

# Hepatik Ensefalopati

Levent YAMANEL\*

\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA

## Hepatic Encephalopathy

**Key Words:** Hepatic encephalopathy, Liver failure, Cirrhosis.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatik ensefalopati, Karaciğer yetmezliği, Siroz.

Hepatik ensefalopati (HE); karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görülen nöropsikiyatrik anormalliklerdir. Karaciğer yetmezliği sonucu oluşan metabolik anormalliklere bağlı olarak gelişen beyin fonksiyon bozukluğunu ifade eder. HE tanısı için altta yatan başka nörolojik ve metabolik anormallik olmamalıdır.

Sirozlu hastaların yaklaşık %30-45'inde, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPŞ)'li hastaların %10-50'sinde, tüm karaciğer hastalarının da %20-60'ında HE gelişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003 yılında HE tanısıyla yaklaşık 40 bin olgu hastaneye yatarak tedavi görmüştür ve buna karşılık maliyet 932 milyon USD'dir<sup>[1]</sup>. 1998-2007 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde Gülhane As-

keri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen 7898 hastanın 224 (%2.8)'ü HE tanısı almıştır. Ortalama yoğun bakım ünitesinde kalış süresi 6.4 gündür.

Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte nöropsikiyatrik belirtileri olan hastalarda HE tanısını oluşturmak kolaydır. Ancak hafif derecede beyin fonksiyon bozukluğu bulunan kronik karaciğer yetmezlikli hastalarda, altta yatan neden alkolik karaciğer hastalığı veya Wilson hastalığı gibi nörolojik belirtiler verebilen karaciğer hastalıkları olduğunda tanı daha zordur.

HE terminolojisindeki karmaşa 1998 yılında Viyana'da gerçekleştirilen XI. Dünya Gastroenteroloji Kongresinde alınan kararlar ile ortadan kalkmış ve tek bir terminoloji ve sınıflama kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1)<sup>[2]</sup>.

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Levent YAMANEL

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, 06010 Etilik-ANKARA  
e-mail: lyamanel@gata.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 20.10.2008

Makalenin Kabul Tarihi: 27.10.2008

**Tablo 1. HE için önerilen terminoloji.**

HE tipi	Terminoloji	Alt grup	Alt bölüm
A	Akut karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopati		
B	Hepatoselüler hastalık olmaksızın porto-sistemik by-pass'a bağlı ensefalopati		
C	Siroza ve portal hipertansiyona/veya sistemik şantlara bağlı ensefalopati	Epizodik HE	Presipite edilen Spontan Rekürren
		Persistan HE	Hafif Ağır
		Minimal HE	Tedaviye bağlı

HE: Hepatik ensefalopati.

Epizodik HE (spontan veya presipite edilen) terimi siroz hastalarında klinik olarak bariz nöropsikiyatrik semptomların gelişimini tanımlar. Epizodik HE terimi daha önceden kullanılan akut HE terimi yerine kullanılmaktadır. Persistan HE terimi sosyal ve mesleki yaşamı negatif etkileyen kognitif bozukluklar ve persistan nonkognitif anormallikleri (ekstrapiramidal değişiklikler veya uyku bozuklukları) tanımlar. Persistan HE terimi daha önceden kullanılan kronik HE terimi yerine kullanılmaktadır. Minimal HE ise yaygın olarak kullanılan subklinik HE terimi yanıtıcı sonuçlara yol açtığı için bu terimin yerine kullanılmaktadır.<sup>[2]</sup>

### KLİNİK

HE'li hastalar genellikle ileri düzeyde kronik karaciğer hastasıdır ve ağır karaciğer disfonksiyonuna bağlı birçok fizik ve laboratuvar bulguya sahiptirler. Karaciğer disfonksiyonuna bağlı fizik muayene bulguları; kas güçsüzlüğü, sarılık, asit, palmar eritem, ödem, spider telenjektaziler ve fetor hepatikustur. Bu bulguların bazıları (örn. kas güçsüzlüğü, spider telenjektaziler ve palmar eritem gibi) uzun süreli hepatik disfonksiyon gerektirdiğinden önceden sağlıklı olan fulminan karaciğer yetmezlikli hastalarda görülmez. Hikâyede presipite edici faktörler sorgulanmalıdır (Tablo 2).

Diüurnal uyku paterninde bozukluk (insomnia ve hipersomnia) HE'li hastalarda sık olarak görülür ve tipik olarak nörolojik belirtilere öncülük eder.

Bradikinezi (konuşmada yavaşlama), asteriks (dorsifleksiyonla elde kanat çırpma tarzında hareketler), hiperaktif derin tendon refleksleri ve seyrek olarak geçici deserebre postür daha ileri nörolojik manifestasyonlardır.

**Tablo 2. Hepatik ensefalopatiyi presipite edici faktörler.**

### İlaçlar

Benzodiazepinler  
Narkotikler  
Alkol

### Amonyak üretiminde ve amonyağın beyine absorpsiyonunda artış

Aşırı protein alımı  
Gastrointestinal kanama  
İnfeksiyon  
Elektrolit dengesizliği (örn. hipokalemi)  
Konstipasyon  
Metabolik alkaloz

### Dehidratasyon

Kusma  
İshal  
Kanama  
Diüretikler  
Yüksek hacimli parasentez

### Portosistemik şant

Radyografik veya cerrahi olarak yerleştirilen şantlar  
Spontan şantlar

### Vasküler oklüzyon

Portal ven trombozu  
Hepatik ven trombozu

### Primer hepatoselüler karsinom

Bazı hastalarda fokal nörolojik defisit görülebilir. Örneğin; bir çalışmada %17 oranında fokal nörolojik bulgu saptanmıştır. Saptanan fokal bulguların en yaygını hemiplejidir.<sup>[3]</sup>

Geleneksel olarak West Haven kriterleriyle, HE; belirti ve bulguların ciddiyetine bağlı 1-4 arasında evrelendirilmiştir (Tablo 3)<sup>[2]</sup>.

