



# HEPATİK ENSEFALOPATİLİ ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Doç. Dr. Esra Polat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

# TANIM

**Siroz, ilerleyici karaciğer hastalığının neredeyse tüm biçimlerinin nihai sonucudur...**

# TANIM-Hepatik Ensefalopati (HE)

- Çocuklarda yaygın bir metabolik bozukluk olarak görülebilen HE, hepatik disfonksiyonun nöropsikiyatrik sendromudur.
- Progresif bir seyir gösterir ancak

Belirsiz kognitif, motor defisit ya da irritabilite



Koma / Aşikar beyin ödemi

Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış??

# HE

○ Önemli olan;

- **Devam eden hepatosit hasarını durdurmak...**

- Ancak şu anda hepatosit hasarını tersine çevirecek veya hepatik rejenerasyonu teşvik edecek hiçbir tedavi bilinmemektedir.

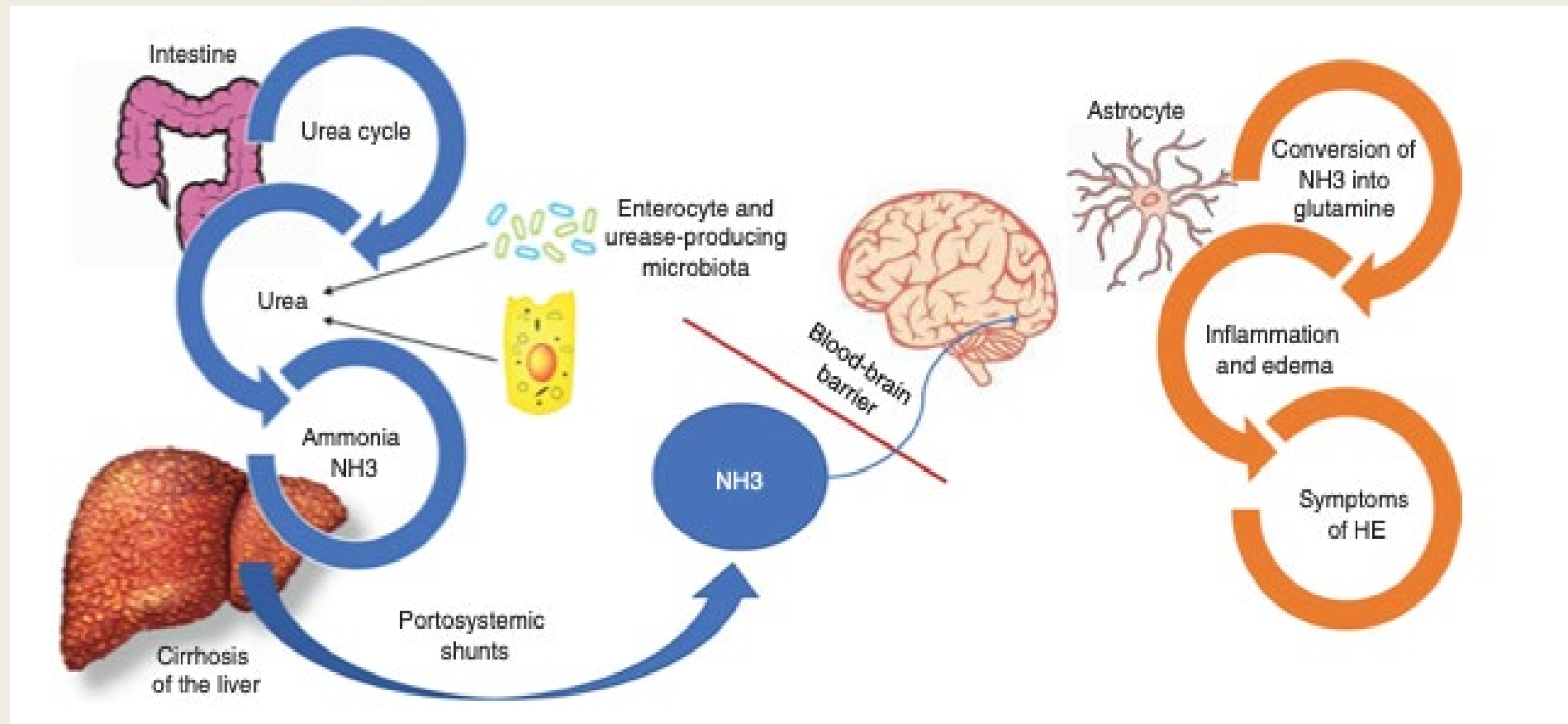
# Hepatik Ensefalopati (HE) nasıl ortaya çıkar?

- Dört teori var...
  - *Amonyak akümülasyonu*
  - *Beyindeki yalancı nörotransmitterler*
  - *Anormal ligandların g-amino bütirik asit benzodizepin (GABA-BDZ) reseptörlerini taklit etmesi*
  - *Bazal gangliyonlarda manganez birikmesi.*

