



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İstanbul İli Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ACİL TIP KLİNİğİ

**ACİL SERVİSTE KAN AMONYAK YÜKSEKLİğİ TESPİT EDİLEN
VAKALARDA PROGNOZUN DEğERLENDİRİLMESİ**

DR. RABİA BİRSEN TAPKAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İstanbul İli Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSTE KAN AMONYAK YÜKSEKLİĞİ TESPİT EDİLEN
VAKALARDA PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. RABİA BİRSEN TAPKAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Yürütücüsü: Prof. Dr. Doğaç Niyazi ÖZÜÇELİK

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Utku Murat KALAFAT

İSTANBUL

2017

TEŞEKKÜR

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başlayıp Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde biten uzun yolculuğumuzda her zaman bilgi birikim ve tecrübesiyle yanımda olan, kendisiyle çalışmayı şans olarak değerlendirdiğim değerli hocam Doç. Dr. Tarık OCAK'a ve desteklerini bizden esirgemeyen tezimin yazım aşamasında büyük emeği olan hocam Prof. Dr. Doğan Niyazi ÖZÜÇELİK'e şükran ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerini, bilgisini bizden esirgemeyen, her zaman ve her konuda bana ve asistan arkadaşlarıma ağabeylik yapan idari sorumlumuz Uzm. Dr. Serkan Doğan'a ve tezimin yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. Utku Murat KALAFAT'a ve beraber çalıştığımız diğer acil tıp uzmanlarına teşekkürü borç bilirim.

Bu zorlu süreçte bana verdikleri destek ve dostluk için birlikte çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum, adeta kardeş sevgisiyle bağlandığım başta eş kıdemlilerim Dr. Alp YILMAZ, Dr. Ali SAĞLIK, Dr. Burhan AYDIN olmak üzere Dr. Ayşe F. KALAFAT, Dr. Elif KEÇECİ, Dr. Cemal ZEREN, Dr. Ramiz YAZICI, Dr. Büşra BİLDİK, Dr. Bensu BULUT, Dr. Doğanay CAN, Dr. Duygu KORKMAZ, Dr. Melis DÖRTER ve diğer asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca en büyük desteğim babam Seyit YOLUN'a, her zaman dualarıyla yanımda olan annem Sevim YOLUN'a ve hayata güvenle bakmamı sağlayan ağabeylerim Burkan YOLUN'a ve Burak YOLUN'a;

Ve hayatı anlamlı kılan, desteği ve sevgisiyle en stresli zamanlarda en büyük dayanağım olan sevgili eşim Dr. Bahaeddin TAPKAN'a

Tüm kalbimle sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rabia Birsen TAPKAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL ve METOD.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	58
6. LİMİTASYONLAR.....	63
7. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	64
8. KAYNAKLAR.....	66
9. EKLER.....	73
10. ÖZGEÇMİŞ.....	74

KISALTMALAR DİZİNİ

- HBV: Hepatit B Virus
- HCV: Hepatit C Virus
- HDV: Hepatit D Virus
- TGF β_1 : Transforming Growth Facktor Beta 1
- PH: pulmoner H ipertansiyon
- PT: Protrombin Zamanı
- aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- ALT: Alanin Aminotransferaz
- AST: Aspartat Aminotransferaz
- ALP: Alkalen Fosfataz
- GGT: Gamaglutamil Transferaz
- RES: Retiküloendotelyal Sistem
- USG: ultrasonografi
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- FVII: Faktör 8
- SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit
- HE: Hepatik Ensefalopati
- TIPS: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
- PSS: Portosistemik Şant
- MSS: Merkezi Sinir Sistemi
- GABA: Gama Aminobutirikasit
- BNZ: Benzodiazepin
- BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
- TCA: Trisiklik Asit
- EEG: Elektroensefalografi
- 5-HIAA : 5-hidroksiindol asetik asit
- HVA: Homovalinik asit
- PTBR: Fosfotirozin Bağlayıcı Reseptör

- DBI: Diazepam Binding İnhibitör
- KBB: Kan Beyin Bariyeri
- NNOS: Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz
- FT: Flapping Tremor
- MHE: Minimal hepatik ensefalopati
- PTE: Pozitron Emisyon Tomografi
- NMDA: N-metil D- aspartat
- GİS: Gastrointestinal sistem



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Karaciğerde amonyak oluşturan biyokimyasal reaksiyonlar

Tablo 2: Sirozun etiyolojik nedenleri (15)

Tablo 3: Ülkemizde karaciğer sirozunun etiyolojik nedenleri

Tablo 4: Child-Pugh Skorlaması

Tablo 5: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

Tablo 6: Hepatik anormallik ile nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflaması

Tablo 7: Tip C: Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE

Tablo 8: HE patogeneğinde etkili faktörler

Tablo 9: Hepatik ensefalopati tipleri

Tablo 10: Hepatik ensefalopatide presipitan faktörler

Tablo 11: MHE riskini tanımlayan hasta yakınmaları

Tablo 12: Hepatik Ensefalopatide Ayırıcı Tanı

Tablo 13: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Tablo 14: Vital Bulgular, Kan Amonyak Düzeyi ve Glasgow Koma Skalasının Dağılımı

Tablo 15: Siroz, Malignite ve Diğer Ek Hastalıklara İlişkin Dağılımlar

Tablo 16: İstenen Radyolojik Tetkiklerin Dağılımı

Tablo 17: Konsültasyon, Sonuç ve Prognoz Dağılımları

Tablo 18: Hastaların Konsülte Edildikleri Birimlerin Dağılımı

Tablo 19: Prognoza Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tablo 20: Prognoza Göre Vital Bulguların ve Glasgow Koma Skalasının Dağılımı

Tablo 21: İstenen Tetkikler, Ek Hastalıklar ve İstenen Konsültasyonlara Göre Prognozun Değerlendirilmesi

Tablo 22: Hastalıklara Göre Prognozun Değerlendirilmesi

Tablo 23: Kliniklere Göre Prognoz Varlığının Değerlendirilmesi

Tablo 24: Olguların sonuçlandırılmasına göre Prognozun Dağılımı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Karaciğerde Amonyak Metabolizması

Şekil 2: Başvuru Sürelerinin Dağılımı

Şekil 3: Pronoza göre dağılım

Şekil 4: Prognoza Göre Yaş Dağılımı

Şekil 5: Prognoza Göre Nabız Dağılımı

Şekil 6: Prognoza Göre SPO₂ Dağılımı

Şekil 7: Prognoza Göre Glasgow Koma Skalası Dağılımı

Şekil 8: Maligniteye Göre Prognoz Dağılımı

Şekil 9: Nöroloji Birimine Konsülte Edilme Durumuna Göre Prognoz Dağılımı

Şekil 10: Anestezi Birimine Konsülte Edilme Durumuna Göre Prognoz Dağılımı

Şekil 11: Sonuca Göre Prognoz Dağılımı

ÖZET

ACİL SERVİSTE KAN AMONYAK YÜKSEKLİĞİ TESPİT EDİLEN VAKALARDA PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Kan amonyak düzey artışı, daha çok ileri karaciğer hastalıklarında bozulan karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olarak, beyin fonksiyonlarında konfüzyondan komaya kadar değişen klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Amonyak düzeyi ile prognoz arasında ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Çalışmamızda acil serviste kan amonyak düzeyi yüksekliği ile hastaların prognozu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin acil tıp kliniğine 01 Ocak 2016 ve 01 Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran ve rutin laboratuvar tetkiklerinde amonyak yüksekliği saptanan hastalardan dahil olma kriterlerini karşılayan tüm hastalar değerlendirilmeye alındı. Ulaşılan dosyalar incelenerek hasta cinsiyeti, yaşı, başvuru saati, başvuru poliklinik numarası, sistolik ve diastolik kan basıncı, nabızı, parmak ucu saturasyonu, solunum sayısı, karaciğer hastalığı ve ek hastalığı, parmak ucu kan şekeri, Glasgow Koma Skoru, istenilen direkt radyografik görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, kan amonyak düzeyi, istenilen konsültasyonlar, servise yatışı, dış merkeze sevk, taburculuğu yada eksitusitus olup olmadığı ilgili bilgiler elde edildi. İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma 01.01.2016-01.01.2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde %42'si (n=37) kadın, %58'i (n=51) erkek toplam 88 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 89 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $61,42 \pm 15,69$ yaş olarak saptanmıştır. Olguların %70,5'inde (n=62) siroz olduğu gözlenirken, %23,9'unda (n=21) karaciğerde malignite bulguları ve %26,1'inde (n=23) diğer kronik hastalıkların olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda olguların ortalama kan amonyak değeri $194 \pm 113,4$ olarak saptanmıştır. Olguların %61,4'ünün

