

Hepatik Ensefalopatide Parenteral Amino Asit İnfüzyon Tedavisinin Etkinliği

Dr. Mahmut ÖZTÜRK, Dr. Macit GÜLTEN,
Dr. Selim G. NAK, Dr. M. Enver DOLAR, Dr. Faruk MEMİK

Özet: Hepatik ensefalopatinin etyopatogenezinde plasma amino asit konsantrasyonundaki değişikliklerin rol oynadığını düşündüren bulgular vardır. Bu nedenle kliniğimize yatırılan sirotik zeminde gelişmiş akut hepatik ensefalopatili 37 olgu üzerinde hepatik ensefalopatide parenteral amino asit infüzyon tedavisinin (PAİT) etkinliğini araştırmak amacıyla prospektif bir çalışma planlandı. Olgularımız rastgele iki gruba ayrılarak birinci gruptaki ensefalopatili hastalara 10 gün süresince parenteral modifiye amino asit infüzyon tedavisi, ikinci gruptaki hastalara ise Laktuloz + Streptomisin tedavisi uygulandı. Her iki gruptaki olgulara eşit miktarda enerji sağlayacak şekilde %30 dextroz solüsyonu ile kalori desteği sağlandı, ayrıca PAİT'in azot bilançosuna olan etkisi araştırıldı.

Sonuç olarak dallanmış zincirli amino asitlerden (DZAA) zenginleştirilmiş modifiye amino asit solüsyonu ile tedavi edilen olgularımızda hepatik ensefalopati bulgularının tamamen kaybolması %65 olarak gerçekleşirken, Laktuloz + Streptomisin tedavisi alan vakalarımızda ise %58,8 olarak gerçekleşti ($p > 0.05$). Ancak ilk 72 saate komadan açılma PAİT grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha hızlı idi ($p < 0.05$). Ancak ilk 72 saate komadan açılma PAİT grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha hızlı idi ($p < 0.05$). PAİT grubunda günde 80 gr. aminoasit verilerek çalışmanın 4. gününden itibaren pozitif azot bilançosu sağlanırken, kontrol grubundaki olgular devamlı negatif azot bilançosu sergilediler.

Bu sonuçlarla hepatik ensefalopatinin tedavisinde; bu yöntemin konvansiyonel tedavi yöntemi ile kombine olarak kullanılması halinde başarılı sonuçlar alınacağı izlenimini edindik.

Anahtar kelimeler: Hepatik ensefalopati, aminoasit, yalancı nörotransmitter.

Summary: THE EFFICIENCY OF PARENTERAL AMINO ACID INFUSION TREATMENT IN HEPATIC ENCEPHALOPATHY.

In patient with hepatic encephalopathy cerebral disfunctions are related to the changes in concentration of plasma amino acids. Therefore, we investigated thirty-seven patients with cirrhosis and acute encephalopathy. They were entered in to a randomize prospective trial that research efficacy of parenteral amino acid infusion treatment (PAIT). This trial consist of either a modified amino acids and methionine or lactulose and Streptomycin in presence of isocaloric amounts of dextrose. In addition, we studied the effect of PAIT on nitrogen balance. Therapy period lasted for 10 days. We obtained, the rate of improvement from hepatic encephalopathy in PAIT group was 65% and in the other group (control) was 58.8% ($p > 0.05$). In the PAIT group showed a highly significant improvement in mental recovery in first 72 hours ($p < 0.05$). In the PAIT group positive nitrogen balance was achieved in the fourth day of trial but control group was showed negative nitrogen balance through the trial.

This results suggest that combination of PAIT and conventional treatment of encephalopathy will be more successful than routine treatment.

Key words : Hepatic encephalopathy, amino acid, false neurotransmitter.

Hepatik ensefalopati, siroz hastalığının sık rastlanan ciddi bir komplikasyonu olup, bilinç bozukluğu kişilik değişiklikleri, fluktuasyon gösteren nörolojik bulgular, "flapping tremor" ve

karakteristik ancak spesifik olmayan elektroensefalografik değişikliklerle karakterize kompleks nöropsikiyatrik sendromdur (1). Hepatik ensefalopatinin etkili konvansiyonel tedavisi presipite edici faktörlerin önlenmesi, diyetle protein alımının kısıtlanması, antibiyotik verilmesi