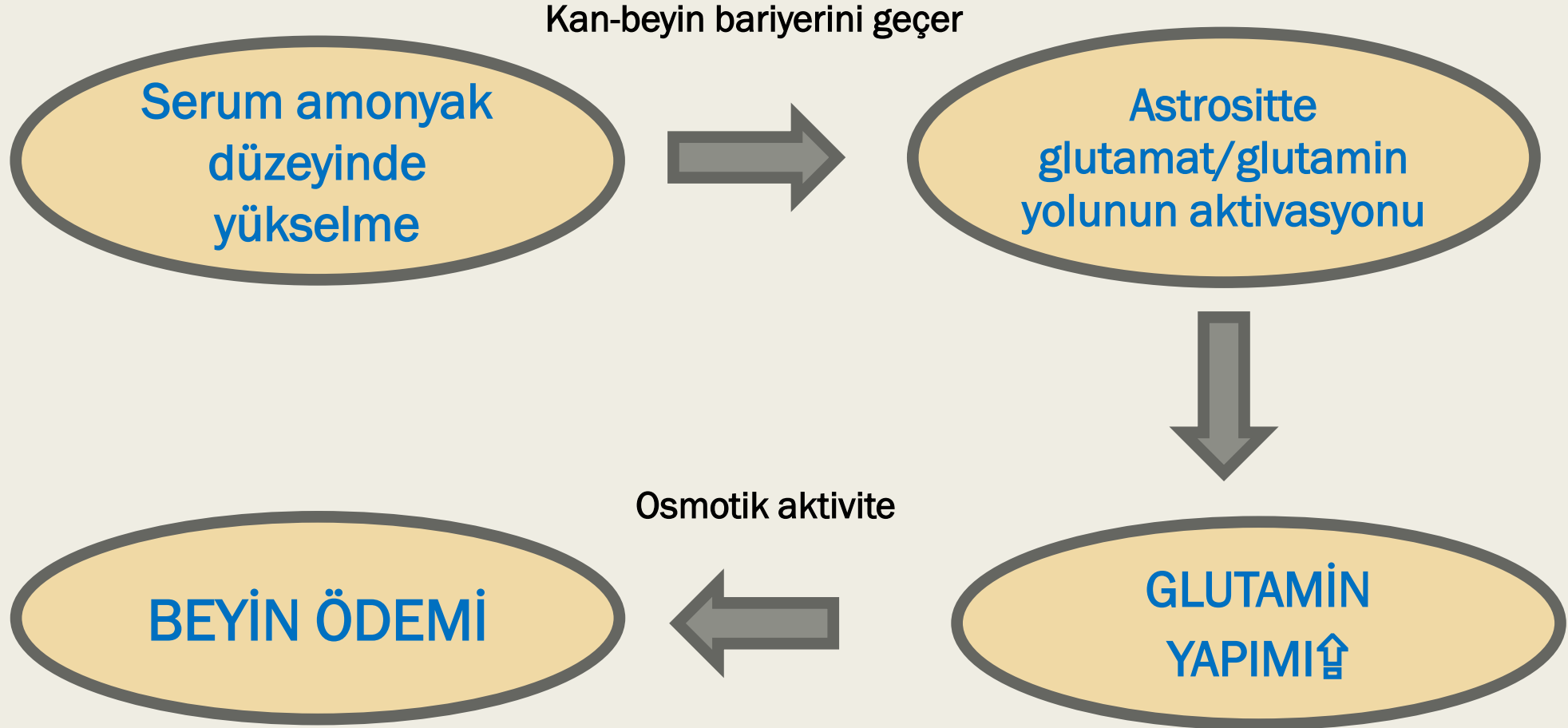
Tedavi modaliteleri **amonyak birikimi** üzerinden ilerlemektedir...  
(diğer mekanizmalar terapötik açıdan halen araştırma sürecinde).

# HE

Ammonia ( $\text{NH}_3$ ) is composed of nitrogen and hydrogen and is principally derived from the metabolism of amino acids. Under normal circumstances,  $\text{NH}_3$  is converted into urea, to be eliminated by the kidneys and skeletal muscle. In parallel, one-fourth of the urea produced in the urea cycle is sent to the intestine, where it is converted into  $\text{NH}_3$ , especially by the action of the glutaminase enzyme located in the enterocytes of the small bowel and the colon, as well as by the action of a large quantity of urease-producing bacteria that form part of the gut microbiota. In the context of liver failure, such as the case of patients with cirrhosis of the liver, the process of  $\text{NH}_3$  metabolism is interrupted, resulting in increased  $\text{NH}_3$ . In addition, portosystemic shunts can aid in the circulating increase of  $\text{NH}_3$ , which crosses the blood-brain barrier and is metabolized in the astrocytes by glutamine synthetase, converting the  $\text{NH}_3$  and glutamate into glutamine. The accumulation of glutamine in the astrocytes creates an osmotic gradient, resulting in inflammation of the astrocytes and production of reactive oxygen species. Imaging studies have demonstrated edema of the brain, even in patients with MHE, and said edema is related to cognitive decline.



# HE-Patofizyoloji



# HE GELİŞİMİNDE ROL OYNAR

## HE-Patofizyoloji





Sonuç olarak;

Serebral perfüzyonda  
azalma



Hipoksik nöron  
hasarı

Nöron/glia  
etkileşimi kritik...

**HE**

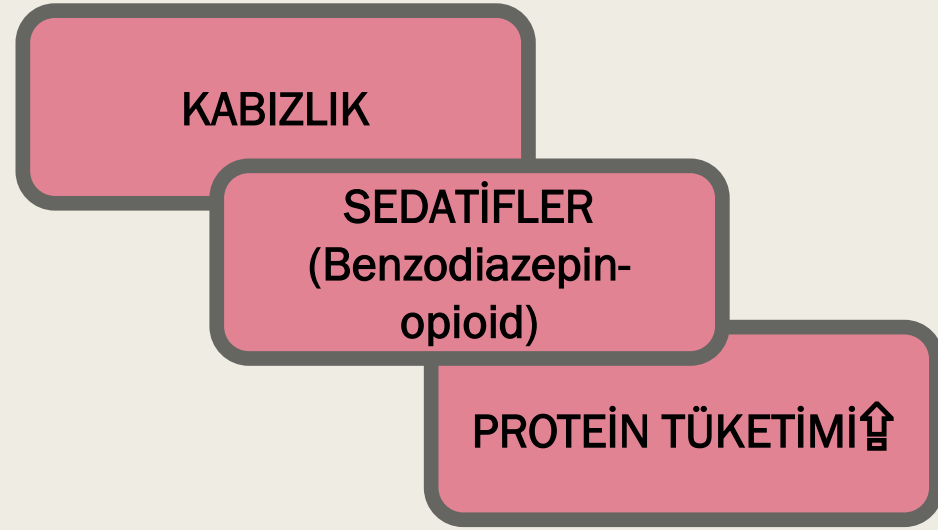
Gliyal elementler

- Su homeostazında,
- Nörotransmitter metabolizmasında  
yan ürünlerin temizlenmesinde önemli!!!

