

Sirozlu hastalarımızda hepatik ensefalopati'yi tetikleyici faktörler

Oğuzhan ÖZTÜRK (*), İlyas TUNCER (**), Levent DOĞANAY (*), Elif YORULMAZ (*), Yaşar ÇOLAK (*), Feruze YILMAZ ENÇ (***)

ÖZET

Amaç: Hepatik ensefalopati sirotik hastalarda sık görülebilen ve ölümcül olabilen bir komplikasyondur. Bu yüzden erken teşhis ve etyolojiye yönelik tedavi hayati önem taşımaktadır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2005-2007 yılları arasında Hepatik Ensefalopati (HE) tanısıyla yatırılarak tedavi edilen 81 olguda, ensefalopatiyi presipite edici faktörleri retrospektif olarak araştırdık. Presipite edici neden olarak; enfeksiyonlar, konstipasyon, elektrolit imbalansı, gastrointestinal kanama, dehidratasyon, hepatocellüler karsinom (HCC), ilaç-alkol intoksikasyonu, HCC dışı malignite ve fazla protein alımı araştırıldı.

Bulgular: Hastalarımızda HE'yi tetikleyen nedenler sıklık sırasına göre % 33 enfeksiyonlar, % 25 konstipasyon ve % 12 elektrolit imbalansı olarak saptandı. Enfeksiyonlar içinde ise en sık neden spontan asit enfeksiyonu saptandı (36 %). Bulgularımız daha önce yapılan klinik çalışmalarla benzerlik gösteriyordu.

Tartışma: Sirozlu hastalarda HE gelişiminin önlenmesi ve tedavisi için, enfeksiyon ve konstipasyonla mücadele anahtar rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatik ensefalopati, presipite edici nedenler, spontan asit enfeksiyonu, konstipasyon

SUMMARY

Factors triggering hepatic encephalopathy in cirrhotic patients

Aim: Hepatic encephalopathy is a frequent complication of cirrhosis. This complication may culminate in death therefore early diagnosis and prompt treatment is essential.

Materials and Methods: In this study, we retrospectively evaluated the predisposing factors in eighty one hepatic encephalopathy patients who were admitted to Gastroenterology ward at Istanbul Göztepe Teaching and Research Hospital in between 2005 and 2007. Case notes of the patients were reviewed and if present; any infections, constipation, electrolyte imbalance, gastrointestinal bleeding, dehydration or hepatocellular carcinoma were noted.

Results: Thirty three percent of patients had an infection, 25% had constipation and 12% had electrolyte imbalance. The most common type of infection was spontaneous ascites infection (36% of the all infections). These results agreed with those reported in the previous clinical studies.

Conclusions: Struggle against infections and constipation is pivotal for prevention and management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients.

Key words: Hepatic encephalopathy, predisposing factors, spontaneous ascites infection, constipation

Hepatik ensefalopati (HE) akut veya kronik olarak ortaya çıkan karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen nöropsikiyatrik bir sendromdur (1,2). Hastalığın patogenezi tamamen aydınlatılamamış olmasına rağmen bazı nedenler klinik tablonun oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Amonyanın beyindeki nörotoksin etkisi, beyinde GABA nörotransmisyonunda artış (nöroinhibisyon etkisi gösterir), glutamat azalması (nöroeksitasyonu azaltır) endojen benzodiazepinlerde ve nörosteridlerde artış suçlanan önemli mekanizmalardır. Bunların yanında beyin kan akımındaki azalmalar HE gelişimine katkı sağlamaktadır (1-4).

Sirozlu hastalarda psikomotor disfonksiyon, hafıza bozukluğu, reaksiyon zamanında uzama minimal

Geliş tarihi: 08.06.2010

Kabul tarihi: 08.11.2010

Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Gastroenteroloji Yandal Asist.*; İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı Doç. Dr.**; İç hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı***