### LABORATUVAR

Laboratuvar anormallikleri, portal hipertansiyon ve diüretik kullanımına bağlı olarak gelişen hepatik biyokimyasal ve sentez dis-

**Tablo 3. Belirti ve bulgulara göre hepatik ensefalopatinin evrelendirilmesi.**

	Hepatik ensefalopati evresi			
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Bilinç durumu	Hipersomnia İnsomnia Uyku paterninde bozulma	Yavaş yanıtlar Letarji	Minimal disoryantasyon Somnolans Konfüzyon	Semi-stupor Stupor Koma
Entellektüel fonksiyonlar	Hesaplama bozulma	Dikkat süresinde kısalma Zaman algısında bozulma	Entellektüel fonksiyonlarda ileri derecede bozulma Yer algısında bozulma Hesaplama yetersizliği	Entellektüel fonksiyonun bütünüyle kaybı
Karakter-davranış	Öfori-depresyon	Konuskanlık İrritabilite Çekinmede azalma Kişisel hesaplaşmada bariz değişiklik	Anksiyete-apati Uygunsuz davranış Garip davranışlar	Paranoya Öfke Davranış kaybı
Nöromusküler anormallikler	Metabolik tremor Musküler inkoordinasyon	El yazısında bozulma Asteriksiz Yavaş konuşma	Hipoaktif refleksler Ataksi Hiperaktif refleksler Nistagmus	Babinsky Rijidite Dilate pupiler Opitotonus Koma

fonksiyonu ile elektrolit bozukluklarının (hiponatremi ve hipokalemi) göstergesidir. Ek olarak, amonyak HE'yi presipite eden en iyi tanımlanmış nörotoksindir. Diğer bütün rutin laboratuvar testler beyin disfonksiyonun diğer nedenlerini (örn. hipoglisemi, üremi, diğer elektrolit bozuklukları ve intoksikasyon) dışlamak için kullanılır.

İleri karaciğer hastalığında artan kan amonyağı bozulan karaciğer fonksiyonlarının sonucudur. Amonyak ölçümünün doğruluğu birçok faktörden (örn. eli yumruk yapma, turnike kullanma ve örneğin buza konulup konmadığı gibi) etkilenir. Venöz kan amonyak konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında arteriyel amonyak konsantrasyonu kan-beyin bariyerindeki amonyak düzeyini daha doğru yansıtır. Postprandiyal amonyak düzeyleri de açlık düzeylerinden daha önemlidir. Ancak kan amonyak düzeyleri rutin bir tarama testinden çok amonyak düşürücü tedavinin monitörizasyonu için kullanılması önerilmektedir<sup>[4]</sup>.

## TANI

Klinik pratikte tanı genellikle klinik-laboratuvar özelliklere ve mental durum değişikliğine neden olabilen diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanır. Klinik bulgularla diğer nedenlerin ekarte edilemediği tüm olgularda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) endikasyonu vardır. Bununla birlikte BBT jeneralize veya lokalize beyin ödeminin varlığını göstermede de faydalıdır.

Tanı esnasında HE şiddetinin derecelendirilmesi de yararlıdır (Tablo 3). Glasgow koma skoru, üçüncü ve dördüncü evre HE'li hastalarda nörolojik bozukluğun detaylı derecelendirilmesinde yararlı olabilir<sup>[5]</sup>.

Diğer bütün sınıflandırma sistemleri özel kognitif defisitlerin veya laboratuvar bozuklukları değerlendirilmesi esasına dayanır. Örnek olarak portal sistemik ensefalopati indeksi asteriksizin kantitatif olarak değerlendirilmesi, elektroensefalografi (EEG) bulguları, ilgi testlerindeki performans ve açlık arteriyel amonyak konsantrasyonlarına ilaveten mental düzeylerdeki değişiklikleri içerir<sup>[6]</sup>.

Dört düzeyli HE sınıflaması mental fonksiyonlardaki minimal değişikliklerin belirlenmesinde yeterince hassas değildir. Benzer şekilde mental durum değişikliklerinin değerlendirilmesi için kullanılan yatak başı testlerinin (örn. yazma ve çizme, güncel olayların anımsanması vs.) doğruluğu tartışmalı ve standardizasyonu zordur.

Hafif düzeyde HE'li hastalarda mental fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi için birçok psikometrik test vardır. Bu testler mental fonksiyonlardaki minör defisitlerin saptanmasında EEG ve konvansiyonel klinik değerlendirmeden daha duyarlıdır. Ancak bu testlerin çoğu fazla zaman alan ve tekrarlandığında öğrenildiğinden güvenilirliği azalan testlerdir. Ayrıca, psikometrik testlerle ilgili genel problem bunların nonspesifik olmalarıdır. Santral sinir sistemi (SSS) anormalitesi oluşturabilen alkolik karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığında bu özel bir problemdir. Bu nedenle çok az test rutin klinik kullanım için elverişlidir.

En sık uygulanan test, kolayca uygulanan bir test olan sayı bağlantı testidir (NCT veya Reitan-Test). Siroz hastalarının yaklaşık %5-15'inde sayı bağlantı testi anormaldir. Kullanılan diğer bir test de görsel ve işitsel uyaranlara reaksiyon zamanının ölçümüdür. Uygulama süresi kısa ve basittir. Öğrenme etkisi olmadığı için tekrarlanabilir<sup>[7]</sup>.

