Hepatic Encephalopathy: Pathogenesis and Treatment Strategies

Shiler Khaledi, Shamseddin Ahmadi*

Department of Biological Science and Biotechnology, Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

Article Info:

Received: **8 Sep 2018** ***Revised:*** **3 Nov 2018** ***Accepted*:** **12 Nov 2018**

ABSTRACT

Introduction: Hepatic encephalopathy (HE) is a complicated brain disorder that is resulted from the liver failure. In HE, due to the inability of the liver in detoxification, the concentration of toxins, such as ammonia, will be increased in the blood and brain. To preserve neurons from the adverse effects of ammonia, astrocytes convert it to glutamine. The increase in glutamine, in turn, alter osmotic pressure and the volume of the interstitial fluid in the brain. On the other hand, the increase in ammonia level also excites immune cells in the brain and induces neuroinflammation. The high levels of ammonia and subsequent neuroinflammation alter neurotransmitter levels, which in turn induce cognitive dysfunctions, including learning and memory impairments as well as locomotion and coordination disorders. Glutamate and GABA and the downstream signaling cascades are the main molecular pathways that are affected in HE. ***Conclusion:*** According to the latest molecular data, it can be concluded that different signaling molecules downstream to the neurotransmitters receptors, such as Ca2+-dependent kinases including protein kinase C and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, mitogen-activated protein kinases and inflammatory cytokines, are proposed as the effective molecules in pathogenesis as well as potential targets for controlling and treatments of HE in the future. Considering the multidimensional appearance of HE, it can be proposed that a complex of treatment strategies, including the use of lowering ammonia level agents, effective antibiotics, anti-inflammatory drugs, and a balance in protein intake can effectively control the symptoms of HE.

Key words:

1. Hepatic Encephalopathy
2. Ammonia
3. Therapeutics
4. Protein Kinases

****Corresponding Author:*** Shamseddin Ahmadi

E-mail: *sh.ahmadi@uok.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

انسفالوپاتی کبدی: بیماریزایی و راهکارهای درمانی

شیلر خالدی، شمس‌الدین احمدی*

گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۷ شهریور ۱۳۹۷ **اصلاحیه:** ۱۲ آبان ۱۳۹۷ **تاریخ پذیرش:** ۲۱ آبان ۱۳۹۷

چـــــکیده

مقدمه: انسفالوپاتی کبدی یک اختلال مغزی پیچیده است که از نارسایی کبدی ناشی می‌شود. در انسفالوپاتی کبدی به دلیل ناتوانی کبد در سم‌زدایی، غلظت مواد سمّی از جمله آمونیاک در خون و مغز افزایش می‌یابد. آستروسیت‌ها برای محافظت از نورون‌ها از اثرات نامطلوب آمونیاک، آن را به گلوتامین تبدیل می‌کنند. افزایش گلوتامین به نوبهٔ خود فشار اسمزی و حجم مایع میان بافتی در مغز را تغییر می‌دهد. از طرف دیگر، افزایش در آمونیاک همچنین سلول‌های ایمنی در مغز را تحریک می‌کند و التهاب عصبی ایجاد می‌کند. سطوح بالای آمونیاک و التهاب عصبی ناشی از آن، باعث تغییر سطوح انتقال دهنده‌های عصبی می‌شود که به نوبهٔ خود باعث اختلالات شناختی مانند نقص در یادگیری و حافظه و همچنین اختلال در حرکات و هماهنگی‌های حرکتی می‌شود. گلوتامات و گاما آمینو بوتیریک اسید و مسیر سیگنال‌رسانی پایین‌دست، مسیرهای مولکولی اصلی هستند که در انسفالوپاتی کبدی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. ***نتیجه‌گیری:*** بر اساس جدیدترین یافته‌های مولکولی می‌توان نتیجه گرفت که مولکول‌های پیام‌رسان مختلف پایین دست گیرنده‌های ناقلین عصبی مانند کینازهای وابسته به کلسیم شامل پروتئین کیناز C و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم کالمودولین، پروتئین کینازهای فعال شونده به وسیلهٔ میتوژن و سایتوکین‌های التهابی به‌عنوان مولکول‌های مؤثر در بیماریزایی و همچنین اهداف بالقوه برای کنترل و درمان انسفالوپاتی کبدی در آینده پیشنهاد می‌شود. با توجه به ظاهر چند بعدی انسفالوپاتی کبدی، می‌توان پیشنهاد کرد که مجموعه‌ای از راهکارهای درمانی شامل استفاده از عوامل کاهش‌دهندهٔ سطح آمونیاک، آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر، داروهای ضد التهابی و تعادل در میزان دریافت پروتئین می‌تواند به طور مؤثر علایم انسفالوپاتی کبدی را کنترل کند.

کلید واژه‌ها:

۱. انسفالوپاتی کبدی
۲. آمونیاک
۳. درمان
۴. پروتئین کینازها

* **نویسنده مسئول:** شمس‌الدین احمدی

آدرس الکترونیکی: *sh.ahmadi@uok.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

مقدمه

امروزه تغییر در سبک زندگی، مدرن شدن ارتباطات، کاهش تحرک، استفاده از الکل، غذاهای آمادهٔ چرب و سرخ کردنی و نیز استفادهٔ آگاهانه و ناآگاهانه از محصولات شیمیایی را می‌توان از عوامل اصلی ایجاد بیماری‌های کبدی از جمله کبد چرب و سیروز کبدی[1] به شمار آورد. کبد یک اندام بسیار حیاتی در فرایند سم‌زدایی برای بدن است و آسیب به این اندام در عملکرد اندام‌های مهم دیگر بدن مانند کلیه، عضلات و بویژه مغز اختلال ایجاد می‌کند. یکی از بیماری‌های مغزی که از نارسایی کبدی ناشی می‌شود، بیماری انسفالوپاتی کبدی[2] است (۱). بر اساس تعاریف جدید انجمن مطالعات بیماری‌های کبدی آمریکا (AASLD)[3] و انجمن مطالعات کبد اروپا (EASL)[4]، انسفالوپاتی کبدی یک اختلال مغزی با منشاء نارسایی کبدی است و مبتلایان به این بیماری، طیف وسیعی از اختلالات عصب‌شناختی و روانپزشکی را نشان می‌دهند که علایم آن از موارد غیر قابل تشخیص تا حالت شدید به کما رفتن متغیر هستند (۲). عوارض این بیماری علاوه بر اثرات فردی، کیفیت زندگی اطرافیان آن‌ها را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این بیماری به دلیل ناتوانی کبد در سم‌زدایی، میزان مواد سمّی مختلف از جمله آمونیاک در خون افزایش پیدا می‌کند و سلول‌های آستروسیت[5] مغز برای محافظت از سلول‌های عصبی، آمونیاک را به گلوتامین[6] تبدیل می‌کنند. افزایش گلوتامین به نوبهٔ خود موجب تغییراتی در فشار اسمزی و حجم مایع میان بافتی مغز می‌شود که مشکلاتی مانند ادم و فتق مغزی[7] را به دنبال خواهد داشت. از طرف دیگر، افزایش آمونیاک در مغز باعث تحریک سلول‌های ایمنی و القای التهاب عصبی[8] نیز می‌شود (۳).

بر اساس شواهد به دست آمده، مقدار بیش از حد آمونیاک و التهاب عصبی ناشی از آن باعث تغییر در میزان ناقلین عصبی[9] در مغز می‌شود (۴، ۳). اعتقاد بر این است که تغییرات ناقلین عصبی ناشی از انسفالوپاتی کبدی، منجر به تغییراتی در عملکرد مغز از جمله اختلال در چرخهٔ خواب و بیداری، کاهش عملکردهای شناختی مانند یادگیری و حافظه و اختلال در فعالیت و هماهنگی حرکتی می‌گردد (۵، ۱). بر اساس یافته‌های موجود، گلوتامات[10] و گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA)[11] از مهم‌ترین ناقلین عصبی مغزی هستند که در بیماری انسفالوپاتی کبدی دستخوش تغییر می‌شوند (۵، ۴). تغییر در میزان این ناقلین عصبی علاوه بر اختلال در مسیرهای عصبی، موجب تغییر در مسیر پیام‌رسانی پایین‌دست گیرنده‌های آن‌ها می‌شود و تغییرات سلولی و مولکولی مختلفی را در مغز به دنبال خواهد داشت (۱). تغییرات در مولکول‌های پیام‌رسان مختلفی مانند کینازهای وابسته به کلسیم[12]، کینازهای فعال شونده به وسیلهٔ میتوژن (MAP Kinases)[13] و سایتوکین‌های التهابی نیز به‌عنوان عوامل مولکولی در پایین دست این گیرنده‌های ناقلین عصبی در مدل‌های آزمایشگاهی بیماری انسفالوپاتی کبدی، مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته‌اند. با توجه به نتایج مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، عوامل مولکولی مختلفی می‌توانند به‌عنوان عامل مؤثر در بیماری‌زایی انسفالوپاتی کبدی و نیز به‌عنوان اهداف درمانی بالقوه در کنترل و درمان علایم بیماری، مورد توجه و استفاده قرار گیرد. در این مطالعه به مرور جدیدترین یافته‌ها در این مورد و بررسی چالش‌های موجود می‌پردازیم.