ile laktuloz veya laktitol tedavisini içerir. (2). Ancak hepatik ensefalopatili hastaların katabolizmaları normal kişilere oranla artmıştır. Nitrojen balanslarını idame ettirebilmek için proteine gereksinimleri vardır. Fakat protein alımı ensefalopatiliyi presipite eder. Laktuloz ve antibiyotik verilmesine rağmen birçok hasta protein alımını tolere edemez. Böylece oluşan malnutrisyon karaciğer fonksiyonlarının ve genel sağlığın daha da bozulmasına yol açar (3). Karaciğer sirozunda plazmada amino asit profili değişmiş olup; DZAA'ler azalırken AAA'ler artmıştır. Bunun sonucu olarak da beyinde nörotransmitter sentezi inhibitör nörotransmitterler lehine değişmiştir. Bu noktadan hareketle; plazma amino asit konsantrasyonlarının DZAA'lerden zengin, AAA'lerden ve Methioninden fakir modifiye amino asit solüsyonları ile düzeltilmesi durumunda, hastaya sadece tolere edebileceği değil, ayrıca hepatik ensefalopatisini de düzeltilebileceği bir protein kaynağı verilmesinin mümkün olabileceği düşünülmüştür (2-9).

Bizde bu nedenlerden dolayı hepatik ensefalopatili hastalara DZAA'lerden zenginleştirilmiş modifiye amino asit solüsyonu infüzyonu ile hepatik ensefalopatinin düzelme hızı ve derecesini izleyerek bu tedavi yönteminin etkinliğini Laktuloz + Streptomisin tedavisi ile karşılaştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya U. Ü. T. F İç Hastalıkları Kliniği Gastroenteroloji Bilim Dalına yatırılan kronik karaciğer yetmezliği zemininde gelişmiş akut hepatik ensefalopatili 37 hasta alındı. Olguların hepsi koma tedavisi gerektiren şuur bulanıklığı ve "flapping tremor" la karakterize, en azından grade I hepatik ensefalopatisi olan hastalardı. Akut viral hepatit, fulminan hepatit, hepatorenal sendrom, önemli boyutlara varan mide barsak kanamaları, karaciğer dışı koma vakaları, ileri derecede sıvı kısıtlaması gerektiren hastalar çalışmaya alınmadı. Olgular parenteral amino asit infüzyon tedavisi (PAİT) ve Streptomisin + Laktuloz tedavisi (kontrol) verilmek üzere; yaş, cinsiyet, karaciğer hastalığının derecesi, ensefalopatinin derinliği yönünden birbirine benzeyen rastgele iki gruba ayrıldı. PAİT grubundaki hastalar yaşları 23-75 (ortalama yaş 49.1 ± 3.8) olan 16 erkek, 4 kadın toplam 20 hastadan oluşuyordu. 2. grup ise kontrol grubu olup

yaşları 22-64 (ortalama 53.5 ± 3.1) olan 11'i erkek, 6'sı kadın, toplam 17 hasta idi. Gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p < 0.05$). Her iki gruptaki olguların etyolojisinde en büyük çoğunluğu postnekrotik siroz teşkil ediyordu. PAİT grubundaki 11 postnekrotik sirozlunun 9'u HBV'ye, ikisi HCV'ye; kontrol grubunda ise 7'si HBV'ye, 2'si ise HCV'ye bağlı idi. PAİT grubundaki 20 hastadan 18'i Child klasifikasyonuna göre C, 2'si B evresindeydi. Kontrol grubunda ise 15 hasta Child C, 2 hasta ise Child B evresindeydi. Bu açıdan da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Olguların tümünde siroz tanısı klinik, biyokimyasal, mikrobiyolojik, ultrasonografik, endoskopik ve histopatolojik verilere dayanılarak konuldu. Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi fizik ve mental muayeneleri yapıldı. Koma evrelemesi "Modifiye Parsons-Smith" puanlama cetveli kullanılarak yapıldı (10). Tedavi başlangıcında gruplar arasında koma derinliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). PAİT grubundaki hastalara 80 gr/gün amino asit sağlayacak şekilde AAA'ler ve Methioninden fakir, DZAA'lerden zenginleştirilmiş modifiye amino asit çözeltisi (Hepatamin-Eczacıbaşı) günde 1000 cc olarak verildi. Kontrol grubundaki hastalara ağızdan veya nazogastrik sonda ile Streptomisin günde 4 defa 1 gram, Laktuloz günde 3 defa 30 ml verildi. Her iki gruptaki hastalara 27 K. kalori / kg / gün total kalori sağlayacak ölçüde %30'luk Dextroz solüsyonu santral venöz kateter aracılığı ile 24 saatte perfüzyon şeklinde verildi. İki grupta da tedavi 10 gün sürdü ve hastalara ensefalopati bulguları kaybolana kadar oral protein verilmedi. Hastaların azot bilançosunu hesaplamak üzere 24 saatlik idrarla çıkarılan toplam üre miktarı ölçüldü. Dışkı ile kaybedilen ve ölçülmesi olanaksız olan azot kayıplarını karşılamak üzere hergün 1,5 gram azotun fazladan kaybedildiği esas alındı ve azot değerleri buna göre hesaplandı.