(n=54) altı ay içinde kaybedildiği gözlenirken, %38,6'sının (n=34) altı ay içinde ölmediği gözlemlenmiştir. Altı ay içinde eksitus olmayanların (34 hasta) %61,7'si taburcu olurken, eksitus olanların (54 hasta) %22,2'si taburcu olmuştu. Taburcu olan hastaların (33 hasta) %36,4'ü 6 ay içinde eksitus olurken, yatışı yapılanların (48 hasta; sevk edilenler ve hastaneye yatırılanlar dahil) %72,9'u eksitus olmuştu. Sevk olan olgularda 6 ay içinde eksitus olma oranı, taburcu olan (p=0,001) ve yatış yapan (p=0,007) olgulardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,01). Hem taburcu hem yatış yapılan hastalara arasında 6 ay içinde eksitus olanlar ve olmayanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p=0,001). Acil servisten taburcu olanların ortalama NH₃ düzeyi 170 ± 85,699 bulunurken, yatış ya da acil serviste eksitus olanları ortalama NH₃ düzeyi 208,75 ± 107,89 arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0,05). 6 ay içinde eksitus olan hastaların ortalama amonyak düzeyleri (197,54±119,18), 6 ay içinde eksitus olmayan hastaların ortalama amonyak düzeylerinden (188,88±105,15) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Malignitesi olanların %95,2'si 6 ay içinde eksitus olurken, yalnız bir hasta bu zaman içinde ölmemişti (p=0,001).

Sonuç:Kan amonyak düzeyinin primer ya da metastatik karaciğer malignitesi olan hastalar dışında 6 aylık prognoz göstergesi olarak kullanılabilcek bir parametre olduğu gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler:amonyak, karaciğer yetmezliği, mortalite, prognoz

ABSTRACT

EVALUATION OF PROGNOSIS IN CASES OF ELEVATED BLOOD SERUM AMMONIA IN EMERGENCY SERVICE

Introduction and Objective: Increased blood ammonia levels are seen as an indicator of impaired liver function primarily in advanced hepatic diseases, with clinical manifestations varying from confusion to coma in brain function. There are very few studies demonstrating the association between ammonia levels and prognosis. In our study, we investigated the association between increased blood ammonia levels and the patients' prognosis at the emergency room.

Material and Method: For this retrospective, cross-sectional and descriptive study, all patients who had been admitted to the Adult Emergency Clinic of the Health Sciences University Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital between 01st January 2016 and 01st January 2017 in whom increased ammonia levels had been found in routine laboratory tests were evaluated and among them, all of those who met the inclusion criteria were included. The files accessed were examined and information about the patients' gender, age, time at admission, outpatient clinic number, systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, fingertip oxygen saturation, respiratory rate, hepatic disease and accompanying diseases, fingertip blood glucose, Glasgow Coma Score, ordered direct radiographic imaging, computerized tomography, ultrasonography, blood ammonia levels, requested consultations, hospitalization at the ward, referral to other centers, discharge or death were obtained. The NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) software was used for statistical analyses. Levels of $p < 0.05$ were considered significant. Those who had been hospitalized ($p = 0.007$). Between both those who had been discharged and who had been hospitalized, statistically significant difference was found in terms of the patients who had and had not died within 6 months ($p = 0.001$). The mean NH_3 level was 170 ± 85.699 for those who had been discharged from the emergency room, and 208.75 ± 107.89 for those who had been hospitalized or who had died at the emergency room, showing no statistically significant difference ($p > 0.05$). Although the mean ammonia level for

the patients who had died within 6 months (197.54 ± 119.18) was higher than that for the patients who had not died within 6 months (188.88 ± 105.15), this was not considered statistically significant. 95.2% of those who had malignancies had died within 6 months; only one patient had not died within this period ($p=0.001$).

Conclusion: Blood ammonia levels could not be demonstrated to be a parameter that can be used as an indicator of prognosis for a period of 6 months except for the patients who had primary or metastatic liver malignancies.

Keywords: ammonia, hepatic failure, mortality, prognosis



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperamonyemi, kandaki amonyak düzeylerinde yükselme ile karakterize metabolik bir durumdur. Beyindeki amonyak girişinin artması, üre siklüs enzimlerinin doğuştan eksikliği, hepatik ensefalopati, Reye Sendromu, birkaç başka metabolik bozukluk ve bazı toksik ensefalopatiler gibi nörolojik bozuklukların birincil nedenidir. Acil servise başvuran akut ya da kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda bilinç bozukluğu ve GKS düşüklüğü saptandığında kan amonyak düzeyi ölçümü yapılmaktadır. İleri karaciğer hastalığında artan kan amonyağı bozulan karaciğer fonksiyonlarının sonucudur. Amonyak ölçümünün doğruluğu birçok faktörden (örn. eli yumruk yapma, turnike kullanma ve örneğin buza konulup konmadığı gibi) etkilenir. Venöz kan amonyak konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında arteriyel amonyak konsantrasyonu kan-beyin bariyerindeki amonyak düzeyini daha doğru yansıtır. Postprandiyal amonyak düzeyleri de açlık düzeylerinden daha önemlidir. Ancak kan amonyak düzeyleri rutin bir tarama testinden çok amonyak düşürücü tedavinin monitörizasyonu için kullanılması önerilmektedir(1). Klinik pratikte tanı genellikle klinik-laboratuvar özelliklere ve mental durum değişikliğine neden olabilen diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanır. Klinik bulgularla diğer nedenlerin ekarte edilemediği tüm olgularda Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) endikasyonu vardır. Bununla birlikte BBT jeneralize veya lokalize beyin ödeminin varlığını göstermede de faydalıdır. Klinik uygulamada çoğunlukla, karaciğer hastalıkları sırasında ortaya çıkan koma tablosunun takibi, karaciğer yetmezliğinin izlenmesi ve yeni doğan döneminde üre siklusu defektleri ile ilişkili olarak değerlendirme yapma ihtiyacı olduğunda kullanılır.

Amonyak, dokularda ve bağırsaklarda aminoasitlerin deaminasyon reaksiyonu ile yıkılmaları sonucunda açığa çıkar. Metabolik aktivite sırasında açığa çıkan veya bağırsaklardan absorbe olan amonyak, karaciğerde, üre siklusuna verilen reaksiyonlar zinciri sonucunda üre ve glutamine dönüştürülür. Ürenin idrar yoluyla atılması sonucunda azot içeren metabolizma artıklarının vücuttan uzaklaştırılması sağlanmış olur. Bu metabolik olayların yeterli hızda gerçekleşememesi sonucunda kan amonyak konsantrasyonunun ileri derecede yükselmesi Hepatik Ensefalopati

(HE)denilen klinik tabloya neden olur. Hepatik ensefalopati, bilinç bulanıklığı, uyku eğilimi ve ileri aşamada komaya neden olan ve tedavi edilemezse ölümlerle sonuçlanabilen bir klinik tablodur. Bebeklerde ve çocuklarda amonyak yükselmesi, tekrarlayan kusma, irritasyon ve letarji ile karakterizedir. Tedavi edilmezse, havale geçirme, solunum düzensizliği ve koma ile sonuçlanabilir.

