

# Hepatik ensefalopati

Prof. Dr. Erol Avşar

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

**H**epatik ensefalopati, hafif kişilik veya entellektüel farklılaşmadan komaya kadar değişen nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize bir sendromdur. Hepatik ensefalopati sirozlu hastaların %70'inde görülebilmektedir. Son dönem karaciğer hastalıklı hastaların %30 unda komaya kadar değişen ciddi ensefalopati gelişmektedir.

Klinik, portal kan akımının sistemik sirkülasyona portosistemik kollateral damarlarla dönmesiyle gelişmektedir bu yüzden porto-sistemik şant operasyonlu kişilerde de görülebilmektedir.

Sirozda gelişen nörotoksik substanslar da ensefalopati gelişiminde etken olmaktadır.

Fulminan hepatik yetmezlik nedeniyle de hepatik ensefalopati gelişebilir, fakat bu tabloda mental disfonksiyon sirozdan farklı olarak kan beyin bariyerinin artması ve beyinde osmoregülasyonun bozulmasıyla gelişir. Beyin hücrelerinin şişmesi sonucu gelişen beyin ödemi potansiyel olarak fatal seyreder. Siroz hastalarındaki hepatik ensefalopatide ise beyin ödemi nadiren gelişebilmektedir.

## Patogenez

Yaygın hipotez, artmış kan beyin bariyeri geçirgenliği ile beyin enerji metabolizmasındaki değişimdir. Nörotoksinler böylece kolayca beyine geçebilmektedir. Bu nörotoksinler kısa zincir yağ asitleri, merkaptanlar gibi toksinler, tiramin, oktopamid, beta-feniletanolaminler ve gama-aminobutirik asid (GABA) gibi yalancı nörotransmitterleri içerir.

### Amonyak hipotezi

Amonyak normalde karaciğerde üre ve glutamine dönüştürülerek detoksifiye edilir. Gastrointestinal sistemde ise bakteriyel degranülasyon olan aminler, aminoasitler, pürinler ve üreden sentez edilirler. Karaciğer hastalığı veya portosistemik şant varlığında portal kan amonyağı üreye çevrilememekte ve artmış amonyak düzeyi sistemik sirkülasyona karışmaktadır. Normal iskelet kasında glutamat glutamine çevrilir. Sirozda görülen kas kaybı sonucu hiperammonemi potansiyalize olmaktadır. Ammonia ile nörotoksik etkiler gelişmekte, amino asitler, su ve elektrolitlerin nöron membranı transportu bozulmaktadır. Ayrıca eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin gelişimi inhibe olmaktadır.

Amonyak hipotezine karşıt durum ise ciddi ensefalopatili hastalarının yaklaşık %10'unda amonyak düzeyinin normal olmasıdır. Ayrıca sirozlu ve ensefalopati bulgusu olmayan bir çok hastada yüksek amonyak düzeyi saptanmaktadır. Amonyak sirozlu hastalara verildiğinde de hepatik ensefalopatide görülen klasik EEG değişiklikleri ortaya çıkmaz.

### GABA hipotezi

GABA gastrointestinal sistemde üretilen nöroinhibitör substansdır. Beyindeki nöronların %24-45 i GABA-erjiktir. Sirozda GABA-erjik oran artışı, GABA hepatik metabolizmasının azalması nedeniyle artar.

Sirozda GABA kan-beyin bariyerini geçtiğinde super sensitif postsinaptik GABA reseptörlerle etkileşir. GABA reseptörü benzodiazepin ve barbitürat reseptörleriyle bağlantılı olarak klor iyon akışını düzenler. GABA'nın reseptörüne bağlanması postsinaptik nörona klor iyon akışına neden olarak inhibitor postsinaptik potansiyel geliştirir. Sirozlu hastalara benzodiazepin ve barbitürat verilmesi GABA-erjik tonusu artırır ve bilinç durumunda depresyona yol açar. Sirozlu hastalarda bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenilin klinik kullanımı ile hepatik ensefalopatinin geçici olarak düzeltilmesi de bu teoriye bir destek teşkil etmektedir.

