik hipotetik açıklamalar ve suçlanan maddeler vardır.

1. Endojen nörotoksinler (barsak kökenli)
 - a..Amonyak
 - b. Merkaptanlar
 - c. Fenoller
 - d. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri
2. Nörotransmitter ve reseptör değişiklikleri
 - a. Yalancı nörotransmitterler (tiramin, oktopamin, feniletanolamin)
 - b. GABA
 - c. Monoaminler (Serotonin, Dopamin)
 - d. Endojen Benzodiazepinler
 - e. Endojen Opiatlar (Metenkefalin , β -Endorfin)
 - f. Nörosteroidler
3. Çinko eksikliği
4. Manganez toksisitesi
5. Kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin artması
6. Nöronal Nitrik Oksid Sentetaz (n NOS) aktivitesi artışı

1. Endojen Nörotoksinler (barsak kökenli)

a. Amonyak :

Amonyakın H. E patojenezinde rolü olduğu görüşü 3 ana gözleme dayanır. (6-9)

1. Kan amonyak düzeyleri H. E'de yükselir ve arteriel düzeyler venözden daha iyi olmak üzere H. E varlığı ile korelasyon gösterir.
2. H. E'deki presipite edici faktörlerin çoğunluğu Hiperamonemiyle sonuçlanır.
3. Klinik yaran gösterilmiş olan tedavi stratejileri kan amonyak düzeyini düşürmek üzere dizayn edilmişlerdir

Ancak şu gözlemler ise amonyak aleyhinde olarak düşünülebilir. (10-16)

1. Olguların %10'unda kan amonyak düzeylerinde yükselme saptanmamıştır.
2. Arteriel kan düzeyleri ile H. E derecesi arasında tam bir korelasyon saptanmamıştır.
3. Hiperamoneminin saf formu olan Üre siklusu defektli çocuklarda H. E'ye benzeyen tablolar gözlenmez.
4. Presipite edici faktörlerin ve tedavi stratejilerinin etkisi amonyağın barsak kökenli olması

nedeniyedir. Ancak barsak kökenli birçok nörotoksik madde de mevcuttur.

5. Yapılan iki kontrollü çalışmada amonyak verilmesi sirozlu hastalarda H. E'ye neden olmamıştır.

Sonuç olarak amonyağın tek başına sorumlu olmayacağı ancak diğer etkenlerle birlikte H. E patojenezinde rolü olduğu söylenebilir.

Amonyak, Nitrogen ve protein metabolizmasının önemli bir ara ürünüdür.

Başlıca amonyak sentez yerleri, barsaklar, kaslar, böbrekler ve karaciğerdir.

Barsaklar bunlar arasında en çok amonyak sentezlenen organdır, ince barsakta mukoza hücrelerinin ana enerji kaynağı olan Glutaminin (amino asid) degradasyonundan, kalın barsakta ise intestinal flora tarafından protein ve ürenin parçalanmasından oluşur. Pasif difüzyonla kana geçer ve karaciğere gelir.

Kaslarda oluşan amonyak miktarı, kasların yaptığı işle orantılıdır. İstirahatte azalır.

Böbreklerde amonyak oluşumu azdır, diüretik kullanımı ve hipokalemi artar.

Karaciğerde de önemli miktarda amonyak oluşur ve hücre içinde hızla detoksifiye edilir.

Tüm bu kaynaklardan gelen amonyak karaciğerde glutamin ve sonuçta üre'ye çevrilerek detoksifiye edilir. Amonyak kaslar ve beyinde de glutamine çevrilerek detoksifiye edilebilir.

Amonyak üretim ve detoksifikasyonu sağlıklı bir insanda denge halindedir ve kan düzeyi 30 μ mol/L'yi geçmez.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve portosistemik bypass sonucunda amonyak detoksifiye edilemeden sistemik dolaşıma geçer ve sonuçta Hiperamonemi oluşur.

Amonyak nörotoksik bir maddedir. Yüksek konsantrasyonlarda beyinde glutamin ve glutamat'a dönüştürülerek detoksifiye edilir. Bu ATP gerektiren bir işlemdir ve serebral enerji tüketimi artar. Fazla glutamin astrositlerde birikir ve H. E 'de görülen tek morfolojik değişiklik olan astrositik değişiklikler oluşur. (Ödem, nukleusta şişme, kromatinin marginasyonu, nukleolusta belirginleşme) Bu hücrelere Alzheimer Tip-2 hücreler denir.

Hem artmış ATP tüketimi hem de amonyağın TCA

siklusundaki ketoglutarat dehidrojenaz enzimini inhibe etmesi nedeniyle beyin enerji metabolizması bozulur.

Ayrıca BOS laktat düzeylerinin yüksek bulunması serebral glukoz oksidasyonun bozulduğunu düşündürür.

Amonyum iyonunun inhibitör ve eksitator transmisyonunda direk etkisi olduğu da gösterilmiştir. Bunu istirahat membran potansiyellerini artırarak yapar. Böylece aksonal iletim ve eksitator postsnaptik potansiyeller inhibe olur. Ancak böyle bir etki için gerekli serebral amonyak konsantrasyonları ancak son dönem karaciğer yetmezliğinde oluşur.