**Astrositlerde şişme**

**Astrositler ile nöronlar  
arasındaki ilişkide bozulma**

# TABLOYU AĞIRLAŞTIRAN ETMENLER



# TANI

ÖNCELİKLE DİĞER PATOLOJİLER EKARTE EDİLMELİ

İlaç etkisi (benzodiazepin ve opioidler)

Intrakraniyal kanama

Metabolik ensefalopati

Diğer komorbid psikiyatrik hastalıklar

# KLİNİK

Başlangıçta;

Minimal hepatik ensefalopati, yalnızca nöropsikiyatrik testlerde anormallikler şeklinde ortaya çıkabilir.

(bellek, dikkat ve görsel-uzaysal ilişkiler)

**Minimal hepatik ensefalopati insidansı çocuklarda??**

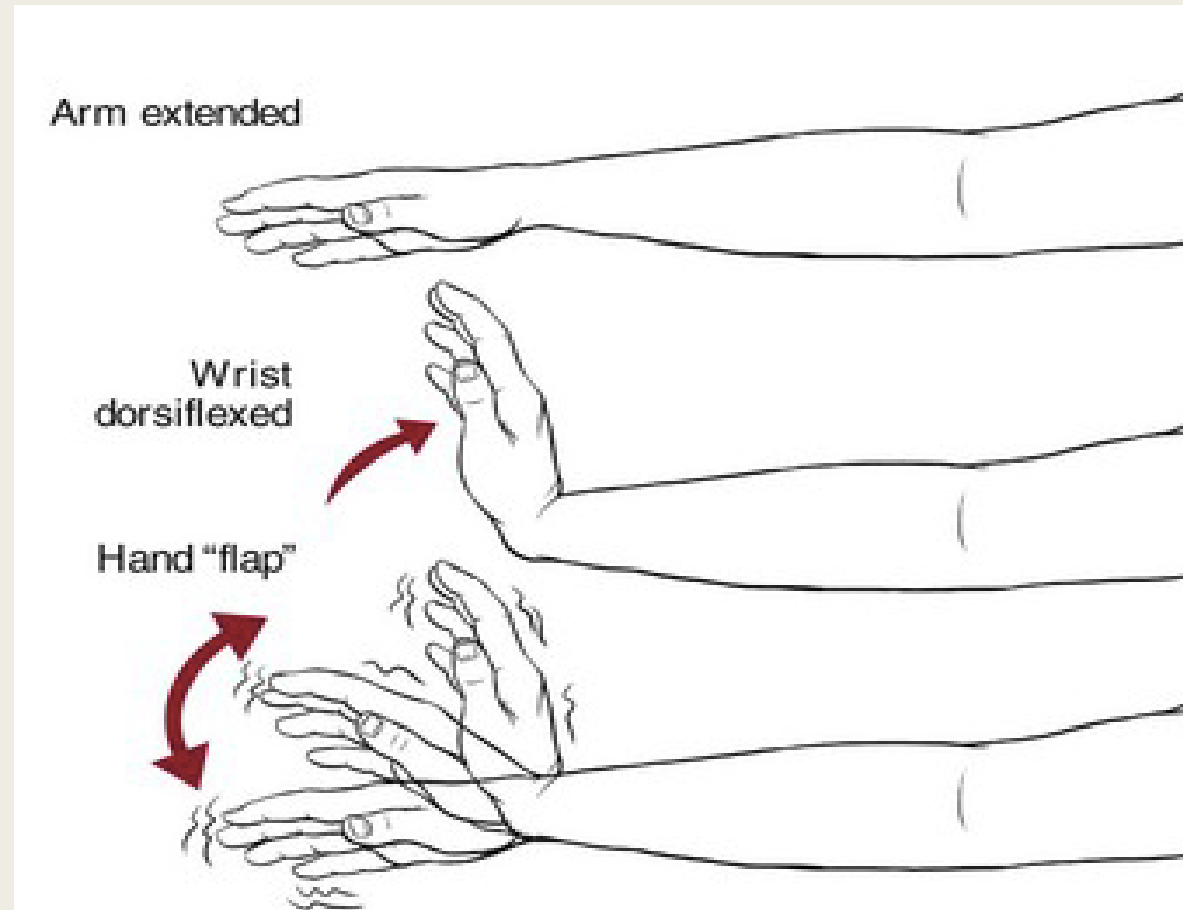
**Kc sirozlu erişkin hastaların %20-80**

Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.

**Kronik ensefalopati; nörolojik ve psikiyatrik değişiklikler spektrumu şeklinde seyreder**

# (HE)-Wes Haven Kriterleri

Evre 0 (Covert)	Evre 1 (Covert)	Evre 2 (Overt)	Evre 3 (Overt)	Evre 4 (Overt)
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Klinik bulgu yok</li><li>○ Minimal Hepatik ensefalopati</li><li>○ Nöropsikiyatrik testlerde anormallik saptanabilir</li><li>○ Refleksler N</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Konfüzyon</li><li>○ Uyku değişikliği</li><li>○ Unutkanlık</li><li>○ Oryantasyon bozukluğu</li><li>○ Tremor</li><li>○ Apraksi</li><li>○ Anksiyete</li><li>○ Öfori</li><li>○ Dikkat süresinde kısalma</li><li>○ Asteriks yok</li><li>○ Refleksler normal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Uykuya eğilim</li><li>○ Uygunsuz davranışlar</li><li>○ Kişilik değişikliği</li><li>○ Azalmış inhibisyon</li><li>○ Zaman oryantasyonu kaybolmuş</li><li>○ Letarji</li><li>○ Apati</li><li>○ Asteriks var</li><li>○ Hipotoni</li><li>○ Hiporrefleksi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Stupor</li><li>○ Somnolans</li><li>○ Basit komutlara uyum</li><li>○ Disartri</li><li>○ Ataksi</li><li>○ Hiperrefleksi</li><li>○ Babinski (+)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Koma</li><li>○ Sözlüya da ağırlı uyaranlara yanıt (-)</li><li>○ Deserebre/</li><li>○ Dekortike postür</li><li>○ Refleksler alınamaz</li></ul>



