

DIE GEBRUIK VAN ARGINIEN BY PASIËNTE MET HEPATIESE KOMA

J. J. D. JACOBS, M.B., CH.B. (KAAPSTAD), M.MED. (CHIR.) (PRETORIA)

Voltydse Chirurg, Karl Bremer-Hospitaal, Bellville, Kaap

Die meganisme en behandeling van hepatiese koma is nog nie helder omlyn nie. Die toepassing van omleidingsprosedures vir portale hipertensie het ook die chirurge se aandag hierop gevestig, aangesien die sindroom hom veral na dié soort ingreep kan voordoen. Massiewe gastro-intestinale bloedings is ook verder 'n oorsaak vir die toestand by pasiënte met lewerskade.

Die juiste meganisme is onseker, maar nuwere werk van McDermott *et al.*² en Eiseman *et al.*¹ maak baie sterk aanspraak daarop dat ammoniakvergiftiging 'n besondere belangrike rol in die sindroom van hepatiese koma speel, en dat die neuro-psigiatryse verskynsels wat voorkom gewoonlik vergesel word van verhoogde ammoniak in die bloed van hierdie pasiënte.

Die verhoogde ammoniak in die perifere bloedstroom is grootliks afkomstig van die spysverteringskanaal waar bakterieë proteïenprodukte verwerk met die vorming van ammoniak. Waar bloeding in die spysverteringskanaal voorkom, is omstandighede meer gunstig vir die proses. Ammoniak wat so gevorm word in die spysverteringskanaal word na absorpsie deur die portale sirkulasie na die lewer vervoer, waar dit skadeloos gestel word deur die lewer en verander word na ureum.

Die afbreek van ammoniak kan tot 'n mindere mate geskied deur transaminasie-reaksies in die perifere weefsel deur die omskepping van glutamiensuur na glutamien. Detoksifikasie vind egter grootliks in die lewer plaas, en

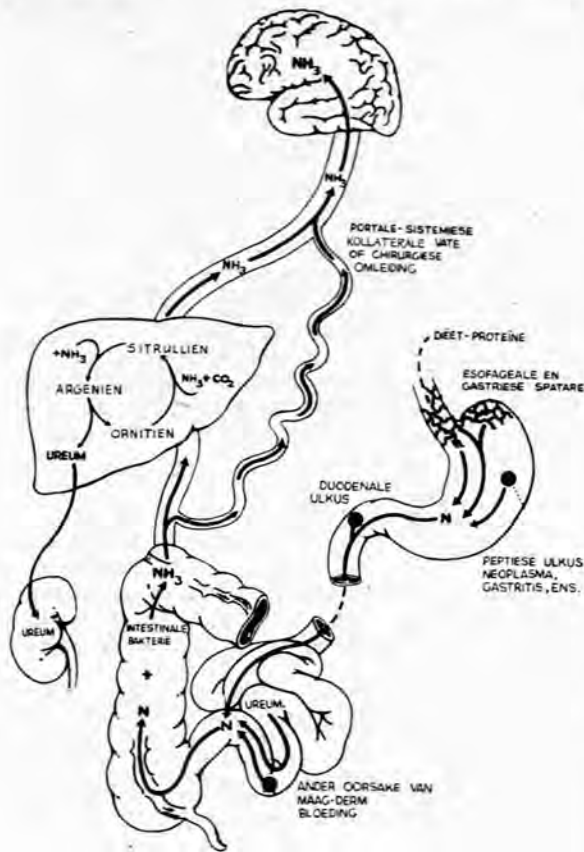
indien die pasiënt se lewer nie daartoe in staat is om die funksie te behartig nie, kan vergiftiging plaasvind as die ammoniak by die lewer kan verbykom na die sistemiese sirkulasie.

Die term 'hepatiese koma' word gekoppel aan die ensefalopatie wat gepaard gaan met die sindroom, en Murphy *et al.*³ beweer dat een van die mees konstante meegaande veranderinge 'n verhoging is van ammoniak in die perifere bloedstroom. Die kliniese beeld vorder deur 3 fases, naamlik delirium, stupor, en koma.