Ağır karaciğer hastalıklarında, karaciğerin amonyağı metabolize etme hızı yavaşlar. Herhangi bir sebeple gastrointestinal sistem kanaması meydana gelmesi halinde, hemoglobinin bağırsak florası tarafından metabolize edilmesi sonucunda, üretilen fazla miktarda amonyağın neden olduğu yük artışı, kan amonyak konsantrasyonunda ani yükselmeye neden olabilir. Aynı şekilde karaciğer yetersizliği olan kişilerin proteinden zengin bir diyet uygulamaları da kan amonyak konsantrasyonunun aniden yükselmesine yol açabilir. Karaciğer dolaşımında bozukluğa neden olan durumlar da amonyağın üreye dönüşümünde ani yavaşlamaya yol açarak, kan amonyak konsantrasyonunu belirgin derecede yükseltebilir.

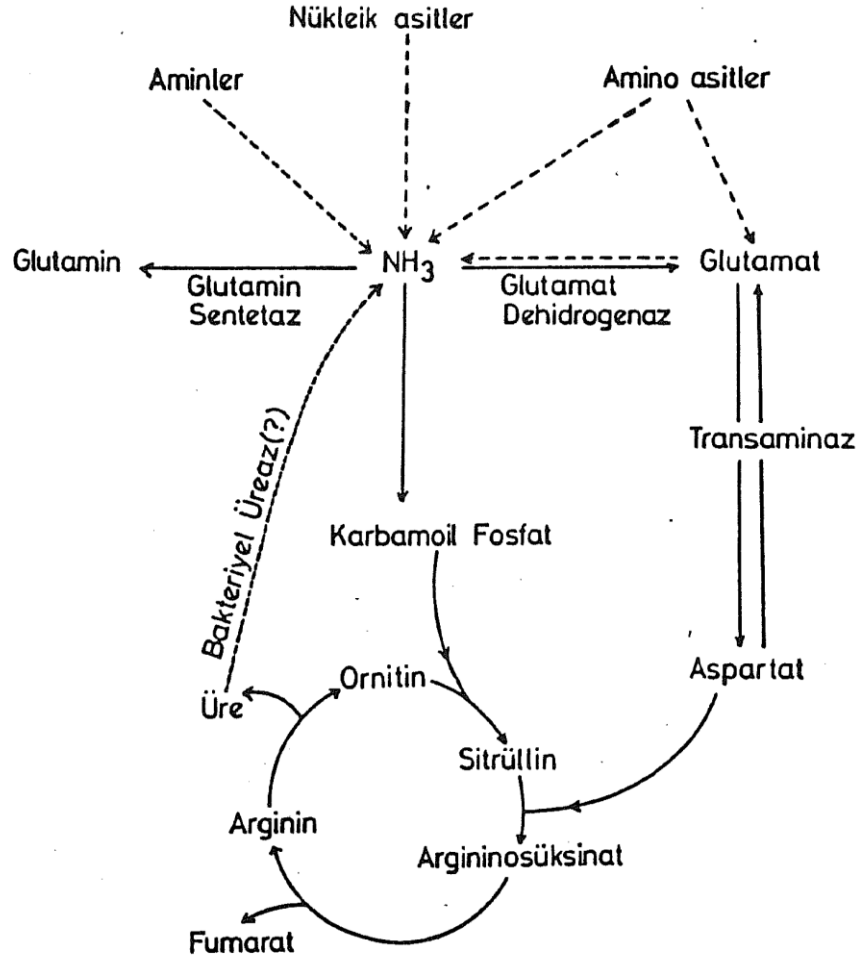
Bu çalışmada acil servise başvuru anında saptanan yüksek amonyak düzeyi ile hastaların prognozu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

Kan amonyak düzeyi klinik uygulamada çoğunlukla, karaciğer hastalıkları sırasında ortaya çıkan koma tablosunun takibi, karaciğer yetmezliğinin izlenmesi ve yeni doğan döneminde üre siklusu defektleri ile ilişkili olarak değerlendirme yapma ihtiyacı olduğunda kullanılır.

AMONYAK METABOLİZMASI

İnsanlarda nitrojen metabolizmasında amonyak merkezi bir görev yapmaktadır. İnsan vücudunda amonyak, hem protein ve nükleik asit yıkımında bir ara ürün hem de endojen aminoasit nükleik asit gibi azotlu bileşiklerin öncüsüdür (2, 3). Amonyak metabolizmasının büyük bir kısmı karaciğerde gerçekleşmektedir. (Şekil 1)



Şekil 1: Karaciğerde Amonyak Metabolizması

Amonyakın başlıca oluştuğu kaynaklar ve kullanıldığı metabolik basamaklar Şekil 1’de ana hatları ile gösterilmiştir.

- Amonyak karaciğerde aminoasit katabolizması esnasında oluşur. Burada transaminasyon reaksiyonları ile aminoasitlerin amino grupları α -ketoglutarik aside aktarılarak glutamik asit oluşturulur. Karaciğer hücrelerinin mitekondrilerinde bulunan L- glutamat dehidrogenaz enzimi glutamik asidi α -ketoglutarik aside ve

NH_3 'a ayırmaktadır (4). bu reaksiyon karaciğer dışında beyin, kas, ve böbreklerde de gerçekleşmektedir (5).

- Nükleik asitlerin baz komponentleri ve aminler de amonyak kaynaklarıdır (6).
- Krebs döngüsü reaksiyonları ile üreye çevrilen amonyak, gastrointestinal kanalda bakteriyel üreaz ile tekrar amonyağa dönüştürülür (7).
- Amonyagin depo ve taşınma şekli olan glutaminden de glutaminaz enzimi ile amonyak oluşmaktadır.

Tablo 1: Karaciğerde amonyak oluşturan biyokimyasal reaksiyonlar

Enzimler	Reaksiyon
1. Glutaminaz	Glutamin $\rightarrow$ Glutamat + NH_4^+
2. Asparaginaz	Asparagin $\rightarrow$ Aspartat + NH_4^+
3.Amidaz	Ketoglutaramat + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ α ketoglutarat + NH_4^+
4.Serin, Treonin Dehidrataz	Serin $\rightarrow$ Piruvat + NH_4^+ Treonin $\rightarrow$ αketobutirat + NH_4^+
5. Sistein Desüfidraz	Sistein + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ piruvat + NH_4^+ + H_2S
6. Sistationin Y Liyaz	Sistationin + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ αketobutirat + sistein + NH_4^+
7.Histidin amino-liyaz	Histidin $\rightarrow$ ürokonat + NH_4^+
8. D-Amino asid oksidaz	Glisin + $1/2\text{O}_2 \rightarrow$ Glioxalat + NH_4^+
9. Amin oksidaz	$\text{RCH}_2\text{NH}_3 + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RCHO} + \text{NH}_4^+ + \text{H}_2\text{O}_2$
10. AMP Deaminaz	$\text{AMP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{IMP} + \text{NH}_4^+$
11. Adenozin Deaminaz	$\text{Adenozin} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Rnosin} + \text{NH}_4^+$
12.Guanin Deaminaz	$\text{Guanin} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ksantin} + \text{NH}_4^+$
13.Sitozin Deaminaz	$\text{Sitozin} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Urasil} + \text{NH}_4^+$

Amonyak Kullanılan Metabolik Yollar

Şekil 1 ve Tablo 1 'de belirtilen metabolik yollarla oluşan amonyak toksik bir bileşik olduğu için organizmadan uzaklaştırılması gerekmektedir. Memelilerde amonyak Krebs döngüsü reaksiyonları ile üre haline getirilip atılmaktadır. Bunun dışında amonyak kullanılan diğer önemli yollar şu şekilde özetlenebilir;

- Esansiyel olmayan aminoasitlerin sentezi
- Kaslarda gllutamin sentetazın substratı olarak
- Kaslarda ve beyinde glikolizin hızını ayarlayan bir regülatör olarak görev yapmaktadır.
- Böbreklerde asit baz dengesinin düzenlenmesinde amonyak önemli bir role sahiptir (5, 8).

HİPERAMONYEMİ

Yüksek kan amonyak düzeyleri sıklıkla ciddi karaciğer hastalıklarında tespit edilir. Bunun yanında gastrointestinal hemoraji, Reye sendromu, metabolik hastalıklar, üriner sistem bozuklukları ve bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak ta yüksek amonyak düzeyleri saptanabilir. Yükselen kan amonyak düzeyi beyni olumsuz olarak etkiler. Hiperamonyeminin erken teşhis ve tedavisi potansiyel olarak hayati risk teşkil eden komplikasyonların gelişmesini önler.