Nöroaktif bileşiklerin nöro-astrozit değişimi de bozulur. Glial proliferasyon ve astrozit fonksiyon bozukluğu da nörotoksositeye katkıda bulunur.

Amonyanın serebral etkilerini Glutamaterjik nöronlar ve GABA reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği de ileri sürülmüştür.

Amonyanın diğer bir etkisi de beyin dokusuna L-Arginin alımını arttırmasıdır. Bu artmış Nitrik Oksid üretimine neden olur.

Helicobacter pylori'nin de hiperamonemiye ve H. E 'ye neden olabileceği ileri sürülmüştür (17). Ancak bağımsız bir risk faktörü olarak önemi henüz açık değildir.

b. Merkaptanlar

Sülfür içeren (metionin gibi) aminoasitlerin bakteriel degradasyonu ile barsakta oluşurlar ve tipik FETOR HEPATİKUS 'un nedenidirler. Nörotoksik etkilerini NA/K -ATP 'azı inhibe ederek gösterirler ve amonyanın etkilerini potansialize ederler. (18)

c. Fenoller

Yine barsakta aromatik aminoasitlerin (fenilalanin ve tirozin gibi) bakteriel degradasyonu ile oluşurlar ve nörotoksik olarak kabul edilirler. (19)

d. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri.

Barsak florası tarafından oluştururlar ve Na / K -ATP 'az ı inhibe ederler. Ayrıca üre sentezini de inhibe edici etkileri vardır. Triptofanın beyine girişini de arttırırlar (20).

Amonyak gibi bu barsak kökenli nörotoksinlerin de H. E fizyopatolojisindeki rolleri açık değildir ve tek tek değil ama kombinasyon şeklinde etkili oldukları düşünülmektedir.

2-Nörotransmitter ve reseptör değişiklikleri

a. Yalancı nörotransmitterler

Sirozda aminoasit metabolizmasında oluşan değişiklikler sonucunda Aromatik aminoasit / Dalı zincirli aminoasit oranı artar. Bu hipoteze göre ; heriki aminoasit grubu da aynı taşıyıcı sistemle yanmalı olarak kan -beyin bariyerinden geçtiklerinden artan aromatik aminoasitler, beyine daha çok geçer ve bu aminoasitler beyindeki nörotransmitterlerin prekürsörleri olduğundan fazla miktarda nörotransmitter oluşumu, aynı zamanda sekonder metabolik yollarla da daha zayıf yapıda yalancı nörotransmitter oluşumu görülür. Bu yolla oluşan, tiramin, oktopamin, feniletanolamin gibi yalancı nörotransmitterler reseptörler için gerçekleriyle yarışır. Yapılan klinik, otopsi ve hayvan çalışmaları bu hipotezi doğrulamamıştır. (8). Bu hipotezden geriye kalan sadece Dalı zincirli aminoasitlerin tedavide kullanımınıdır.

b. GABA

Beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. Artmış etkisi motor fonksiyonda ve bilinçte bozulmaya yol açar. Beyinde GABA reseptör agonistlerinin ve GABA erjik aktivitenin arttığı söylenmiştir. Benzodiazepinler ve barbituratlar aynı zamanda GABA reseptörlerine de bağlanabilirler. Barsak kökenli GABA'nın nöronal fonksiyonun inhibisyonu ve sonuçta H. E'ye yolaçabileceği öne sürülmüştür. (21). Ancak hayvan deneylerinde aynı durum tekrarlanamamış ve arttığı söylenen GABA düzeyleri ve GABA -A reseptör down regulasyonu daha spesifik tekniklerle doğrulanmamıştır. (22)

c. Monoaminler (Serotonin, Dopamin)

H. E'nin erken evresinde görülen kişilik değişikliği, depresyon, uyku pateminin ters dönmesi gibi semptomlar biogenik amin fonksiyonundaki değişikliklerde görülenlerle aynıdır.

Kr. Karaciğer yetm. ve H. E nedeniyle ölen hastalara yapılan otopsielerde Monoamin metabolize eden enzim MAO-A' nın nöronal izoformunu kodlayan genin ekspresyonunda artma tesbit edilmiştir. Bu, enzimin aktivitesinde artma ile de birliktedir. Aynı beyin ekstraktlarında Dopamin ve Serotonin'in son metabolitleri olan 5-OH IAA ve Homovalinik asid düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Bu hayvan deneylerinde de gösterilmiştir. Serotonin antagonisti Ketanserin ile tedavi H. E ye neden olmuştur.

Yine hastalarda görülen ekstra piramidal semp-

tomlar Parkinson hastalığındakine benzer ve homovalenik asid düzeylerinde artma ile, bir çalışmada postsnaptik Dopamin D2 reseptörlerinin pallidum ve putamende düşük yoğunlukta olduğu (burada sirotik hastalarda manganez birikimi de tesbit edilmiştir) tesbit edilmiştir.

Bunlar serotonin ve dopamin eksikliği hipotezini destekler. (23)

Ancak örneğin Dopamin prekürsörü L-DOPA ve diğer agonistlerle klinik yarar sağlanamamıştır. (24)

d. Endojen Benzodiazepinler

İki tip endojen benzodiazepin reseptörü tanımlanmıştır.