Massiewe bloeding vanaf esofageale spatere bevorder die ontstaan van ammoniakvergiftiging. Ook pasiënte met bloeding van enige deel van die spysverteringskanaal is blootgestel aan hierdie gevaar—nie alleen as gevolg van reeds meegaande ingekorte lewerfunksie nie, maar heelwaarskynlik ook as gevolg van hepatiese ischemie wat die lewerfunksie kan inkort gedurende die tydperke wat sulke pasiënte aan hipotensie blootgestel is.

Een geval van ammoniakvergiftiging as gevolg van 'n besmette ileale blaas is ook deur McDermott⁴ gerapporteer, en nog 'n ander geval van hepatiese koma na utero-sigmoidostomie deur Silberman.⁷ In albei hierdie gevalle was die oortollige vorming van ammoniak te wyte aan infeksies. Hierdie 2 pasiënte het albei sirrose van die lewer gehad met ingekorte lewerfunksie en kon dus nie die oormaat ammoniak hanteer nie.

In meegaande afbeelding (*A/b. 1*) word die stikstofkring-



Afb. 1. Verduideliking van die stikstofkringloop.

loop verduidelik. Daarin word aangetoon hoe letsels wat massiewe bloeding veroorsaak, die gewone hoeveelheid stikstof in die spysverteringskanaal kan vermeerder. Die stofwisseling in die lever word op die Krebs-siklus gebaseer. In toestand van lewerskade of chirurgiese omlerings word aangetoon hoe ammoniak in die sistemiese sirkulasie beland en op die sentrale senuweestelsel sy invloed uitoefen.

Pogings om die vorming van ammoniak te verhoed of te verminder, of selfs te vernietig, mag dus van terapeutiese waarde wees. Glutamiensuur kan toegedien word om ammoniak deur transaminasie te bind, maar volgens McDermott *et al.*,² veroorsaak dit net tydelike vermindering van ammoniak. As alternatief kan die sintese van ureum bevorder word. Werk deur Najarian *et al.*³ dui daarop dat die toevoeging van arginien die lever aanmoedig om meer ureum te vervaardig, en dat dit gepaard gaan met 'n daling in die konsentrasie van ammoniak in die bloed. Die volgende regime word dus voorgestel vir behandeling van sulke pasiënte:

1. Verhoed sover moontlik proteïen-inname by die pasiënte, en gee hulle 40% glukose deur 'n polieteenbuis in die inferior vena cava om die benodigde kalorieë te verskaf.
2. Beheer gastro-intestinale bloedings.
3. Verwyder opgehoopde bloed in die spysverteringskanaal deur uitspoeling of deur purgeermiddels.
4. Dien 'n breëband-antibiotikum per mond toe wat die omskepping van stikstofelemente verminder of vertraag in die spysverteringskanaal.
5. Toediening van arginien intraveneus, asook glutamiensuur.

Aansporing deur hierdie werk het tot behandeling gelei van 3 pasiënte volgens hierdie regime, en resultate van die behandeling word nou hier beskryf.

Toetse vir ammoniak-bloedkonsentrasie kon ongelukkig nie gedoen word nie aangesien fasiliteite nie beskikbaar was nie. Om die leser nie onnodig te belas met al die veelvuldige laboratoriumtoetse wat in die gevalle gedoen is nie, word die toetse weggelaat en volg net 'n beknopte beskrywing van die kliniese verloop van die gevalle gedurende hul hospitaalverblyf.

Geval 1

Mev. J.J.K., Blanke vrou, 73 jaar oud is toegelaat met kliniese en radiologiese tekens van akute dermobstruksie. Sy is 4 jaar gelede behandel vir sirroze van die lever met geelsug, en 6 maande gelede het sy 'n radikale mastektomie gehad vir skirreus karsinoom van die mamma. 'n Noodoperasie is uitgevoer onder epidurale narkose nadat haar vog- en elektroliet-versteurings reggestel is. By operasie is daar 'n afsluiting gevind in die gebied van die derde deel van die duodenum deur 'n infiltrerende tumor-massa. Dit was moeilik om te bepaal of die massa van die pankreas, die duodenum of die retroperitoneale gebied afkomstig was. Die pasiënt se galblaas was groot uitgeset en die lever het 'n makroskopiese beeld getoon wat gelyk het soos uitgebreide sirroze, maar geen sekondêre karsinoom-uitsaaiings kon vasgestel word nie. Weens die toestand van die pasiënt en die obstruksie in die gebied van die ampulla van Vater, is kortsluitings gedoen tussen die galblaas en die jejunum, tussen die maag en jejunum as palliatiewe prosedures, en die buik is gesluit. Geen biopsie is geneem in die gebied van die duodenum nie omdat daar die risiko was dat die pasiënte 'n fistel mag ontwikkel.