Minimal HE için uygulanan testlerin performansını artırma girişimi beş kâğıt-kalem testinin kombine edilmesiyle psikometrik hepatic ensefalopati skoru (PHES) oluşturulmasını sağlamıştır. Bu test görsel algılama, uzaysal görsel oryantasyon, görsel yorum, motor konuşma ve doğruluk, konsantrasyon ve hafızayı sınamaktadır. Yatak başında yaklaşık 10-20 dakika sürmektedir. Test +6 ile -18 arasında skorlandırılır. -4'ün altı patolojik olarak değerlendirilir. Bu test hafif HE'li hastaların tanınmasında yüksek spesifisite ve sensitiviteye sahiptir. Klinik olarak HE bulgusu vermeyen hastaların %25'inde patolojik skor saptanmıştır. PHES testi erken HE'nin nöropsikolojik olarak değerlendirilmesinde tavsiye edilmektedir<sup>[8]</sup>.

Değişik beyin fonksiyonlarını değerlendiren (örn. hafıza, motor performans, dikkat vs.) daha kompleks testler klinik çalışmalarca kullanılmaya devam edilmektedir. Bu testlerin yorumlanması için bu konuda eğitimli psikologlar ve karmaşık istatistiksel analizler gerekmektedir.

HE'de gözlenen EEG değişiklikleri başlangıçta dalga frekansında bilateral senkron azalma ve dalga amplitüdünde artışı içerir. Saniyede 8-13 frekanslı normal alfa ritmi 4 frekans/saniyelik delta dalgasına dönüşür. HE'de en basit EEG değerlendirmesi klasik EEG trasesindeki anormallığın derecesinin evrelendirilmesidir. Daha gelişmiş değerlendirme EEG'nin bilgisayar destekli spektral analizi ile yapılabilir. Bu değerlendirmeyle ortalama dominant EEG frekansında ve EEG ritmindeki değişiklikler saptanabilir. Dominant EEG frekansındaki minör değişiklikler hafif HE'de gelişmektedir. Spektral EEG analizi, testi uygulamaya bağlı değişiklikleri azaltarak ve mental durumla ilişkili güvenli parametreler sağlayarak hafif düzeydeki HE'nin değerlendirilmesi ihtimalini artırır<sup>[9]</sup>.

Uyarılmış (evoked) potansiyeller tanıda kullanılan diğer bir yöntemdir. Değişik afferent uyaranlara nöronal ağ üzerinde oluşan elektriksel sinyallerin kaydedilmesi esasına dayanır. Bu uyaranlar görsel, akustik veya somatosensöriyel olarak sınıflandırılır. Uyarılmış yanıtların daha gelişmiş bir formu; entellektüel fonksiyonun bazı formlarını gerektiren olaya bağlı yanıtlardır. Olaya bağlı yanıtın tipik örneği işitsel uyaran sonrası P300'dür. P300; minimal beyin fonksiyonu değişikliğinin saptanmasında son derece duyarlıdır ve böylece subklinik HE tanısında kullanılır<sup>[10]</sup>.

Kritik titreme frekansı tanıda bir diğer yöntemdir. Retinal glial hücreler glutamin sentezi yoluyla amonyak detoksifikasyonunda rol oynar. Karaciğer yetmezlikli hastalarda bu hücreler beyindeki astrositlere benzer şekilde morfolojik değişiklikler gösterir. Retinal gliopati, HE'li hastalarda gözlenen serebral gliopatinin bir göstergesi olabilir. Bu gözlem sonucu geliştirilen görsel bir test (kritik titreme/füzyon frekansı) HE'nin var olup olmadığını göstermektedir. Başlangıçtaki deneyimler bu testin minimal HE'nin değerlendirilmesinde yüksek sensitivite ve objektiviteye sahip olduğunu göstermektedir<sup>[11]</sup>.

HE'li hastalarda BBT; hem koma ve konfüzyon oluşturan diğer nedenlerin ekarte edilmesi, hem de beyin ödemi varlığının saptanması açısından endikedir.

Manyetik rezonans görüntüleme karaciğer yetmezliğindeki beyin ödemi tanısında BBT'den daha üstündür, ancak HE tanısı için yerleşmiş bir yöntem değildir. T1 ağırlıklı gö-

rüntülerde HE'li hastaların bazal gangliyonunda manganez birikimine bağlı güçlü sinyal tipik değişiklik olarak göze çarpmaktadır. Ancak bu değişiklikler HE için düşük sensitivite ve spesifisiteye sahiptir<sup>[12]</sup>.

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS); birçok izotop (H1, P32, C12) kullanılarak beyindeki değişik nörometabolitlerin seri ölçümlerine olanak sağlar. Proton (H1) MRS; kolin, kreatin, glutamin/glutamat, miyoinositol ve N-asetil aspartatın bölgesel beyin konsantrasyonlarının değerlendirmesini sağlar. HE'li hastalarda glutamin/glutamat rezonansında artış oluşur, çünkü amonyak glutamin sentetaz tarafından astrositlerde glutamine detoksifiye edilir. H1 MRS ilginç bir yöntem olup günümüzde rutin klinik uygulama için tavsiye edilememekte ancak özellikle tedavi etkilerinin belgelenmesinde gelecek için büyük umut vaatmektedir<sup>[13]</sup>.

Yeni bir metotta T1 ağırlıklı görüntü serilerinden elde edilen haritalar kullanılmıştır (T1 mapping with partial inversion recovery; TAPIR). HE'li hastaların beyindeki T1 değişiklikleri TAPIR ile sayısal olarak tespit edilmektedir. T1'deki değişiklikler ile HE'nin ciddiyeti arasında belirgin bir ilişki, globus pallidus, kaudat nükleus ve internal kapsülün posterior bölümünde gösterilmiştir<sup>[14]</sup>.

