

HEPATİK ENSAFALOPATİLİ HASTALARDA FLUMAZENİL'İN ETKİSİNİN SEP İLE İNCELENMESİ

Musa Onar*, Ziya Arık*, G Kesim**, Hakkı Kahraman**, Esin Özyılkan**

Hepatik ensafalopatili hastalarda benzodiazepin reseptör antagonisti Flumazenil'in etkisi somatosensoryel uyarılmış potansiyellerle(SEP) incelendi. Median SEP incelemelerinde patoloji saptanan 10 hepatik ensefalopatili hastaya 1,2,6 mg Flumazenil verildikten sonra SEP incelemeleri tekrarlandı. N20 latansı, N20 -P23 amplitüdü ve santral ileti zamanlarında(SİZ) ilaç öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Benzodiazepin reseptör antagonisti Flumazenil'in, hepatik ensafalopatili hastalarda bozulmuş elektroserebral fizyolojiyi düzeltmediği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Flumazenil, hepatik ensefalopati, somatosensoryel evok potansiyeller.

The Evaluation of the Effect of Flumazenil in Hepatic Encephalopathy by Median Nerve Somatosensory Evoked Potentials

In order to evaluate the effect of flumazenil, a benzodiazepine receptor antagonist, on hepatic encephalopathy, 10 patients with hepatic encephalopathy with abnormal SEPs were studied after 1,2,6 mg Flumazenil were given intravenously. Median nerve SEPs were recorded. There were no significant differences between the values of N20 wave latency, N20 -P23 wave amplitude and central conduction time (N13- N20 wave peak interval) according to the Wilcoxon paired test(P>0.05).

Key words: Flumazenil, hepatic encephalopathy, somatosensory evoked potentials.

Hepatik ensefalopati (HE) akut, subakut ve kronik hepatoseluler hastalıklı kişilerde karaciğer yetmezliği sonucu gelişen mental işlev bozukluğudur. Bu sendromda mental durum hafif bozukluktan komaya kadar değişiklik gösterebilir. Patogenez kesin bilinmemesine karşın artmış nöral inhibisyon önemli bir unsur olarak düşünülmektedir. Son zamanlarda, gama aminobutirik asit (GABA) ile ilişkili inhibitör nöral iletimin, HE'nin klinik bulgularına katkıda bulunabileceğini düşündürür deneysel kanıtlar elde edilmiştir(10). HE'li tavşan ve ratlarda benzodiazepin antagonisti CG8216 veya flumazenil verilmesi davranışsal ve elektrofizyolojik iyileşme sağlamıştır (2,3).

Bu çalışmanın amacı, benzodiazepin antagonisti flumazenil'in HE'li hastalarda anormal somatosensoryel evok potansiyeller (SEP) üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Hastalar ve Yöntem

Siroz tanısı ile iç hastalıkları kliniğine yatırılan 38 hastada median SEP, patern reversal vizüel evok potansiyel (VEP) ve beyin sapı işitsel evok potansiyel (BAEP) incelemeleri yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 60 idi. İnceleme öncesi tedavi verilmedi. Ensafalopati 20 hastada Grade 0, 11 hastada Grade I, 1 hastada Grade II, 1 hastada Grade III düzeyindeydi. PUGH(9) sınıflamasına göre 12 hasta A, 9 hasta B, 17 hasta C grubundaydı.

Median SEP incelemesi için Erb noktası, C7 ve kontralateral C3' veya C4' bölgelerden yüzeyel elektrotlarla kayıt yapıldı. Median sinir 5 Hz de abductor pollicis brevis kasında hafif kasılmalar yapacak şekilde uyarıldı. 1000 yanıt ortalandı. Referans elektrotlar Fz ye konuldu. Her kayıt iki kez yinelendi. N13 - N20 interpike latansları arasındaki fark olan santral ileti zamanı(SİZ) ölçüldü. BAEP uygulaması 90 dB de 10 Hz klik uyarılarıyla diğer kulak maskelenerek yapıldı. Aktif elektrot kulak memelerine, referans elektrot Cz ye, toprak elektrodu Fz ye konuldu. I-III, I-V, III-V interpike latansları ölçüldü.

* Nöroloji Anabilim Dalı,

** İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun.

VEP incelemesi patern reversal teknikle 170 açıyla, 1 metreden tam saha stimülasyonu ile yapıldı. 128 uyarı 1 Hz de verildi. P100 latansı ölçüldü. Aktif elektrot inionun 5 cm önüne, referans Cz ye, toprak Fz ye konuldu.