$$\text{Günlük Azot Bilançosu} = \frac{\text{Günlük Protein Alımı (gr)}}{6.25} - \frac{24 \text{ Saatlik Üre Nitrojeni} + 1.5 \text{ gr}}$$

İstatistik : Veriler ortama $\pm$ standart hata olarak hesaplandı ve gruplar arasındaki farkın önem kontrolü "Student's t testi" ile korelasyon analizi ise "Spermann rank korelasyon yöntemi" ile incelendi. $p < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Her iki grupta, tedavi periyodunda komadan iyileşme oranları ve hızı, mortalite oranları ve nitrojen balansları Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo da görüldüğü gibi PAİT grubunda %65, kontrol grubunda ise %58.8 oranında karaciğer komasından tam iyileşme oldu. Bu iyileşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$). Ancak komadan açılma açısından PAİT grubundaki hastalar kontrol grubuna oranla ilk 72 saatte daha hızlı iyileştiler ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Ayrıca komadan uyanma zamanında PAİT grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa idi ($p < 0.05$). Parantral amino asit infüzyon tedavisinin nitrojen balansı üzerine etkisini araştırmak üzere her iki tedavi grubundaki olgularda 1, 2, 3, 4, 7 ve 10. günlerde günlük nitrojen dengesi hesaplandı. Tablo 2'de grupların günlük ortalama azot dengesi Şekil 1'de ise grupların azot dengesinin seyri şematize edilmiştir. PAİT grubunda çalışmanın 4. günden itibaren nitrojen balansı pozitifleşirken, kontrol grubunda çalışma başından itibaren sürekli negatif nitrojen balansı olmuştur (Şekil 1). Bütün çalışma boyunca ortalama nitrojen balansı PAİT grubunda -0.30 ± 0.33 gr/gün olurken kontrol grubunda -9.80 ± 0.28 gr/gün olmuştur ($p < 0.001$).

Tablo I : Her iki tedavi grubunda iyileşme oranları

		Kontrol Grubu	PAİT Grubu
Komadan uyanma oranları %	Tam (grade 0)	58.8	65
	Kısmi (" 0-1)	5.8	5
	Değişmeyen	11.8	15
	Kötüleşen	23.6	15
Komadan açılma hızı %	İlk 24 saat	12	20*
	İlk 48 saat	29	45*
	İlk 72 saat	47	62*
Komadan uyanma zamanı (saat)	Grade 1	84 ± 5.2	$70 \pm 4.9^{**}$
Mortalite oranları %		29.4	25
Nitrojen balansı (gr. N/gün)		-9.80 ± 0.28	$-0.30 \pm 0.33^{**}$