***Asteriks-Flapping Tremor***

## Bilinç düzeyinde ciddi bozulma olan çocuklarda GKS kullanılması daha uygundur.

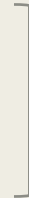
Sign	Glasgow Coma Scale <sup>[1]</sup>	Pediatric Glasgow Coma Scale <sup>[2]</sup>	Score
Eye opening	Spontaneous	Spontaneous	4
	To command	To sound	3
	To pain	To pain	2
	None	None	1
Verbal response	Oriented	Age-appropriate vocalization, smile, or orientation to sound; interacts (coos, babbles); follows objects	5
	Confused, disoriented	Cries, irritable	4
	Inappropriate words	Cries to pain	3
	Incomprehensible sounds	Moans to pain	2
	None	None	1
Motor response	Obeys commands	Spontaneous movements (obeys verbal command)	6
	Localizes pain	Withdraws to touch (localizes pain)	5
	Withdraws	Withdraws to pain	4
	Abnormal flexion to pain	Abnormal flexion to pain (decorticate posture)	3
	Abnormal extension to pain	Abnormal extension to pain (decerebrate posture)	2
	None	None	1
<b>Best total score</b>			<b>15</b>

**HE**

**COVERT**

GRADE 0

GRADE 1



Okul performansı etkilenebilir.

**OVERT**

GRADE 2-GRADE 4



# HE

Test stratejileri iki ana grup  
1- Psikometrik  
2- Nörofizyolojik

## Minimal hepatik ensefalopati (MHE) ve Covert hepatik

Oryantasyonu bozulmamış veya asteriks göstermeyen kronik  
klinik olarak var olan ya da test ile belirlenen beyin disfonks

"Minimal", HE'nin bilişsel veya başka hiçbir klinik belirtisi Ø

"Covert" (Gizli), minimal ya da Evre 1 HE

*International Society for Hepatic Encephalopathy  
and Nitrogen Metabolism (ISHEN):*

- Yerel popülasyon normlarına ve bulunabilirliğine bağlı olarak en az iki testin kullanılmasını ve tercihen testlerden birinin daha yaygın olarak kullanılmasını,
- Testlerin eğitimli bir denetçi tarafından yapılmasını öneriyor.

Test sonucu normal ise (yani, MHE veya CHE için negatifse), 6 ay sonra testin tekrarlanması tavsiye edilmiştir.

# HE 0-3 yaş

Evre	Klinik	Asteriks/refleksler	Nörolojik Bulgular
Erken (I-II)	Durdurulamaz ağlama, uyku bozukluğu, talimata dikkat etmeme	Normal/hiperrefleksi (Güvenilir değil)	Değerlendirilemez
Orta dönem (III)	Somnolans, stupor, hırçınlık	Hiperrefleksi (Güvenilir değil)	Sıklıkla değerlendirilemez
Geç dönem (IV)	Koma, IVa: ağrılı uyarana yanıt (+) IVb: ağrılı uyarana yanıt (+)	Yok	Deserebre Dekortike

logy,  
gnosis  
re  
har,

For young children (age < 4 y): modified from (13)

He

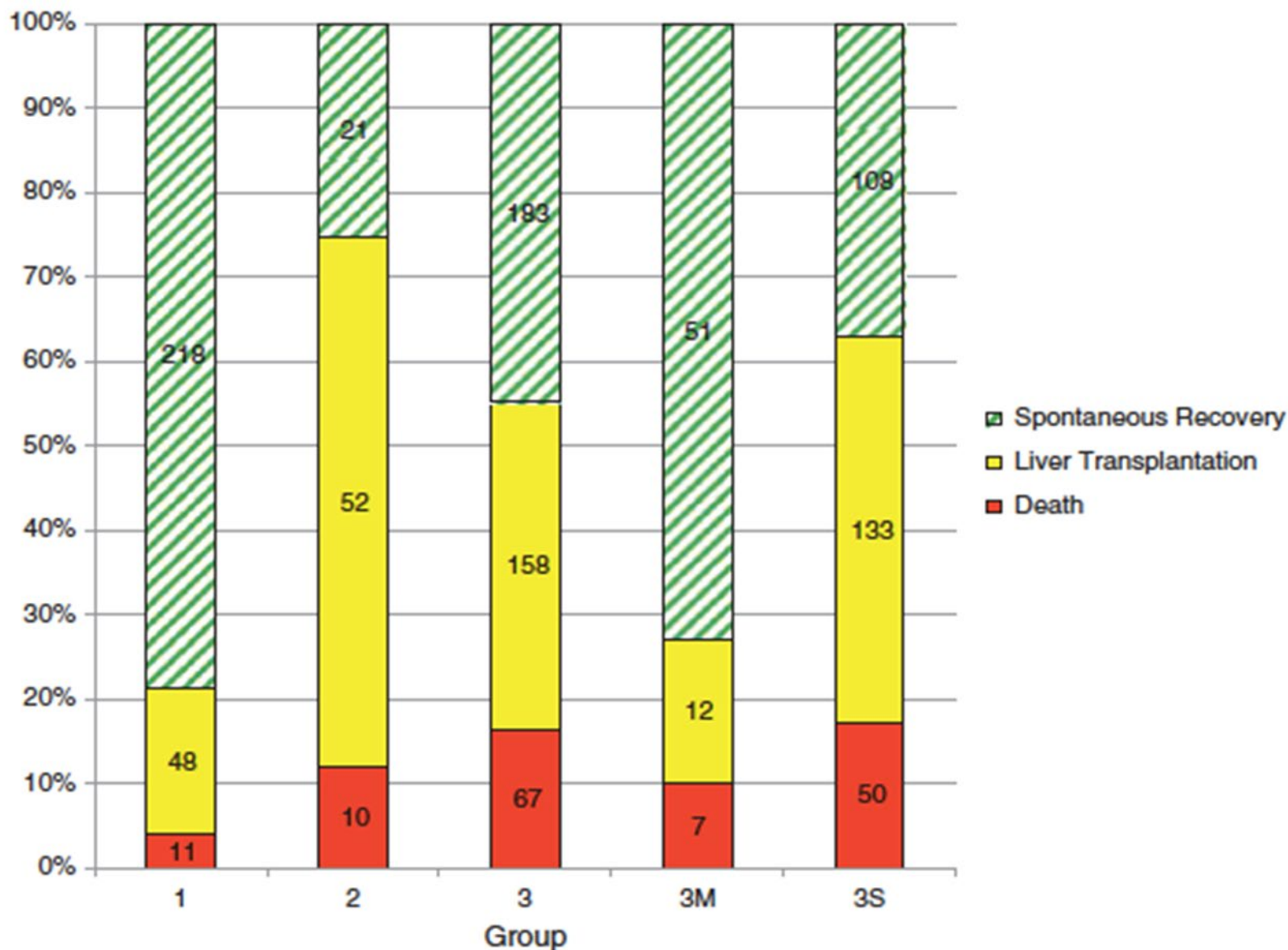
Grade	Mental status	Reflexes	Neurological signs	EEG changes
Early (Stage 1 and 2)	Inconsolable crying, sleep reversal, inattention to task	Unreliable/normal or hyperreflexic	Difficult to test. Responses may be delayed, and attention span shortened	Normal or mild slowing
Mid (Stage 3)	Somnolence, stupor, combativeness	Unreliable—can be decreased, absent, or increased	Difficult to test. Progressive decrease in response to external stimuli	Mild or moderate background abnormality with slowing
Late (Stage 4)	Comatose, arouses with painful stimuli or no response	Unreliable—can be decreased, absent, or increased	Decerebrate or decorticate	Severe attenuation or slowing