Hiperamonyemi akut ya da kronik olarak gerçekleşse de iki şekilde de nörotransmitter sistemde bozulmaya neden olur. Amonyağın moleküler düzeydeki nörotoksik etkisi hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Hayvan modelinde akut amonyak toksisitesinin ekstraselüler glutamat konsantrasyonunda artışa, bunun da N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonuna yol açtığı görülmüştür. NMDA reseptör aktivitesi muhtemelen akut hiperamonyemide görülen nöbetlere neden olmaktadır (9). Nöropatolojik incelemeler astrosit morfolojisinde bozulma gerçekleştiğini saptamıştır. Yapılan çalışmalar astrositlerle beraber lokalize olan ve potasyum ve su transportuyla ilgili olan conneksitusun 43, aquaporin 4 gibi kanalların sayılarında belirgin bir düşüş gerçekleştiğini göstermiştir. Bu kanalların

downregülasyonunun hiperamonyemide gerçekleşen beyin ödeminde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (10). Ayrıca astrositler üzerine yapılan çalışmalar bir tümör baskılayıcı protein ve transkripsiyonal faktör olan p53 ün potansiyel rolünü de ortaya çıkarmıştır. P53 aktivasyonu astrositlerin şişmesine ve glutamat alımının inhibisyonuna neden olmaktadır, bu da beyin ödemi gelişmesiyle sonuçlanmaktadır (11). Kronik hiperamonyemi ise inhibitör nörotransmitterlerin artmasıyla alakalıdır. Amonyak aynı zamanda triptofan gibi aromatik aminoasitlerin kan beyin bariyerinden transportunu da artırır. Bu da serotonin seviyesinin artmasına bu da hiperamonyemide görülen iştahsızlığa neden olur.

Amonyak Yüksekliği Nedenleri

Üre siklus bozuklukları

Organik asidemiler

Konjenital asidozis

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları

Perinatal asfiksi

Reye sendromu

İlaçlar : Valproat

Karbamazepin

Kemoterapi (5- fluorourasil)

Salisilat

Karaciğer hastalıkları

Üriner sistem enfeksiyonları (proteus mirabilis, corynobacterium ya da stafilokok enfeksiyonları)

Künt travmaya bağlı hemorajide perfüzyon bozukluğuna bağlı hiperamonyemi görülebilir.

GİS kanama

Erişkinlerde hiperamonyemi sıklıkla karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopatide görülür.

SİROZ

Karaciğer sirozu patolojik birtanımlama olup karakteristik olarak hepatosellüler nekroz gelişimi, rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ve anormal bağ dokusu artışı sonucu karaciğer ultrastrüktürünün bozulması ile oluşan klinik ve patolojik durum olarak ifade edilebilir (12).

Karaciğer sirozu, tüm kronik aktif karaciğer hastalıklarının son noktasıdır ve esasen morfolojik bir tanımlamadır (13).

Klinik olarak hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden, ölümcül bir hastalıktır (14). Karaciğer sirozu etyolojisinde pek çok neden bulunmaktadır (15). (Tablo 2)

Tablo 2:Sirozun etiyolojik nedenleri (15)

A-Nedeni kanıtlanmış olanlar	
Kronik hepatitler	Viral hepatitler (B, C, D)
Otoimmün hepatitler	
Alkol	
Biliyer hastalıklar	Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Sekonder biliyer siroz
Kalıtsal metabolik hastalıklar	Hemakromatozis Wilson hastalığı Alfa-1 antitripsin eksikliği Kistik fibrozis Glikojen depo hastalığı Galaktozemi Hereditier tirozinemi Hereditier fruktoz intoleransı Hereditier hemorajik telenjiektazi Abetalipoproteinemi Porfria Byler's hastalığı
İlaç ve toksinler	
Venöz çıkış obstrüksiyonu	Budd-Chiari sendromu Veno-oklüziv hastalık
Kalp yetmezliği	Kronik sağ kalp yetmezliği Triküspit yetmezliği

İntestinal by-pass cerrahisi	Jejunioileal by-pass Gastroplasti
Diğer nedenler	Sifiliz Sarkoidoz
B-Kanıtlanmamış Nedenler	
Viral hepatit G Şistozomiazis Mikotoksinler Malnutrisyon Obezite Diabetes mellitus	
C-Nedeni Bilinmeyenler	
Kriptojenik (idiopatik) siroz Hindistan çocukluk sirozu	

Ülkemizde karaciğer sirozunun en sık etiyolojik nedenleri viral hepatitler ve alkol tüketimidir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’da ise ilk sırada alkol tüketimi yer alır. Ülkemizde karaciğer sirozunun etiyolojik nedenleri Tablo 3’de gösterilmiştir (15). Uzakdoğu ve Ortadoğu ülkelerinde de başlıca neden viral hepatitlerdir. 1994-1997 yılları arasında yapılan ve 393 karaciğer sirozu hastasını kapsayan bir çalışmada etiyolojik nedenlerin sırası ile viral hepatitler % 60, kriptojenik %16, alkol % 11, diğer nedenler (otoimmün) %9 alkol+viral hepatitler % 4 olduğu bildirilmiştir. Ökten ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada viral hepatitlerde en sık Hepatit B (HBV)’nin (% 42.6), onu takiben Hepatit C (HCV) (% 34.5) ve Hepatit D (HDV)’nin (% 15.7) görüldüğü bildirilmiştir (16).

Tablo 3: Ülkemizde karaciğer sirozunun etiyolojik nedenleri (15)

Etiyoloji	%
Viral hepatitler (B,C,Delta)	60
Alkol	11
Alkol+Viralhepatit	4
Diğernedenler	9
Kriptojenik	16

Karaciğer sirozu patogenezi

Karaciğer hasarlarının birçoğunda fibrozis belirgindir ve karaciğer yapısal olarak anormal nodüllere dönüşür. Fibrozis, karaciğer içinde kollajenler, glikoproteinler, proteoglikanlar gibi hücre dışı matriks bileşenlerinin aşırı depolanması sonucu oluşur. Karaciğer hasarlanmasına verilen fibrozis yanıtı potansiyel olarak geri dönüşümlüdür. Karaciğer hasarının siroza ilerlemesi, haftalardan yıllara kadar değişen bir zaman içinde olur. Hepatik fibrozis, ekstrasellüler matriks üretimi ve yıkımı arasındaki normal dengenin bozulmasını ifade eder. Ekstrasellüler matriks, kollajen komponentleri (özellikle tip I, III ve IV), glikoproteinler ve proteoglikanlardan oluşur. Ekstrasellüler matriksin üretimini sağlayan stellat hücreler, perisinüzoidal mesafede yerleşmiştir. Stellat hücreler, karaciğer hücre hasarını takiben hepatositler, Kupffer hücreleri ve sinüzoidal endotelden serbestleşen çeşitli parakrin faktörler ile kollajen meydana getiren hücrelere dönüşür. Bu faktörlerden biri olan transforming growth factor beta1 (TGF- β 1) uyarısı ile stellat hücreler tip I kollajeni üretirler. Kollajen depolanması hepatositler ve sinüzoidler arasındaki mesafe olan Disse mesafesini genişletir ve endotelyal fenestra çapını azaltır. Sonuçta sinüzoidlerin kapillarizasyonu ortaya çıkar. Aktive olan stellat hücreler, kontraktil özellik kazanır. Hem kapillarizasyon ve hem de stellat hücrelerin kasılması portal hipertansiyona neden olur (17).

Patoloji

Morfolojik Özellikler:

Karaciğer sirozu; karaciğerin makroskopik görüntüsüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tipten tanımlanır.

1-Makronodüler siroz: Değişik çapta nodül ve septalarla karakterizedir, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye kadar ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Viral hepatitlere bağlı postnekrotik siroz bu gruba girer.

2-Mikronodüler siroz: Bir cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında görülen ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba örnektir.