### PATOGENEZ

Patogenez ile tedavi yakından ilişkili olması nedeniyle bu iki bölüm peş peşe yer almıştır. Karaciğer yetmezliğinde oluşan beyin fonksiyon bozukluğu mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Patogenezde birçok faktörün aynı anda var olabileceği ve tüm patogenetik mekanizmaların iç içe geçtiğine inanılmaktadır.

HE patogenezinde presipite edici faktörlerin rolü unutulmamalıdır. Gastrointestinal kanama, sepsis, nekrotik karaciğer dokusundan salınan sitokinler nedeniyle oluşan oksijenizasyonda azalma ve hipotansiyon; serebral perfüzyon üzerine etkiyle patogenezde rol oynamaktadır<sup>[15]</sup>. Alkoliklerde, intravenöz (IV) ilaç kullananlarda, Wilson hastalarında; karaciğer yetmezliğinden bağımsız olarak serebral fonksiyonlarda fonksiyonel ve yapısal değişiklikler gözlenmektedir. Portal hipertansiyon tedavisi için oluşturulan TIPS gibi portosistemik şantlar, hastaların %10-50'sinde HE'yi presipite eder. Sedatif alımı, hipokalemi ve hiponatremi

gibi diğer durumlar da HE'yi presipite edebilir. Hipokalemi durumunda ekstraselüler potasyum depolarının yeniden doldurulması için potasyum hücre dışına çıkmaktadır. Elektronötraliyenin sağlanması için ekstraselüler hidrojen hücre içine girer. Bunu takiben renal tübül hücrelerdeki intraselüler asidoz amonyak yapımını artırır. Eş zamanlı gelişen metabolik alkaloz amonyumun (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) amonyağa dönüşümünü artırır. Yüklü molekül kan-beyin bariyerini geçemezken amonyak haline gelen molekül beyne girebilir.

Amonyak patogenezde en iyi tanımlanmış nörotoksindir. Gastrointestinal sistem (GİS) amonyağın başlıca kaynağı olup portal ven yoluyla dolaşıma katılır. Amonyak, enterositlerce glutaminden ve alınan protein, salınan üre gibi azot kaynaklarının kolonik bakterilerce katabolizması ile üretilir. Amonyagın diğer bir kaynağı da midedeki *Helicobacter pylori* tarafından üretilmesi sonucu olabilir, ancak *H. pylori*'nin HE'deki etkisi net değildir. Sağlam karaciğer portal vendeki amonyağın hemen hepsini glutamine çevirerek temizler ve sistemik dolaşıma girmesini engeller. Ancak glutamin mitokondride glutamat ve amonyağa metabolize olur ve glutaminden kaynaklanan amonyak mitokondri fonksiyonlarına engel olarak astrosit disfonksiyonuna yol açar<sup>[16]</sup>.

İleri karaciğer hastalığında kan amonyak artışı karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer dolaşımındaki şantın bir sonucudur. Bu hastalarda yaygın olarak gelişen kas zayıflığı da kan amonyak düzeylerindeki artışa katkıda bulunur. Çünkü kas dokusu amonyağın ekstrahepatik eliminasyonunda önemli bir rol oynamaktadır.

HE'li hastaların %90'ında arteriyel amonyak konsantrasyonu artmıştır. Amonyak birçok bölgeyi etkileyerek beyin fonksiyonlarını bozmaktadır.

Hiperamonyemi kan-beyin bariyerindeki L-aminoasit taşıyıcısının aktivitesini artırmak suretiyle nötral aminoasitlerin serebral emilimini artırır. Tirosin, fenilalanin ve triptofan gibi nötral aminoasitlerin serebral konsantrasyonlarındaki artış, dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin sentezini etkileyebilir.

HE'li hastalarda beyin ödemi gözlenmektedir. Beyin ödemi gelişimi için öne sürülen hipotezlerden biri amonyak metabolizması sonucu

astrositlerde oluşan glutaminin etkisiyle hücre içi ozmolaritedeki artıştır. Hücresel ödeme ilaveten, vazodilatasyon akut karaciğer yetmezliğinde oluşan intrakraniyal basınç artışına katkıda bulunabilir. Amonyakın glutamat salınımını artırması ve glutamat klerensini bozması hücre dışı glutamat düzeylerini artırır ve böylece N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına neden olur. NMDA reseptör aktivasyonu kalmoduline bağlı mekanizma üzerinden nitrik oksit sentetaz (n-NOS)'ı tetikler. NOS; nitrik oksit sentezini katalize ederek vazodilatasyon oluşturur. Bu da serebral hiperemiye yol açar<sup>[17]</sup>.

Astrositlerdeki şişme HE gelişimi için anahar durum olabilir. Hücre büyüklüğündeki bu değişiklikler çeşitli temel hücre fonksiyonlarına engel olur ve beyin ödemeine yol açar. Glutamin yalnızca ozmolar bir madde değildir. Astrositlerde yeni sentezlenen glutaminin çoğu histidine duyarlı glutamin taşıyıcısıyla sitoplazmadan mitokondri içine taşınır ve fosfatazca aktive edilen glutaminaz tarafından metabolize edilerek glutamat ve amonyak oluşur. Mitokondriyal kompartmanlarda üretilen amonyak, mitokondriyal permeabilite artışına ve serbest radikal yapımına neden olur. Bu da mitokondriyal elemanların oksidatif hasarına yol açar. Glutamin de amonyağın mitokondri içine geçişini sağlar. Mitokondride glutamin-den türeyen amonyak astrosit disfonksiyonuna neden olur<sup>[17]</sup>.