For children (age > 4 y): modified from (51,52)

Stage	Mood and mental status	Reflexes	Neurological signs	EEG changes
Stage 1, prodromal	Mood swing: euphoria/ depression; mild confusion; slowness of mentation and affect; untidiness; slurred speech; disordered sleep	Normal or hyperreflexic	Tremor, apraxia, impaired handwriting	Normal or diffuse slowing
Stage 2	Accentuation of Stage 1; lethargy; moderate confusion; inappropriate behavior; inability to maintain sphincter control	Hyperreflexic	Ataxia, dysarthria	Abnormal, generalized slowing
Stage 3, stupor	Marked confusion; sleepy but arousable; incoherent speech	Hyperreflexic	Rigidity	Abnormal, generalized slowing
Stage 4, coma	May or may not respond to painful stimuli	Usually absent	Decerebrate or decorticate	Abnormal, very slow

(

\*)



\*1 of the 409 participants in group 3 had an unknown outcome.

- 1-No HE identified in the first 7 days
- 2-no HE at study enrollment but subsequent development
- 3-HE present at study enrollment
- 3M-milder hepatic-based coagulopathy (INR < 2)
- 3S-more severe hepatic-based coagulopathy (INR ≥ 2)

atic  
er

bnick,

# HE

- HE'yi deęerlendirmek zor...
- Klinik olarak belirgin olmayabilir...  
(özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda)
- Şiddetli hastalık,
- Metabolik dekompanseasyon, elektrolit imbalansı nedeniyle değişen zihinsel durum,
- Kardiyovasküler, respiratuvar instabilite
- Korku

*Durumu daha karmaşık hale getirebilir.*

# HE

İlk hepatik ensefalopati epizodundan önce veya minimal hepatik ensefalopati için tedavi genellikle gerekli değildir...

# HE-Yönetim

- Bu hastalar ideal olarak *KC TRANSPLANTASYONU* yapılan bir merkezde ve yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.
- İlk yaklaşım her acil durumda olduğu gibi ABC (havayolu, solunum, dolaşım)...

# HE- LABORATUVAR-AMONYAK ÖLÇÜMÜ

Arteriyel amonyak ölçümü ideal...

Ama pratik değildir.

Evre 0-II HE olan çocuklar; serbest akışlı bir kateterden elde edilen ve hemen buza yerleştirilip laboratuvara nakledilen venöz kan örneği...

Amonyak için kan numuneleri önceden soğutulmuş, amonyak içermeyen bir tüpte gönderilmeli... (numuneler 4 °C'de <15 dakika stabil olduğundan buz kalıbı ile laboratuvara ulaştırılmalıdır.)

Hemoliz varlığı  
Alınan örneğin ısısı  
Ölçüm zamanı

**SONUCU ETKİLER**



# HE- LABORATUVAR-AMONYAK ÖLÇÜMÜ

75 mmol/L...ÖNEMLİ

Amonyak;

- < 75 mmol/L ; int
- >100 mmol/L; yü
- >200 mmol/L; se

faktörüdür.

Amonyak düzeyi >200 mmol/L

**MORTALİTE İÇİN BİLİLEN BİR RİSK FAKTÖRÜ...**

Klinikte;

**Anormal pupiller yanıtlar,**

**Paroksizmal hipertansiyon,**

**Hiperrefleksi**

**Babinski (+)**

*Bu nedenle, amonyak azaltmayı hedefleyen tıbbi tedavi tercih ediliyor...*

REVIEW

Open Access



# Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure

Nicolas Canac

Guidelines regarding the accuracy of invasive ICP measurement have been outlined by The American National Standards Institute (ANSI)/Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) and specify that ICP in the range of 0 – 20 mm Hg should maintain an accuracy of  $\pm 2$  mm Hg, while ICP > 20 mm Hg should not exceed 10% error [31, 32].

Ilton

ssure by invasive, less avenues for improve-

ment. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17:1–33.