BAEP ve VEP için kliniğimiz kontrol değerleri kullanıldı. Ortalama + 3SD nin üzeri değerler anormal kabul edildi. (P100 > 128 msn, I-III > 2.2 msn, I-V > 4.1 msn, III-V > 1.9 msn).

SEP normal değerleri için kullandığımız yöntem olan Chiappa'nın normal değerleri kullanıldı(5). (SİZ latans max 6.8 msn).

Hastaların hiçbirinde VEP ve BAEP anormalliği saptanmadı. 10 hastada SİZ latansları uzamıştı. Bu hastalara median SEP incelemesi 1,2 ve 6 mg Flumazenil i.v. verildikten sonra tekrarlandı. İnjesiyonlar arasında 15 dakika süre bırakıldı.

Bulgular

On hastanın flumazenil öncesi ve 1,2 ve 6 mg i.v. enjesiyonu sonrası SİZ değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Wilcoxon İki Eşli Testi). Ortalama \pm SD değerleri ilaç öncesi ve 1,2 ve 6 mg flumazenil sonrası için sırasıyla 7.3 ± 0.4 , 7.1 ± 0.5 ; 7.1 ± 0.5 , 7.1 ± 0.6 milisaniye bulundu (P > 0.05).

Tablo I de hastaların yaş, koma evreleri, PUGH sınıflamasına göre hastalıklarının durumu ve flumazenil öncesi ve sonrası SEP SİZ latansları belirtilmektedir.

Tartışma

Son yıllarda evok potansiyellerin klinik ve subklinik HE'nin objektif değerlendirilmesinde yararlı olduğu bil-

dirilmiştir(11,12,13). Çalışmaların bir kısmında siroz nedeni alkoldür. Ancak, alkolik olmayan hastalarda da benzer sonuçlar alınmıştır(8). Flash VEP incelemelerinde %62-63 anormallik saptanırken, patern VEP incelemesinde hiçbir hastada anormallik bulunmamıştır (7,13). Benzer şekilde biz de hastalarımızın patern VEP'lerinde anormallik bulamadık. Mehndiratta ve ark. (8), non- alkolik sirozlu hastaların %41 inde BAEP I-III, I-V ve III-V interpike latanslarında uzama saptadılar. Buclak ve ark. (4), non-alkolik sirozlu 20 hastada ortalama BAEP I-III, I-V ve III-V interpike latanslarını kontrollere göre uzamış buldular. Biz hastalarımızın hem ortalama BAEP değerlerinde, hem de kişisel BAEP değerlerinde anormallik saptamadık.

Subklinik HE'li hastalarda yapılan SEP çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir. Bir çalışmada SEP ve VEP incelemeleri BAEP'e üstün bulunurken, diğerinde SEP anormalliği sadece hastaların %5inde bulunmuştur(8,12). Hastalarımızın %32 sinde median SEP incelemesinde SİZ latansları uzamıştı. SEP ile ilgili yollar santral sinir sisteminin büyük bir kısmını katettiği için global beyin disfonksiyonunda bu inceleme duyarlıdır. Bu nedenle hastalarımızda BAEP ve VEP normalken SEP anormal olabilir.

Eğer artmış GABAerjik aktivite HE'ye yol açıyorsa, bu tabloyu farmakolojik olarak GABA/benzodiazepin reseptör kompleksini antagonize ederek düzeltmek mümkün olabilir. Bu varsayımı sınamak için, SEP anormalliği bulduğumuz, siroza bağlı HE'li 10 hastaya benzodiazepin antagonisti Flumazenil i.v. verdik. Banský ve ark. (1), HE'li 14 hastada 0.2-2 mg dozlarda verilen Flumazenil'in hastaların %71 inde mental işlevlerde belirgin düzelme yaptığını ve en iyi etkinin Grade III ve Grade IV hastalarda

Tablo I: SEP anormalliği olan 10 hastanın yaş, koma evreleri, PUGH sınıflaması ve flumazenil öncesi ve sonrası SEP SİZ değerleri

HASTA	YAŞ	PUGH Sınıflaması	KOMA EVRESİ	MEDİAN SEP SİZ*	MEDİAN SEP SİZ**
M.Y	62	A	0	6.9	7
Y.K	66	C	2	7	6.3
Ş.Ç	65	C	1	7	5.8
Z.B	55	C	0	7.4	7.5
M.Ö	38	C	1	7.1	7.1
D.T	75	C	0	7.3	7.8
N.D	64	B	1	8	8
Z.Y	47	A	0	6.8	6.8
H.K	70	B	0	7.9	8.1
N.Ç	56	C	1	7	6.4

* Flumazenil öncesi santral ileti zamanı(msn.)