veya subklinik hepatik ensefalopati olarak tanımlanır. Klinik durum bu hafif tabloda olabileceği gibi daha da ağırlaşarak konfüzyon, stupor, koma ve ölüme kadar ilerleyebilir (1-4). Bu yüzden HE'ye neden olan faktörler en erken zamanda belirlenmeli ve tedavi buna göre düzenlenmelidir. Çalışmamızdaki amaç; HE nedeniyle kliniğimizde takip ve tedavi edilen hastalarda ensefalopatiyi presipite eden faktörleri retrospektif olarak belirlemektir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda 2005-2007 yılları arasında siroz tanısı izlenen ve HE gelişen hastalarda, ensefalopatiyi presipite edici faktörler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, siroz etyolojileri, Child-Pugh skorları, surveyleri ve HE'yi presipite edici faktörleri araştırıldı. Çalışmaya 81 hasta (Erkek:60, Kadın:21) alındı. Yaş ortalaması 64±10 idi. HE'yi tetikleyici faktör olarak enfeksiyonlar, konstipasyon, elektrolit bozukluğu, Gastrointestinal kanama, dehidrasyon, hepatosellüler karsinom (HCC), HCC dışı malignite, ilaç-alkol intoksikasyonu, fazla protein alımı araştırıldı. Aynı hastada birden fazla ensefalopati atağı gelişmişse her atak ayrı vaka kabul edilerek değerlendirmeye alındı.

BULGULAR

Hastaların % 74'ü erkek % 26'sı kadındı. Siroz etyolojileri incelendiğinde; hastaların % 33'ünde kriptojenik karaciğer sirozu, % 28'inde HCV, %

15'inde ise HBV'ye bağlı siroz olduğu saptandı. Hastalar child-pugh skorları yönünden değerlendirildiğinde % 82'si Child-C, % 17'si Child-B, % 1'i Child-A sınıfında idi (Tablo 1). HE'nin nedenleri yönünden hastalar değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre % 33 enfeksiyonlar, % 25 konstipasyon, % 12 elektrolit bozukluğu % 9 HCC, % 7 gastrointestinal kanama, % 14 ise diğer nedenler olarak belirlendi. Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde % 33'ü 60-69, % 30'u ise yetmiş yaş üstü grubunda yer alıyordu. Toplam 12 olguda HCC saptandı. Bunların 8'i 60-69 yaş grubunda idi (Tablo 2).

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler.

Özellikler	N:81
Ortalama yaş	64±10
Cinsiyet (erkek/kadın)	60/21
Siroz Etiyolojileri	
HBV	12
HCV	23
Etanol	11
Kriptojenik	27
DİĞER	8
Child-Pugh	
A	1
B	14
C	66

Enfeksiyonlar içerisinde en fazla spontan asit enfeksiyonu (% 36) olduğu gözlemlendi. Bunu sırasıyla idrar yolu enfeksiyonu (% 22) ve alt solunum yolu enfeksiyonları (% 18) takip etti. tespit edildi. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) kadınlarda fazla iken diğer enfeksiyonlar erkeklerde daha fazla saptanmıştır (K:19 %, E:13 %).

Tablo 2. Hepatik ensefalopati nedenleri ile yaş grupları arasındaki ilişki.

Yaş grupları	Hepatik Ensefalopati Nedenleri								
	Enfeksiyon	Konstipasyon	Elektrolit bozukluğu	GİS kanama	Fazla protein alımı	HCC	Diğer malignite	Dehidrasyon	İlaç/alkol intoksikasyonu
40 yaş altı	1	2	1	1	-	-	-	-	-
40-49	6	3	3	2	-	1	-	-	-
50-59	9	7	1	1	2	2	1	-	1
60-69	13	11	5	1	2	8	-	4	2
70 yaş üstü	16	10	6	4	2	1	-	4	1
Toplam vaka	45	33	16	9	6	12	1	8	4
Cinsiyet E	33	25	11	8	5	10	-	5	3
K	12	8	5	1	1	2	1	3	1

E:Erkek, K:Kadın (Not: Aynı hastada birden fazla hepatik ensefalopati nedeni olabileceğinden her biri ayrı ayrı değerlendirilmeye alınmıştır.)

Tablo 3. Siroz Etyolojisi-Hepatik Ensefalopati Nedenleri-Mortalite İlişkisi.

Etyoloji	HEPATİK ENSEFALOPATİYİ PRESİPİTE EDİCİ FAKTÖRLER									
	Enfeksiyon	Konstipasyon	Elektrolit İmbalansı	GİS Kanama	Fazla Protein Alımı	HCC	Diğer malignite	İlaç-alkol intoksikasyonu	Dehidrasyon	Mortalite
HBV	8	3	3	2	1	3		1		1
HCV	11	11	2	2	2	1		1	3	2
ETANOL	3	3	1	1	3	2		2	4	1
Kriptojenik	17	12	9	4		5	1			7
HDV	1	1							1	
HDV+Etanol	2									
HBV+HCV	1					1				
Hemokromatoz	1	1								
NASH	1		1							
Depo hastalığı		2								
Toplam vaka sayısı	45	33	16	9	6	12	1	4	8	11
										134

Klinik izlem süresinde 11 hasta exitus oldu. Exitus olan hastaların 7'si kriptojenik karaciğer sirozu, 2'si HCV'ye, 1'i HBV'ye, 1'i de etanole bağlı siroz idi (Tablo 3).