**Table 1 General characteristics of noninvasive ICP monitoring techniques**

Method	Population	Continuous	Use	Rank
TCD	Varied	Yes	Estimation	3
TDTD	Varied	No	Estimation	3
Dynamic MRI	Hydrocephalus	No	Classification	2
NIRS	TBI	Yes	Classification	1
TMD	Hydrocephalus/Meniere's disease	No	Classification	1
OAE	Healthy	Yes	Classification	2
SVP	Unspecified	No	Classification (only)	1
ONSD	Varied	No	Classification	3
Ophthalmoscopy	TBI	No	Classification (only)	1
OCT	N/A	No	N/A	1
VEP	Varied	Possible	Estimation	2
EEG	Varied	Possible	Estimation	1

The **Method** column refers to the technique name or abbreviation. The **Population** column refers to the patient population that has been studied using that method. The **Continuous** column specifies whether the method can be used for continuous monitoring. The **Use** column refers to whether the method has been primarily indicated for use in estimation of ICP value or classification into ICP labels. Finally, the **Rank** column offers a subjective ranking of the authors' assessment of the current state of research regarding the efficacy of the method for monitoring ICP: 1 (inaccurate/not useful/lack of evidence), 2 (potentially useful/needs more research), and 3 (likely useful as a supplement to invasive measurement in some situations). Abbreviations used: TCD (Transcranial Doppler), TDTD (two-depth transorbital doppler), NIRS (near-infrared spectroscopy), TMD (tympanic membrane displacement), OAE (otoacoustic emissions), SVP (spontaneous venous pulsations), ONSD (optic nerve sheath diameter), OCT (optical coherence tomography), VEP (visual evoked potentials), EEG (electroencephalography)

# HE-ICP ölçümü

## ○ En sensitif...

*İnvaziv metodlar*

*1- External ventriküler drenaj (EVD)*

*2- İntraparenkimal prob*

**Riskli!!**

- İnvaziv
- Koagulopati
- Intrakraniyal kanama riski yüksek!!!

*Non-İnvaziv metodlar*

*1- TCD (Transcranial doppler)*

*2- TDTD*

*3- Dinamik MRI*

*4- CT*

*5- Oculer -ONSD(Optic nerve sheat diameter)*

*6- Otic-OAE-Otoacoustic emission*

*7- Elektrofizyolojik yöntemler*

# HE-ICP ölçümü-Hangi hastalarda?

- Evre III veya IV koma
- Mekanik ventilasyon gereksinimi
- EEG –slow dalga
- Yüksek serum amonyak düzeyi
- Ödem ile uyumlu CT varlığı...

REVIEW

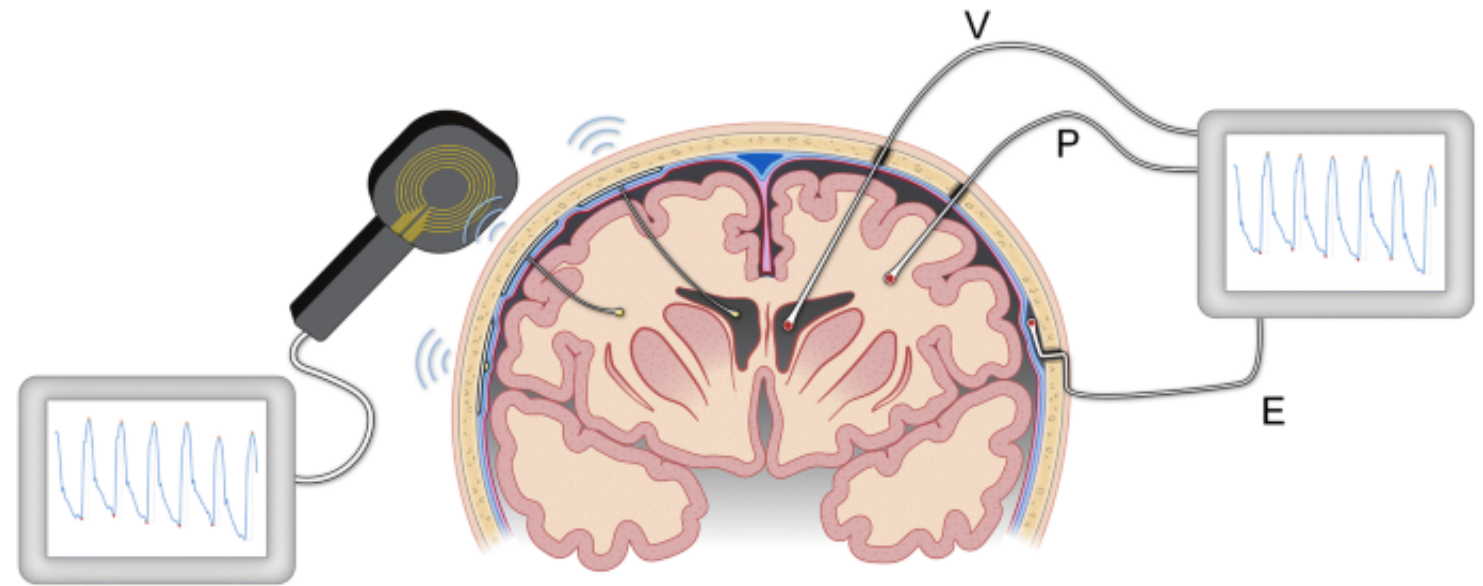
Open Access



# Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive or non-invasive means: limitations and avenues for improv

Karen Brastad Evensen<sup>1,2</sup> and Per Kristian Eide<sup>1,3\*</sup>

Association for the  
Advancement of Medical  
Instrumentation (AAMI)



Overview of wire-based and wireless methods for ICP monitoring. The image on the right shows that ICP is measured via a ventricular (V) catheter placed within the cerebral ventricles, and dedicated ICP sensors implanted within the brain parenchyma (P), or via the ICP sensor placed within the epidural (E) location. The invasive ICP source signals are transferred to a monitor that may reveal the ICP scores. For example, the ICP scores may be shown as numerical values, trend plots, or as the single ICP waves. The image on the left illustrates implantable sensors to the ventricles or parenchyma wherein the communication between sensor and external receiver is wireless. Illustration: Øystein Horgmo, University of Oslo

# HE

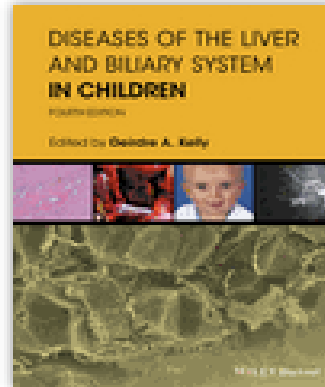
## Elektroensefalografi (**EEG**) ne zaman?