انواع انسفالوپاتی کبدی

تا قبل از سال ۱۹۹۸، توافقی در خصوص معیارهای تشخیص بیماری انسفالوپاتی کبدی وجود نداشت اما در کنگرهٔ جهانی گاستروانترولوژی[14] سال ۱۹۹۸ که در شهر وین در کشور اتریش برگزار شد، بیماری انسفالوپاتی کبدی را بر اساس میزان آسیب به بافت کبد به سه نوع A، B و C تقسیم‌بندی نمودند و نتایج این توافق در سال ۲۰۰۲ در مقاله‌ای به چاپ رسید (جدول ۱)-(۶). انسفالوپاتی کبدی نوع A به دلیل نارسایی حاد کبد (ALF)[15] ایجاد می‌شود و عمده‌ترین دلایل ایجاد این نوع از بیماری، نکروز شدید بافت کبد در اثر هپاتیت ویروسی نوع B و C، سموم و داروهای مختلف مانند استامینوفن و نیز سرطان کبد می‌باشد. اگرچه تعداد مبتلایان به نوع حاد این بیماری کم است اما میزان مرگ و میر سالانه آن زیاد بوده و در حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد است. نوع حاد این بیماری با تورم آستروسیتی همراه است که منجر به ادم سلولی و اختلالات ناشی از آن مانند افزایش فشار داخل جمجمه (ICP)[16] و فتق مغزی می‌شود و به صورت ناگهانی فرد دچار روان‌پریشی[17]، صرع[18] و کما می‌گردد. این نوع از بیماری، پیش‌آگهی بسیار ضعیفی داشته و تنها درمان مؤثر برای آن پیوند کبد به صورت فوری است (۷، ۱).

در انسفالوپاتی کبدی نوع B، سلول‌های کبدی سالم هستند و بیماری در اثر بای‌پس پورتوسیستمیک[19] یا

[1] Liver cirrhosis
[2] Hepatic encephalopathy
[3] American association for the study of liver diseases
[4] European association for the study of the liver
[5] Astrocytes
[6] Glutamine
[7] Brain herniation
[8] Neuroinflammation
[9] Neurotransmitters
[10] Glutamate
[11] Gamma amino-butyric acid
[12] Ca2+-dependent kinases
[13] Mitogen-activated protein kinases
[14] Gastroenterology
[15] Acute liver failure
[16] Intra cranial pressure
[17] Delirium
[18] Seizure
[19] Porto-systemic bypass

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

اتصال فرعی ورید باب به بزرگ سیاهرگ زیرین به وجود می‌آید. این حالت از بیماری کمتر معمول است اما در مواردی که فشار سیاهرگ باب زیاد باشد، با انجام عمل جراحی و اتصال سیاهرگ باب به بزرگ سیاهرگ زیرین به اصطلاح بای‌پس پورتوسیستمیک انجام می‌شود که می‌تواند انسفالوپاتی کبدی نوع B را به دنبال داشته باشد.

انسفالوپاتی کبدی مزمن به‌عنوان نوع C این بیماری تعریف می‌شود که با فیبروزه شدن کبد و سیروز کبدی در ارتباط است. از عوامل ایجاد این نوع از بیماری می‌توان به انسداد مجرای صفراوی در اثر سنگ و یا سرطان، کبد چرب، افزایش فشار سیاهرگ باب[20] و شانت پورتوسیستمیک[21] یا تغییر مسیر بازگشت خون از سیاهرگ باب به بزرگ سیاهرگ زیرین اشاره کرد. میزان مبتلایان به نوع مزمن بیماری انسفالوپاتی کبدی زیاد است و سیر پیشرفت بیماری به‌سرعت از مرحلهٔ خفیف به مرحلهٔ بالینی می‌رسد و در بدترین شرایط به کما و مرگ منجر می‌شود. انسفالوپاتی کبدی نوع B و C با تغییرات آستروسیتی که در بیماری آلزایمر نیز به وجود می‌آید، همراه است و به همین دلیل به نوعی از بیماری آلزایمر که در اثر نارسایی کبد ایجاد می‌شود، آلزایمر نوع II نیز گفته می‌شود (۱).

انسفالوپاتی کبدی پنهان و آشکار

انسفالوپاتی کبدی نوع C بر اساس ویژگی‌ها و طول دورهٔ علایم، به دو دسته به نام‌های انسفالوپاتی کبدی خفیف (MHE)[22] یا نوع پنهان[23] و انسفالوپاتی کبدی آشکار یا بالینی تقسیم می‌شود (۹). بیماران با نارسایی مزمن کبدی که هیچ‌گونه علایم بالینی انسفالوپاتی کبدی را ندارند، دچار انسفالوپاتی کبدی خفیف هستند که با اختلال شناختی ضعیف (MCI)[24] همراه است. انسفالوپاتی کبدی خفیف از روی ظاهر افراد تشخیص داده نمی‌شود و به همین دلیل به آن، نوع پنهان نیز گفته می‌شود. تغییرات روانشناختی شامل نقص توجه، کندی روانی -حرکتی، کاهش هماهنگی بینایی -حرکتی[25] و کاهش سرعت در پردازش اطلاعات در این افراد دیده می‌شود (۱۰). افراد دارای این بیماری، نیاز به درمان دارویی خاص و یا بستری شدن در بیمارستان ندارند. برای تشخیص افراد مبتلا به نوع خفیف این بیماری از افراد سالم، از دو روش تشخیصی فرکانس لرزش (CFF)[26] و اندازه‌گیری سطح سرمی ۳- نیتروتیروزین[27] استفاده می‌شود. نوع آشکار بیماری انسفالوپاتی کبدی با ظهور علایم بالینی همراه است. تغییرات عصب شناختی بیماران در نوع مزمن بیماری کبدی بر اساس معیار وست هاون[28] به چهار درجه تقسیم می‌شود که در جدول ۲ علایم هر یک از آن‌ها به طور خلاصه آورده شده است (۱۱، ۷، ۱).

عوامل بیماریزا در انسفالوپاتی کبدی

انسفالوپاتی کبدی یک بیماری چند عاملی و پیچیده است که عوامل مختلفی در ایجاد آن نقش دارند. بر اساس مطالعات انجام شده، عوامل بسیاری از جمله آمونیاک، سایتوکین‌های التهابی، استرس اکسیداتیو، ترکیبات شبه بنزودیازپین و موادی مانند منگنز در بیماری‌زایی انسفالوپاتی کبدی دخیل هستند (۱۳، ۱۲). اگر چه مکانیسم‌های ایجاد بیماری به طور کامل مشخص نشده‌اند، اما نقش آمونیاک در بیماریزایی انسفالوپاتی کبدی، پررنگ و قابل توجه است. با این وجود بر اساس نتایج مطالعات مختلف، آمونیاک به تنهایی نمی‌تواند عامل تمام تغییرات عصبی مشاهده شده در انسفالوپاتی کبدی باشد (۱۴). به طور کلی، امروزه علاوه بر افزایش میزان آمونیاک نقش عوامل دیگری مانند التهاب و

جدول ۱- انواع انسفالوپاتی کبدی بر اساس میزان و نوع آسیب به کبد (۸-۶).

نوع	عامل ایجاد بیماری
A	نارسایی حاد کبدی در اثر هپاتیت B و C، دارو و سرطان کبد
B	بای‌پس پورتوسیستمیک یا اتصال فرعی و یا تغییر مسیر خون ورید باب به بزرگ سیاهرگ زیرین
C	نارسایی مزمن کبدی در اثر فیبروزه شدن کبد و سیروز کبدی

جدول ۲- درجه‌بندی انسفالوپاتی کبدی بر اساس معیارهای وست -هاون (۱۱، ۷).

نوع	شکل بروز	علایم بیماری
درجه ۰	پنهان	فاقد تغییرات قابل تشخیص در رفتار و شخصیت
درجه ۱	پنهان	عدم هوشیاری و دقت، اضطراب، کاهش مدت زمان توجه و تمرکز و اختلال در انجام عملیات ریاضی پایه
درجه ۲	آشکار	بی حالی و یا بی تفاوتی، سردرگمی در زمان و فضا به صورت خفیف
درجه ۳	آشکار	خواب آلودگی و بی حس بودن نسبت به محرک‌های مربوط به صدا
درجه ۴	آشکار	کما (عدم پاسخگویی به محرک‌های کلامی و دردزا)

[20] Portal hypertension
[21] Portosystemic shunt
[22] Minimal HE
[23] Covert HE
[24] Mild cognitive impairment
[25] Visuomotor coordination
[26] Critical flicker frequency
[27] 3-Nitrotyrosine
[28] West Haven's criteria

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

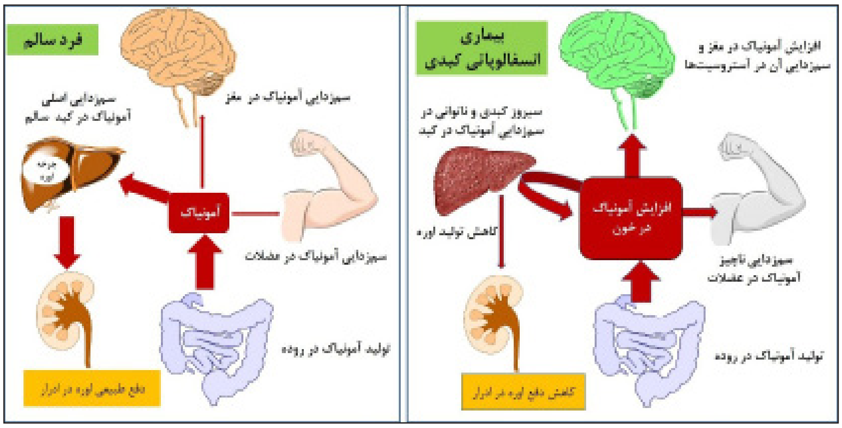
استرس اکسیداتیو نیز مورد توجه می‌باشند که در ادامه هر یک از این عوامل را به طور جداگانه بررسی خواهیم کرد.