TARTIŞMA

HE akut ve/veya kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkan nöropsikiyatrik bir sendromdur. Hastalar karşımıza minimal HE'yle gelebildiği gibi koma ve ölümün görüldüğü Evre-4 HE tablosuyla da çıkabilir. Bu yüzden ensefalopatinin nedenini saptamak, ve hemen düzeltmek hastanın mortalitesi açısından önemlidir. Yapılmış çalışmalarda HE'nin önemli tetikleyici nedenlerinden birinin de enfeksiyonlar olduğu gösterilmiştir. Sirotik hastalardaki immunolojik çalışmalarda, altta yatan karaciğer hastalığının ağırlığıyla orantılı olarak hem hücresel hem de humoral immun sistemde yetersizlikler olduğu saptanmıştır (4). Özellikle dekompanse sirotik hastalar bakteriyel enfeksiyonlara daha duyarlıdır ve prognozları daha kötüdür. Bu yüzden enfeksiyonlar sirotik hastalarda HE gelişimine yol açan önemli bir neden olmuştur. Maqsood ve ark.'nın yaptıkları çalışmada HE nedeni olarak en sık enfeksiyonlar (% 44) saptanmıştır (5). Vergara-Gomez ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada da en yaygın presitasyon faktörü olarak enfeksiyonlar (% 22) saptanmıştır (6). Buna karşın Alam ve ark.'nın çalışmasında enfeksiyonlar dördüncü sıklıkta HE nedeni olarak saptanmıştır (8). Çalışmamızdaki olgularda ise HE'nin en sık nede-

ni olarak enfeksiyonları (% 33) saptadık. Enfeksiyonlar içerisinde sıklık sırasına göre spontan asit enfeksiyonu (% 36), idrar yolu enfeksiyonu (% 22) ve alt solunum yolu enfeksiyonu (% 18) tespit edildi. Saptadığımız bu sonuçların daha önce yapılan çalışmalarla korele olduğu gözlemledik (5,6,11,12,13). Hastalarımızın % 82'si Child-C sınıfı hastalardan oluşmaktaydı. Bu da hastalarımızın enfeksiyonlara duyarlılığını açıklamaktadır. Ayrıca enfeksiyonların sık görülmesinin diğer bir nedeni de hasta grubumuzun düşük sosyokültürel ve sosyoekonomik düzeyde olması idi. Buna bağlı olarak yetersiz beslenme, kötü yaşam koşulları ve hijyen kurallarına yeterince uyulmamasının hastalarımızda enfeksiyonlara eğilimi artırdığını düşünüyoruz.

Konstipasyonun, önemli bir HE nedeni olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Maqsood ve ark.'nın çalışmasında HE'nin üçüncü sıklıktaki nedeni olarak saptanmıştır (5). Rohra ve ark.'nın çalışmasında da konstipasyon % 12 ile HE'nin sık nedenleri arasında gösterilmiştir (8). Buna karşın Vergara-Gomez ve ark.'nın yaptığı çalışmada daha az sıklıkta HE'ye neden olduğu gözlenmiştir (6). Olgularımızda ise konstipasyon ikinci sıklıktaki HE nedeni olarak saptanmıştır (% 25). Çalışmamızdaki bu bulgu kültürel beslenme farkları (lifli gıdalardan yoksun beslenme vb.), yetersiz laksatif ilaç kullanımı ve sosyoekonomik durumla ilişkilendirilmiştir.

Elektrolit bozukluğu, sirotik hastalarda sık karşıla-

şılan ve ensefalopatiyi tetikleyen önemli sorunlardandır. Sirotik hastalar tuzsuz diyet veya diyetle fazla solüt alımı, diüretikler başta olmak üzere çoklu ilaç kullanımını, renal yetersizlik gibi nedenlerle elektrolit bozukluğuna maruz kalıp HE'ye girebilirler. Özellikle dekompanse hastalarda bu durum daha sık gözlenmektedir. Yapılmış değişik çalışmalarda HE'nin sık nedenlerinden birinin de elektrolit imbalansı olduğu gösterilmiştir (6-8). Çalışmamızda da elektrolit bozukluğu % 12 ile üçüncü sıklıktaki ensefalopati nedeni olarak saptanmıştır. Hastalarımızda saptadığımız diyete uyumsuzluk ve çoklu diüretik kullanımının bunda önemli rol oynadığını düşünüyoruz. Ayrıca olgularımızın çoğu Child-C grubunda idi. Buna bağlı olarak karaciğer dışı organlarda gelişen fonksiyon bozukluklarının da elektrolit imbalansını kolaylaştırdığını düşünüyoruz