### Manganez birikimi hipotezi

Hepatik ensefalopatide manganezin potansiyel rolü hepatik ensefalopatili siroz hastalarının %80'inde manganez düzeyi yüksekliğiyle açıklanmaktadır. Uzun süreli tedavide manganez kullanan insanlarda ekstrapramidal semptomlar ve anormal manyetik rezonans bulguları gelişmektedir.

## Klinik

Hafif ve orta dereceli hepatik ensefalopatide kısa süreli hafıza, bilinç testleri ve konsantrasyonda azalma gelişir. Nöromusküler bulgular tremor ve asteriksten hiperrefleksi ve deserebre postüre kadar değişebilir. Babinski refleksi pozitif bulunabilir.

Bazı hastalarda fetor hepaticus denilen ve merkaptanların ekshalasyonu ile gelişen aromalı nefes kokusu gelişebilir. Diğer fizik muayene bulguları arasında hiperventilasyon ve vücut ısısı düşmesi saptanabilir. Bazı hepatik ensefalopati hikayesi bulunan hastalar tedavi altında normal bilinç durumunu sürdürebilirler. Diğer hastalar tedaviye rağmen kronik hafıza bozukluğu ile devam ederler.

**Tablo 1.** Hepatik Ensefalopatinin semptomlara göre derecelendirilmesi

Grade 0	Klinik olarak normal fakat hafıza, konsantrasyon, entellektüel fonksiyon ve koordinasyonda minimal değişiklikler izlenmesi.
Grade 1	Hafif konfüzyon, öfori veya depresyon, dikkat azalması, zihinsel becerilerde azalma, iritabilite, uyku paterninde bozulma.
Grade 2	Uyuklama, letarji, mental faaliyetlerde belirgin azalma, belirgin kişilik değişiklikleri, uygunsuz davranışlar, intermitan olarak özellikle zaman oriyantasyonu bozukluğu.
Grade 3	Somnolens, zihinsel faaliyetleri uygulayamama, zaman ve yer oriyantasyon bozuklukları, belirgin konfüzyon, amnezi ve uygunsuz konuşmalar.
Grade 4	Koma

## Laboratuvar

Hepatik ensefalopatinin klasik laboratuvar bulgusu artmış kan amonyak düzeyidir. Bu bulgu değişen bilinç durumu ile başvuran siroz hastalarında hepatik ensefalopati tanısının doğruca konulmasında faydalı olabilir. Fakat seri amonyak ölçümleri, tedavi sırasında hepatik ensefalopati klinik değerlendirmesinde iyileşme veya kötüleşme yönünde bir korelasyon göstermemektedir. Amonyak düzeyi saptanması için alınan venöz kan sırasında turnike bağlanırsa hatalı yüksek amonyak düzeyi saptanır.

Hepatik ensefalopatinin klasik EEG değişiklikleri yüksek-amplitüdümlü yavaş-frekanslı dalgalar (delta dalgaları) ve trifazik dalgalarıdır. Fakat bu dalgalar hepatik ensefalopatiye özgün değildir. Kompüterize tomografi ve magnetik rezonans, hepatik ensefalopati şüpheli hastada intra-kranial lezyonların dışlanması için gerekirse başvurulabilir. Magnetik rezonans çekimde T1-ağırlıklı imaj ile globus pallidusda hepatik ensefalopatilerde karakteristik olarak görülen hiperintensitenin saptanabilmesi ek tanısal avantaj sağlar.

## Kolaylaştırıcı sebepler

**Böbrek yetmezliği:** Üre, amonyak ve diğer nitrojenlerin atılması azalır.

**Gastrointestinal kanama:** Üst gastrointestinal sistemde kan bulunması barsaktan amonyak ve nitrojen emiliminde artışa neden olur. Kanama böbrekte hipoperfüzyon ile böbrek fonksiyon kaybını geliştirebilir. Kan transfüzyonları hemolize neden olarak kan amonyak düzeyini artırabilir.