Ten spyte van die leverfunksietoetse wat redelik normaal voorgekom het, en 'n wisselende bloedureum van 19-30 mg.%, het die pasiënt op die derde dag 'n angstige voorkoms begin ontwikkel en deliries begin word. Na 'n verdere paar uur het sy almeer haar bewussyn verloor, en na nog 12 uur was sy in diep koma. Sy het nou ook geelsug begin ontwikkel wat klinies duidelik waarneembaar was. Behalwe 'n hoë kalorievoeding van 40% glukose wat parenteraal in die inferior vena cava toegedien is, is besluit om die uitwerking van arginien te probeer.

Op hierdie stadium is 20 g. arginien in 200 c.c. 10% dektrose en water binnears toegedien oor 'n tydverloop van 3 uur. Na 12 uur was die pasiënt se bewussynstoestand duidelik baie beter, en is nog 'n verdere 20 g. arginien op dieselfde wyse toegedien. Na nog 24 uur was die pasiënt se geestestoestand so verbeter dat sy die verplegingstaf weer kon onderskei en sy weer kon aangaan met mondvoeding. Gedurende die tydperk wat die arginien toegedien was, het sy ook neomisien per maagbuis ontvang om die spysverteringskanaal te steriliseer.

Hierna het sy vinnig verbeter en is op die 14e postoperatiewe dag ontslaan.

Geval 2

Pasiënt J.H., Blanke man, 48 jaar oud, is in die Departement Interne Geneeskunde opgeneem met 'n geskiedenis van braking, opsetting van die buik gedurende die afgelope 5 weke, asook geelsug gedurende die laaste 3 maande. Die pasiënt is 9 maande tevore vir sirroze van die lever behandel, wat gepaard gegaan het met edeem, askites en geelsug. Op die vierde dag van toelating het die pasiënt bloed begin braak in klein hoeveelhede. Op die vyfde dag het die pasiënt weer bloed in groter hoeveelhede gebrak, en 'n Sengstagen-Blakemore-buis is gepasseer en in posisie gefikseer. Teen dié tyd het die pasiënt al 6 pinte bloed gekry. Die pasiënt het nou sy bewussyn begin verloor, en in die volgende 24 uur was hy in 'n diep koma met ekstensor voetsoolrefleksie.

Daar is op dié stadium besluit om hom arginien toe te dien en 20 g. arginien is in 250 c.c. 10% glukose oplossing oor 'n tydperk van 3 uur binnears gegee. Na verloop van 12 uur was daar 'n geringe toename in die helderheid van sy geestestoestand. Die toediening van arginien, 20 g., is weer herhaal op dieselfde wyse, en na nog 12 uur was sy bewussynstoestand nog beter. Na 'n derde infusie van 20 g. arginien was die pasiënt heeltemal by sy normale bewussyn. Gedurende dié tyd is die dermkanaal van die pasiënt skoonmaak van bloed deur 'n purgeermiddel wat deur die Blakemore-buis toegedien is, en het hy ook neomisien gekry vir dermsterilisasie. Na verwydering van die Blakemore-buis

3 dae later, het die pasiënt egter skielik weer 'n massiewe bloeding gehad en is oorlede.

Geval 3

Blanke man S.C., 70 jaar oud, is toegelaat met geelsug (2 maande) en 'n geskiedenis en kliniese tekens van 'n infektiewe hepatitis met uitgebreide lewerskade. Die diagnose is bo twyfel bevestig met 'n naaldbiopsie van die lewer. Die pasiënt se toestand by toelating was sleg; swak voedsel- en voginname met braking moes altyd parenteraal aangevul word. Lewerfunksietoetse was onbevredigend—daar was 'n bilirubienwaarde van 28.1%. Op die vyfde dag na toelating het die pasiënt begin lomerig word en soms deurmekaar begin praat. Hierdie toestand het weer verbeter, maar op die agste dag na toelating het hy tekens begin toon van hepatiese koma met 'n „flapping tremor” en veranderinge van bewussyn. Hy het verder verdiep in koma met ekstensor voet-soolreflekse.