- Santral BZ reseptörleri GABA supramoleküler reseptör kompleksinin bir parçasıdır ve endojen BZ benzeri substanslar hayvan deneylerinde ve H. E olan hastalarda gösterilmiştir. Bunların artmış GABA erjik aktiviteye neden olabileceği ileri sürülmüştür. (aynı reseptöre bağlanırlar) (25)

- Periferik tip Benzodiazepin reseptörleri (PTBR), MAO-A gibi astrositlerin dış membranında yerleşir ve hayvan deneylerinde ve otopsi çalışmalarında PTBR gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Artmış gen ekspresyonu beyin dokusunda ve periferde PTBR artışına neden olur. Bunun nedeni olarak amonyak artışı ve / veya Manganez birikimi gösterilmiştir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda Amonyakın direk etkiyle, Doğal Benzodiazepin reseptör ligandları üzerinden GABA erjik aktiviteyi arttırabildiği ileri sürülmüştür. (22)

Bu şekilde amonyak düzeyleri, GABA erjik iletim ve endojen benzodiazepinler arasındaki sinerjik etkileşimin, benzodiazepin antagonistlerine ve amonyak düşürücü tedavilere yanıtla, amonyak düzeyleri arasında gözlenen farklılıklar açıklayabileceği ileri sürülmüştür.

e-Nörosteroidler

PTBR nin modülasyonun Diazepam - Binding İnhibitör (DBI) tarafından yapıldığı ve bunun da nörosteroidlerin üretiminin stimülasyonu ile gerçekleştiği ileri sürülmüştür. Nörosteroidler yeni tanımlanan bir grup bileşiktir ve astrositlerde sentezlenir. Bazılarının potent nöroinhibitör etkileri vardır. (26)

f. Endojen Opiatlar

PBS li hastalarda bir endojen opiat olan metenkefalin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. (27)

Deneysel çalışmalarda da beyin β -Endorfin düzeylerinin kr. karaciğer yetm. 'de arttığı gösterilmiştir. (28)

β -Endorfin, ilaç ve madde bağımlılığı için pozitif zorlayıcı etkileri olduğu bilinen bir endojen opiatdır.

Portosistemik şant uygulanan ratların seçme şansı verildiğinde daha çok etanol aldıkları ve bunun Naloksan ile önlediği gösterilmiştir.

Bu bulgular, endojen opiatların, alkoliklerde siroz geliştikten sonra alkol alımının bırakılmamasında etkili rolü olabileceğini düşündürmüştür.

3. Çinko eksikliği

Yakın zamanda çinko eksikliğinin, üre siklusundaki enzimlerin aktivitesinde belirgin düşmeye yol açtığı ileri sürülmüştür.

Tedavide kullanılması ile yararlı etkiler elde edildiği bildirilmiştir. (29)

4. Manganez toksisitesi

Manganez karaciğerden ekskrete edilir ve sirozlu hastalarda artmış serum ve beyin düzeyleri bildirilmiştir.

Manganez nörotoksiktir ve nöronal -astrositer bütünlüğü bozar.

MRI çalışmalarında globus pallidusda artmış sinyal yoğunluğunun manganez birikimi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu ekstra piramidal semptomlarla koreledir ancak H. E derecesi ve nöropsikiyatrik test skorlarıyla korele değildir. (30)

5. Kan -Beyin bariyeri geçirgenliğinin artması

Akut karaciğer yetmezliğinde kan-beyin bariyeri geçirgenliği nonspesifik olarak artar ve bu beyin ödeme eğilimi açıklar.

Kronik karaciğer yetmezliğinde de bazı değişiklikler gözlenmiştir.

Nötral aminoasitlerin emilimi artar, glukoz, keton cisimleri ve normalde geçebilen a. a 'lerin geçişi ise azalır.

6. Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz aktivitesinin artması (n NOS)

Ratlarda portosistemik şant uygulanması, beyinde nöronal NOS gen ekspresyonunun artmasına

neden olur. Bu, artmış enzim aktivitesiyle birlikte-
dir. Yakın zamanda elde edilen sonuçlar bunun
amonyağın, nöronal L-arginin alımını arttırması
sonucu olduğunu düşündürmüştür.

Artmış nNOS aktivitesi sonucu artan Nitrik Oksit,
sirozda görülen serebral perfüzyon değişikliklerine
katkıda bulunuyor olabilir. (31) Henüz yeterli
araştırma mevcut değildir.

KLİNİK

1. Mental değişiklikler

Hafif değişikliklerden komaya geçişebilir.

En erken değişiklik, uyku düzeninin bozulması
(hastanın gündüz uyuyup gece uyanık kalması)
olabilir. İnsomnia, hipersomnia, kişilik değişiklik-
leri, öfori, anxiete görülebilir.

2. Nöromuskuler değişiklikler

Asterixis, hiperaktif derin tendon refleksleri, hatta
geçici deserebre pozisyon görülebilir.