- MyoKlonus/nöbet benzeri aktivite varlığı,
- Mental statusta ani kötüye gidiş.

HE-Yö

# Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline

## Diseases of the Liver and Biliary System in Children, Fourth Edition



Editor(s): Deirdre A. Kelly

First published: 7 January 2017

Print ISBN: 9781119046905 | Online ISBN: 9781119046936 | DOI: 10.1002/9781119046936

© 2017 John Wiley & Sons Ltd.

\*  
Kevin D. Mullen  
Karin Weissenborn  
Philip Wong

**PRACTICE GUIDELINE**




# HE-Yönetim

- Öncelikler presipite eden durumun tedavisi
  - *Enfeksiyon*
  - *Gastrointestinal kanama*
  - *Diüretik overdose*
  - *Elektrolit bozuklukları*
  - *Kabızlık*

Erişkin hastaların %90'ı bu şekilde kontrol altına alınabiliyor  
**Pediyatrik veriler yetersiz...**

# HE-Yönetim

- Loş ve Sessiz bir ortam...
- Baş elevasyonu 30°
- Gereksiz konuşma yok !!
- Ani gürültü yok !!
- Gereksiz girişimlerden kaçınılmalı...
- Yatak kenarlıkları dahil pedler yerleştirilerek korunmalı- Ani hareketlerde yaralanmasın!
- Entübe ise  Mükünse minimal aspirasyon...

# HE-Yönetim-Medikal

Serum amonyak  
düzeyini azaltmaya  
yönelik

- Protein alımı kısıtlanmalı (max 1-1.5 gr/gün)
- LACTULOSE 0.5 cc/kg/doz →

(2-4 dışkı/gün dışkılamayı sağlayacak şekilde)

- \*Non-absorbabl
- \*Non-digestibl

Kolon lümeninde **asidik** ortam  
oluşturur.

*Aşırı kullanımında;*

- *Dehidratasyon*
- *Elektrolit imbalansına* **DİKKAT!**
- *HE'yi presipitasyonuna*

İntestinal NH<sub>3</sub> absorpsiyonu azalır

# HE-Yönetim-Medikal

Serum amonyak düzeyini  
azaltmaya yönelik

RİFAKSİMİN (Laktuloza ek olarak)

- Sistemik absorpsiyon minimal...
- Rifaksimin ile intestinal mikrobiyota değişikliği...
- Amonyak üreten enterik bakteri sayısını azaltır...

NH<sub>3</sub> yapımı azalır

10-30 mg/kg/gün

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 25, 2010

VOL. 362 NO. 12

## Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy

Nathan M. Bass, M.B., Ch.B., Ph.D., Kevin D. Mullen, M.D., Arun Sanyal, M.D., Fred Poordad, M.D., Guy Neff, M.D., Carroll B. Leevy, M.D.,\* Samuel Sigal, M.D., Muhammad Y. Sheikh, M.D., Kimberly Beavers, M.D., Todd Frederick, M.D., Lewis Teperman, M.D., Donald Hillebrand, M.D., Shirley Huang, M.S., Kunal Merchant, Ph.D., Audrey Shaw, Ph.D., Enoch Bortey, Ph.D., and William P. Forbes, Pharm.D.

Remisyonun devamı için daha önce iki OHE nöbeti olan hastalarla yapılan Faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü...

\*Plaseboya karşı rifaximin daha üstün gösterilmiş (Bu hastaların >%90'ı eş zamanlı Lactuloz alıyorken)

\*Tek başına rifaximin kullanımını destekleyen hiçbir sağlam veri yok...

# L-Ornithine L-Aspartate in Bouts of Overt Hepatic Encephalopathy

Sandeep Singh Sidhu,<sup>1</sup> Barjesh Chander Sharma,<sup>2</sup> Omesh Goyal,<sup>1</sup> Harsh Kishore,<sup>1</sup> and Navpreet Kaur<sup>3</sup>

High-quality data on the efficacy of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in patients with cirrhosis and bouts of overt hepatic encephalopathy (OHE) are missing. We evaluated the efficacy of intravenous LOLA in the reversal of bouts of OHE in patients with cirrhosis. In this prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted at two tertiary care institutes in India, 370 patients with cirrhosis and bouts of OHE were screened. After exclusion, 193 (52.16%) patients were randomized to receive either intravenous infusions of LOLA (n = 98), 30 g daily, or placebo (n = 95) for 5 days. Standard of care treatment (including lactulose and ceftriaxone) was given in both groups. Randomization was done centrally (<http://www.sealedenvelope.com/>). All study personnel were blinded to the treatment assignment. Fasting venous ammonia levels were estimated daily from 0 to 5 days. Serum tumor necrosis factor-alpha, interleukins, hemogram, and liver and renal function tests were performed at days 0 and 5. Primary outcome was mental state grade at day 5 of treatment. The grade of OHE was significantly lower in the LOLA group (compared to placebo) on days 1-4 but not on day 5. The mean time taken for recovery was lower in the LOLA group compared to the placebo group ( $1.92 \pm 0.93$  versus  $2.50 \pm 1.03$  days,  $P = 0.002$ ; 95% confidence interval  $-0.852$  to  $-0.202$ ). Venous ammonia at day 5 and length of hospital stay were significantly lower in the LOLA group. No significant difference in interleukins was seen between the groups. **Conclusion:** In patients with bouts of OHE, intravenous LOLA (as an add-on therapy to lactulose and ceftriaxone) significantly improves the grade of OHE over days 1-4, but not on day 5, and decreases venous ammonia, time of recovery, and length of hospital stay. (HEPATOLOGY 2018;67:700-710)

# HE-Yönetim

- L-Ornitin L-Aspartat (LOLA)

Etkinlik değerlendirme açısından;

- Erişkin çalışmaları çelişkili,
- Çocuk çalışmaları yeterli değil...