**6 mg flumazenil sonrası santral ileti zamanı(msn.)

olduğunu bildirdiler. Ferenz ve ark.(6),portal sistemik ensefalopatili bir hastalarında kronik flumazenil tedavisi uyguladılar ve hastanın anormal SEP ve işitsel olaya bağlı potansiyellerde tam düzelme olduğunu rapor ettiler. Hastalarımızda flumazenil 1,2 ve 6 mg i.v. dozlarda verildi ve anormal SİZ üzerinde etki yapmadı. Bu hastaların 5 tanesinde Grade 0, 4 tanesinde Grade I, 1 tanesinde Grade II ensefalopati vardı. Literatürde de flumazenil'in en çok Grade III ve Grade IV HE de etkili olduğu, Grade 0, I ve II de etkisinin az olduğu bildirilmektedir(1). Literatürde en fazla verilen total doz 9,6 mg dır(1). Biz hastalarımıza maksimum 9mg flumazenil verdik. Bu nedenle dozun yetersiz kaldığı uzak bir olasılıktır.

Sonuç olarak HE'li hastalarda SEP incelemesini duyarlı bulduk ve flumazenil'in bozulmuş elektrofizyolojiyi düzeltmediğini düşündük. Ancak, bu konuda kesin söz söyleyebilmek için daha çok sayıda ve geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara gerek bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Bansky G, Meier J, Riederer E, Walsler H, Ziegler HZ, Schmid M. Effects of the benzodiazepin receptor antagonist flumazenil in hepatic encephalopathy in humans. *Gastroenterology* 1989; 97: 744-750.
2. Bassett ML, Mullen KD, Skolnik P "et al". Amelioration of hepatic encephalopathy by pharmacologic antagonist of the GABA- benzodiazepine receptor complex in a rabbit model of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1987; 93: 1069-1077.
3. Boraldi M, Zeneroli ML, Venture E. Supersensitivity of benzodiazepin receptors in hepatic encephalopathy due to fulminant hepatic failure in the rat: reversal by a benzodiazepine antagonist. *Clin. Sci.* 1984; 67: 167-175.
4. Budak T, Nurlu G, Elibol B "et al". Multi-modal evoked potansiyellerin subklinik hepatic ensefalopati tanısındaki yeri. 4. Nöroloji Kongresi kitabı 1991,S 246-250.
5. Chiappa K.H. Somatosensory Evoked Potentials, in: Chiappa K,H ed. *Evoked Potentials in Clinical Medicine* Raven Press, Newyork, 2. baskı, 1990, s.345.
6. Ferenci p, Grimm G, Meryn S, Langl A. Successful long term treatment of portal systemic encephalopathy by the benzodiazepine antagonist flumazenil. *Gastroenterology* 1989; 96:240-243.
7. Levy LJ, Botton RP, Losowsky MS. The use of visual evoked potential (VEP) in delineating a state of subclinical encephalopathy. *J.Hepatol.* 1987; 5: 211-217.
8. Mehndiratta MM, Sood GK, Sarin SK, Gupta M. Comparative evolution of visual, somatosensory and auditory evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in patients with nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 85: 799-802.
9. Pugh RNH, Murray- Lyon ZM, Dawson JL " et" al. Transection of oesophagus for bleeding oesophageal varices . *Br. J. Surg.* 1973; 60: 646-664.
10. Schafer DF. Hepatic encephalopathy and gamma aminobutyric acid neurotransmitter system. *Lancet* 1982; 1: 18-20.
11. Yang SS, Chu NS, Liow YF. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985; 89: 625-630
12. Yang SS, Chu NS, Liow YF. Brain stem auditory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1986; 66: 1352-1355
13. Zeneroli ML, Pinelli G, Gollini G, "et al". Visual evoked potentials: A Diagnostic tool for the assesment of hepatic encephalopathy. *Gut* 1984;25:291-299.