Asterixis, postür veya pozisyonun aktif olarak
sürdürülememesidir. Uyanyla görülen bir ano-
malidir ve spontan olması nadirdir. El dorsiflek-
siyonda, parmaklar ve önkol gergin pozisyon-
dayken uzatılır ve bilekte istemsiz, hızlı, ekstansiy-
on-fleksiyon hareketleri görülür. Supraspinal motor
merkezlerin anormal fonksiyonu sonucu oluşur ve
metabolik, yapısal birçok hastalıkta da görülebilir.
(renal yetm., KKY, Hipoxemi, Respiratuar yetm.,
Frontal lob tümörleri, Hipokalemi gibi)

3. Fetor Hepatikus

Özel, küflü bir kokudur. Başlangıçta, meyvemsi-
tatlıdır. Belirgin olduğunda alkol kokusuyla
karıştırılabilir. H. E olmadan da sirozlu hastalarda
görülebilir.

4. Hiperventilasyon

İleri seviyede H. E de görülebilir. Hipokalemi, asi-
doz, kısa zincirli yağ asitleri ve amonyak stimu-
lasyonuna sekonder geliştiği ileri sürülmüştür.
Akut karaciğer yetm. ve beyin ödemi olan hasta-
larda da görülür.

H. E, bu değişikliklerin farklı kombinasyonlarda
görüldüğü evrelere ayrılmıştır.

H. E EVRELERİ

Evre 0 (subklinik)

Bilinçte , entellektüel fonksiyonlarda, kişilik veya
davranışta bir değişiklik yok, otomobil kullanmada yeter-
sizlik olabilir.

Evre 1

Hipersomnia, İnsomnia, Öfori veya anxiete, dikkat
zamanında azalma, iritabilite, tremor, inkoordinasyon,
apraxia

Evre 2

Letarji, desoryantasyon, idrak bozukluğu,uygunsuz
davranış, konuşma bozukluğu, Ataxi, asterixis

Evre 3

Somnolans, belirgin konfüzyon, ağırlı uyarılara yanıt
(+), hipoaktif refleksler, nistagmus, klonus ve muskuler
rijidite

Evre 4

Stupor ve Koma,

4a - ağırlı uyarılara yönlenmemiş yanıt (+),

4b - ağırlı uyarılara yanıt (-)

dilate pupiller ve deserebre pozisyon, okulosefalik
reflex

TANI

1-Psikometrik / nöropsikiatrik testler

Subklinik (minimal) H. E, klinik yöntemlerle sap-
tanamaz. Tanı ancak bu testler kullanılarak ko-
nabilir. Tanı bu hastalar için önemli olabilir çünkü
bir çalışmada minimal H. E olan hastaların
%50'sinde 6 ay içinde aşkar H. E geliştiği gösteril-
miştir.

Bu testlerle psikomotor hız, görsel - konumsal
oryantasyon ve görsel-yapısal yetenekler ölçül-
meye çalışılır.

En sık kullanılanlar ;

- WAIS (Weschler Adults Intelligence Test),
- LTT (Line Tracing Test),
- Reitan Number Connection Test (Trial Making Test olarak
da bilinir, NCT- A ve NCT -B)
- Digit Symbol Test (DST),
- Serial Dotting Test (SDT),
- PSE sendrom Test

Bu testler yaşa göre düzenlenmiş, geçerliliği kanıtlanmış,
kantitatif testlerdir.

2. Elektrofizyolojik çalışmalar

İlke olarak Serebral fonksiyondaki herhangi bir bozukluk EEG'de değişiklik yapar.

EEG anormalliklerinin H. E evresiyle korelasyonun ne derece olduğunu kestirmek için eldeki veriler tutarsızlıklar gösterir.

Genel olarak bilateral normal senkronize alfa ritmi (8-13 /sn), başlangıçta yavaş teta dalgalarına dönüşür(5-8 /sn), ileri H. E 'de delta dalgaları gözlenir (2-3 / sn), bu hatta koma durumunda tamamıyla düzleşebilir. Düzleme durumunda EEG değişiklikleri ters sıra izler.

EEG değişiklikleri patognomonik değildir. (üremi, CO2 intoks., VitB12 eks., hipoksi veya hipoglisemide de görülebilir). Hastaların çoğunda bir referans EEG bulunmaması ve normal ile patolojik bulgular arasındaki belirgin örtüşme nedeniyle, EEG nin diagnostik bir araç olarak kullanılması zordur. Bilgisayar destekli EEG ile güç spektrumu ve Ortalama Dominant Frekans (MDF) değerlendirmeleri yeni kullanılan yöntemlerdir ancak çok miktarda teknik cihaz gerektirir.

Görsel uyandırılmış potansiyeller (Visual Evoked Potentials, VEP) tanı amaçlı kullanılabilirler ve H. E ile değişken korelasyon oranları bildirilmiştir.

Görsel ve duysal olay-ilişkili serebral potansiyeller (P300) VEP testinden daha fazla bilgi verir.

P300 testi minimal H. E tanısında psikometrik testlerden daha hassas olarak değerlendirilmektedir.

3. Görüntüleme yöntemleri

CT ve kontrastlı CT kanama veya abse gibi diğer serebral nedenlerin ayıncı tanısında kullanılır.

PET ile H. E de görülen nörotransmisyon ve astrosit fonksiyonu değişikliklerinin bazal ganglia fonksiyonlarında bozukluk yaptığı gösterilebilir.