Op hierdie stadium is 10 g. arginien toegedien, sonder enige verbetering. Die toestand van die pasiënt het steeds versleg, en 'n dialisering is probeer—ook sonder noembare sukses. Die daaropvolgende 4 dae het hy weer 10 g. arginien per dag ontvang, plus 40% dekstrose en tetrasiklien intraveneus, plus die nodige vitamine en vog. Meer arginien was ongelukkig nie op dié stadium verkrygbaar nie. Alhoewel hy aanvanklik 'n bietjie beter voorgekom het, is hy oorlede op die 15e dag na toelating. Aan die einde het hy hematemese gehad en 'n melena-stoelgang gepasseer.

KRITIESE BESPREKING

Daar is heelwat meningsverskil aangaande die waarde van arginien, en daar word op gewys dat soortgelyke resultate verkry word sonder om arginien te gebruik.

Sherlock,⁵ wat baie gevalle van hepatiese koma behandel het, kon nie altyd bloed-ammoniakwaardes koppel met die graad van koma nie. Andere weer, Phear *et al.*⁶—vind dit baie moeilik om bloed-ammoniakwaardes akkuraat te bepaal, en beweer dat pasiënte met sirrose soms voordoen met bloed-ammoniakwaardes wat hoog is sonder om in koma te gaan. Hierdie argumente behoort sorgvuldig oorweeg te word. Dit is byvoorbeeld moontlik dat 'n pasiënt met sirrose 'n gestadige kollaterale bloedsomloop ontwikkel en soos die siekte progressief word, vind daar 'n mate van aanpassing van die breinweefsel plaas vir verhoogde ammoniakwaardes, anders as by pasiënte met 'n akute episode van lewerskade of oorlading van die lewer. Soortgelyke

ondervindings word by pasiënte met uremie opgedoen. Wat ook al die toksiese stowwe in die toestand mag wees, 'n hoë bloedureum kan teenwoordig wees sonder kliniese tekens.

Hoe dit ookal sy, hepatiese koma is 'n baie ernstige toestand waar iedere moontlike poging aangewend behoort te word om die herstel toe te laat, en tot tyd en wyl hierdie saak buite twyfel beslis is, het die ondervinding met die 2 pasiënte uit hierdie reeks van 3, 'n mate van vertroue in arginien as terapeutiese middel laat ontstaan.

OPSOMMING

Die rol wat ammoniak speel in gevalle van hepatiese koma is kortliks bespreek, en 'n skema van behandeling van pasiënte in hepatiese koma word voorgestel. Die waarde van arginien as deel van hierdie regime is genoem. Opsommings van 3 gevalle is bygevoeg waarvan 2 dramatiese veranderinge getoon het met hierdie terapie.

SUMMARY

The role played by ammonia in cases of hepatic coma is briefly discussed and a scheme for the treatment of patients in hepatic coma is suggested. The value of arginine as part of this regime is pointed out. Summaries of 3 cases are given, 2 of which showed dramatic changes as a result of this therapy.

Ek wil graag my dank uitspreek teenoor prof. F. D. du T. van Zijl, Hoof van die Departement Chirurgie, en dr. R. L. M. Kotzé, Superintendent van die Karl Bremer-Hospitaal, vir toestemming om hierdie gevalle te publiseer. Ook wil ek prof. A. J. Brink bedank vir die toestemming tot publikasie van 2 van die gevalle wat in die Departement Interne Geneeskunde was.

VERWYSINGS

1. Eiseman, B., Blakewell, W. en Clark, G. (1956): *Amer. J. Med.*, **20**, 890.
2. McDermott, W. V. Jr., Wareham, J. en Riddell, A. G. (1956): *Ann. Surg.*, **144**, 318.
3. Murphy, T. L., Chalmers, T. C., Eckhardt, R. D. en Davidson, C. S. (1957): *New. Engl. J. Med.*, **257**, 579.
4. McDermott, W. C. (1957): *Ibid.*, **256**, 460.
5. Najarian, J. S., Harper, H. A. en McCorkle, H. J. (1958): *Surgery*, **44**, 11.
6. Phear, E. A., Sherlock, S. en Summerskill, W. H. J. (1955): *Lancet*, **1**, 836.
7. Silbermann, R. (1958): *Ibid.*, **2**, 937.
8. Sherlock, S. (1953): *Diseases of the Liver and Biliary System*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.