**Enfeksiyon:** Böbrek fonksiyonlarında bozulma ve doku katabolizmasında artış ile kan amonyak düzeyini artırır.

**Konstipasyon:** Barsakta amonyağın üretim ve emilimini artırır.

**İlaçlar:** Santral nöral sisteme etkili opiatlar, benzodiazepinler, antidepresanlar ve antipsikotik ajanlar hepatik ensefalopatiyi kötüleştirir.

**Diüretik tedavisi:** Serum potasyum düzeyinde azalma ve alkaloz  $\text{NH}_4^+$ 'ün  $\text{NH}_3$ 'e dönüşümünü kolaylaştırır.

**Diet ile aşırı protein tüketimi:** Hepatik ensefalopatiye seyrek olarak neden olabilir.

## Ayrırcı Tanı

Nörolojik açıdan ilave radyolojik çalışmaları yapma kararı hastanın mental disfonksiyonunun ciddiyetine bağlı olarak değerlendirilir. Hepatik ensefalopatide seyrek görülebilen fokal nörolojik bulguların varlığı veya katartik tedaviye yansızlık bu çalışmaları gerektirir.

- Kafa içi lezyonlar (subdural hematom, intrakranial hemoraji, serebro-vasküler olay, tümör, apse).
- Enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit, apse).
- Metabolik ensefalopati (hipoglisemi, ketoasidoz, anoksi, hiperkarbi ve üremi). Elektrolit imbalansı (hipernatremi, hiponatremi, hipokalemik alkaloz).
- Amonyak yükselten nedenler (üreterosigmoidostomi, kalıtsal üre siklus bozuklukları).
- Alkole bağlı toksik ensefalopati (akut intoksikasyonu, yoksunluğu ve Wernicke ensefalopatisi).
- İlaça bağlı toksik ensefalopati (sedatif hipnotikler, antidepresanlar, antipsikotik ajanlar ve salisilatlar).
- Organik beyin sendromu
- Nöbet sonrası ensefalopati.
- Diğer asteriks-flapping tremor sebepleri: Üremi, pulmoner yetmezlik ve barbitürat toksisitesi.

## Tedavi

Değişken bilinç durumlu hastada inisyel kan amonyak düzeyi bakılabilir. Santral sinir sistemi depresyonu yapabilen ilaçlardan (benzodiazepin) kaçınılmalıdır. Ciddi ajitasyonlu hastada, hepatik ensefalopatiyi daha da kötüleştirmemek için haloperidol veya kısa etkili opiatlar alternatif olarak verilebilir. Hepatik ensefalopatiyi presipite eden faktörler (metabolik bozukluk, gastrointestinal kanama, enfeksiyon, konstipasyon) düzeltilmelidir. Laktuloz (beta-galaktosidofruktöz) absorbe edilmeyen bir disakkarid olup, değişik mekanizmalarla barsakta amonyak üretimini inhibe eder. Laktuloz barsakta kolonik bakterilerle laktik asit ve diğer asitlere çevrilerek kolon lümeninin asidifikasyonunu sağlar. Böylece  $\text{NH}_4^+$ 'den  $\text{NH}_3$  çevrimi ve dokulardan lümen içerisine  $\text{NH}_3$  geçişi kolaylaşır.

Barsağın asidifikasyonu amonyak üreten koliform bakterileri inhibe ederek amonyak üretmeyen laktobasil artışını sağlar. Laktuloz katartik olarak da etkili olarak, kolon bakteri yükünü azaltır.

Dışkının pH'ı 6.0'ın altında tutulmalıdır. Laktuloz enema yoluyla da etkin olarak verilebilir. Literatürde Go-Lytely gibi PEG-içeren kolon lavaj solüsyonlarının akut yaklaşımda mükemmel sonuçları bildirilmiştir. Oral veya nazogastrik yolla kullanımda ise inisyel laktuloz dozu 1 - 2 x 30 mL/gün dozunda başlanarak hastanın tolere edebildiği miktarda, günlük dışkılama sayısı 2-4 kez olacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Diyare, abdominal kramplar, durumunda doz azaltılır.