آمونیاک

آمونیاک یک فرآوردهٔ گازی است که به طور عمده از متابولیسم مواد نیتروژن‌دار در رودهٔ کوچک و دآمیناسیون اسیدهای آمینه در کبد و همچنین تجزیهٔ اسیدهای آمینهٔ غیر قابل جذب توسط فلور باکتریایی در رودهٔ بزرگ تولید می‌شود. آمونیاک همچنین در اثر تجزیهٔ آمین‌ها و کاتابولیسم بازهای پورین و پیریمیدین نیز تولید می‌شود. شرایطی مانند افزایش مصرف پروتئین در رژیم غذایی، یبوست و خونریزی دستگاه گوارش منجر به افزایش تولید آمونیاک می‌گردد (۱۰). آمونیاک در بسیاری از واکنش‌های بیوشیمیایی بدن به‌عنوان محصول تولید می‌شود و در بسیاری دیگر از واکنش‌ها به‌عنوان مادهٔ اولیه مصرف می‌گردد. بنابراین در غلظت طبیعی و فیزیولوژیک بدن، آمونیاک مشکلی برای اندام‌های بدن ایجاد نمی‌کند اما با این وجود در افزایش غلظت آن برای اندام‌های مختلف و به‌ویژه برای مغز، بسیار سمّی است. آمونیاک با گرفتن یک پروتون به راحتی به یون آمونیوم تبدیل می‌شود و تحت شرایط فیزیولوژیک حدود ۹۸ درصد آمونیاک در خون به صورت یون آمونیوم است که به دلیل مشابهت با یون پتاسیم یا K^+ از طریق کانال‌ها و انتقال دهنده‌های K^+ در عرض غشای سلول منتشر می‌شود. بنابراین افزایش آمونیاک از طریق اثر مستقیم روی pH، پتانسیل استراحت غشاء و متابولیسم سلولی موجب راه‌اندازی آبشاری از اتفاقات در مغز می‌شود که تغییر در انتقال عصبی، اختلال در انرژی مغزی و تورم آستروسیتی را به دنبال دارد (۱۵، ۱۰).

با توجه به سمّی بودن آمونیاک، نیاز به سم‌زدایی و دفع آن از بدن امری بدیهی است که این امر به طور طبیعی در کبد انجام می‌شود (۱۵). از طریق چرخهٔ اوره در کبد، آمونیاک به اوره تبدیل می‌شود و از آنجا که اوره غیر سمّی و محلول در آب است، به آسانی توسط کلیه‌ها در ادرار دفع می‌شود (تصویر ۱، سمت چپ). به‌علاوه، کبد دارای آنزیم گلوتامین سنتتاز[29] است که آمونیاک را پس از ترکیب با گلوتامات به گلوتامین تبدیل می‌کند و به این ترتیب سمّیت آن خنثی می‌شود (۷).

با از بین رفتن عملکرد کبد در اثر سیروز کبدی و یا پس از ایجاد شانت پورتوسیستمیک و بنابراین عدم حذف آمونیاک در کبد، میزان آمونیاک در گردش خون افزایش می‌یابد. در نتیجهٔ افزایش آمونیاک در خون، مکانیسم سم‌زدایی آمونیاک به طور عمده در اندام‌های دیگری مانند عضلهٔ اسکلتی، روده، کلیه‌ها و مغز صورت می‌گیرد (تصویر ۱، سمت راست). در عضلات اسکلتی انسان نیز، آنزیم گلوتامین‌سنتتاز وجود دارد که در حالت عادی بسیار فعال نمی‌باشد اما با این وجود، به خنثی کردن آمونیاک بیش از حد در هنگام سیروز کبدی کمک می‌کند. با توجه به اینکه در بیماران مبتلا به سیروز کبدی به تدریج عضلات تحلیل می‌روند و توانایی سم‌زدایی آمونیاک در آن‌ها کاهش می‌یابد، کلیه‌ها نیز سم‌زدایی آمونیاک را انجام می‌دهند. کلیه‌ها نه تنها آنزیم گلوتامین سنتتاز را تولید می‌کنند بلکه دارای آنزیم گلوتامیناز نیز هستند که در شرایط فیزیولوژیک با تبدیل گلوتامین به گلوتامات و آمونیاک به حفظ تعادل اسید -باز کمک می‌کنند (۷). اما این عمل کلیه در شرایط نارسایی کبدی، می‌تواند به‌عنوان یک عامل تشدید کنندهٔ افزایش آمونیاک بدن مطرح باشد و آسیب به کلیه‌ها را نیز به همراه داشته باشد.



تصویر ۱- اندام‌های تولید کننده و مسیرهای انتقال آمونیاک در بین اندام‌ها در فرد سالم در تصویر سمت چپ نشان داده شده است. در بدن فرد سالم میزان آمونیاک کم است و اندام‌های مختلفی از جمله کبد، کلیه و عضلات در حفظ هومئوستازی آمونیاک نقش ایفاء می‌کنند و غلظت آمونیاک را در حد ۶۰-۳۵ میکرومول بر لیتر حفظ می‌کنند. در شرایط طبیعی به دلیل فعالیت کبد و چرخهٔ اوره، آمونیاک در کبد به اوره تبدیل می‌شود و در ادرار به طور طبیعی دفع می‌گردد. مسیرهای تولید و انتقال آمونیاک در بین اندام‌های مختلف در بدن فرد مبتلا به بیماری انسفالوپاتی کبدی در تصویر سمت راست مشاهده می‌شود. در شرایط سیروز کبدی به دلیل نقص در چرخهٔ اوره و عدم فعالیت آنزیم گلوتامین سنتتاز، کبد قادر به تبدیل آمونیاک به اوره نیست و خروجی آمونیاک از کبد افزایش می‌یابد اما تولید اوره در کبد کاهش می‌یابد. بنابراین، غلظت آمونیاک خون در شرایط سیروز کبدی تا پنج برابر افزایش می‌یابد و آمونیاک بیشتری از طریق خون به اندام‌های دیگر از جمله مغز خواهد رفت و در نهایت افزایش آمونیاک خون در مغز منجر به بیماری انسفالوپاتی کبدی می‌گردد (۱۰).

[29] Glutamine synthetase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

در سیستم عصبی مرکزی نیز تنها آستروسیت‌ها قادر به سم‌زدایی آمونیاک هستند (۷). آستروسیت‌ها نزدیک‌ترین سلول‌ها به نورون‌ها هستند و در ایجاد سد خونی -مغزی و محافظت از نورون نقش دارند. دو آنزیم در مغز قادر به سم‌زدایی آمونیاک هستند، یکی از آن‌ها آنزیم گلوتامات دهیدروژناز (GDH)[30] است که آلفا کتوگلوتارات[31] را با آمونیاک ترکیب کرده و به گلوتامات تبدیل می‌کند و دیگری آنزیم گلوتامین سنتتاز است که گلوتامات را با آمونیاک ترکیب کرده و به گلوتامین تبدیل می‌کند. واکنش اول تبدیل آمونیاک به گلوتامات در هر دو سلول عصبی و آستروسیت رخ می‌دهد، اما واکنش دوم فقط در آستروسیت‌ها انجام می‌شود (۱۶). گلوتامین یک اسمولیت است که افزایش آن موجب بر هم خوردن تعادل اسمزی و ورود آب به داخل سلول‌ها می‌شود و ادم یا تورم آستروسیتی را به دنبال خواهد داشت. گلوتامین تولید شده در آستروسیت‌ها به نورون‌ها نیز منتقل شده و در آنجا به وسیلهٔ آنزیم گلوتامیناز دوباره به گلوتامات و آمونیاک تبدیل می‌شود (۱۷، ۷). از یک طرف افزایش گلوتامات با اثرات سمّیت تحریکی بر روی سلول‌های عصبی و از طرف دیگر افزایش آمونیاک با راه‌اندازی التهاب عصبی زمینهٔ بروز اختلالات عصبی و شناختی را در مغز بیماران مبتلا به انسفالوپاتی کبدی فراهم می‌کنند.

التهاب و سایتوکین‌های التهابی

التهاب یک نوع پاسخ محافظتی بدن در برابر آسیب یا تخریب بافتی است. در مطالعات انجام شده، نقش قابل توجهی برای التهاب و عوامل التهابی مانند سایتوکین‌ها و لیپوپلی‌ساکاریدها در بیماری‌زایی نوع حاد و مزمن انسفالوپاتی کبدی گزارش شده است (۱۹، ۱۸). بر اساس شواهد موجود، عوامل مختلفی از جمله انسداد مجرای صفراوی، افزایش آمونیاک خون و هر گونه آسیب به سلول‌های کبدی موجب تولید سایتوکین‌های التهابی و ایجاد التهاب در کبد می‌شود. افزایش آمونیاک همراه با سایتوکین‌های التهابی موجود در گردش خون محیطی، نفوذپذیری سد خونی -مغزی را افزایش می‌دهند و موجب القاء التهاب در بافت مغز نیز می‌شوند. به دنبال التهاب مغزی، سلول‌های آستروسیت و میکروگلیا فعال و واکنش‌گر می‌شوند و آن‌ها نیز به نوبهٔ خود سایتوکین‌های التهابی، کموکین‌ها و گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر و پروستانوئیدها را تولید می‌کنند (۱۹، ۷).

در مطالعات مختلفی افزایش سطح سرمی سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNFα[32]، IL-1β[33] و IL-6 در بیماران مبتلا به نوع حاد و مزمن بیماری انسفالوپاتی کبدی گزارش شده است (۲۱، ۲۰). این سایتوکین‌ها در شرایط طبیعی بدن، نقش مهمی در شکل‌پذیری سیناپسی، نورون‌زایی[34] و تثبیت حافظه دارند و بر اساس شواهد موجود، تغییر در غلظت آن‌ها در بیماران مبتلا به انسفالوپاتی کبدی در فرایندهای عصبی اختلال ایجاد می‌کند (۷). در تأیید نقش عوامل التهابی در بیماریزایی انسفالوپاتی کبدی، نشان داده شده است که به دنبال تزریق داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مانند ایبوپروفن، توانایی یادگیری در مدل موش با انسفالوپاتی کبدی خفیف، بهبود پیدا می‌کند (۲۲). به‌علاوه، مطالعه بر روی کشت سلولی آستروسیت‌ها نشان داده است که سایتوکین‌های پیش التهابی و آمونیاک منجر به افزایش نفوذپذیری میتوکندری می‌شوند که این امر منجر به کاهش شیب یونی و ناکارآمدی این اندامک می‌شود. آسیب به میتوکندری، اختلال در تولید انرژی لازم برای مغز را به دنبال خواهد داشت و زمینه برای تولید سایتوکین‌های التهابی فراهم می‌شود (۲۳). بنابراین افزایش آمونیاک در مغز با افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی همراه خواهد بود و تغییر در سطح طبیعی این عوامل، زمینهٔ ایجاد اختلالات عصبی و شناختی را در بیماری انسفالوپاتی کبدی فراهم می‌کند. با توجه به این گزارش‌ها می‌توان نتیجه گرفت که کنترل سطح التهاب می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد درمانی مهم در درمان انسفالوپاتی کبدی مورد استفاده باشد.

استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو در اثر عدم تعادل در تولید اکسیدان‌ها و حذف آن‌ها توسط آنتی‌اکسیدان‌ها به وجود می‌آید. مکانیسم‌های دفاعی بدن بر علیه گونه‌های فعال اکسیژن، آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و مولکول‌های غیر آنزیمی خنثی کننده مانند آلبومین، گلوتاتیون و ویتامین E هستند که در اغلب بافت‌ها وجود دارند. از آنجا که کبد منبع تولید آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند گلوتاتیون و آلبومین است، آسیب به بافت کبد موجب کاهش تولید آنتی‌اکسیدان‌ها شده و به دنبال آن آسیب سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود. نتایج تحقیقات گذشته نشان داده است که استرس اکسیداتیو به صورت توام با آمونیاک در ایجاد و نیز میزان وخیم بودن بیماری انسفالوپاتی کبدی نقش مهمی دارند و این ارتباط در نوع حاد بیماری قابل توجه‌تر است. بر اساس مطالعات انجام شده، غلظت پایه‌ای از آمونیاک برای القای استرس اکسیداتیو در مغز لازم است و در نوع حاد این بیماری چون غلظت آمونیاک خون و مغز به بیشتر از ۵۰۰ میکرومول بر لیتر می‌رسد، در نتیجه موجب القاء استرس اکسیداتیو در مغز و ایجاد انسفالوپاتی کبدی شدید می‌شود (۲۴). اما در نوع مزمن بیماری به دلیل غلظت پایین آمونیاک شریانی و مغز، استرس اکسیداتیو در مغز القاء نمی‌شود و در

[30] Glutamate dehydrogenase
[31] Alpha-ketoglutarate
[32] Tumor necrosis factor- alpha
[33] Interleukin 1- beta
[34] Neurogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

نتیجه، انسفالوپاتی کبدی خفیف ایجاد می‌شود. از طرف دیگر، گلوتامین سنتز شده در آستروسیت‌ها نیز وارد میتوکندری شده و به وسیلهٔ آنزیم گلوتامیناز فعال شده به وسیلهٔ فسفات (PAG)[35] به گلوتامات و آمونیاک متابولیزه می‌شود. افزایش آمونیاک در داخل میتوکندری موجب تغییر در نفوذپذیری غشاء داخلی این اندامک و آزادسازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌گردد که به نوبهٔ خود موجب آسیب به میتوکندری و سلول آستروسیت می‌شود (۲۵، ۲۴). در مجموع، استرس اکسیداتیو با اختلال در میتوکندری و سلول‌های آستروسیت موجب اختلال در عملکرد این سلول‌ها می‌شود و باعث تشدید علایم انسفالوپاتی کبدی می‌گردد.

تخریب سیستم ایمنی طبیعی

سلول‌های بیگانه‌خوار مانند نوتروفیل و مونوسیت (ماکروفاژ) اجزای اصلی سیستم ایمنی ذاتی هستند که با آزاد کردن گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر و طی فرایندی به نام حملهٔ اکسیداتیو[36]، باکتری‌ها و عوامل عفونی را از بین می‌برند. از آن‌جا که کبد اولین اندامی است که از طریق ورید باب با باکتری‌ها و سموم جذب شده از روده مواجه می‌شود، بیماران با نارسایی کبدی حاد و مزمن دچار تخریب پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی می‌شوند و بسیار مستعد ابتلا به عفونت هستند. گزارش‌هایی نشان داده است که افزایش آمونیاک در این بیماری موجب تورم نوتروفیل، کاهش فعالیت فاگوسیتی آن، حملهٔ اکسیداتیو خود به خودی و آسیب به سلول‌های دیگر می‌شود (۱۸). بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که در نارسایی کبدی، به دلیل تخریب سیستم ایمنی طبیعی و استعداد ابتلا به عفونت‌های مکرر، میزان بستری شدن بیماران انسفالوپاتی کبدی در بیمارستان افزایش می‌یابد.

تغییرات مولکولی در انسفالوپاتی کبدی

اگرچه بیماری‌زایی و عوامل ایجاد کنندهٔ بیماری انسفالوپاتی کبدی تا حد زیادی بررسی شده است اما هنوز در مورد مکانیسم‌های مولکولی دخیل در این بیماری اطلاعات زیادی در دسترس نیست. آنچه که مشخص است تغییر در سطح آمونیاک خون منجر به تغییرات در میزان ناقلین عصبی، گیرنده‌های ناقلین عصبی و مولکول‌های پیام‌رسان در پایین دست این گیرنده‌ها می‌شود و از طرف دیگر نیز مولکول‌های التهابی ترشح شده از سلول‌های کبدی، آندوتلیال و نیز سلول‌های عصبی و گلیال در بیماریزایی انسفالوپاتی کبدی نقش اساسی دارند. در ادامه مکانیسم‌های مولکولی شناخته شده در انسفالوپاتی کبدی را به طور خلاصه بررسی خواهیم نمود.

تغییر در میزان ناقلین عصبی

افزایش آمونیاک در انسفالوپاتی کبدی باعث تغییر در میزان ناقلین عصبی مختلفی مانند گلوتامات، گابا، دوپامین، سروتونین و استیل کولین در مغز خواهد شد (۲۷، ۲۶، ۱). مطالعات زیادی تغییر در میزان گلوتامات و گابا در نواحی مغزی مختلفی را در مدل‌های حیوانی انسفالوپاتی کبدی گزارش نموده‌اند (۲۹، ۲۸، ۴). بر اساس نتایج آن مطالعات، محققان زیادی عقیده دارند که اساس اختلالات حرکتی و شناختی در انسفالوپاتی کبدی ممکن است تغییرات در مسیرهای عصبی این ناقلین عصبی در نواحی مختلف مغز باشد. در اثبات این گزارش‌ها، مطالعاتی نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA و GABA، اختلالات شناختی و حرکتی را در مدل‌های حیوانی بیماری انسفالوپاتی کبدی بهبود می‌بخشند (۳۰، ۴). اگرچه مطالعات زیادی در ظاهر، تغییرات در میزان ناقلین عصبی را به‌عنوان عامل تغییر یافته در اثر افزایش آمونیاک در بیماری انسفالوپاتی کبدی گزارش نموده‌اند، اما بر اساس مطالعات جدیدتر باید اذعان داشت که این تغییرات فقط در سطح ناقلین عصبی نبوده و گیرنده‌های ناقلین عصبی، ترانسپورترها و مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۳۳-۳۱). در ادامه تعدادی از مولکوهای پیام‌رسان پایین‌دست گیرنده‌های ناقلین عصبی را که بیشتر مطالعه شده‌اند، بررسی می‌کنیم.

پروتئین کیناز وابسته به کلسیم -کالمودولین

اگر چه مکانیسم مولکولی داخل سلولی ناشی از تغییرات ناقلین عصبی در انسفالوپاتی کبدی هنوز به طور کامل شناسایی نشده است اما آن چه که مشخص است تغییر در مسیر پیام‌رسانی گیرنده‌های NMDA و مسیر گلوتامات -نیتریک اکساید- cGMP که نقش مهمی در حافظه و یادگیری دارد، می‌تواند توضیحی برای اختلالات شناختی مشاهده شده در این بیماری باشد. در انسفالوپاتی کبدی، با افزایش میزان گلوتامات و فعال شدن گیرنده‌های NMDA و در نتیجه افزایش ورود کلسیم به داخل سلول‌های عصبی، فعالیت پروتئین کیناز وابسته به کلسیم -کالمودولین (CaMKII)[37] افزایش می‌یابد. افزایش فعالیت آنزیم CaMKII موجب افزایش فسفوریلاسیون نیتریک اکساید سنتاز (آنزیم سازندهٔ نیتریک اکساید) و درنتیجه مهار فعالیت این آنزیم می‌گردد. همچنین افزایش میزان گابا و فعال شدن گیرندهٔ گابا A، موجب افزایش ورود یون کلر به سلول می‌شود که آن هم به نوبهٔ خود موجب مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز می‌گردد (تصویر ۲). به طور خلاصه می‌توان گفت که تشدید فعال شدن این

[35] Phosphate-activated glutaminase
[36] Oxidative burst
[37] Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

مسیر پیام‌رسانی شروع شده از هر دوی گیرنده‌های NMDA و گابا A، با مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز باعث کاهش تشکیل نیتریک اکساید و به تبع آن cGMP می‌شود. از آنجا که این دو مولکول در فرایند یادگیری و تشکیل حافظه نقش قابل توجهی دارند، بنابراین توانایی یادگیری و میزان حافظه در بیماران مبتلا به انسفالوپاتی کبدی کاهش می‌یابد (۱).

در تأیید نقش مهم پروتئین کیناز وابسته به کلسیم -کالمودولین در تغییرات عصبی ناشی از بیماری انسفالوپاتی کبدی، نتایج مطالعهٔ جدیدی بر روی بررسی تغییرات بیان ژن CaMKIIα در قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ نشان داده است که در مدل حیوانی انسفالوپاتی کبدی، بیان ژن CaMKIIα به طور وابسته به ناحیه تغییر می‌کند (۳۴). این نتایج نیز نقش کلیدی آنزیم CaMKII در بیماریزایی انسفالوپاتی کبدی و عوارض عصبی ناشی از آن را تأیید می‌نماید. با این وجود، مشخص شدن دقیق‌تر مکانیسم این اثرات و ارتباط آن با اختلالات عصبی و شناختی انسفالوپاتی کبدی نیاز به مطالعات بیشتری در نواحی مختلف مغز دارد.