* $p < 0.001$ ** $p < 0.05$

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

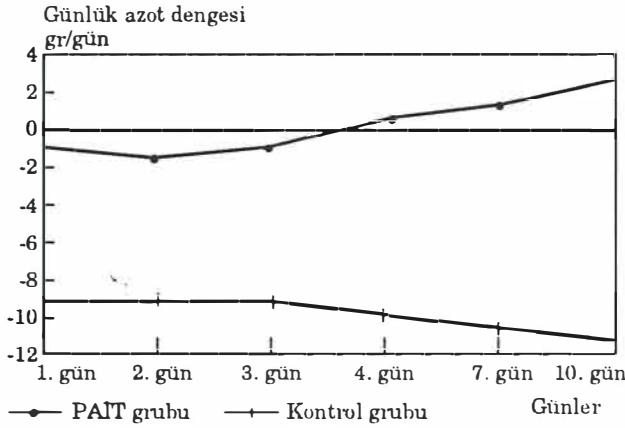
PAİT grubunda tam olarak iyileşen 13 hastadan ikisi takip sırasında exitus olmuştur. Bunlardan birisi kardiyovasküler yetmezlik nedeni ile, diğeri strangüle umbilikal herni nedeni ile exitus olmuşlardır. Yine bu grupta kötüleşen 3 hastanın hepsi grade IV komada iken karaciğer yetmezliğinden exitus olmuşlardır. Kontrol grubunda ise tam iyileşen 10 hastadan biri tedavi süresi içinde şiddetli özefagus varis kanaması nedeni ile exitus olmuştur. Durumları kötüleşen 4 hastanın biri ciddi özefagus varis kanaması, üçü grade IV komada iken karaciğer yetmezliğinden kaybedilmişlerdir. Sonuçta PAİT grubunda 20 hastadan 5'i (%25), kontrol grubunda ise 17 hastadan 5'i (%29.4) exitus olmuşlardır. Ölüm oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Çalışma süresince her iki grupta da ağır ve fatal seyreden yan etkiler gözlenmedi. PAİT grubundaki hastaların 9'unda (%45), kontrol grubundaki hastaların ise 6'sında (%35) kan şekeri tedavinin belli bir zamanında 180 mg/dl'nin üzerinade seyretti. Bununla birlikte hastaların hiç birinde glukoz intoleransı nedeniyle tedaviye ara verilmedi. PAİT grubundaki hastaların %70'inde ve kontrol grubundaki hastaların %58.8'inde serum elektrolit dengesizlikleri (elektrolitlerin 48 saat süreyle normal sınırların dışında olması), özellikle de hiponatremi gözlemlendi. PAİT grubundaki hastalardan ikisinde (%10), kontrol grubundaki hastalardan birinde (%5.8) katetere bağlı tromboflebit gelişti. Lokal pansuman ve sistemik antibiyoterapi ile iki gruptaki tromboflebit atakları düzeldi. Yine kontrol grubundaki hastaların 4'ünde laktuloz tedavisine bağlı karın ağrısı, gaz distansiyonu gibi hafif yan etkiler gözlemlendi.

Tablo II : Her iki tedavi grubundaki olguların günlük ortalama nitrojen değerleri (gr/gün)

	PAİT Grubu	Kontrol Grubu
Günler	Ortalama $\pm$ S. H.	Ortalama $\pm$ S. H.
1.	-1.48 ± 0.74	$-8.96 \pm 0.54^*$
2.	-1.77 ± 0.73	$-9.01 \pm 0.56^*$
3.	-1.33 ± 0.73	$-8.873 \pm 0.60^*$
4.	$+0.22 \pm 0.67$	$-10.39 \pm 0.59^*$
7.	$+1.33 \pm 0.90$	$-10.88 \pm 0.72^*$
10.	$+2.54 \pm 0.48$	$-11.40 \pm 1.01^*$

* $p < 0.001$ PAİT Grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Şekil 1 : Her iki grupta azot bilançosunun seyri



TARTIŞMA

Karaciğer sirozunda ensefalopati kaynağını açıklayabilmek amacı ile birçok teori ileri sürülmüştür. Bütün bu teorilerin ortak yanı hastalıklı karaciğerin metabolik yeteneklerinde bir bozulma olduğudur. Bozulan karaciğer aminoasitleri veya azotlu toksik ürünleri yeterince metabolize edemediğinden özellikle proteinler sorun yaratmaktadır (4,11). Yapılan araştırmalarda son dönem karaciğer hastalığı olanlarda plazma amino asit profilinde değişiklik olduğu gösterilmiştir. Karaciğer fonksiyonları normal insan ve hayvan deneklerde dallanmış zincirli amino asit (DZAA) / aromatik amino asit (AAA) oranı oldukça düşmekte yani DZAA'lerin plazma seviyeleri düşerken AAA seviyeleri yükselmektedir (4,7,12 - 18). Fischer ve arkadaşları 1971 yılında plazma amino asitlerindeki anormal konsantrasyonları ensefalopati ile bir neden sonuç ilişkisi doğruladığını ileri sürmüşlerdir. "False nörotransmitter hipotezi" adı verilen bu teoriye göre plazma amino asit imbalansı ve beyinden glutamin akışı; serbest triptafon, fenil alanin ve tirozinin beyin tarafından artmış tutulumuna neden olur. Bunun sonucunda beyinde serotonin, oktapamin, feniletanolamin gibi inhibitör nörotransmitterler artarken, dopamin, noradrenalin gibi eksitator nörotransmitterler azalır ve sonuçta hepatik koma açığa çıkar (12). Plazma amino asit profilindeki değişikliği ve nörotransmitter sentezindeki bozukluğu DZAA'lerden zengin, AAA'ler ve methioninden fakir modifiye amino asit verilmesi ile düzelmenin mümkün olduğu böylece hastaya hem tolere edebileceği protein