Floroglukoz ile yapılan çalışmalarda (PET) bilateral frontal, parietal ve interhemisferik kortikal alanlarda floroglukoz alımında azalma, inferiomedial temporal bölge,serebellum ve posterior talamusta ise artma gösterir. Bu frontal hipometabolizma nöropsikolojik test prosedürlerindeki azalmış performansla birliktedir.

11C-Flumazenil ile yapılan çalışmalarda ise benzodiazepin antagonistinin beyinde kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süreli kaldığını göstermiştir.

NMR da Serebral atrofiyi göstermek için kullanılabilir. T1 ağırlıklı görüntülerde bazal gangliyalarda sinyal yoğunlaşması görülür. Bu özellikle globus pallidustadır. Bu bulgunun nedeni olarak manganez birikimi ileri sürülmektedir. Spesifik değildir, siroz olmaksızın portal ven trombozunda da görülür.

MR spektroskopisi ile interserebral glutamin, glutamat, ve aspartat düzeylerinde artma, myoinozitol, kolin ve hipotaurin düzeylerinde ise düşme gösterilmiştir.

Görüntüleme yöntemleri özetle henüz rutin kullanım için uygun değildir ve sadece ayıncı tanıda kullanılmaktadır.

AYIRICI TANI

Ayıncı tanıda bilinç değişikliklerine yolaçabilen diğer nedenler de düşünülmelidir.

Bunlar :

1. Metabolik nedenler

- Hipoksi
- Hiperkapni
- Hipoglisemi
- Hiponatremi
- Azotemi
- Diabetik koma (ketoasidoz, hiperozmolar)

2-İntrakranial Hastalıklar

- Serebrovasküler hastalıklar (intrakranial hemoraji, tromboz)
- Subaraknoidal hemoraji
- İntrakranial tümörler
- Subdural hematoma
- İntrakranial infeksiyonlar (meningitis, ensefalitis, serebral abseler)
- Epilepsi

3. Toxinler

- Alkol
- İlaçlar (Hipnotikler, trankilizanlar, analjezikler)
- Ağır metaller(kurşun, manganez, civa)

PRESİPİTE EDİCİ FAKTÖRLER

• **GI kanama:** Nitrojen yükünün artması, hepatik hipoperfüzyon ve arteriel hipoxemi gibi nedenlerle HE presipite olabilir. Ayrıca kanama sırasında fazla banka kanının kullanılması da amonyak yükünü artırarak durumu ağırlaştırabilir.

- **Sepsis:** Protein katabolizmasını artırarak HE 'yi presipite edebilir. Ayrıca sepsis sırasında gelişebilecek azotemi, arteriel hipotansiyon ve anemi de katkıda bulunabilir.
- **Hipokalemi:** Diare veya diüretikler bu duruma neden olabilir ve hipokalemi amonyak oluşumunu artırarak HE 'yi presipite edebilir.
- **Dehidratasyon:** Diüretikler, parasentez ve laxatifler bu duruma neden olabilir, hepatik hipoperfüzyona neden olarak H. E'yi presipite edebilir. Ayrıca dehidratasyona neden olan faktörler hipokalemi ve azotemiye de neden olarak durumu daha da ağırlaştırabilir.
- **Azotemi:** Amonyak sentezini arttıracığından H. E'yi presipite edebilir. GI kanama ve hipotansiyon azotemiye eşlik eden faktörler olabilir.
- **Akut hepatitisi:** Hepatoselüler fonksiyon bozukluğunu daha da artırabilir.
- **Benzodiazepin ve Narkotikler:** Santral sinir sistemi duyarlılığını artırabilirler.

TEDAVİ

1. Presipite edici faktörlerin tedavisi

Akut H. E de presipite edici faktörler çok önemli olduğundan bunların ortaya çıkarılması ve tedavisi ön koşuldur. Olguların yaklaşık %80'inde H. E bu faktörlerle ortaya çıkar veya kötüleşir.

Presipite edici faktörlerin tedavisiyle akut H. E çoğu olguda geri dönüşlüdür.

Bu faktörler, aşikar veya gizli kalmış olabilir.

En sık nedenler, kanama infeksiyon veya diüretik - sedatif kullanımı gibi iatrojenik nedenlerdir.

Kanama tercihen endoskopik yöntemlerle durdurulmalı, anemi hedef Hct değeri %30 olacak şekilde düzeltilmelidir.

Spontan Bakteriel Peritonik olguların %8-18 de görülebilir ve tek bulgusu H. E olabilir.

Metabolik asidozis örneğin SBP sırasında görülebilir ve hepatik üre sentezini bozabilir, erken dönemde düzeltilmelidir.