پروتئین کیناز C

با افزایش ورود کلسیم به داخل سلول عصبی، این احتمال وجود دارد که دیگر کینازهای وابسته به کلسیم مانند پروتئین کیناز C یا PKC نیز تحت تأثیر قرار گیرند. پروتئین کیناز C گاما (PKCγ)[38] عضوی از پروتئین کینازهای C کلاسیک است که به وسیلهٔ دی اسیل گلیسرول و کلسیم فعال می‌شود. این کیناز فقط در مغز و نخاع بیان می‌شود و محل بیان آن به سلول‌های عصبی محدود می‌شود. پروتئین کیناز C گاما اکثراً در مخچه، هیپوکامپ و قشر مغز بیان می‌گردد و به‌عنوان یک مولکول کلیدی در مسیر پیام‌رسانی گیرنده‌های ناقلین عصبی، نقش مهمی را در پردازش فعالیت‌های حرکتی و شناختی دارد (۳۵). فلیپو[39] و همکاران در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مدل انسفالوپاتی کبدی نشان دادند که کاهش فعالیت پروتئین کیناز C موجب فعال شدن پمپ سدیم/پتاسیم و افزایش مصرف ATP و تخلیهٔ انرژی نورونی می‌گردد (۳۶). این محققان در مطالعهٔ دیگری در سال ۱۹۹۸ گزارش نمودند که مهارکنندهٔ پروتئین کیناز C مانع از اثرات سمّیت عصبی ناشی از افزایش گلوتامات در انسفالوپاتی کبدی می‌شود (۳۷). همچنین گزارش‌های تحقیقات اخیر نشان داده است که در موش‌های صحرایی مدل بیماری انسفالوپاتی کبدی بیان ژن پروتئین کیناز C گاما در قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ به طور متفاوتی دستخوش تغییر می‌شود (۳۸). بر این اساس می‌توان پیشنهاد نمود که پروتئین کیناز C یک نقش کلیدی را در اختلالات عصبی ناشی از انسفالوپاتی کبدی بازی می‌کند اما این تغییرات در هر ناحیه از مغز بسته به فعال شدن سایر مسیرهای ناقلین عصبی پیامدهای مولکولی متفاوتی خواهد داشت. تعدادی از محققین به تازگی نشان داده‌اند که پروتئین کیناز C با فسفوریلاسیون زیرواحدهای گیرنده‌های گلوتاماتی نوع AMPA نقش مهمی در بیان غشایی این گیرنده‌ها در مخچه دارد (تصویر ۲). به‌علاوه، این محققین نشان دادند که در موش‌های صحرایی با افزایش آمونیاک خون، مهار پروتئین کیناز C بیان گیرنده‌های غشایی را متعادل می‌کند و مسیرهای انتقال سیگنال را تغییر می‌دهد که ممکن است این تغییرات در اختلالات حرکتی و شناختی ناشی از انسفالوپاتی کبدی نقش داشته باشد (۳۲).

MAP-کینازها

MAP -کینازها متعلق به یک خانوادهٔ بزرگی از سرین -ترئونین کینازها هستند که به وسیلهٔ محدودهٔ وسیعی از محرک‌های خارج سلولی مانند ناقلین عصبی، هورمون‌ها، عوامل التهابی، شرایط استرسی، ویروس‌ها و عوامل رشد فعال می‌شوند و منجر به پاسخ‌های داخل سلولی متنوعی از طریق تنظیم در سطح رونویسی و غیر رونویسی می‌شوند (۳۹). سلول‌های پستانداران دارای چهار زیر خانواده از MAP کینازها می‌باشند که به خوبی شناخته شده هستند: زیر خانوادهٔ اول ERK1/2[40] یا P44/42 که به عوامل رشد و میتوژن‌ها مانند فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)[41] و فاکتور رشد عصبی (NGF)[42] پاسخ می‌دهند و رشد و تمایز سلول را القاء می‌کنند (۴۰، ۴۱). سایر زیر خانواده‌ها شامل MAP-کیناز نوع P38 یا پروتئین کیناز فعال شده به وسیلهٔ استرس -۲ (SAPK2)[43] و JNK[44] یا (SAPK1) با سه ایزوفرم Jnk1, 2, 3 هستند که در تنظیم تکثیر و آپوپتوز سلولی و تولید سایتوکین‌های التهابی نقش دارند (تصویر ۲)-(۴۲). سه ایزوفرم Jnk در همه جا بیان می‌شوند اما Jnk3 به طور عمده در مغز بیان می‌شود (۴۳).

پدیدهٔ التهاب در مغز با فعال شدن میکروگلیا و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتریک اکساید همراه است که این عوامل نیز به نوبهٔ خود باعث فعال شدن آستروسیت‌ها و آزاد شدن سایتوکین‌های پیش التهابی و کموکین‌های متعدد می‌شوند. سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNFα، یکی از میانجی‌گرهایی است که در آسیب‌های مغزی افزایش پیدا می‌کند و منجر به فعال شدن، تکثیر و متورم شدن سلول‌های بیگانه‌خوار و ایجاد گلیوزیس[45] یا افزایش سلول‌های گلیال به‌ویژه

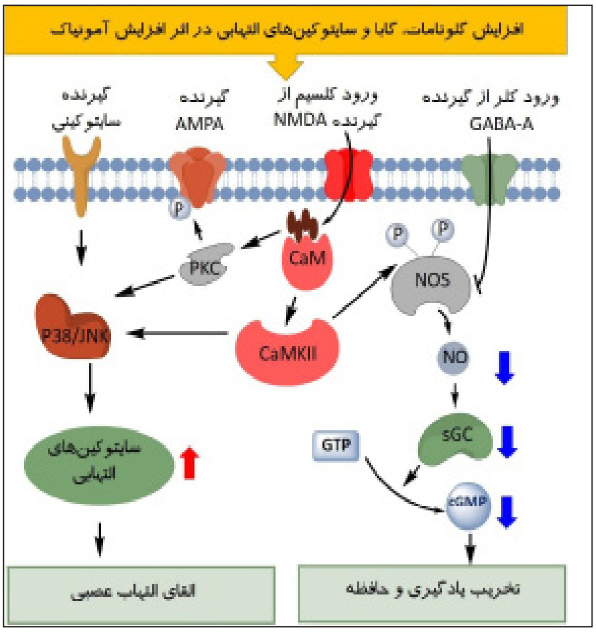
[38] Protein kinase C gamma
[39] Felipo
[40] Extracellular signal regulated kinase
[41] Epidermal growth factor
[42] Neuronal growth factor
[43] Stress activated protein kinase
[44] C-Jun N-terminal kinase
[45] Gliosis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

میکروگلیاها در مغز می‌شود. یکی از ویژگی‌های بیماری‌های عصبی از جمله انسفالوپاتی کبدی نیز القای التهاب و افزایش بیان سایتوکین‌های التهابی است (۴۴، ۲۲). در مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی این سایتوکین‌ها، افزایش فعالیت MAP-کینازها بویژه نوع P38 و نقش آن‌ها در تنظیم سنتز میانجی‌گرهای التهابی در سطح رونویسی و ترجمه در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مدل انسفالوپاتی کبدی گزارش شده است (۴۵). همچنین بر اساس مطالعات حیوانی، مهار TNFα به وسیلۀ عوامل دارویی و آنتی‌بادی‌های خنثی کننده می‌توانند نتایج مؤثری در کنترل التهاب مغزی داشته باشند. بررسی‌های مولکولی نشان داده است که این اثرات با کاهش فعالیت MAP -کینازهای نوع P38 و JNK میانجی‌گری می‌شود (۴۶). بنابراین نقش این نوع از MAP-کینازها در بیماریزایی انسفالوپاتی کبدی و اختلالات ناشی از آن تاکید می‌شود و بر اساس این نتایج امروزه این مولکول‌ها به‌عنوان هدف‌های بالقوه‌ای برای درمان‌های ضد التهابی در بیماری انسفالوپاتی کبدی مورد توجه هستند.

راهکارهای درمانی در انسفالوپاتی کبدی

درمان‌های رایج در مورد انسفالوپاتی کبدی حاد و مزمن بیشتر با هدف کاهش تولید آمونیاک در روده و افزایش حذف آن در اندام‌های مختلف صورت می‌گیرد. مؤثرترین درمان برای بیماران مبتلا به انسفالوپاتی کبدی حاد، پیوند کبد است که برای همۀ بیماران مقدور نمی‌باشد. اما دو روش امیدبخش که آسیب‌های مغزی را در این بیماران به تأخیر می‌اندازد، کاهش دمایی خفیف[46] (۳۲ تا ۳۵ درجۀ سانتیگراد) و تزریق آنتاگونیست‌های گیرندۀ NMDA است. بر اساس نتایج مطالعات انجام شده، کاهش دمایی در مدل‌های حیوانی و بیماران با نارسایی حاد کبدی اغلب تغییراتی را که موجب افزایش فشار داخل جمجمه می‌شود، کاهش می‌دهد. کاهش دما موجب کاهش غلظت آمونیاک شریانی و متابولیسم آن در مغز می‌گردد و علاوه بر کاهش جریان خون مغز، تولید سایتوکین و سطح نشانگرهای استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۴۷). از طرف دیگر، نشان داده شده است که مسدود کردن گیرنده‌های NMDA با آنتاگونیست‌های آن، مرگ را در بیماران با نارسایی شدید و حاد کبدی به تأخیر می‌اندازد و باعث افزایش زمان بقاء فرد می‌شود و در نتیجه فرصت کافی برای یافتن کبد پیوندی و همچنین بازسازی کبد فراهم می‌شود (۱).