kaynağını vermenin hem de hepatik ensefalopatiden iyileşmenin gerçekleşeceği düşünülmüştür. Bu hipotezi desteklemek amacı ile birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmaların çoğunda DZAA'lerden zengin modifiye amino asit solüsyon alan deneklerde en azından konvansiyonel tedavi uygulanan olgular kadar komadan açılma olduğu, bir kısmında etki gözlenmezken bir kısım vakalarda konvansiyonel tedaviden daha iyi cevap alındığı bildirilmiştir (7,12,16,19-22). Bizim çalışmamızda da modifiye amino asit solüsyonu alan gruptan 13 hastada (%65) ensefalopati bulguları tamamen düzelmiş ve grade 0'a getirilmiştir. Laktüloz +Streptomisin tedavisi grubunda ise 10 hastada (%58.8) koma bulguları kaybolmuştur. Ensefalopati grade'i 0-1'e kadar gerileyen hastalar göz önüne alındığında iyileşme oranı PAİT grubunda %70, kontrol grubunda %68.8 olmuştur. Her iki grupta iyileşme oranları açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$). Ancak komadan açılma hızı yönünden incelendiğinde 10. gün sonunda her iki grup arasında fark saptanamaz iken, ilk 72 saat içerisinde PAİT grubundaki olgular, kontrol grubundaki olgulara oranla daha hızlı iyileşmişler ve komadan uyanma zamanları daha kısa olmuştur ($p<0.05$). Yetersiz oral gıda alımı, anoreksi, bozulmuş sindirim ve absorpsiyon, hiper katabolizma gibi nedenlerden dolayı oluşan malnutrisyon kronik karaciğer hastalığında sık rastlanan bir bulgudur. Bununda karaciğer fonksiyonlarını ve yapısını olumsuz yönden etkilemesi muhtemeldir. Diyetle protein kısıtlaması Neomisin veya Laktüloz kullanımı gibi tedavi şekilleri hastaların nutrisyonel durumlarının daha da bozulmasına yol açarlar. Dolayısı ile kronik karaciğer yetersizliği olan hastalar kısır döngü içerisinde; bir yandan protein alımı hepatik ensefalopatiji provoke ederken, diğer yandan protein kısıtlaması ve malnutrisyon, hipoproteinemi, artmış katabolizma ve kas yıkımı hepatik ensefalopatiji ağırlaştırır (23). Karaciğer yetersizliğinde geçerli olan besleme desteği hepatik ensefalopatiji oluşturmada veya ağırlaştırmada yeterli kalori ve protein sağlamaktır. Bizim çalışmamızda da modifiye aminoasit solüsyonu günde 80 gr amino asit sağlayacak şekilde verildiğinde tedavinin 4. gününden itibaren pozitif nitrojen dengesine ulaşıldı. Literatürde de hepatik ensefalopatinin tedavisinde DZAA'lerden zenginleştirilmiş özel solüsyonun 80 gr/gün amino

asit sağlayacak şekilde verilmesi ile hastalarda hem ensefalopatiden iyileşme hem de pozitif azot bilançosu elade edilmiştir (57, 22, 24-28).

DZAA'lerden zenginleştirilmiş amino asit solüsyonu ile bozulmuş olan plazma amino asit oranları ve nörotransmitter değişiklikleri düzeltilmektedir. Yine bu solüsyonla birlikte yeterli kalori desteği verildiğinde protein sentezi artmakta, katabolizma azalmakta hastalar pozitif

azot dengesine ulaşmaktadırlar (29).

