

Minimal Hepatik Ensefalopatide Nutrisyonun Yeri

Belkıs ÜNSAL

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

Hepatik ensefalopati, bilinen diğer beyin hastalıkları dışlandıktan sonra karaciğer disfonksiyonlu hastalarda görülen nöropsikiyatrik anormalliklerin bir spektrumudur. Açık hepatik ensefalopati (AHE) ve minimal hepatik ensefalopati (MHE) olarak 2'ye ayrılır. AHE, semptom ve klinik bulgularla tanınabildiği halde, MHE tanısını koymak için özel testler gerekir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olan MHE, AHE'ye benzer şekilde amonyak ve oksidatif stresin patogeneizde anahtar rol oynadığı bir patolojidir ve çoğu klinisyene göre açık hepatik ensefalopatinin preklinik bir evresi olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık olarak sirozlu hastaların %60-80'inde kognitif disfonksiyon veya MHE bulguları test edilmiştir. Bu durum, AHE'ye ilerlemede artış, hayat kalitesinde kötüleşme ve trafik ihlalleri ve kazalarında artış ile birlikte (1). Bu durumda kognitif disfonksiyonun etkisini minimize etmek oldukça önemlidir. Bu amaçla MHE için günümüzde kullanılabilen farmakolojik tedaviler vardır, fakat bu tedavilerin hayat kalitesi üzerine etkileri henüz tam olarak tayin edilmemiş ve hastalar için standart tedavi olarak saptanmamıştır (2). Bunun aksine AHE'de farmakolojik tedavi laktüloz ve/veya rifaksimim olarak daha fazla kanıtlanmıştır (3).

Bilindiği gibi karaciğerde detoksifiye edilemeyen ve üreye dönüştürülemeyen amonyak, beyinde metabolik değişikliklere yol açmakta; bu da beyinde serebral ödem ve nöronal iskemiyeye neden olmaktadır (4). Amonyakın etkisinin modülasyonunda inflamasyonun sinerjistik rolü olduğunu düşündürecek deliller vardır. İnflamasyon göstergeleri, MHE'li hastalarda MHE'si olmayanlara göre anlamlı olarak yüksektir. Amonyak miktarındaki artış, nöropsikiyatrik testlerde bozulmaya yol açmakta, belirgin inflamasyonu olanlarda bu bozuluk daha da artmaktadır.

İnflamasyon göstergelerindeki artış, bu hastalarda geliştiği düşünülen barsaklardaki bakteriyel translokasyona sekonder endotoksemi ile ilişkilendirilmektedir (5).

Hepatik ensefalopatide başka bir teori de yalancı nörotransmitterler üzerine odaklanmıştır. Bu teori, aromatik amino asitler (AAA) ve dallı zincirli amino asitlerle (BCAA) ilgilidir. Bu nörotransmitterlerin dolaşımdan beyne transportu aynı taşıyıcı aracılığı ile yapılır. Bir grubun fazla yüklenmesi öbür grubun taşınmasını aksatmaktadır. Sirozda BCAA'nın serum konsantrasyonunun düşük olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni de amonyak yüksekliği sonucunda BCAA'nın kaslarda kullanımının artışıdır. İlaveten AAA'lerin serum konsantrasyonunun kısmen yüksek oluşunun bir diğer nedeni de bu AA'lerin karaciğerde yıkılıyor olmasıdır. AAA/BCAA'nın yüksek serum oranı, AAA'nın beyin konsantrasyonunda aşırı artışına yol açmaktadır. Bu durum da muhtemelen kognitif disfonksiyona (el becerilerinin azalması, uyku düzeninin bozulması, dikkat azalması, hafıza zayıflaması gibi psikomotor performansın bozulması) katkıda bulunmaktadır (6).

MHE'de en önemli tedavi modaliteleri AHE'de olduğu gibi amonyak yapımı ve absorpsiyonunu hedeflemektedir. Amonyak oluşumunda barsak florası önemli rol oynamaktadır. Floranın probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerle modülasyonu bazı küçük çalışmalarda gösterilmiş ve MHE'de tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir.

Sirozda Malnütrisyon

Sirozlu hastalarda malnütrisyon beklenen bir durumdur. Child A'daki hastaların %25'inde, Child C'deki hastaların ise %80'inden fazlasında malnütrisyon vardır. Sirozlu hastaların çoğunda bulunan yetersiz kalori alımı çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunların başlıcaları, bozulmuş gastrik relaksasyon ve asit nedeni ile erken doyunluk; ilaveten TNF-alfa gibi sitokinlerin yüksek seviyesine bağlı olarak iştahın azalmasıdır. Ayrıca portal hipertansiyona bağlı olarak besinlerin emilimi de bozulmuştur. Bunların da ötesinde karaciğerde glukozun glikojen şeklinde depolanma kapasitesi bozulmuştur. Sirotik hastalarda bir gecelik açlıktan sonra amino asitlerden glukoneogenezis oluşmaktadır. Bu süre (starvasyon fazı), sağlıklı kişilerde 3 gündür. Yamanaka-Okumura ve arkadaşları, bir randomize kontrollü çalışmada, gece geç vakit atıştırmanın sirotik hastalarda 6 ayda global ve mental sağlık ölçümlerinde bozulmayı önlediğini göstermişlerdir (7). Vaisman ve arkadaşları ise, MHE'li hastalarda kahvaltının kognitif skoru sağlıklı kişiler seviyesinde olmasa da düzelttiğini göstermişlerdir (8).