تصویر ۲- مسیرهای مولکولی در انسفالوپاتی کبدی. به دنبال افزایش آمونیاک، افزایش در میزان ناقلین عصبی گلوتامات و گابا و نیز سایتوکین‌های التهابی رخ می‌دهد. گلوتامات با اثر بر روی گیرنده‌های NMDA موجب افزایش ورود کلسیم به داخل سلول و فعال شدن بیش از حد مسیر پروتئین کیناز وابسته به کلسیم -کالمودولین می‌شود. این کیناز با فسفوریله کردن آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) موجب غیرفعال شدن آن و در نتیجه کاهش نیتریک اکساید (NO)، کاهش فعال شدن گوانیلیل سیکلاز (sGC) و در نهایت کاهش میزان cGMP و نقص در یادگیری و حافظه می‌گردد. ورود کلر از گیرنده‌های GABAA نیز موجب مهار آنزیم NOS و تشدید اثرات CaMKII می‌شود. از طرف دیگر، افزایش کلسیم موجب فعال شدن پروتئین کیناز C (PKC) و فسفوریلاسیون گیرنده‌های غشایی مانند گیرندۀ AMPA می‌گردد. افزایش سایتوکین‌های التهابی نیز با اثر بر گیرنده‌های سایتوکینی و با واسطۀ پروتئین کینازهای فعال شده به وسیلۀ میتوژن (P38, JNK) با تشکیل چرخۀ معیوبی موجب افزایش تولید سایتوکین‌های التهابی و القای التهاب عصبی می‌شوند (۴۵، ۱).

تا به امروز چند راهکار درمانی برای درمان انسفالوپاتی کبدی مزمن مورد استفاده قرار گرفته است. بیشتر کشورها نیز از راهکارهای درمانی تایید شده در کشور خودشان استفاده می‌کنند. دارویی که بیشترین مقبولیت و استفاده را به‌عنوان خط مقدم درمانی داشته است، لاکتولوز است. درمان‌های آنتی‌بیوتیکی مانند ریفاکسیمین و نئومایسین نیز تجویز می‌شوند. در مواردی هم بسته به مریض به طور خاصی از درمان‌های تغذیه‌ای، اسید آمینه‌های شاخه‌دار (BACC)[47]، پروبیوتیک‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های دیگر در درمان این بیماری استفاده می‌شود (۴۹، ۴۸، ۱۲، ۱۱). در ادامۀ مطالب، هر کدام از راهکارهای درمانی به اختصار توضیح داده می‌شوند.

لاکتولوز

اولین اقدام درمانی علیه بیماری انسفالوپاتی کبدی، تجویز دی ساکاریدهای غیر قابل جذب مانند لاکتولوز (بتا گالاکتوزیدوفرکتوز) و لاکتیتول (بتا گالاکتوزیدو سوربیتول) می‌باشد که جزء ترکیبات پری‌بیوتیک هستند. دیوارۀ مخاطی رودۀ کوچک آنزیم‌های لازم برای شکستن این دی‌ساکاریدها را به واحدهای مونوساکاریدی ندارد، بنابراین بدون تغییر به رودۀ بزرگ می‌رسند و به وسیلۀ باکتری‌های دارای اوره‌آز موجود در رودۀ بزرگ به اسید استیک و اسید لاکتیک متابولیزه می‌شوند. با اسیدی شدن داخل رودۀ بزرگ، آمونیاک به فرم آمونیوم تبدیل می‌شود که در روده کمتر جذب می‌شود و به این ترتیب، جذب آمونیاک را در روده کاهش می‌دهند.

[46] Mild hypothermia
[47] Branched- chain amino acid

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

لاکتولوز در رودهٔ بزرگ همچنین موجب می‌شود تا فلور طبیعی رودهٔ بزرگ از فرم باکتری‌های دارای اوره‌آز به وسیلهٔ فرم باکتری‌های غیر اوره‌آزی جایگزین شود که این هم به نوبهٔ خود تولید آمونیاک را در روده کاهش می‌دهد. لاکتولوز دارای اثر ضد یبوستی بوده و موجب افزایش حرکات روده می‌شود که‌به نوبهٔ خود موجب حذف نیتروژن از طریق دفع مدفوع می‌شود. لاکتولوز در دوزهای ۲۵ میلی‌لیتر تا ۴۵ میلی‌لیتر به صورت خوراکی به بیماران داده می‌شود و در موارد شدید بیماری این دوز می‌تواند افزایش داده شود. استفادهٔ طولانی مدت از لاکتولوز در بیماران سیروزی که انسفالوپاتی کبدی اتفاقی داشته‌اند از عود مجدد بیماری جلوگیری کرده است. آزمایش‌های بالینی، کارآیی مشابهی را برای هر دو دی‌ساکارید لاکتولوز و لاکتیتول نشان داده است اما معایب استفاده از این دی‌ساکاریدها اثرات جانبی شامل: تهوع، اسهال، نفخ و درد شکمی است که عده‌ای معتقدند استفادهٔ طولانی مدت از آن موجب تحمل به این اثرات می‌شود. با وجود اینکه مصرف لاکتولوز و لاکتیتول به کاهش آمونیاک و بهتر شدن عملکرد شناختی در بیماران کمک می‌کند اما نمی‌تواند از عفونت جلوگیری کند و بنابراین پیشنهاد شده است که استفاده از آن‌ها به صورت ترکیبی و همراه با آنتی‌بیوتیک‌ها نتایج درمانی مؤثرتری دارد (۴۸). همچنین لاکتولوز و نئومایسین جذب گلوتامین توسط سلول‌های پوششی روده را مهار می‌کنند و بدین وسیله از افزایش آمونیاک در اثر گلوتامیناز موجود در سلول‌های پوششی رودهٔ کوچک ممانعت به عمل می‌آورند (۵۰).

آنتی‌بیوتیک‌ها

باکتری‌های دارای اوره‌آز در رودهٔ بزرگ درای توانایی تولید آمونیاک هستند. مهار فعالیت این باکتری‌ها و کاهش تولید آمونیاک به وسیلهٔ آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از راهکارهای درمانی ایده‌آل در انسفالوپاتی کبدی به شمار می‌آید. در این زمینه، آنتی‌بیوتیک‌های مختلفی مورد استفاده قرار گرفته‌اند اما بعضی از آن‌ها اثرات جانبی مضری نیز دارند. جذب سیستمیک و اثرات نامطلوب مانند سمیّت کلیوی و سمیّت سلولی، استفادهٔ وسیع از آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند مترونیدازول، نئومایسین و وانکومایسین را محدود کرده است. با این وجود، ریفاکسیمین به دلیل جذب پایین، طیف گستردهٔ فعالیت ضد باکتریایی و اثرات جانبی کم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر در درمان انسفالوپاتی کبدی از اهمیت بیشتری برخوردار است (۲۴).

مکمل‌های پروبیوتیک

پروبیوتیک‌ها، مکمل‌های غذایی دارای میکروارگانیسم‌های زندهٔ میکروفلور طبیعی روده هستند که غیر قابل هضم بوده و از طریق تعدیل در رشد باکتری‌های فلور روده و کاهش رشد باکتری‌های بیماریزا و دارای اوره‌آز به کاهش تولید آمونیاک در روده کمک می‌کنند. پروبیوتیک‌ها همچنین در افزایش حرکات روده و تحریک باکتری‌های کولون که برای دفع نیتروژن ضروری هستند مؤثر می‌باشند و در بیماران بهتر تحمل می‌شوند (۴۸). با این وجود، پروبیوتیک‌ها نیز مانند آنتی بیوتیک‌ها باید به‌عنوان خطوط درمانی دوم و سوم همراه با دی‌ساکاریدهای غیر قابل جذب استفاده شوند.

فنیل بوتیرات

در اثر نارسایی کبد، چرخهٔ اوره نمی‌تواند آمونیاک افزایش یافته را از بدن حذف کند و در نتیجه آمونیاک به وسیلهٔ آنزیم گلوتامین سنتتاز در عضلات و کلیه به گلوتامین تبدیل می‌شود. روده، کلیه و مغز دارای آنزیم گلوتامیناز فعال شده به وسیلهٔ فسفات هستند که با شکستن گلوتامین به گلوتامات و آمونیاک می‌توانند منجر به تولید مجدد آمونیاک در بدن شوند. فنیل بوتیرات دارویی است که به‌سرعت به فنیل استات اکسیده می‌شود و فنیل استات تولید شده به گلوتامین متصل شده و ترکیب فنیل استیل گلوتامین[48] را ایجاد می‌کند که دیگر قابل متابولیزه به وسیلهٔ آنزیم گلوتامیناز نیست و فنیل استیل گلوتامین در ادرار دفع می‌شود (۱۰). به این ترتیب با حذف گلوتامین، از تولید مجدد آمونیاک از گلوتامین تجمع یافته در اثر نارسایی کبدی جلوگیری می‌شود. اگرچه این دارو به خوبی تحمل می‌شود اما موجب کاهش قابل توجه در اسید آمینه‌های شاخه‌دار در خون می‌شود که ممکن است به دلیل کاهش شدید در میزان گلوتامین بدن و تحریک کاتابولیسم اسیدآمینه‌های شاخه‌دار باشد. بنابراین استفاده از آن باید بر اساس وضعیت فرد بیمار تصمیم‌گیری شود و در افراد با اختلال در سیکل اوره بایستی به طور کامل اجتناب شود (۴۸).

ال -اورنیتین -ال -آسپارتات

این ترکیبات سوبستراها و واسطه‌های چرخهٔ اوره هستند که با تحریک تولید اوره در سلول‌های سالم باقی ماندهٔ کبد، حذف آمونیاک را افزایش می‌دهند (۱۰). همچنین ال -اورنیتین و ال -آسپارتات می‌توانند به وسیلهٔ آنزیم‌های اورنیتین آمینوترانسفراز و آسپارتات آمینوترانسفراز، ترانس آمینه شوند و گروه آمین آن‌ها به آلفا کتوگلوتارات منتقل شده تا گلوتامات را تشکیل دهند. باقی ماندهٔ ال -اورنیتین نیز تشکیل سمی آلدئید گلوتامات می‌دهد که آن هم به نوبهٔ خود می‌تواند به گلوتامات تبدیل شود. در مجموع ال -اورنیتین و ال -آسپارتات، سه مولکول گلوتامات تولید می‌کنند. گلوتامات ایجاد شده، آنزیم گلوتامین سنتتاز را تحریک می‌کند و بنابراین آمونیاک افزایش یافته در بیماران انسفالوپاتی کبدی با تبدیل به گلوتامین حذف می‌شود.