Hepatik ensefalopatili hastalarda DZAA'lerden zenginleştirilmiş solüsyonlar ile hem pozitif azot dengesini sağlayarak hem de karaciğer fonksiyonlarında kötüleşmeye yol açmadan hızlı bir şekilde koma tedavisinin sağlanabileceği ve her iki tedavi yönteminin aslında birbirini tamamlaması nedeniyle de kombine kullanımlarının daha yararlı olabileceği kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Wilson JD. Hepatic Encephalopathy. In : Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK. Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York : MC. Graw-Hill Inc. 1991 : 1348-1350.
2. Meier PJ, Mansky G. Current possibilities in the therapy of hepatic encephalopathy. *Schweiz Med Wsschr.* 1990; 120 : 553-556.
3. Horst D, Grace ND, Conn HO, et al. Comparison of dietary protein with an oral branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal systemic encephalopathy : A randomized controlled trial. *Hepatology*, 1984; 4 : 279-287.
4. Crossley IR, Wardle EN, Williams R. Biochemical mechanism of hepatic encephalopathy. *Clin Sci.* 1983; 64 : 247-252.
5. Löscher W, Kretz JF, Tung Lc, Dillinger U. Reduction of highly elevated plasma levels of GABA dose not reverse hepatic Coma. *Hepatogastroenterology*, 1989 36 : 504-505.
6. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent porto systemic encephalopathy. *Gastroenterology*, 1985; 88 : 887-895.
7. Cerra FB, Cheung NK, Ficher JE, et al. Disease spesific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy : A prospective randomized doub le-blind controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 1985; 9 : 288-294.
8. Lockwood AH, Yap EWH, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991; 11 : 337-341.
9. Cerra Fb, Mc Millan M, Angelico R, et al. Cirrhosis, encephalopathy and improved results with metabolic support. *Surgery*, 1983; 94 : 612-618.
10. Conn HO, Leevy M, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal systemic encephalopathy. *Gastroenaterology*, 1977; 72 : 573-583.
11. Peter M, Farmer M, Mulaktan T. The pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Ann Clin and Lab Sci.* 1990; 20 : 91-97.
12. Fischer JE, Josef M, Aguire A, et al. The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *Surgery*, 1989; 78 : 275-290.
13. Lavoie J, Giguere JF, Layrorgues GP, Butterwort RF. Amino acid changes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Neurochem.* 1987; 49 : 692-697.
14. Leweling H, Staedt U, Striebel JP, Holm E. Hepatic failure : Nutritional measures and treatment of encephalopathy. *SA J Clin Nutr.* 1988; 1 : 11-29.
15. Plauth M, Egberts EH, Müller PH, Früst P. characteristic pattern of free amino acids in plasma and skeletal muscle in stable hepatic cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1990; 37 : 135-139.
16. Eriksson JS, Conn HO. Branched-chain amino acids in the management of hepatic encephalopathy : An analysis of variants. *Hepatology*, 1989; 10 : 246-288.
17. Beaubernard C, Delorme ML, Opolon P, et all. Effect of the oral administration of branched chain amino acids on hepatic encephalopathy in the rat. *Hepatology*, 1989; 4 : 288-294.
18. Reiter HJ, Bodej CH. Parenteral application of a special amino acid solution in the treatment of severe hepatic encephalopathy. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1978; 7 : 457-464.
19. Smith AR, Fanelli RF, Ziparo V, et all. Alterations in plasma and CSF amino acids, amines and metabolites in hepatic coma. *Ann Surgery*, 1978; 187 : 343-350.
20. Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, et al. Effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in Man. *Surgery*, 1976; 80 : 77-91.
21. Fiaccadori F, Ghinelli F, Pelasi G, et al. Selective amino acid solutions in hepatic encephalopathy treatment. *La Ricerca Clin Lab.* 1980; 10 : 411-422.
22. Wahren J, Denis J, Desurmant P, et al. Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? Multicenter study. *Hepatology*, 1983; 3 : 475-480.
23. Latifi R, Killam RW, Dudrick SJ. Nutritional support in liver failure. *Surgical Clinics of Nort America*, 1991; 72 : 567-578.
24. Weber FL, Fresaid KM, Lally BR. Effect of Lactuloze and Neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology*, 1982; 82 : 213-217.
25. Freund H, Dienstag J, Lehrich J, et al. Infusion of branched chain enriched amino acid solution in patients with hepatic encephalopathy. *Ann Surg.* 1982; 196 : 209-220.
26. Vilstrup H, Gluud C, Hardt F, Kristensen M, et al. Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1990; 10 : 291-296.
27. Marschesin G, Dioguardi FS, Bianchi GP, et al. Long-term oral branched chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind case in controlled trial. *Hepatol.* 1990; 11 : 92-101.
28. Watanabe A, Shiota T, Okita M, Nagashima H. Effect of a branched Chain amino acid-enriched nutritional product on the pathophysiology of the liver cirrhosis. *Acta Med Okayama.* 1983; 34 : 321-333.
29. James JH, Ziparo V, Jeppson B, Fischer JE. Hyperammonemia, plasma amino acid imbalance and blood brain amino acid transport : A unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet*, 1979; 13 : 772-775.