HE gelişiminde inhibitör gama-amino butirik asit GABA-benzodiazepin nörotransmitter sisteminde tonus artışı olduğu ileri sürülmektedir. HE'deki SSS belirtilerinin patogeneğinde periferik tip astrositik benzodiazepin reseptörleri (PTBR)'nin aktivasyonunun rol oynadığını destekleyen bulgular mevcuttur<sup>[18]</sup>. Aktivasyondaki bu artış amonyak veya manganez maruziyetine bağlı olabilir. PTBR aktivasyonu kolesterol emiliminde artışa ve nörosteroidlerin beyindeki sentezinin artışına (bunlardan bazıları GABA-A reseptör sisteminde potent pozitif allosterik modülatuar özelliklerine sahiptir) neden olur. GABA-A-erjik nörotransmisyon aktivasyonunda rol oynayan endojen benzodiazepinlerde artış saptanmıştır. Bu maddelerin beyin konsantrasyonları nörolojik bozukluğun derecesi ile yakından ilişkilidir<sup>[18]</sup>.

Nörosteroidler progesteron metaboliti olup endojen nöroaktif bileşiklerdir. Allopregnanolon ve tetrahidrodeoksikortikosteron; GABA-

A reseptör kompleksinin potent selektif allosterik modülatörleridir. Bu steroidlerin uygulanmasıyla sedasyon oluşmakta ve HE'nin nöronal inhibisyon karakteristiğinde artışlar meydana gelmektedir. Hepatik komalı hastaların beyinlerinde allopregnanolon ve pregnanolon konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir<sup>[19]</sup>.

Akut karaciğer yetmezliğindeki SSS değişikliklerinin patogeneğinde glutamaterjik fonksiyonlardaki değişiklikler rol oynamaktadır. HE'de beyin glutamat düzeyleri azalmakta, bunun aksine hücre dışı glutamat konsantrasyonları artmaktadır. Glutamattaki bu düşme büyük ihtimalle amonyak detoksifikasyon süresince glutamin oluşumuna bağlıdır. Bu etki amonyak tarafından depolarize edilen nöronlardan aşırı glutamat salınımına ya da glial hücreler veya nöronlarca bozulmuş geri emilime bağlı olabilir. Astrositlerin aşırı glutamat konsantrasyonu bir ilgisi olabilir çünkü amonyak bu hücrelerin glutamatı yakalama yeteneğini bozar. Astrositlerin nöronlarca salınan glutamatı geri emme kapasitesinin azalması ve sonrasında glutamatin nöron-astrosit arasındaki hareketleri HE patogeneğinde rol oynar<sup>[20]</sup>.

Glutamat reseptörlerinin yoğunluğundaki değişiklikler de patogeneşte yer almaktadır. Glutamat reseptörleri; iyon kanallarına bağlanma ve belli ligantlara olan afinitesine göre üç majör gruba ayrılır; bunlar: NMDA, non-NMDA [amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit (AMPA) ve kainate] ve metabotropik glutamat reseptörlerdir. AMPA ve kainate nöronlar ve astrositlerde lokalizeyken, NMDA yalnızca nöronal yerleşimlidir. HE'de serebral korteks, hipokampus, hipotalamusta ve serebellumda non-NMDA reseptörlerinin %60'ına yakınının kaybolduğu gözlenmiştir<sup>[21]</sup>. Akut karaciğer yetmezliğinde görülen selektif non-NMDA bölgelerinin kaybı astrositik değişiklikleri gösterir. Astrositik glutamat reseptörleri potasyum ve nörotransmitter geri emiliminde rol alması nedeniyle, bu reseptörlerin yoğunluğundaki değişiklikler nöronal eksitabilitede değişikliklere neden olabilir ve akut karaciğer yetmezliğinde görülen HE'deki nörolojik disfonksiyon karakteristiğine katkıda bulunur.

Akut ve kronik karaciğer yetmezliğinde diğer bir patogenetik bulgu beyin norepinefrin konsantrasyonundaki azalmadır. Azalan beyin norepinefrin düzeyi hiperamonyeminin indüklediği noradrenerjik nörotransmisyonun artışına bağlı olabilir. HE'de beyin norepinefrin dü-

zeylerindeki bu değişikliklerin aksine, serebral dopamin konsantrasyonlarının normal düzeylerde olduğu bulunmuştur<sup>[22]</sup>.

Karaciğer yetmezliğinde histaminerjik sistemin etkilendiği görülmektedir. HE'li sirotik hastaların otopsi sonucunda elde edilen beyin dokuları, kontrol grubundaki insan frontal korteksi ile karşılaştırıldığında daha yoğun ancak daha düşük afiniteli histamin H1 reseptörü içerdiği görülmüştür<sup>[23]</sup>. Beyin H1 reseptörlerinin selektif up-regülasyonu HE'deki nöropsikiyatrik semptom karakteristiklerinin oluşmasında rol oynayabilir.

Subklinik HE'li hastalarda uyku bozukluklarına sık rastlanmaktadır ve bu durum sirkadiyen ritimdeki değişimlere bağlıdır. Yirmi dört saatlik melatonin ritmi sirotik hastalarda bozulmuştur. Plazma melatonin düzeylerinde artışın başlaması ve gece boyunca olan melatonin piki sonraki saatlere kaymıştır. Ayrıca, plazma melatoninin normalde çok düşük düzeylerde olması gereken gündüz saatlerinde belirgin şekilde yüksektir<sup>[24]</sup>.