[48] Phenyacetylglutamine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

اما از معایب این روش این است که گلوتامین مشتق شده از ال -اورنیتین و ال -آسپارتات می‌تواند به وسیلهٔ آنزیم گلوتامیناز فعال شده به وسیلهٔ فسفات دوباره به آمونیاک و گلوتامات متابولیزه شود (۵۱). چندین مطالعهٔ بالینی نشان داده‌اند که مصرف خوراکی یا داخل وریدی ال -اورنیتین و ال -آسپارتات می‌تواند به بهبود علایم بیماران سیروزی و افزایش کیفیت زندگی آن‌ها کمک کند. با این وجود عده‌ای نشان داده‌اند که این دارو در درمان انسفالوپاتی کبدی آشکار مفید است و اثر کمتری بر روی بیماران انسفالوپاتی کبدی خفیف دارد (۵۲). در استفاده از ال -اورنیتین و ال -آسپارتات میزان دارو و مدت زمان مصرف دارو حیاتی هستند. میزان ۳۰ گرم در روز به مدت سه روز اگر چه میزان آمونیاک را مطابق با استاندارد کاهش نمی‌دهد اما بسیار خوب تحمل می‌شود و اثرات جانبی نامطلوب ندارد (۱۰).

اسید آمینه‌های شاخه‌دار

در گذشته برای بیماران انسفالوپاتی کبدی، رژیم غذایی با محدودیت مواد پروتئینی پیشنهاد می‌شد اما امروزه به دلیل ایجاد سوء تغذیه و کاهش تودهٔ عضلانی، این روش درمانی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. با این وجود یک تعادل مثبت در رژیم نیتروژنی می‌تواند به بازسازی سلول‌های کبدی و ظرفیت سم‌زدایی آمونیاک در ماهیچه‌ها کمک کند و انسفالوپاتی را بهبود بخشد. امروزه بیماران با حداقل دوز پروتئینی ۰/۸ گرم بر کیلوگرم (۵۳، ۵۴) و یا ۱/۲ تا ۱/۵ گرم بر کیلوگرم (۴۸) در روز تحت مراقبت قرار می‌گیرند.

بر اساس نتایج بعضی از مطالعات، مشخص شده است که نوع پروتئین مصرفی نیز می‌تواند عامل مؤثری در کنترل بیماری باشد. احتمال می‌رود اسید آمینه‌های شاخه‌دار در انسفالوپاتی کبدی خفیف اثر مثبت ضعیفی داشته باشند (۵۳). از آنجا که در بیماران سیروزی به دلیل نارسایی کبدی میزان غلظت آمونیاک در خون بالا می‌رود، سلول‌های آستروسیت مغز آمونیاک را با گلوتامات به گلوتامین تبدیل می‌کنند تا غلظت آمونیاک را کاهش دهند. اما در اثر کاهش گلوتامات، بدن در صدد جبران کمبود آن بر می‌آید و با استفاده از مصرف آلفاکتوگلوتارات تولید شده در عضلات، میزان گلوتامات را جبران می‌کند (۱۳). عضلات برای تولید آلفاکتوگلوتارات از بنیان آمین موجود در اسید آمینه‌های شاخه‌دار استفاده می‌کنند و بنابراین در بیماران سیروزی، غلظت اسید آمینه‌های شاخه‌دار (مانند لوسین، ایزولوسین و والین) کاهش می‌یابد ولی غلظت اسیدآمینه‌های آروماتیک (مانند تریپتوفان، تیروزین، فنیل آلانین) موجود در پلاسما افزایش می‌یابد (۴۸). اسید آمینه‌های آروماتیک و شاخه‌دار طی یک مکانیسم رایج و مشترک به سیستم عصبی مرکزی وارد می‌شوند. با افزایش اسید آمینه‌های آروماتیک، سطح نورونی آن‌ها افزایش می‌یابد و در نتیجه تعادل ناقلین عصبی مغز به سوی تولید دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین که از اسید آمینه‌های اروماتیک مشتق می‌شوند، پیش می‌رود. در اثر متابولیسم این ناقلین عصبی تولید ناقلین عصبی کاذب مانند اکتوپامین[۴۹]، فنیل اتانول آمین[۵۰] و تیرامین[۵۱] افزایش می‌یابد که این موارد در القای عوارض عصبی انسفالوپاتی کبدی نقش دارند (۱۷). با توجه به مواردی که گفته شد می‌توان نتیجه‌گیری نمود که استفاده از اسید آمینه‌های شاخه‌دار می‌تواند با حفظ تعادل ناقلین عصبی مغز به بهبود علایم شناختی و حرکتی در بیماران مبتلا به انسفالوپاتی کبدی با منشاء نارسایی کبدی کمک نماید.

نتیجه‌گیری

تا به امروز مکانیسم‌های دخیل در بیماریزایی انسفالوپاتی کبدی و راهکارهای درمانی مؤثر برای آن به طور کامل شناخته نشده است، بنابراین تحقیقات در زمینهٔ شناسایی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی این بیماری و یافتن روش‌های مؤثر درمانی هنوز ادامه دارد. آنچه که مشخص است اختلال در عملکرد کبد موجب تجمع مواد سمّی از جمله آمونیاک می‌شود که با ورود آن به خون و عبور از سد خونی -مغزی، وارد مایع میان بافتی مغز می‌گردد و اختلال در میزان ناقلین عصبی و التهاب عصبی را به دنبال خواهد داشت (۵۵، ۱۷، ۱). تغییر در میزان ناقلین عصبی و مسیرهای مولکولی پایین دست گیرنده‌های آن‌ها نیز موجب بر هم خوردن تعادل مسیرهای عصبی مختلفی می‌شود که در نتیجهٔ آن، انواع اختلالات عصبی و روانی مربوط به انسفالوپاتی کبدی از جمله اضطراب، آشفتگی، تشنج، کما و افزایش فشار داخل جمجمه اتفاق می‌افتد.

همهٔ دانشمندان و محققان فعال در زمینهٔ مطالعات انسفالوپاتی کبدی از آمونیاک به‌عنوان یک عامل کلیدی و اولیه در ایجاد این بیماری نام می‌برند که با افزایش فشار داخل جمجمه و فتق مغزی در نوع حاد نارسایی کبدی مرتبط است (۵۶، ۱۷). اما مطالعاتی نیز گزارش کرده‌اند که در نوع مزمن نارسایی کبد و سیروز کبدی ارتباط دقیقی بین میزان آمونیاک خون و شدت بیماری انسفالوپاتی کبدی وجود ندارد. این موضوع نشان‌دهندهٔ نقش عوامل بیماریزای دیگری نیز در این بیماری می‌باشد. در این راستا نقش سایتوکین‌های التهابی و فعال شدن مسیر پیام‌رسانی گیرنده‌های سایتوکینی از جمله مسیر کینازهایی مانند خانوادهٔ MAP کینازها از موارد قابل توجه و دارای اهمیت بیماریزایی و بالینی هستند (۲۵).

به طور کلی، امروزه درمان‌های دارویی همراه با درمان

[49] Octopamine
[50] Phenylethanolamine
[51] Tyramine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

غذایـی و همچنیـن درمان‌هـای ترکیبـی بـرای بیمـاران توصیـه می‌شـود. بـرای داشـتن وضعیـت تغذیه‌ای مناسب و حفـظ تـودهٔ عضلانـی، مصـرف غذاهـای بـا اسـیدهای آمینـه شـاخه‌دار بیشـتر و اسـیدهای آمینـه آروماتیـک کمتـر به‌منظـور کاهـش تولیـد آمونیـاک و کاهـش جـذب آن مفید اسـت. بـر اسـاس شـواهد پیـش بالینـی و بالینـی، مصـرف لاکتولـوز و ریفاکسـیمین بـه صـورت تـوام اثربخشـی بهتـری از اثـر هرکـدام از آن‌هـا بـه تنهایـی دارد (۷). راهکارهـای دیگـری ماننـد افزایـش سـطح cGMP بـه وسـیلهٔ مهار کننـدهٔ فسـفودی اسـتراز ۵- در مخچـه اختـلالات شـناختی را در موش‌هـای صحرایـی بـا انسـفالوپاتی کبـدی خفیـف بهبـود می‌بخشـد. امـا گـزارش شـده اسـت کـه ایـن مهار کننـده باعـث افزایـش فشـار سـیاهرگ بـاب و افزایـش بازگشـت سـیاهرگی بـه دهلیـز و بطـن راسـت می‌شـود کـه در نهایـت منجـر بـه افزایـش فشـار در رگ‌هـای ریـوی می‌شـود (۱). بنابرایـن اسـتفاده از ایـن داروهـا در انسـان نیـز بـه مطالعـات بیشـتری نیـاز دارد. بـا توجـه بـه نقـش التهاب در بیماریزایـی انسـفالوپاتی کبـدی، امـروزه هـدف قـرار دادن التهـاب عصبـی بـا داروهـای ضـد التهـاب ماننـد ایبوپروفـن به‌منظـور رفـع اختـلالات شـناختی و حرکتـی، راهبـرد مفیـد دیگـری در درمـان انسـفالوپاتی کبـدی بـه حسـاب می‌آیـد (۱). ان -اسـتیل سیسـتئین نیـز به‌عنـوان پیش‌سـاز گلوتاتیـون پراکسـیداز، از طریـق افزایـش ذخایـر گلوتاتیـون و کاهـش پراکسیداسـیون لیپیدهـا در کبـد موجـب کاهـش اسـترس اکسـیداتیو می‌شـود و نشـان داده شـده اسـت کـه تزریـق داخـل وریـدی آن در بیمـاران بـا نـوع حـاد و مزمـن بیمـاری مفیـد می‌باشـد (۲۵). در مجمـوع، بـا توجـه بـه پیچیـده بـودن عوامـل ایجـاد انسـفالوپاتی کبـدی، درمان‌هـای ترکیبـی و انتخـاب رژیـم غذایـی متناسـب بـا وضعیـت افـراد می‌توانـد نتایـج درمانـی بهتـری را بـه همـراه داشـته باشـد.