3-Miks siroz: Makro ve mikronodüler tipin özellikleri birarada gözlenir(18).

Karaciğer sirozunda hepatosit hasarı (enflamasyon, dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu olmak üzere çeşitli histopatolojik değişiklikler görülebilir (19).

Histolojik Özellikler:

Sirozun karakteristik bulgusu, artmış bağ dokusu sonucu karaciğer makroskopik görünüşü, histolojik yapısı ve dolaşımının bozulmasıdır. Sonuç olarak normal parankimal yapı fibröz septumlar ile çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır. Siroz yaygın bir karaciğer hastalığı olmakla birlikte lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlanma, iltihabi eksüda ve ödem nedeni ile karaciğer boyutları büyür ve ağırlığı artar. Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibröz dokunun artıp, karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut olarak küçülür (15,18).

Klinik Bulgular

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılıklar gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı sarılık ve asit ortaya çıktıktan sonra yani dekompanse evrede hekime müracaat eder, diğer hastalar ise genellikle non-spesifik yakınmalar ile başvurduklarında değerlendirme sürecinde tesadüfen tanı alırlar (15, 19).

Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, erkeklerde memelerde büyüme (jinekomasti), impotans, kılırlarda azalma ve dağılımında bozukluk; kadınlarda menstrüel bozukluklar ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamaları sık görülebilir. Bu kanamalar başta özefagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi ve portal hipertansif gastropati ile ilişkili olabilir (19, 20).

Fizik Muayene Bulguları:

En sık rastlanılan fizik muayene bulguları şunlardır; dilde atrofi, flapping tremor, fetor hepaticus, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde kas atrofisi, spider anjioma, caput medusa, cruevilheir baumgarten üfürümü (portal hipertansiyona bağlı gelişen venöz kolleteraller akım nedeniyle gelişen üfürüm), palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, Dupuytren kontraktürü, çomak parmak, testiküler atrofi, erkeklerde jinekomasti, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur (19, 20).

Tanı

Anamnez ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için oldukça değerlidir. Bu nedenle olası sebepleri saptama, hastalığın başlama zamanını ve seyrini, komplikasyonları değerlendirmek için hastadan çok iyi bir anamnez alınması ve hastanın sistemik muayenesinin tam olarak yapılması gereklidir. Karaciğer sirozu gelişimi itibarıyla sinsi bir seyir izler. Hastaların çoğu dekompanse karaciğer yetmezliği gelişene kadar asemptomatiktir. Anamnezde karaciğer sirozuna neden olması muhtemel risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Alkol tüketim miktarı ve süresi siroz gelişiminde önemli bir faktördür. Ailede hepatit öyküsü, seksüel öykü, endemik bir coğrafyada bulunmak, vertical geçiş ihtimali, intranasal ya da intrakavernöz ilaç kullanımı, piercing ya da dövme yaptırmış olmak, kaza ile enfekte kan veya vücut sıvıları ile karşılaşmak Hepatit B ya da C bulaş riski yönünden sorgulanmalıdır. Transfüzyon öyküsü, otoimmün hepatit veyadiğer karaciğer hastalığı nedenleri yönünden kişisel veya aile öyküsünün bulunması karaciğer hastalığı varlığını düşündürmelidir. Erken kompanse karaciğer sirozu iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk ve osteoporoz ile kendini gösterebilir. Hastalarda zaman zaman ortaya çıkan gizli veya aşık kanamalara bağlı olarak anemi gelişebilir. Bunun yanı sıra PH (pulmoner hipertansiyon) sonucu gelişen splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. FVIII dışındaki tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentezlenir. Hepatosellüler yetmezlik nedeni ile sentezleri azalan bu proteinler laboratuvar çalışmalarında protrombin zamanında (PT) uzama ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) azalma ile saptanırlar. Bu iki test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir. Hastalığın evresine, etiyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişkenlik gösterir. Bilirubin, alanin amino transferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT) normal veya yükselmiş olabilir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren diğer bir parametre olan albümin ise azalmıştır. Karaciğer dışı retiküloendotelyal sistem (RES)'de yapılan gamaglobulinler artmıştır. Normalde yaklaşık 1 olan albümin / globulin oranı tersine döner. Protein elektroferezinde albümin düşük ve gama globulin yüksek bulunur, bu geniş tabanlı bir poliklonal gammopati örneğidir.

Gelişen komplikasyonlara bağlı olarak bazı biyokimyasal parametrelerde değişiklikler olabilir. Ayrıca spesifik etiyolojiye yönelik olarak viral hepatit belirleyicileri, serum bakır, serüloplazmin, ferritin, otoantikörler gibi çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar yapılabilir. İdrar tetkikinde ürobilinojen miktarında artış saptanır (15).

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) non-invazif olması nedeni ile ilk seçenektir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. USG’de karaciğer hipertrofi ya da atrofisi, kontürlerinde düzensizlik, sağ / sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lob hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür (17,19).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

USG’de saptanamayan veya tanısı net olarak ortaya konulamayan lezyonları değerlendirmek için tercih edilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), erken dönemde morfolojik değişiklikleri yansıtamayabilir. Ancak, karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofi ve hipertrofi gibi değişiklikleri saptar ve ilerlemiş dönemde varisleri belirler. Dinamik BT incelemeleri, karaciğerde nodül varlığında, rejeneratif nodüllerin hepatosellüler karsinomdan ayrılmasına yardım eder. MR anjiyografi, portal hipertansiyona bağlı değişiklikleri ve portal ven trombozunu saptamada yararlıdır fakat tomografiye göre daha az kullanılmaktadır (17, 19).

Histopatolojik tanı

Karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan yapılabileceği gibi transjuguler ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir (21).

Prognoz

Etiyoloji, hastalığa tanı konulduğu andaki karaciğer hasarı ve komplikasyonların varlığı, laboratuvar bulguları, histopatolojik lezyon şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak asit, sarılık, varis kanamsı ve ensefalopati vb varlığında yani dekompanse sirozda, tanı konulduktan sonra 5 yıllık sağ kalım % 7 ile % 10 arasındadır. Kompanse sirozlu hastalarda dekompanzasyon oranı yılda yaklaşık % 10 civarındadır. Karaciğer sirozlu hastaların bir yıllık yaşam süresi ilk SBP sonrası % 30- 45, ilk akut HE (hepatik ensefalopati), sonrası % 40'tır (22, 23). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak da çok sık kullanılır.(Tablo 4) Son zamanlarda transplantasyon merkezlerinde “model of end stage liver disease” (MELD) skorum sistemi de kullanılmaktadır. Kötü prognoz; uzamış protrombin zamanı, bariz asit, gastrointestinal kanama, ileri yaş, günlük aşırı alkol kullanımı, yüksek serum bilirubini ve alkalen fosfatazi, düşük albumin, hiponatremi ve kötü beslenme ile beraberdir (24, 25).

Tablo 4: Child-Pugh Skorlaması (26)

Klinik ve biyokimyasal ölçümler	Puan		
	1	2	3
Hepatik ensefalopati (evre)	Yok	1 ve 2	3 ve 4
Asit	Yok	Hafif	Orta-ileri
Total bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albümin (mg/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
veya PT	<14	14-17	>17
Child-Pughskoru:	5-15 puan arası birdeğer		
Child-Pugh:	Evre A: 5-6 puan, Evre B: 7-9 puan, Evre C: 10-15puan		

Komplikasyonlar

Hastalarda, hastalığın seyri boyunca çoğu hayatı tehdit eden, hızla müdahale edilmez ise ölüm ile sonuçlanabilecek ciddi komplikasyonlar görülür. Bunlar; PH'ye bağlı gelişen gastrointestinal kanamalar, asit ve SBP ve benzerleri gibi spontan asit enfeksiyonları HE hepatosellüler karsinom, karaciğer yetmezliği, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, porto yada hepato pulmoner hipertansiyon gibi pulmoner komplikasyonlar, enfeksiyonlar, hipersplenizm ve anemi, lökopeni, trombositopeni, peteşi, ekimoz gibi hematolojik bozukluklar ve koagülasyon faktörlerinin eksikliğine bağlı olarak her türlü kanama, karaciğer yetmezliğine bağlı olarak bilirubinin işlenememesi sonucu gelişen sarılık, safra tuzlarının ciltte depolanmasına bağlı olarak görülen kaşıntı, protein metabolizma bozuklukları sonucu gelişen kas atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, ödem, impotans, ilaç metabolizmasının bozulması, osteoporoz, endokrin bozukluklar (hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm), kardiyak komplikasyonlar (hiperkinetik dolaşım, arteriyel hipotansiyon) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları) (19, 26, 27). (Tablo 5)