2. Amonyak düşürücü tedaviler

a. Kolon temizliği

Amonyumun en önemli kaynağı barsak olduğundan en basit yöntemdir. Ayrıca mikroorganizma sayısı da olasılıkla düşürülür. Bu özellikle konstipasyon ve GIS kanaması durumlarında

önemlidir. Oral veya lavmanla verilebilir. En kolay temin edilen katartikler kullanılabilir. Salin ürünleri (MgSO₄) veya tercihen emilmeyen disakkaridler uygundur. Oral alamayacak grade3-4 H. E li hastalarda lavman tedavisi daha uygundur. Lavman uygulamasında hasta sol veya sağ dekubit trandelenburg pozisyonunda olmalı ve sonra vucutun üst yansı da kaldınlarak tüm kolon bölümlerinin temizliği sağlanmalıdır. 1-3 litre sıvı katartikle veya emilmeyen dissakaridle verilerek bu sağlanabilir. Ancak gerek yan bilinçli hastada uygulama zorluğu ve gerekse estetik sorunlar bu tedaviyi etkiler. Oral güçlü katartik uygulamasından kaçınılmalıdır çünkü sıvı - elektrolit kaybına, diarenin devam etmesine neden olabileceği gibi özellikle akut H. E de uygulanması ile etkinin başlaması arasında zaman kaybına neden olur

Disakkaridler:

Laktuloz ve laktilol sentetik, ince barsaktan emilmeyen ve kolonda bakterilerce kısa zincirli organik asidlere parçalanan disakkaridlerdir. Bu pH' nın düşmesine ve osmotik basıncın artmasına neden olur. Düşük pH bakteriyostatik etki yapar, ayrıca amonyağın kandan barsağa difüzyonu asidik ortamda artar, emilimi azalır. Osmotik basıncın artması laxatif etki yaparak transit zamanını kısaltır. Laktuloz oral olarak, günde 2-4 yumuşak dışılama yapacak şekilde verilir. Bu dışılama sıklığında intestinal pH'nın 6 nın altına düştüğü varsayılmaktadır. Genellikle 30-60gr /gün dozunda bu etki elde edilir. Laktilol ve Laktoz da benzer etki yaratmak amacıyla kullanılabilir. Flatulans diare ve karn ağnsı yan etki olarak görülebilir.

Disakkaridaz inhibitörleri :

Vogliboz ve Acarboz yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu amaçla kullanılmaktadır

Antibiotikler :

Amonyum üretimine neden olan fizyolojik floranın azaltılması için kullanılırlar. Disakkaridler kadar etkilidirler. Kombine kullanımıyla iyi sonuçlar alınabileceğini bildiren çalışmalar vardır.

Neomisin ve Paromomisin gibi emilmeyen aminoglikozidler bu amaçla kullanılır. Neomisin 2-4 gr/gün 4 bölünmüş dozda ve Paromomisin 1-2 gr/gün dozunda kullanılır. Ancak verilen dozun yaklaşık %3 'ü emilebilir, ototoksik ve nörotoksiktirler, toksisitetleri de kumulatifdir. Bu nedenle 1 aydan daha uzun süreli kullanılmamalıdır.

Metronidazol 2x500mg/gün ve Aminopenisilinler 2-4 gr/gün, Rifaximin (nonabsorbable) ve Vankomisin 1-2 g /gün dozlarında kullanılabilirler, aminoglikozidler kadar etkilidirler ve iyi birer alternatiflerdir. Bazı çalışmalarda antibiotik ve disakkaridlerin kombine kullanımının, herikisinin tek kullanımlarına göre daha yararlı olabileceği bildirilmiştir. (32)

Probiotikler

Kolonik floranın modifikasyonu amonyak yapımını azaltabilir. Laktobasillus Acidophilus geçmişte uygulanmış ancak etkili bulunmamıştır. Bunda doğal olmayan bir floranın süregenliğinin sağlanmasındaki güçlük asıl neden gibi görünmektedir. Yakın zamanlarda Enterococcus Faecium SF 68 ile yapılan çalışmalarda etkili sonuçlar alınmıştır.

b. Diet

Diette protein kısıtlaması, grade 3-4 için zaten olası değildir. Akut H. E de hasta yiyebiliyorsa 20 gr/gün proteinle başlamak ve toleransına göre 10 gr/ 3-5 günde bir artırarak titre etmek doğru olabilir. Bu dönemde, uygun kalori alımı tercihen karbonhidratlarla sağlanmalıdır. Normalde sirozlu bir hastanın günlük protein gereksinimi 0. 8 -1 gr hatta 1- 1. 2 gr /kg /gün'dür. Daha düşük değerler katabolik süreci hızlandırır ve kas proteinlerinin kullanılmasına sonuçta kas erimesi, enfeksiyonlara eğilim ve kaslarda da amonyak detoksifikasyonu olduğundan H. E nin kötüleşmesine neden olur. Protein intoleransı olan ve 1gr/kg/gün altında protein alabilen hastalarda bu miktar, bitkisel protenlerden sağlanarak tolerans artırılabilir. Bu olasılıkla içerdiği fiber nedeniyledir. Fiber, intestinal transiti hızlandırır, bakteriler tarafından fermente edilerek pH yı düşürür böylece absorbe olmayan disakkaridlere benzer etki yapar. Bu nedenle 25-30gr/gün fiberli diet önerilmelidir. Çinko, vitaminler ve yeterli kalori alımı sağlanmalıdır. Bazı hastalar belirgin protein intoleransı gösterirler ve hafif günlük artışlarla bile serebral fonksiyonlar bozulabilir. Bu hastalarda Dalli-zincirli a. a lerden zengin (0. 25 gr /kg) diet uygulaması protein toleransını artırır.