منابع

1. Felipo V. Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function. Nat Rev Neurosci. 2013; 14: 851-8.

2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, 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(2): 715-35.

3. Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and sys temic inflammation. J Clin Exp Hepatol. 2015; 5(1): S7-S20.

4. Cauli O, Rodrigo R, Llansola M, Montoliu C, Monfort P, Piedrafita B, et al. Glutamatergic and gabaergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2009; 24(1): 69-80.

5. Llansola M, Montoliu C, Cauli O, Hernandez-Rabaza V, Agusti A, Cabrera-Pastor A, et al. Chronic hyperammonemia, glutamatergic neurotransmission and neurological alterations. Metab Brain Dis. 2013; 28(2): 151-4.

6. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, and Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology. 2002; 35(3): 716-21.

7. Savlan I, Liakina V, Valantinas J. Concise review of current concepts on nomenclature and pathophysiology of hepatic encephalopathy. Medicina (Kaunas). 2014; 50(2): 75-81.

8. Acharya C, Bajaj JS. Current management of hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2018; doi: 10.1038/s41395-018-0179-4.

9. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: the concept of synergism. Hepatol Res. 2008; 38(1): 116-21.

10. Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. Clin Pharmacol Ther. 2012; 92(3): 321-31.

11. Shawcross DL. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Br J Nurs. 2018; 27(3): S7-S13.

12. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. Hepatol Int. 2018; 12(1): 135-47.

13. Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. Hepat Med. 2018; 10: 1-11.

14. Parkash O, Ayub A, Hamid S. Hepatic encephalopathy. Brzozowski T. New advances in the basic and clinical gastroenterology. 1st ed. InTech. 2012; p. 566.

15. Dasarathy S, Mookerjee RP, Rackayova V, Rangroo Thrane V, Vairappan B, Ott P, et al. Ammonia toxicity: from head to toe? Metab Brain Dis. 2017; 32(2): 529-38.

16. Cooper AJ, Jeitner TM. Central role of glutamate metabolism in the maintenance of nitrogen homeostasis in normal and hyperammonemic brain. Biomolecules. 2016; 6(2): doi: 10.3390/biom6020016.

17. Parkash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Nat Rev Gas troenterol Hepatol. 2010; 7(9): 515-25.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

18. Coltart I, Tranah TH, Shawcross DL. Inflammation
18. Coltart I, Tranah TH, Shawcross DL. Inflammation
and hepatic encephalopathy. Arch Biochem Biophys. 2013; 536(2): 189-96.

19. Jayakumar AR, Rama Rao KV, Norenberg MD. Neuroinflammation in hepatic encephalopathy: mechanistic aspects. J Clin Exp Hepatol. 2015; 5(1): S21-8.

20. Wigmore SJ, Walsh TS, Lee A, Ross JA. Pro-inflammatory cytokine release and mediation of the acute phase protein response in fulminant hepatic failure. Intensive Care Med. 1998; 24(3): 224-9.

21. Wright G, Shawcross D, Olde Damink SW, Jalan R. Brain cytokine flux in acute liver failure and its relationship with intracranial hypertension. Metab Brain Dis. 2007; 22(3-4): 375-88.

22. Cauli O, Rodrigo R, Piedrafita B, Boix J, Felipo V. Inflammation and hepatic encephalopathy: ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts. Hepatology. 2007; 46(2): 514-9.

23. Ciecko-Michalska I, Szczepanek M, Slowik A, Mach T. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 642108.

24. Bosoi CR, Rose CF. Oxidative stress: a systemic factor implicated in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2013; 28(2): 175-8.

25. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. World J Gastroenterol. 2010; 16(27): 3347-57.

26. Cabrera-Pastor A, Llansola M, Reznikov V, Boix J, Felipo V. Differential effects of chronic hyperammonemia on modulation of the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway by metabotropic glutamate receptor 5 and low and high affinity AMPA receptors in cerebellum in vivo. Neurochem Int. 2012; 61(1): 63-71.

27. Cauli O, Mansouri MT, Agusti A, Felipo V. Hyperammonemia increases GABAergic tone in the cerebellum but decreases it in the rat cortex. Gastroenterology. 2009; 136(4): 1359-67, e1-2.

28. Cauli O, Mlili N, Rodrigo R, Felipo V. Hyperammonaemia alters the mechanisms by which metabotropic glutamate receptors in nucleus accumbens modulate motor function. J Neurochem. 2007; 103(1): 38-46.

29. Llansola M, Rodrigo R, Monfort P, Montoliu C, Kosenko E, Cauli O, et al. NMDA receptors in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2007; 22(3-4): 321-35.

30. Vogels BA, Maas MA, Daalhuisen J, Quack G, Chamuleau RA. Memantine, a noncompetitive NMDA receptor antagonist improves hyperammonemia-induced encephalopathy and acute hepatic encephalopathy in rats. Hepatology. 1997; 25(4): 820-7.

31. Boix J, Llansola M, Cabrera-Pastor A, Felipo V. Metabotropic glutamate receptor 5 modulates the nitric oxide-cGMP pathway in cerebellum in vivo through activation of AMPA receptors. Neurochem Int. 2011; 58(5): 599-604.

32. Cabrera-Pastor A, Taoro-Gonzalez L, Lopez-Merino E, Celma F, Llansola M, Felipo V. Chronic hyperammonemia alters in opposite ways membrane expression of GluA1 and GluA2 AMPA receptor subunits in cerebellum. Molecular mechanisms involved. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018; 1864(1): 286-95.

33. Felipo V, Piedrafita B, Barios JA, Agusti A, Ahabrach H, Romero-Vives M, et al. Rats with minimal hepatic encephalopathy show reduced cGMP-dependent protein kinase activity in hypothalamus correlating with circadian rhythms alterations. Chronobiol Int. 2015; 32(7): 966-79.

34. Tahmasebi S. Gene expression of calcium-calmodulin dependent protein kinase IIα in brain of rat model with hepatic encephalopathy. MSc Thesis. Iran: University of Kurdistan. 2015.

35. Saito N, Shirai Y. Protein kinase C gamma (PKC gamma): function of neuron specific isotype. J Biochem. 2002; 132(5): 683-7.

36. Felipo V, Kosenko E, Minana MD, Marcaida G, Grisolia S. Molecular mechanism of acute ammonia toxicity and of its prevention by L-carnitine. Adv Exp Med Biol. 1994; 368: 65-77.

37. Felipo V, Hermenegildo C, Montoliu C, Llansola M, Minana MD. Neurotoxicity of ammonia and glutamate: molecular mechanisms and prevention. Neurotoxicology. 1998; 19(4-5): 675-81.

38. Faridi S. Gene expression of protein kinase Cγ in brain of rat with hepatic encephalopathy. MSc Thesis. Iran: University of Kurdistan. 2015.

39. Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. Microbiol Mol Biol Rev. 2011; 75(1):

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]

50-83.

40. McKay MM, Morrison DK. Integrating signals from RTKs to ERK/MAPK. Oncogene. 2007; 26(22): 3113-21.

41. Morrison DK. MAP kinase pathways. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012; 4: a011254.

42. Hommes DW, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Mitogen activated protein (MAP) kinase signal transduction pathways and novel anti-inflammatory targets. Gut. 2003; 52(1): 144-51.

43. Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. Microbiol Mol Biol Rev. 2004; 68(2): 320-44.

44. Taoro-Gonzalez L, Arenas YM, Cabrera-Pastor A, Felipo V. Hyperammonemia alters membrane expression of GluA1 and GluA2 subunits of AMPA receptors in hippocampus by enhancing activation of the IL-1 receptor: underlying mechanisms .J Neuroinflammation. 2018; 15: 36. doi.org/10.1186/s12974-018-1082-z.

45. Agusti A, Cauli O, Rodrigo R, Llansola M, Hernandez-Rabaza V, Felipo V. p38 MAP kinase is a therapeutic target for hepatic encephalopathy in rats with portacaval shunts. Gut. 2011; 60(11): 1572-9.

46. Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy--from molecular mechanisms to therapeutic benefits. Biochim Biophys Acta. 2005; 1754(1-2): 253-62.

47. Zhang J, Gao S, Duan Z, Hu KQ. Overview on acute-on-chronic liver failure. Front Med. 2016; 10(1): 1-17.

48. Fiati Kenston SS, Song X, Li Z, Zhao J. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. J Gastroenterol Hepatol. 2018; doi: 10.1111/jgh.14408.

49. Merli M, Iebba V, Giusto M. What is new about diet in hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2016; 31(6): 1289-94.

50. Weber FL Jr. Lactulose and combination therapy of hepatic encephalopathy: the role of the intestinal microflora. Dig Dis. 1996; 14(1): 53-63.

51. Blanco Vela CI, Poo Ramirez JL. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Ann Hepatol. 2011; 10(2): S55-9.

52. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24(1): 9-14.

53. Cordoba J. Hepatic encephalopathy: from the pathogenesis to the new treatments. ISRN Hepatol. 2014; 2014: 236268. doi: 10.1155/2014/236268.

54. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ, et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. Clin Nutr. 1997; 16(2): 43-55.

55. Rodrigo R, Cauli O, Gomez-Pinedo U, Agusti A, Hernandez-Rabaza V, Garcia-Verdugo JM, et al. Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. Gastroenterology. 2010; 139(2): 675-84.

56. Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2016; 375: 1660-70.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-20]

[DOI: 10.29252/shefa.7.1.77]