Yapılmış çalışmalarda GİS kanamaları da önemli bir HE nedeni olarak gösterilmiştir (5,6,8,10). Ancak çalışmamızda GİS kanamaları % 7 ile beşinci sıklıkta karşımıza çıkmıştır. Özellikle özofagus varis kanaması görülen bu hasta grubunda mortalitenin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızdaki GİS kanama oranındaki düşüklüğün, hastaların ölüm veya başka nedenlerden dolayı hastanemize ulaşamamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kriptojenik karaciğer sirozlu hastalardaki surveyin viral etyolojiye göre daha iyi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (15-17). Bu yüzden kriptojenik sirozlu hastaların daha sık HE'ye girerek karşımıza gelme şansı vardır. Çalışmamızda da kriptojenik etyolojiye sahip olup tekrarlayan şekilde ensefalopatiye giren hastalar sık gözlenmiştir. Dolayısıyla da bu etyolojideki hasta oranı göreceli olarak fazla saptanmıştır.

Sağ kalım ve morbidite açısından değerlendirildiğinde klinik izlem süresince 11 hasta öldü. Ölenlerin % 82'si Child-C sınıfı siroz idi. Siroz etyolojileri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Ancak ölen 11 hastanın altısı enfeksiyon nedeniyle kaybe-

dildi (% 55).

Sonuç olarak karaciğer sirozu olan hastalarda HE mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Hastaların hem yaşam süresi hem de yaşam kalitesi HE önleminde daha iyi olmaktadır. Bu yüzden hastaların daha düzenli ve sık takibi yapılmalıdır. Sirotik hastalarda HE'yi önlemek için özellikle enfeksiyon ve konstipasyon ile etkin mücadele edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Shawcross D, Jalan R.** The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2295-304.
2. **Dbouk N, McGuire BM.** Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:464-74.
3. **Ayman A.** Abdó MD, FRCPC. An evidence-based update on hepatic encephalopathy. *The Saudi journal of Gastroenterology* 2006;12:8-15.
4. **Marsha Y, Morgan, Blei A, Grüngreiff K et al.** The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22:389-405.
5. **Maqsood S, Saleem A, Iqbal A, Butt JA.** Precipitating factors of hepatic encephalopathy: experience at Pakistan Institute of Medical Sciences Islamabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2006; 18: 58-62.
6. **Vergara-Gómez M, Flavià-Olivella M, Gil-Prades M, Dalmau-Obrador B, Córdoba-Cardona J.** Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in Spain: results of a survey of hepatologists. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:1-6.
7. **Alam I, Razaullah IH, Humayun M, Taqweem A, Nisar M.** Spectrum of precipitating factors of Hepatic Encephalopathy in liver cirrhosis. *Pakistan J Med Res* 2005;44:96-100.
8. **Rohra DK, Jaipal, Khowaja AA, Mahmood K, Ahuja KL.** Precipitating factors of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease at Civil Hospital Karachi. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:130-1.
9. **Takagi I, Toda G.** Defects of defence mechanisms against bacterial infections in patients with liver cirrhosis. *Nippon Rinsho* 1994;52:395-9.
10. **Mondal SK, Chakrabarti S, Bhattacharya R et al.** Observations of hepatic encephalopathy profile in a tertiary care centre. *J Indian Med Assoc* 2006;104:516-8.
11. **Borzio M, Salerno F, Piantoni L et al.** Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-8.
12. **Caly WR, Strauss E.** A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-8.
13. **Strauss E, Gomes de Sá Ribeiro Mde F.** Bacterial infections associated with hepatic encephalopathy: prevalence and outcome. *Ann Hepatol* 2003;2:41-5.
14. **Strauss E, da Costa MF.** The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:900-4.

15. Kim YS, Um SH, Ryu HS et al. The Prognosis of Liver Cirrhosis in Recent Years in Korea. J Korean Med Sci 2003;18:833-41.

16. Bayan K, Yilmaz S, Tuzun Y, Yildirim Y. Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult

patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases. Hepatogastroenterology 2007;54:2198-202.

17. Duclos-Vallée JC, Yilmaz F, Johanet C et al. Could post-liver transplantation course be helpful for the diagnosis of so called cryptogenic cirrhosis?. Clin Transplant 2005;19:591-9.