## TEDAVİ

HE için güncel tedaviler patogenezdaki hipotezler üzerine kurulmuştur. Tip C HE'li hastaların başlangıç tedavisinde iki basamak vardır:

### 1. Presipite Edici Faktörlerin Saptanması ve Düzeltilmesi

Presipite edici faktörlerin saptanması ve düzeltilmesi tedavinin ilk adımıdır. Yüz olgunun 80'inde gastrointestinal kanama, protein alımında artma, hipokalemi alkaloz, enfeksiyon, konstipasyon, hipoksi, sedatif ve trankilizan ajan kullanımı gibi bir presipite edici faktörün olduğu bildirilmiştir (Tablo 2). HE'yi presipite eden bu faktörleri tanımak tedavide önemli bir yer teşkil eder. Bu faktörlerin tedavisi HE'nin çabuk ve kalıcı bir şekilde düzelmesini sağlar.

### 2. Kan Amonyak Düzeyinin Düşürülmesi

Tedavideki ikinci aşama kan amonyak konsantrasyonunu düşürmektir. HE'li hastaların yaklaşık %90'ında hiperamonyemi saptanır ve dolaşımdaki amonyak düzeyini düşürmeye yönelik tedaviler HE tablosunun çözülmesiyle sonuçlanır. Tedavide hedef; intestinal amonyak yapımının azaltılması ve amonyağın uzaklaştırılmasının artırılmasıdır.

Eğer varsa hipokaleminin düzeltilmesi tedavinin temel taşlarından biridir. GİS'ten amonyak kaynağının ortadan kaldırılması tedavide önemli bir adım olabilir. Bu nedenle gastrointestinal kanamalı hastalarda nazogastrik lavaj uygulanmaktadır.

Sentetik disakkaridler (laktuloz ve laktitol), her ne kadar sınırlı kanıt olsa da HE güncel tedavisinin dayanak noktalarındandır. Sistemik bir derlemede HE tedavisinde laktuloz ve laktitolun plaseboya oranla daha başarılı olduğu, ancak mortalitede belirgin bir faydası olmadığı gözlenmiştir<sup>[25]</sup>. Ancak, bu tedavinin etkinliği konusunda karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır.

Laktuloz veya laktitol ince bağırsakta emilmeden kolona geçmektedir. Kolonda laktuloz (beta-galaktosidofruktoz) ve laktitol (beta-galaktosidosorbitol) bakteriyel flora tarafından kısa zincirli yağ asitlerine (örn. laktik asit ve asetik asit) katabolize olurlar ve bu durum kolon pH'sını 5.0 civarına düşürür. pH'daki bu düşme NH<sub>3</sub>'ten emilemeyen NH<sub>4</sub><sup>+</sup> oluşmasına yardımcı olur ve plazma amonyak konsantrasyonunu etkin bir şekilde düşürür.

Amonyanın nitrojen bileşiklerinin sentezi için bakterilerce birleştirilmesinde artış, kolonik florada değişiklik sonucu üreaz içerikli bakterilerin *Lactobacillus* ile yer değiştirmesi, kolonda hiperozmolar yükü temizleme etkisi, artan dışkı volümüne bağlı olarak fekal nitrojen ekspresyonunda artış, potansiyel toksik kısa zincirli yağ asitlerinin (örn. propionat, butirat, valerat gibi) yapımının azalması laktuloz ve laktitolün klinik etkinliğinde rol oynayan diğer faktörlerdir.

Laktuloz dozu (45-90 g/gün) günde iki-üç defa yumuşak dışkılama ile kolonik pH 6'nın altında olacak şekilde ayarlanmalıdır. HE'li hastaların yaklaşık %70-80'i laktuloz tedavisinden fayda görür. Tedavi genellikle iyi tolere edilir ve başlıca yan etkiler ishal, karın ağrısı ve gazdır. Laktitolün en az laktuloz kadar etkili, tadının daha iyi ve daha az yan etkisinin olduğu bilinmektedir.

Lavmanla kolon temizliği amonyajenik yapıların uzaklaştırılması için hızlı ve etkin bir yöntemdir. Randomize bir çalışmada %20'lik 1-3 L laktuloz veya laktitol solüsyonuyla yapılan lavmanın, suyla yapılan lavmandan daha etkili olduğu bulunmuştur<sup>[26]</sup>. Bu sonuç etkin terapötik mekanizmanın bağırsak temizliğinin

den çok kolonun asidifikasyonu olduğunu göstermektedir. Laktuloz ve laktitolün oral veya lavmanla uygulanması arasında etkinlik farkı olup olmadığı net değildir. Oral alım, kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir.

Akut HE'li hastalarda protein kısıtlamasını destekleyen iyi klinik bulgular yoktur. Yalnızca bir randomize çalışmada orta düzeyde (0.8 g/kg/gün) protein kısıtlaması ile daha agresif protein kısıtlaması arasında bir fark bulunmamıştır<sup>[27]</sup>. Diğer bir çalışmada alkolik hepatitli hastalarda daha yüksek protein alımının HE'yi düzelttiği gösterilmiştir<sup>[28]</sup>. Evre 3 ve evre 4 HE'li hastalara genellikle oral beslenme verilmez. Hastalar iyileşir iyileşmez normal diyet verilebilir.

Randomize bir çalışmada bitkisel proteinlerin azot dengesi bakımından hayvansal proteinlere oranla daha üstün olduğunu göstermiştir<sup>[29]</sup>. Genel kural yalnızca TİPŞ veya cerrahi portosistemik şanlı HE hastaları bitkisel protein almalı veya protein kısıtlaması önerilmelidir.

Kan amonyak düzeylerinin düşürülmesi; antibiyotikler, sentetik disakkaridler (örn. laktuloz gibi) ve nonürez üreten bakterilerin uygulanması ile amonyak üretiminde ve absorpsiyonunda azalmayla başarılabılır.