Tablo 5: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar (19, 27)

-
- 1- Portal hipertansiyon (Özofagus varis kanamaları, asit)
 - 2- Spontan asit enfeksiyonları (Spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
 - 3- Hepatik ensefalopati
 - 4- Hepatosellülerkarsinoma
 - 5- Karaciğer yetmezliği
 - 6- Hepatorenalsendrom
 - 7- Hepatopulmonersendrom
 - 8- Hipersplenizm
 - 9- Enfeksiyonlar
 - 10- Hematolojikbozukluklar
 - 11- Endokrin bozukluklar
 - 12- Gastrointestinalkomplikasyonlar
-

Tedavi

Siroz tanısı konulan kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanse hale gelmesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, fibrozisi azaltmak ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemek, karaciğer nakli öncesinde viral sebeplere bağlı dekompanse sirozlularda viral yükü azaltarak reenfeksiyonu önlemektir (26). Yapılması gereken en akılcı yaklaşım siroz oluşmadan önceki evrede tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır. Karaciğer sirozunda tedavi büyük ölçüde semptomatik ve komplikasyonlara yöneliktir. Yaklaşık otuz yıldır son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde son nokta karaciğer naklidir. Ancak karaciğer nakli halen dünyada ve ülkemizde çok az sayıda hastaya uygulanabilen zor ve pahalı bir tedavi yöntemidir. Ülkemizde sirotik hastaların çok büyük bir kısmında karaciğer nakli uygulanamamakta, bu olgulara konvansiyonel ve semptomatik tedavi yöntemleri ile yaklaşılmaktadır. Bu hastalarda

kompanse semptomsuz dönemin uzatılmasını sağlayacak, nakil ihtiyacını geciktirebilecek ve hasta ömrünü uzatabilecek tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır (15, 19, 26, 27).

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Karaciğer yetersizliğinin başlıca komplikasyonlarından biridir. Akut, subakut ve kronik karaciğer yetersizliği sonucu gelişen hafif kişilik değişikliği veya entellektüel farklılaşmadan derin komaya kadar değişen nöropsikiyatrik semptomlar ile karakterize metabolik bir ensefalopatidir (28). HE veya diğer bir deyişle porto-sistemik ensefalopati, karaciğer hastalığına bağlı nörolojik disfonksiyonu ifade eder. HE sıklıkla portal hipertansiyona sekonder veya porto-sistemik şant cerrahisi sonrası ortaya çıkar. Patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamakla birlikte yapılan çalışmalar nörotransmitter sistemlerinin bozulduğunu göstermektedir. HE’de ortaya çıkan değişiklikler oldukça karmaşıktır. Amonyak, nörotransmitterler ve bunların prekürsörlerinin, karaciğerin fonksiyonel yetersizliği ve porto-sistemik kollateraller nedeni ile yetersiz klirensi, beynin bu maddelere fazla miktarda maruz kalmasına yol açmaktadır (22, 23). HE siroz olgularının % 30-45’inde görülmektedir (29). HE için birkaç farklı sınıflama olmakla birlikte terminolojideki karmaşa 1998 yılında Viyana’da gerçekleştirilen XI. Dünya Gastroenteroloji Kongresi’nde alınan kararlar ile ortadan kaldırılmış ve tek bir sınıflama kullanılmaya başlanmıştır(30).

Kişilik ve ruh kavramlarının varlığını karaciğere at feden Babiller, karaciğeri, ruhu içeren kanın deposu olarak tanımlayan Çinliler, hepatitli bir hastayı “köpek gibi havlayan, yardım edilemeyen ve söyledikleri anlaşılamayan bir kişi”olarak tanımlayan Hipokrat göz önüne alındığında karaciğer fonksiyonu ile mental işlevler arasındaki ilişkinin eskiden beri bilindiği anlaşılmaktadır. Modern hepatolojinin kurucusu kabul edilen Frericks, karaciğer hastalarındaki terminal mental değişiklikleri şu şekilde tanımlamıştır: “Gözlemlediğim hastalar, uzun zamandan beri karaciğer sirozu olan hastalardı ve birden bire hastalıktan farklı semptomlar gösteriyorlardı. Önce bilinçlerini kaybediyorlar, sonra gürültülü birdeliryum tablosuna giriyorlar ve daha sonra da derin koma tablosunu takiben hayatlarını

kaybediyorlardı.” Günümüzde, farklı karaciğer hastalıklarının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan HE nöropsikiyatrik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (23).

Klinik Sınıflama

Günümüzde kullanılmakta olan HE sınıflaması Viyana’da düzenlenen dünya XI. Gastroenteroloji Kongresi’nde oluşturulmuştur. (Tablo 6)

Tablo 6: Hepatik anormallik ile nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflaması (30, 31, 32)

Karaciğerin durumuna göre
Akut karaciğer yetmezliği (Tip A, Alfa HE)
Hepatosellüler yetmezlik olmaksızın portal sistemik by-pass (Tip B)
Siroz ve portal hipertansiyon (Tip C)

Tip A - Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte olan HE (alfa HE)’de; son 8 hafta içinde ortaya çıkan bir karaciğer hastalığı ve hepatosellüler yetmezliğe bağlı gelişen akut bir klinik tablo vardır. Presipitan faktörler bulunmaz, serebral ödem sıktır ve fulminan hepatik yetmezliğin nörolojik bulgularının ana komponentidir, portal kollateral venler çok nadir gelişir ve sağ kalım oranı çok düşüktür (23, 28).

Tip B - İntrinsik karaciğer hastalığı olmaksızın portal ven trombozu gibi nedenlerle yapılan geniş portosistemik by-pass sonrası gelişen HE’de; karaciğerde hepatosellüler bir bozukluk yoktur, porto-sistemik şant söz konusudur. Diğer özellikleri tip C’den belirgin farklılık göstermez. Oldukça az görülen bir hepatik ensefalopati şeklidir (23).

Tip C - Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE; en sık görülen tiptir. Kronik

bir karaciğer hastalığı zemininde, sıklıkla presipitan bir olaydan sonra ortaya çıkar. Kronik ve tekrarlayan bir seyir ile karakterizedir. Hepatosellüler yetmezlik, portal hipertansiyon ve buna bağlı asit ve yaygın kollateraller görülür. Beyin ödeminin çok nadir ve sağ kalım oranının oldukça yüksek olması karakteristik özellikleridir (23). Akut fulminan yetmezlikte rastlanmayan kaşeksi, spider anjioma ve palmar eritem gibi kronik hepatik disfonksiyon bulguları da ayırt ettirici özellikleridir. (Tablo 7)

Tablo 7: Tip C: Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE (23)

1.Akut (epizodik)form:	a-Spontan b- Presipite
2.Kronik (persistant)form:	a- Kronikremitant b- Dalgalanma gösteren
3.Subklinik (minimal)HE	
4.Hepatoserebraldejenerasyon	

1.Akut (epizodik) form: Belirgin ensefalopati kliniği olmayan bir hastada, zaman zaman ciddi atakların ortaya çıkmasıdır. Uygun tedavi ile dört hafta içinde düzelmesi genellikle kronik formdan ayırmak için kullanılan bir kriterdir.

2.Kronik (persistant) form: Akut formun aksine semptomlar uygun tedaviye rağmen dört haftadan uzun sürer. Tedavi sonunda mental durum genellikle normale dönmez. Bazal bir nöropsikolojik bozukluk düzeyi üzerinde gelişen, tedavi ile ancak bazal bozukluk düzeyine geri dönebilen, akut epizodlarla (kronik remitant) ya da bazal bozukluk düzeyine bile dönmeyen ve dalgalanmalar gösteren seyir şekillerimevcuttur.