20 mg/kg/gün → 5-7 gün

*Konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen hastalarda tercih edilebilir.*

## Oral Branched-Chain Amino Acids Have a Beneficial Effect on Manifestations of Hepatic Encephalopathy in a Systematic Review with Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials<sup>1,2</sup>

Sekiz randomize, kontrollü çalışma değerlendirilmiş, oral BCAA ile zenginleştirilmiş formülasyonların, hem OHE hem MHE'de, epizodik HE ataklarını iyileştirdiğini göstermiştir.

### Abstract

Supplements with branched-chain amino acid (BCAA) have cerebral, metabolic, and nutritional effects that may benefit patients with hepatic encephalopathy (HE). We therefore conducted a systematic review on the effects of oral BCAAs compared with control supplements or placebo for patients with cirrhosis and recurrent overt or minimal HE. The quantitative analyses included data from 8 trials ( $n = 382$  patients). Individual patient data were retrieved from 4 trials to recalculate outcomes ( $n = 255$  patients). The mean dose of the oral BCAA supplements was 0.25 g/(kg body weight · d). Random effects meta-analysis showed that improvements in HE manifestations were registered for 87 of 172 patients in the BCAA group compared with 56 of 210 controls [risk ratio = 1.71 (95% CI: 1.17, 2.51) number needed to treat = 5 patients]. The effect of BCAAs differed ( $P = 0.04$ ) for patients with overt [risk ratio = 3.26 (95% CI: 1.47, 7.22)] and minimal HE [risk ratio = 1.32 (95% CI: 0.97, 1.79)]. Subgroup, sensitivity, regression, and sequential analyses found no other sources of heterogeneity or bias. BCAA supplements had no effect on mortality or markers of nutritional status and did not induce adverse events. In conclusion, oral BCAA supplements improve manifestations of HE but have no effect on survival. J. Nutr. 143: 1263–1268, 2013.



# HE-Yönetim

## **Probiotics**

A recent, open-label study of either lactulose, probiotics, or no therapy in patients with cirrhosis who recovered from HE found fewer episodes of HE in the lactulose or probiotic arms, compared to placebo, but were not different between either interventions. There was no difference in rates of readmission in any of the arms of the study.<sup>106</sup>

## **Glutaminase Inhibitors**

Portosystemic shunting up-regulates the intestinal glutaminase gene so that intestinal glutaminase inhibitors may be useful by reducing the amounts of ammonia produced by the gut.

## **Neomycin**

This antibiotic still has its advocates and was widely used in the past for HE treatment; it is a known glutaminase inhibitor.<sup>107</sup>

## **Metronidazole**

As short-term therapy,<sup>108</sup> metronidazole also has advocates for its use. However, long-term ototoxicity, nephrotoxicity, and neurotoxicity make these agents unattractive for continuous long-term use.

## **Flumazenil** Neomisin ya da Metronidazol : Alternatif tedavi

This improvement on recovery or survival. The effect may be of importance in marginal situations to avoid assisted ventilation. Likewise, the effect may be helpful in difficult differential diagnostic situations by confirming reversibility (e.g., when standard therapy unexpectedly fails or when benzodiazepine toxicity is suspected).

## **Laxatives**

Simple laxatives alone do not have the prebiotic properties of disaccharides, and no publications have been forthcoming on this issue.

## **Albumin**

A recent RCT on OHE patients on rifaximin given daily IV albumin or saline showed no effect on resolution of HE, but was related to better postdischarge survival.<sup>109</sup>

# HE-Serebral Ödem

Evre 3'den itibaren; ENTÜBASYON

**HEDEF:** ICP <20 mmHg

Maintain cerebral perfusion pressure

- <4 y, >50 mmHg
- 4-10 y, >55 mmHg
- >10 y; >60 mmHg

- Hipothermi (Vücut ısı 32-33.8° C)
- İndometazin
- Forse hiperventilasyon (pCO<sub>2</sub> < 34 mmHg için)
- Hiperosmolar terapi
  - Mannitol 0.5-1.0 g/kg (Dikkatli monitörizasyon)
  - Hipertonik salin (2-23.4%)  
(Transtentorial herniasyonun bu şekilde geri döndürülebildiği ifade edilmiş)  
Hedef serum Na: 145-155 meq/L

# HE-Önleme

- Laktuloz; HE önlemede etkinliği çok net olmasa da kullanımı öneriliyor.
- Laktuloza eklenen rifaksimın, ilk OHE epizodundan sonra laktuloz tedavisi sırasında bir veya daha fazla OHE nöbeti yaşayan hastalarda remisyonun devamı için etkinliği en iyi ispatlanmış ajandır.

# HE-Önleme

- **Malnutrisyonu tedavi etmek ÖNEMLİ...**
- Tüm HE hastalarının, iyi bir diyet öyküsü alınarak beslenme durumu değerlendirilmesi yapılmalı...
- HE'li hastaları;
  - ~%75'i; *kas kütlesi kaybı (+)*
  - *Orta-şiddetli protein-enerji malnütrisyonu (+)*
- **Yetersiz beslenme ve kas kütlesi kaybı**, HE ve siroza bağlı diğer komplikasyonlarının gelişimi için bir risk faktörüdür.
- **Sarkopeni**;
  - *Sirozlu hastalarda önemli bir **negatif prognostik gösterge** olduğu kanıtlanmıştır.*

# HE-Profilaksi

İlk hepatik ensefalopati epizodundan önce veya minimal hepatik ensefalopati için tedavi genellikle gerekli değildir.

Seçilmiş hasta popülasyonunda, özellikle kognitif şikayetleri olanlarda veya ensefalopati riski yüksek olan sirotik hastalarda, yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olmak açısından fayda olabilir.

# Sonuç olarak;

- Hekimin bu konudaki klinik deneyimi,
- Hastanın nörolojik durumunun yakın takip edilmesi, ortaya çıkabilecek değişikliklerin gözlenerek erken dönemde ensefalopatinin tanınması, çok önemlidir...
- HE'nin erken evrede tanınması, serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon gelişimini önler, morbidite ve mortaliteyi azaltır.

***ÇOCUKLAR HASTA OLMASIN....***



***Teşekkürler...***