Neomisin HE tedavisi için uzun yıllardır kullanılmış olmasına rağmen, etkinliğini kanıtlayan kontrollü çalışma azdır. İlavenet neomisin ototoksikite ve nefrotoksitesite nedeniyle uzun süreli kullanımı sınırlıdır<sup>[30]</sup>.

Metronidazol, vankomisin ve rifaksimin gibi diğer antibiyotikler klinik çalışmada etkin bulunmuş ve neomisin daha iyi tolere edilmiştir<sup>[31-33]</sup>. Yine de etkinlik açısından çok güçlü kanıtlar yoktur ve antibiyotikler bakteriyel aşırı çoğalma sendromuna yol açabilen bağırsak florası değişimlerine yol açabilirler. Bunun için antibiyotiklerin kullanımı disakkaridleri tolere edemeyen ya da dirençli olgularla sınırlıdır.

Pilot çalışmalarda probiyotikler veya fermentabl lifler gibi prebiyotikler kullanılarak bağırsak florasındaki değişimlerin HE tablosunda düzelleme oluşturduğu gözlenmiştir<sup>[34]</sup>. Bu tedaviler asit-dirençli, nonürez üreten bakterilerin kolonizasyonunu destekleyerek kan amonyak konsantrasyonlarını düşürürler. Bu tedavi yaklaşımına dair çalışmalar devam etmektedir.

Akarboz (alfa glikosidaz inhibitörü); karbohidratları monosakkaridlere dönüştüren üst gastrointestinal enzimleri (alfa-glikosidazlar) inhibe ederler. Merkaptanlar, benzodiazepin benzeri yapılar ve amonyak üreten intestinal sakkarolitik bakteriyel floranın proliferasyonunu düzenlerler. Bu maddelerdeki azalma HE'yi düzeltebilir. Bu hipotez 107 diyabetik, sirozlu, evre 1 ve evre 2 HE'li hastada yapılan randomize kontrollü çalışmada doğrulanmıştır. Bu çalışmada akarboz tedavisi kan amonyak düzeyinde belirgin düşmeye ve HE'de iyileşmeye neden olmuştur<sup>[35]</sup>. HE kliniğinde akarboz tedavisinin etkinliğine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Amonyak periportal hepatositlerde üre oluşumuyla ve/veya perivenöz hepatositlerde glutamattan glutamin sentezi yoluyla metabolize olur. Sirozda karbamilfosfataz sentetaz ve glutamin sentetaz aktiviteleri (üre ve glutamin sentezi için anahtar enzimler) bozulmuş, kompensatuvar glutaminaz aktivitesi artmış ve bunların sonucu hiperamonyemi oluşmuştur. Sonuç olarak, ornitin-aspartat ve benzoat, amonyağın glutamin ve hippurata metabolize edilmesini artırarak plazma amonyak konsantrasyonunu düşürürler.

Ornitin; periportal hepatositlerde karbamilfosfataz sentetaz ve ornitin-karbamiltransferaz aktivite ve ürogenez için substrat görevi görür. Ornitin (alfa-ketoglutarat yoluyla) ve aspartat bu hücrelerce glutamin sentezinin stimülasyonu yoluyla amonyağı azaltmaktadır.

Hafif HE'li hastalarda ornitin-aspartatın yararı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin; 126 sirozlu, hiperamonyemili ve HE'li hastaya randomize şekilde ornitin-aspartat (yedi gün, dört saatte 20 g infüzyon) ve plasebo verilerek karşılaştırılmıştır. Aktif tedavi grubundaki hafif düzeyde HE'li hastalarda klinik ölçümlerdeki düzelmenin yanı sıra plasebo grubuna oranla açlık ve tokluk amonyak düzeylerinde belirgin azalmaların olduğu gösterilmiştir<sup>[36]</sup>. Plasebo-kontrollü küçük bir çalışmada da oral verilen ornitin-aspartatın (18 g/gün) yan etki göstermeksizin yararlı olduğu bulunmuştur<sup>[37]</sup>.

Böylece eldeki veriler ornitin-aspartatın plasebodan daha etkili olduğunu, ancak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Laktuloz ile karşılaştırılmamıştır ve ağır HE'li hastalar üzerindeki deneyimler kısıtlıdır.



Amonyacı elimine etmek için farklı bir yaklaşım da benzoat kullanılmasıdır. Benzoat, glisin ile reaksiyona girer ve hippurat oluşturur. Kullanılan benzoatın her bir molü için, bir mol nitrojen idrarla atılır. Yetmiş dört akut HE'li hastada yapılan prospektif, randomize, çift-kör bir çalışmada sodyum benzoat (günde iki kez 5 g) tedavisinin laktuloza benzer şekilde ensefalopatide iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Sodyum benzoatın birinci seçenek tedavisi olabilmesi için daha geniş çalışmalara ve tecrübeye gerek vardır<sup>[37]</sup>.

Özetle; kan amonyak konsantrasyonunu düşürücü tedavi, ilaç tedavisinin temel taşıdır. HE'nin başlangıç tedavisinde disakkaridler, ornitin-aspartat ve benzoatı karşılaştıran büyük çalışmaların olmaması nedeniyle hangisinin daha etkili olduğu bilinmemektedir.