3.Subklinik (minimal) HE: Belirgin mental değişiklikler olmaksızın sadece hassas psikometrik testlerle saptanabilen formdur. Psikomotor bozukluklar sonucu hastalarda mesleki kusurlar görülebilir. Eck ve arkadaşları tarafından 71 sirozlu hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların yalnızca % 18’inde psikometrik testlerin normal olduğu, % 48’inde minimal ve % 34’ünde ise belirgin ensefalopati bulgularının olduğu bildirilmiştir(33).

4.Hepatoserebral dejenerasyon: Nöropatolojik bir tanımdır. Beyin parankiminde gri maddenin geri dönüşsüz kaybı söz konusudur(33).

Patogenetik mekanizmalar

HE’de yaygın serebral değişiklikler ile beraber klinik tablonun geri dönebilir özelliği, metabolik bir mekanizmanın rolünü desteklemektedir. Ancak tek bir metabolik bozukluk sorumlu tutulmamaktadır. Ana patofizyolojik olay hepatosellüler yetmezlik ve şantlar nedeni ile oluşan ürünlerin karaciğer tarafından yetersiz temizlenmesi ve aminoasit metabolizmasındaki farklılıklardır. Bu süreç sinir iletiminde değişiklik ile sonuçlanır. Barsakta meydana gelen bazı nöroaktif toksinler (özellikle amonyak) ile nörotransmitter sistemi olumsuz etkilenmektedir. Beyinde oksijen ve glukoz metabolizmalarının yavaşlamasının, nöronal aktivitedeki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23). Karaciğer yetmezliğinde merkezi sinir sistemi (MSS) işlev bozukluğuna neden olan kesin mekanizmalar bilinmemektedir. MSS işlev bozukluğu tek bir anormallikten ziyade multifaktöriyel etiyoloji ile ilişkilendirilmektedir (34). Karaciğer tarafından metabolize edilemeyen toksik maddelerin birikmesinin yanında, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğindeki bozulma, anormal nörotransmitter dengesi, bozulmuş serebral metabolizma ve endojen benzodiyazepin artışının da rolü olduğu düşünülmektedir. Kronik hepatik ensefalopatide mikroskobik olarak nöronlarda ve glial hücrelerde morfolojik değişiklikler saptanır. Protoplazmik astrositlerde şişme görülür. HE’de serebellar atrofi, bazal gangliyon dejenerasyonu, transvers miyelopati ve periferel nöropati görülebilir. Bunların yanı sıra nöronal dejenerasyon ve myelin kaybı da olabilir. Yakın zamana kadar geri dönüşsüz olduğu kabul edilen bu bulgular, karaciğer transplantasyonundan sonra gerileyebilmektedir (35). HE patogenezinde birkaç teori ileri sürülmektedir. Bunlar amonyak teorisi, gama amino bütirik asit (GABA) teorisi, benzodiyazepin (BNZ) teorisi, aromatik aminoasit, yalancı nörotransmitter teorileridir. Bu teoriler içinde en çok üzerinde durulan amonyak teorisidir. Fakat bu teorilerin hiçbirisi deneysel olarak kanıtlanamamıştır (34). HE patogenezinde iki temel bozukluk mevcuttur. Bu iki temel bozukluk sonucu barsak kökenli toksinlerin sistemik dolaşıma geçerek biriktiği ve HE’ye neden olduğu düşünülmektedir.

1.Karaciğer fonksiyon bozukluğu: Karaciğerin sentez, detoksifikasyon ve metabolik fonksiyonları bozulmuştur.

2.Portosistemik şant: Spontan oluşabileceği gibi cerrahi veya TIPS gibi yöntemler ile de oluşturulur. Şant, porto-sistemik gradiyenti düşürerek sinüzoidal akımın ters dönmesine neden olur. Bunun sonucunda da hepatik arteriyel çalma ile perfüzyon bozukluğu gelişir. Büyük şantlarda bu daha da belirgindir (36). Porto-sistemik şant (PSS) operasyonu sonrası görülen HE genellikle spontan gelişir. Bazen presipitan faktörler nedeni ile de ortaya çıkabilir. Porto- sistemik ensefalopati beynin amonyağa toksik düzeyde kronik maruziyeti sonucu gelişir. Bu klinik süreçte hem glutaminerjik hem de serotonerjik nörotransmitter sistemlerinde değişiklikler olur (37).

Tablo 8: HE patogenezinde etkili faktörler (31)

-
- 1- Endojen nörotoksinler
 - a.Amonyak
 - b.Merkaptanlar
 - c.Fenoller
 - d.Kısa ve orta zincirli yağ asitleri
 - 2- Nörotransmitter ve reseptörde değişiklikleri
 - a-Yalancı nörotransmitterler (tiramin, oktapamin, feniletanolamin)
 - b- GABA
 - c-Monoaminler (serotonin, dopamin)
 - d- Endojen benzodiyazepinler
 - e-Nörosteroidler
 - f-Endojen opiatlar
 - g-Glutamat
 - 3- Çinko eksikliği
 - 4- Manganez toksisitesi
 - 5- Osmolitler
 - 6- Kan- beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması
 - 7- Nöronal nitrik oksit sentetaz (N -NOS) aktivitesinde artma

1.Endojen (Barsak Kökenli) Nörotoksinler

a.Amonyak: Amonyak, nitrojen ve protein metabolizmasının önemli bir ara ürünüdür. Vücutta başlıca amonyak sentez yerleri; barsaklar (en çok), kaslar, böbrekler ve karaciğerdir. İnce barsakta mukoza hücrelerinin ana enerji kaynağı olan glutaminin parçalanmasından, kalın barsakta ise intestinal flora tarafından protein ve ürenin parçalanmasından oluşur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve / veya porto-sistemik by-pass sonucunda amonyak detoksifiye edilemeden sistemik dolaşıma geçer ve sonuçta hiperamonyemi oluşur. Hiperamonemi ile HE arasındaki ilişki, ilk olarak yaklaşık 100 yıl önce Eck'in porto-kaval anastomoz yapılmış olan köpeklere et yedirmesi ile ortaya konulmuştur(38).

HE patogenezinde amonyağın rolü dört ana başlık altında ifade edilebilir (39).

- 1.Hiperamonyeminin derecesi ile HE'nin derinliği arasında belirgin korelasyon vardır ve HE'li hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda amonyum metaboliti olan glutamin ve alfa ketoglutarat yükselir.
- 2.HE'deki presipite edici faktörlerin çoğu hiperamonyemi ile sonuçlanır.
- 3.Beynin amonyum alım ve metabolik yakalama oranı artmıştır.
- 4.Klinik yararı gösterilmiş olan tedavi stratejileri kan amonyak düzeyini düşürmek üzerinedir.