Sirotik hastalar için güncel öneriler, negatif nitrojen dengesini önlemek için ideal olarak beş öğün yemeği tüm güne yayarak muhtemelen kognitif fonksiyonları düzeltmektedir.

Protein alımının artırılması mı yoksa sınırlandırılması mı yararlıdır sorusu hala tartışmalıdır. Fizyolojik durumlarda amino asitlerin hemen tamamı ileumdan absorbe edilir ve dolaşısıyla kolonda amonyak yapımına katkısı sınırlıdır. Bununla birlikte fazla protein alımının fizyolojik malabsorpsiyona bağlı olarak kan amonyak seviyesinin artımını uyaracağı varsayılmaktadır. Diğer yandan protein alımını kısıtlamak vücut kas kitlesini azaltmaktadır. Günümüzde (ESPEN) (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)'in tamamen amprik bazda önerisi, hepatik ensefalopati hastalar için 1-1.2 g/kg başına protein alımıdır. Bu proteinin hayvansal değil, bitkisel olması istenir (9).

Randomize kontrollü bir çalışmada BCAA'lerin oral alımının hepatik ensefalopati hastalarda psikometrik test sonuçlarını düzelttiği gösterilmiştir (10). Ayrıca değişik şiddetteki hepa-

tik ensefalopati hastalarda L-ornithin aspartat'ın oral alımının kognitif fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. MHE'nin tedavisinde potansiyel bir aday da L-asetil karnitin'dir. İki yeni randomize kontrollü çalışmada kognitif fonksiyonları düzelttiği ve amonyak konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (11).

Probiyotik ve Simbiyotikler

Probiyotikler, uzun dönem kullanılabilirlikleri nedeni ile çekiçi görünmektedirler. Simbiyotikler (probiyotik ve fermante fiber) hepatik ensefalopatinin tedavisinde portal kandaki total amonyak miktarını, intestinal lümendeki bakteriyel üreaz aktivitesini ve intestinal pH'yı azaltarak düşürmekte; ayrıca barsak epitelinin nutrisyonel durumunu düzelterek, intestinal permeabiliteyi ve hepatositteki inflamasyon ve oksidatif stresi azaltarak amonyağın hepatik klirensini artırmaktadır.

Probiyotikler aynı zamanda endozefinler ve oksifenoller gibi diğer toksinlerin oluşumunu veya up- take'ini de azaltırlar.

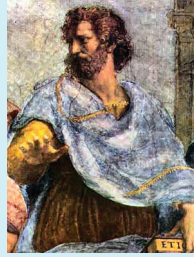
Lui ve arkadaşları, barsak mikroekolojisi ve barsak lümeninin asidifikasyonunu simbiyotiklerle modifiye ederek MHE'li sirotik hastaları tedavi etmişlerdir. Simbiyotik tedavi, non-üreaz üreten *Lactobacillus* türlerinin fekal konsantrasyonunda artış ile sonuçlanmıştır. Üreaz üreten patojen *Escherichia coli* ve *Staphylococcal* türlerde de azalma görülmüştür. Tedavi sonrasında barsak flora değişikliği sonrası kan amonyak seviyesinde belirgin düşme, endotoksemide azalma ve hastaların %50'sinde MHE'de geriye dönüş izlenmiştir (12). Child-Pugh skoru neredeyse hastaların yarısında düzelmiştir. Bu çalışma MHE'nin simbiyotik veya fermante fiberle tedavisinin laktuloz tedavisine alternatif olabileceğini göstermiştir.

Bajaj ve arkadaşları probiyotik olarak yoğurdun non-alkolik sirozu olan MHE'li hastaların tedavisinde kullanılmasını araştırmışlardır (13). 60 günde yoğurt kullanan hastaların %70'inde MHE'de geriye dönüş olurken kontrol grubunda geriye dönüş olmamıştır.

MHE, araba kullanıldığında reflekslerin bozulması nedeni ile hem hasta hem de diğer insanlar için bir risk oluşturabilir. Maalesef bu durumun ölçümü kolay değildir. Eğer bir hasta da hiç hepatik ensefalopati atağı olmamışsa bu konuda atılacak en önemli adım, hastayı potansiyel riskler konusunda bilgilendirmek olmalıdır. Yaşam biçimindeki değişiklikler, dengeli diyet (çok zengin protein olmaması), egzersiz, yeterli uyku ile alkol ve sedatiflerden kaçınmak en uygun yol olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. J Hepatol 2005;42 (Suppl 1):S45-S53.
2. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008;2:785-90.
3. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:537-47.
4. Chadalavada R, Sappati Biyyani RS, Maxwell J. Nutrition in hepatic encephalopathy. Nutr Clin Pract 2010;25:257-64.
5. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. Cell Mol Life Sci 2005;62:2295-304.
6. James JH. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy. Am J Surg 2002;183:424-9.
7. Yamanaka-Okumura H, Nakamura T, Miyake H, et al. Effect of long term late-evening snack on health-related quality of life in cirrhotic patients. Hepatol Res 2010; 40:470-6.
8. Vaisman N, Katzman H, Carmiel-Haggai M, et al. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment. Am J Clin Nutr 2010;92:137-40.
9. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. Clin Nutr 2006;25:285-94.
10. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001939.
11. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, et al. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2008;53:3018-25.
12. Liu Q, Duon ZP, Ha DK et al. Symbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Hepatology 2004;39:1441-9.
13. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2008;103:1707-15.



Aristoteles

MÖ 384 - MÖ 322

Zayıf, daima adalet ve eşitlik ister, halbuki bunlar kuvvetlinin umurunda bile değildir.