3. Amonyakın metabolik fiksasyonu

L-Ornitin Aspartat

Karaciğerde üre sentezi, L-Ornitin L-Aspartat (OA) tarafından stimüle edilebilir. Amonyak karaciğerde periportal hepatositlerde üreye, perivenüler hepatositlerde ise Glutamine çevri-

lererek detoksifiye edilir. Ornitin ve Aspartat glutamin sentezinde tek karbon kaynağı olarak rol alan dikarboksilatlardır. Ornitin ayrıca üre sentezindeki enzimleri stimüle ederek etkir. Bu iki bileşiğin tuzu olan L-Ornitin L-Aspartat (OA) tedavide hayvan deneylerindeki başarısı görüldükten sonra kullanılmaya başlanmıştır. Oral veya IV olarak verilebilir ve grade 1-2 H. E de yapılan çalışmalarda laktulozla aynı etkinlikte görülmüş ve daha iyi tolere edilmiştir. Farklı mekanizmaları nedeniyle kombinasyonları da gündemdedir ve sonuçlar henüz elde edilmemiştir.

Sodyum Benzoat

Üre siklus defekti olan çocuklarda kullanılan Benzoate, amonyağı bağlayarak Hippurat oluşturur ve bu idrarla atılır. Bir randomize çalışmada 10 g /gün dozunda laktulozla eşit etkide bulunmuştur. Ancak sodyum yüklenmesi ve kötü tadı dezavantajlardır. Kalsium Benzoate geliştirilmiş ancak sonuçlar henüz yayınlanmamıştır.

Aminoasidlerin alfa-ketocanaloganları

Decamine aminoasid derivelerinin verilmesi ve bunların amonyakla birleşerek ana aminoasidin oluşması düşüncesiyle üretilmişlerdir. Elde edilmeleri güçtür ve yararları da tartışmalıdır.

4. Nötrotransmitterlere yönelik tedaviler

Dallı zincirli aminoasidler

Aromatik aminoasitlerinin oranının artması sonucu oluşan yalancı nörotransmitter hipotezine dayanır. Akut H. E de kullanımıyla ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Yayınlanan 8 çalışmanın 3'ünde parenteral dallı zincirli aminoasitler kontrollerden daha iyi bulunurken, 2'sinde farklı bulunmamış, 3'ünde ise bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir. Ancak kronik H. E' de oral kullanımıyla, intoleransı olan hastalarda protein alımını artırabilir.

Dopamin agonistleri

L-DOPA 'nın yapılan hayvan deneylerinde beyinde dopamin düzeyini arttırdığı görülmüşse de kontrollü insan deneylerinde yarar görülmemiştir.

Benzodiazepin antagonistleri

Flumazenil bu amaçla klinik çalışmalarda kullanılmıştır. 1-2 mg bolus dozlarında aralıklı olarak verilerek yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. 6 randomize kontrollü klinik çalışmanın 4' ünde yararlı bulunmuş ikisinde fark bulunmamıştır. Bu çalışmalarda H. E derece-

lendirmesinde grubların homojenize edilmemiş olması sorgulanabilecek taraflarıdır(grade2-4 alınmıştır) Pahalı olması ve etkisinin kısa süreli olması dezavantajlarıdır.

Opiat antagonistleri ve Serotonin antagonistleri bir yarar sağlamadığı ve hatta serotonin antagonistleri H. E 'yi kötüleştirdiği için kullanılmamaktadır.

5. Çinko Tedavisi

Üre siklusundaki 5 enzimden 2 'si Çinkoya bağımlıdır ve eksikliğinin H. E ye neden olabileceği hipotezi tedavide kullanılmasını gündeme getirmiştir. Ancak sonuçlar tartışmalıdır. 600mg/gün dozunda kullanılmış yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak uzun süreli kullanımda immün defekte neden olabileceğinden eksikliği ortaya konmadıkça kullanılmamalıdır.

6. Cerrahi tedavi

Cerrahi şanlı veya TIPS li hastalarda şant çapı

büyükse kapatılması ya da küçültülmesi düşünülebilir. Ancak bu genellikle şantın açılma sebebi olan kanamayı davet edebilir.

Bir randomize kontrollü çalışmada splenik arter embolizasyonu iyi sonuçlar vermiştir. Bu olasılıkla portal akımı azaltarak ve hepatik arter akımını ise artırarak etkili olmuştur (33).

Karaciğer Transplantasyonu inatçı ve sık tekrarlayan H. E için nadiren uygulanır.

Transplantasyon sonrası da bazı hastalarda H. E görülebilir bu devam eden portosistemik şantlar nedeniyledir ve 6 ay kadar sürebilir. Karaciğer transplantasyonu dışındaki cerrahi tedaviler HE 'deki bir hasta için morbiditesi ve mortalitesi yüksek ameliyatlardan olmaları nedeniyle uygulanabilirlikleri sınırlı ameliyatlardır.