Amonyak üreten kolon bakterilerini azaltabilmek için oral neomisin, metronidazol, vankomisin, paromomisin veya kinolonlar verilebilir. Başlangıç neomisin dozu 2 - 4 x 250 mg/gün olup, 4000 mg/gün dozuna kadar verilebilir. Bu ajanla uzun süreli tedavide ototoksisite ve nefrotoksisite gelişimi riski vardır.

Metronidazol 3-4 x 250 mg/gün dozunda kullanıldığında neomisin kadar etkili olmanın yanında, ototoksisite ve nefrotoksisite göstermemesi avantajı da tercih sebebi olmalıdır. Periferik nöropatiden sakınmak için ise tedavi iki haftadan fazla verilmemelidir.

Amonyak düzeyini sabitleyen ajan olarak L-ornitin ve L-aspartat üre gelişimini artırarak, amonyağı azaltırlar.

Farklı bir ajan "sodyum benzoat" glisin ile etkileşerek hippürat oluşturur, hippüratın renal itrahiyla da amonyak kaybı elde edilir. Sodyum benzoat 2 x 5 g/gün dozunda hepatik ensefalopatiyi etkin kontrol eder. Günlük pratikte sodyum benzoat kullanımı, tuz yükü ve kötü tat nedeniyle sınırlı olmaktadır.

Bazı hepatik ensefalopatili hastalar yüksek protein içeren diyetle karşı hassas olabilmektedir. Geçmişte, hepatik ensefalopati atakları bulunan sirozlu hastalara düşük-protein içeren diyetler rutin önerilmekteydi. Fakat bu durumda da varolan protein-kalori malnutrisyonu daha da kötüleşebilmektedir. Protein kısıtlaması, hepatik ensefalopatide akut dönemde faydalı olabilir. Çünkü malnutrisyon sirozlu hastaların çoğunda hepatik ensefalopatiden daha ciddi bir problem olabilmektedir. Hafif kronik hepatik ensefalopatili hastalar 60-80 g/gün proteini tolere edebilmektedirler. Bitkisel proteinler hayvansal kaynaklı proteinlerden (özellikle de kırmızı et) daha iyi tolere edilebilmekte, iyi pişmiş tavuk ve balığın da bitkisel kaynaklı proteinlere ilave olarak alınması önerilmektedir. Kötü beslenmiş hastalarda, ticari olarak satılan ek sıvı nutrisyoneller de diyetle eklenmelidir.

---

Bazı deneysel çalışmalarda flumazenil plaseboya üstün bulunmuştur fakat sonuçlar yeterince cesaretlendirici olamamıştır.

Hepatik ensefalopatinin nihai tedavisi sirozun en etkin tedavisi olan ortotopik karaciğer transplantasyonu ile mümkün olabilir. Hepatik ensefalopati gelişiminin frekans ve derinliği transplantasyon için vakaların seçiminde belirleyici olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Basile AS, Jones EA. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997;25:1303-5.
2. Schafer DF, Jones EA: Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet* 1982;1(8262): 18-20.
3. Kulisevsky J, Pujol J, Balauzo J. Pallidal hypersensitivity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: clinical correlations. *Hepatology* 1992;16:1382-8.
4. Kircheis G, Nilius R, Held C: Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo- controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-60.
5. Guy S, Tanzer-Torres G, Palese M: Does nasoenteral nutritional support reduce mortality after liver transplant? *Hepatology* 1995;22:144.
6. Ferenci P, Herneth A, Steindl P: Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16:329-38.
7. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK: Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology* 1992;16:138-44.
8. Cordoba J, Blei AT. Treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1429-39.
9. Pommier-Layrargues G, Butterworth RF. Efficacy of Ro 15-1788 in cirrhotic patients with hepatic coma: results of a randomized double blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology* 1992;16:314-9.
10. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16:235-44.
11. Riordan SM, Williams R. Treatment Of Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337: 473-479
12. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003; 39: 278-285
13. Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:171-180
14. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1968-1976