### **Akut Hepatik Ensefalopatide Tavsiye Edilen Güncel Tedavi**

Başlangıç tedavide laktuloz veya laktitol tavsiye edilmektedir (sınıf 2C). Laktuloz tedavisi için plasebo kontrollü bir çalışma yoktur ancak etkisi yıllardır klinik olarak gözlenmektedir. Laktuloz dozu (45-90 g/gün) günde iki-üç defa yumuşak dışkılama olacak ve dışkı pH'sı 6'nın altına düşecek şekilde titre edilmelidir. Hasta laktulozu oral yoldan alamıyorsa laktulozlu lavmanlar kullanılabilir.

Orniti-aspartat infüzyonu (20 g/gün, dört saatte) uygun bir alternatiftir. Akut HE'li hastalarda etkinliği geniş bir klinik çalışmada kanıtlanmıştır<sup>[37]</sup>.

Kırk sekiz saat içinde disakkaridlere yanıt vermeyen, klinik durumu düzelmeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak absorbe edilmeyen antibiyotikler önerilmektedir. Ancak etkinliğini kanıtlayan plasebo kontrollü çalışma olmaması ve potansiyel ototoksiste ve nefrotoksiste etkileri neomisin kullanımını düşündürmektedir. Yine de yapılan gözlemler sonucu bu yan etkilerin çok düşük ihtimalle olduğu vurgulanmaktadır. HE tedavisinde fazla alternatifin olmaması nedeniyle ikinci basamak tedavide önerilmektedir (sınıf 2C). Rifaksimim (günde üç kez 400 mg) ve sodyum benzoat (günde iki kez 5 g) alternatif tedaviler olarak göze çarpmaktadır.

### **Diğer Tedaviler**

HE'nin optimal tedavisi için diğer birçok modalite denenmektedir. Dallı zincirli aminoasitlerin IV veya oral yolla verilmesi, benzodi-

azepin reseptör antagonisti olan flumazenil, oral melatonin, L-karnitin, nonselektif serotonin reseptör antagonisti olan metisergit gibi çeşitli seçenekler üzerinde çalışmalar devam etmektedir<sup>[38-45]</sup>. Bu çalışmaların bir kısmı ümit vericidir.

### **KAYNAKLAR**

- Poordad FF. The burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25(Suppl 1):3-9.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
- Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: An underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001;96:515-8.
- Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000;31:30-4.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
- Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-83.
- Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29:1662-7.
- Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-73.
- Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1334-44.
- Yang SS, Wu CH, Chiang TR, et al. Somatosensory evoked potentials in subclinical portosystemic encephalopathy: A comparison with psychometric tests. *Hepatology* 1998;27:357-61.
- Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-85.
- Krieger S, Jauss M, Jansen O, et al. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:147-55.
- Haseler LJ, Sibbitt WL Jr, Mojtahedzadeh HN, et al. Proton MR spectroscopic measurement of neurometabolites in hepatic encephalopathy during oral lactulose therapy. *Am J Neuroradiol* 1998;19:1681-6.
- Shah NJ, Neeb H, Zaitsev M, et al. Quantitative T1 mapping of hepatic encephalopathy using magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2003;38:1219-26.

15. Saija A, Princi P, Lanza M, et al. Systemic cytokine administration can affect blood-brain barrier permeability in the rat. *Life Sci* 1995;56:775-84.
16. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: A Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006;44:788-94.
17. Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1999;31:771-6.
18. Butterworth RF. The astrocytic (peripheral-type) benzodiazepine receptor: Role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Neurochem Int* 2000;36:411-6.
19. Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Mamer O, et al. Increased levels of pregnenolone and its neuroactive metabolite allopregnanolone in autopsied brain tissue from cirrhotic patients who died in hepatic coma. *Neurochem Int* 2006;49:372-8.
20. Bosman DK, Deutz NE, De Graaf AA, et al. Changes in brain metabolism during hyperammonemia and acute liver failure: Results of a comparative <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy and biochemical investigation. *Hepatology* 1990;12:281-90.
21. Michalak A, Butterworth RF. Selective loss of binding sites for the glutamate receptor ligands [<sup>3</sup>H]kainate and (S)-[<sup>3</sup>H]5-fluorowillardine in the brains of rats with acute liver failure. *Hepatology* 1997;25:631-5.
22. Yurdaydin C, Hortnagl H, Steindl P, et al. Increased serotonergic and noradrenergic activity in hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure. *Hepatology* 1990;12:695-700.
23. Lozeva V, Tuomisto L, Sola D, et al. Increased density of brain histamine H(1) receptors in rats with portacaval anastomosis and in cirrhotic patients with chronic hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2001;33:1370-6.
24. Steindl PE, Finn B, Bendok B, et al. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995;123:274-7.
25. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD003044.
26. Uribe M, Campollo O, Vargas F, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: A double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639-43.
27. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: Results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.
28. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. *J Am Coll Nutr* 1995;14:152-8.
29. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993;233:385-92.
30. Strauss E, Tramote R, Silva EP, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542-5.
31. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990;31:702-6.
32. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993;13:109-18.
33. Williams R, James OF, Warnes TW, et al. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: A Double-Blind, Randomized, Dose-Finding Multi-Centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:203-8.
34. Liu Q, Duan ZP, Ha da K, et al. Synbiotic modulation of gut flora: Effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441-9.
35. Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:184-91.
36. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. 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.
37. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998;28:856-64.
38. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: A double-blind randomized trial. *Hepatology* 1992;16:138-44.
39. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, et al. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033-42.
40. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, et al. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD001939.
41. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol* 1990;11:92-101.
42. Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD002798.
43. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, et al. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339-45.
44. Therrien G, Rose C, Butterworth J, et al. Protective effect of L-carnitine in ammonia-precipitated encephalopathy in the portacaval shunted rat. *Hepatology* 1997;25:551-6.
45. Yurdaydin C, Herneth AM, Puspok A, et al. Modulation of hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure by serotonin antagonists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:667-71.