KAYNAKLAR

1. Aiba N, Okita H, Yata Y. Development of non-cirrhotic Hepatic encephalopathy due to enormous portal systemic shunt. *Hepatology* 1997; 26: 470A.
2. Mohapatra MK, Mohapatra AK, Acharya SK, Encephalopathy in patients with extrahepatic obstruction after lienorenal shunts. *Br J Surgery* 1992; 79: 1103-1105.
3. Spina GP, Santambrogia R. Distal splenorenal shunts: where are we now? *Ital J Gastroenterol* 1989; 21: 71-76.
4. Audet R, Butterworth RF. Portocaval anastomosis results in more severe neurological impairment and more widespread reductions in cerebral metabolism in old versus young adult rats: Implications for post-TIPS encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 69-78.
5. Kraas E. Portale Hypertension. In: Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U, editors. *Chirurgie. Stuttgart: Enke Verlag*, 1989: 565 - 74.
6. McDermot WV Jr, Adams RD, Episodic stupor associated with Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *J Clin Invest* 1954; 33: 1-9.
7. Butterworth RF, Hepatic encephalopathy: disorder of multiple neurotransmitter systems. In: Record C, Al-Nardini H (eds). *Advances in Hepatic encephalopathy and metabolism in liver disease*. NewCastle upon Tyne: Medical faculty, University of NewCastle upon Tyne; 1997: 167-176.
8. Schenker S; Brady CE, Pathogenesis of hepatic encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J, *Hepatic encephalopathy: syndrome and therapies*. Bloomington, IL: Medi Ed Press; 1994; 43-61.
9. Lockwood AH, Ammonia. In: Lockwood AH, ed: *Hepatic encephalopathy*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992: 65-72.
10. Stahl J, Studies of blood ammonia in liver disease *Ann Intern Med* 1963; 98: 1-24.
11. Weber FL Jr, Veach JL. The importance of the small intestine in gut ammonium production in the fasting dog. *Gastroenterology* 1979; 77: 235-40.
12. Yurdaydin C, Egler H, Walsh JJ. Gut bacteria provide precursors of benzodiazepine receptor ligands in a rat model of hepatic encephalopathy. *Brain Res* 1995; 679: 42-48.
13. Zeneroli ML, Venturini I, Stefanilli S, Antibacterial activity of Rifaximin reduces the levels of benzodiazepin like compounds in patients with cirrhosis. *Pharmacol Res* 1997; 35: 537-560.
14. Flannery DB, Hsia YE, Wolf B, Current status of hyperammonemia syndrome. *Hepatology*, 1982; 2: 495-506.
15. Cohn R, Castell DO. The effect of acute hyperammonemia on the electroencephalogram.
16. Eichler M, Bessman SP. A double-blind study of the effects of ammonium infusion on psychological functioning in cirrhotic patients. *J Nerv Ment Dis* 1962; 134: 539-542
17. Ito S, Miyaji H, Azuma T, Hyperammonemia and Helicobacter Pylori. *Lancet* 1995; 346 : 124-125.
18. Zieve L, Doizaki WM, Zieve J, Synergism between mercaptans and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptans in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Lab Clin Med* 1974; 83: 16-28
19. Windus-Podehl G; Lyftogt L, Zieve L, Encephalopathic effect of phenol in rats. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 586-592.
20. Haussinger D, Hepatogene Encephalopathie. In: Gerok W, editor. *Hepatology Munchen: Urban & Schwarzenberg* 1987: 612-624 .
21. Schafer DE, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the GABA neurotransmitter system. *Lancet* 1982; 1: 18-19.
22. Basile AS, Jones EA, Ammonia and GABA ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology*: 1997; 25: 1303-1305.
23. Butterworth RF, Spahn L, Fontain S, Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995; 4: 259-267
24. Mullen KD, Kaminsky -Russ K, Pathogenesis of hepatic encephalopathy: Potential future approaches. *Dig Dis* 1996; 14 (suppl); 20-29
25. Mullen KD, Jones EA, Natural benzodiazepins and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 255-264
26. Norenberg MD, Astrocytic - Ammonia interactions in hepatic encephalopathy.

-
- Semin Liver Dis 1996; 16: 245-253.
27. Thornton JR, Losowsky MS, Plasma methionine enkephalin concentration and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1988; 297: 1241-1242.
 28. Panerai AE, Salerno F, Baldissera F, Martini A, Brain b-endorphin concentrations in experimental chronic liver disease *Brain Res* 1982; 247: 188-190.
 29. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991; 100: 1114 -1118
 30. Pomier-Layrargues G, Shepcott D, Spahn L, Butterworth RF, Accumulation of manganese and copper in palladium of cirrhotic patients:role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995; 10: 351-354.
 31. Raghavendra Rao VL, Butterworth RF, Neuronal nitric oxide synthase and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 12: 175-189.
 32. Conn HO, Lieberthal MM; Lactulose and Neomycin:combined therapy.In: *The Hepatic coma syndrome and lactulose* Baltimore:Williams &Wilkins Co:1979: 340- 345.
 33. Cotroneo AR, Mauro R, Conti LR, Bernardi L, Effects of percutaneous splenic artery embolization on hepatic encephalopathy and blood ammonia levels in cirrhotics. In: Capocaccia L, Merli M, Ruggio O (eds.) *Advances in hepatic encephalopathy and metabolic nitrogen exchange*.Boca Raton:CRC press 1995: 450-453.