Bazı çalışmalarda amonyak aleyhinde görüşler bildirilmektedir. Olguların % 10'unda kan amonyak düzeyinde yükselme saptanmamıştır. HE klinik şiddeti ile arteriyel kan amonyak düzeyi arasında tam bir korelasyon ortaya konulamamıştır (40, 41). Presipite edici faktörlerin ve tedavi stratejilerinin etkisi amonyağın barsak kökenli olmasından ileri gelmektedir. Ancak barsak kökenli birçok nörotoksik madde mevcuttur. Yapılan bazı kontrollü çalışmalarda sirozlu hastalara amonyak verilmesi HE'ye neden olmamıştır (40, 41, 42). Amonyak kan- beyin bariyerini rahatlıkla geçebilen nörotoksik bir maddedir. Yüksek konsantrasyonlarda beyinde glutamin ve glutamata dönüştürülerek detoksifiye edilir. Enerji gerektiren bir işlemdir ve işlem sırasında serebral enerji tüketimi artar. Ortaya çıkan fazla miktarda glutamin astrositlerde birikir ve HE'de görülen tek morfolojik değişiklik olan astrositik

değişikliklere neden olur. Astrositik değişiklikler ödem, nukleusta şişme, kromatinin marjinasyonu, nukleolusta belirginleşmedir. Bu hücrelere Alzheimer Tip-2 hücreler denir (42). Hem artmış enerji tüketimi hem de amonyağın trisiklik asit (TCA) siklusundaki ketoglutarat dehidrogenaz enzimini inhibe etmesi nedeni ile beyin enerji metabolizması bozulur. Amonyum iyonunun, inhibitör ve eksitatör transmisyonunda direk etkisi vardır. Bunu istirahat membran potansiyellerini artırarak yapar. Böylece aksonal iletim ve eksitatör postsinaptik potansiyeller inhibe olur. Ancak böyle bir etki için gerekli serebral amonyak konsantrasyonları sadece son dönem karaciğer yetmezliğinde oluşur. Amonyagın serebral etkilerini glutamaterjik nöronlar ve GABA reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği de ileri sürülmektedir (43). Amonyagın diğer bir etkisi de, beyin dokusuna L-arginin alımını arttırmasıdır. Bu artış nitrik oksit üretimine neden olur. Ancak HE patogenezinin tek nedenini amonyak toksisitesi olarak açıklamak doğru değildir. Ayrıca bu teori ile ilgili birkaç problem de mevcuttur. Örneğin hiperamonemide görülen elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri HE'deki değişiklikler ile uyumlu değildir (43, 44).

b.Merkaptanlar: Sülfür içeren aminoasitlerin (metionin) bakteriler tarafından barsakta parçalanması ile oluşurlar ve fetor hepatikus diyetle adlandırılan tipik kokunun nedenidir. Nörotoksik etkilerini Na^+ / K^+ ATPaz inhibisyonu ile gösterirler ve amonyağın etkilerini potansiyalize ederler (45).

c.Fenoller: Barsakta aromatik aminoasitlerin (fenilalanin ve tirozin) bakteriler tarafından parçalanması sonucu oluşurlar ve nörotoksik olarak kabul edilirler (46).

d.Kısa ve orta zincirli yağ asitleri: Barsak florası tarafından oluşturulurlar. Na^+/K^+ ATPaz'ı ve üre sentezini inhibe edici etkileri vardır. Triptofanın beyine girişini de artırır (47).

2.Nörotransmitter Hipotez ve Reseptör Değişiklikleri

a.Yalancı nörotransmitterler: Sirozda meydana gelen aminoasit metabolizma değişiklikleri sonucu aromatik aminoasit (fenilalanin, tirozin, triptofan) / dallı zincirli aminoasit (valin, lösin, izölösin) oranı artar. Bu hipoteze göre; her iki aminoasit grubu da aynı taşıyıcı sistemle yarışmalı olarak kan-beyin bariyerini geçtikleri için artan

aromatik aminoasitler beyne daha çok geçer. Aromatik aminoasitler beyindeki nörotransmitterlerin prekürsörleri olduğu için, süreç fazla miktarda nörotransmitter oluşumu ile sonuçlanır. Tirozin katekolaminerjik nörotransmitter sentezini bloke eder, tiramin alternatif bir yoldan beta- feniletanolamin ve oktapamin gibi yalancı nörotransmitter oluşumunu sağlar. Bu yolla oluşan, yalancı nörotransmitterler reseptörler için gerçekleri ile yarışır. Yapılan klinik ve hayvan çalışmaları ile otopsiler bu hipotezi doğrulayamamıştır (48).

b. GABA ve Benzodiyazepin: GABA beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA'nın artan etkisi ile motor fonksiyonlarda bozulma ve bilinç düzeyinde değişiklikler ortaya çıkar. HE'de, beyinde GABA reseptör agonistlerinin ve GABA'minerjik aktivitenin arttığı görülmüştür. Artmış GABA'minerjik aktivite sinaptik aralıkta fazla miktarda GABA ve BNZ bağlanma bölgesi bulunuşuna bağlı olabilir. Aynı zamanda BNZ ve barbitüratlar da GABA reseptörlerine bağlanabilirler (49). Son zamanlarda astrositlerde yerleşik periferik BNZ reseptörleri ve bu reseptörler ile ilişkili nörosteroidler üzerinde durulmaktadır. Bu nörosteroidlerin GABA reseptörlerini uyarabildiği de bildirilmektedir. BNZ reseptör antagonisti flumazenilin bazı hastalarda geçici de olsa iyileştirici etkisi bu hipotezi desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, amonyağın direk etkiyle doğal BNZ reseptör bağlanma bölgeleri üzerinden GABA'eriik aktiviteyi arttırabildiği ileri sürülmüştür. Barsak kökenli GABA'nın nöronal fonksiyonun inhibisyonu ve bunun sonucunda da HE'ye yol açabileceği öne sürülmüştür. Ancak hayvan deneylerinde aynı durum saptanamamış ve arttığı bildirilen GABA düzeyleri ve GABA-A reseptör down regulasyonu daha spesifik teknikler ile doğrulanamamıştır(50).

c. Monoaminler (Serotonin, Dopamin): Bir nörotransmitter olan serotonin (5-hidroksitriptamin), kortikal uyanmanın kontrolünde görev alır. Dolayısı ile bilinç durumu ve uyku / uyanıklık siklusunda rol oynar. Prekürsörü olan triptofan, aromatik aminoasitlerden biridir ve karaciğer hastalıklarında plazma düzeyi artar. BOS ve beyinde de artmış olması serotonin turnoverinin arttığını düşündürmektedir. Kronik karaciğer yetmezliği ve HE nedeni ile ölen hastaların otopsilerinde, monoamin

metabolize eden enzim monoamino oksidaz-A (MAO-A)'nın nöronal izoformunu kodlayan genin ekspresyonunda artış, dopamin ve serotoninin son metabolitleri olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) ve homovalinik asit (HVA) düzeylerinde de yükselme olduğu bildirilmiştir. Bu hayvan deneylerinde de gösterilmiştir. Serotonin antagonisti olan ketanserin verildiği PH'li hastalarda ensefalopatinin görülmesi bunu desteklemektedir (51). Yapılan bazı çalışmalarda postsinaptik dopamin D2 reseptörlerinin pallidum ve putamende düşük yoğunlukta olduğu tespit edilmiştir. Bunlar serotonin ve dopamin eksikliği hipotezini destekler. Ancak dopamin prekürsörü L-DOPA ve diğer agonistlerle klinik yarar sağlanamamıştır(51).

d.Nörosteroidler: Fosfotirozin bağlayıcı reseptör (PTBR)'ün modülasyonunun diazepam binding inhibitör (DBI) tarafından yapıldığı ve bunun da nörosteroidlerin üretiminin stimülasyonu ile gerçekleştiği ileri sürülmüştür. Nörosteroidler astrositlerde sentezlenir. Bazılarının potent nöroinhibitör etkilerivardır.

e.Endojen Opiatlar (metenkefalin, endorfin) : HE'li hastaların, morfinin nöroinhibitör etkilerine duyarlı olduğu bilinmektedir. Çeşitli hayvan modellerinde, bazı beyin bölgelerinde opiaterjik ligand düzeyinin arttığı ve bu artışa opioid reseptör dansitesinde azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular HE'de opiaterjik bir hiperaktivitenin varlığını düşündürmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile HE'de kan ve BOS'ta bazı opiaterjik ligandların arttığı gösterilmiştir(52).

f.Glutamat: Glutamin sentetaz enzimi astrositlerde glutamati amonyak ile güçlendirerek glutamine dönüştürür. Karaciğer yetersizliğinde amonyak artışı ile birlikte glutamat azalırken glutamin artar. Bunun sonucunda astrositlerde şişme olur. Glutamat tutulumu ve metabolizmasındaki değişikliklerin HE patogenezi ile ilişkili olduğu ve beynin değişik bölgelerinde glutamat reseptörlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile eksitator birnörotransmitter olan glutamatın beyindeki etkinliğinin azaldığı, bunun da nöronlar veya astrositler üzerindeki kronik amonyak toksisitesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Aksine HE'de, ekstrasellüler glutamat konsantrasyonu artmıştır (53).

3.Çinko Eksikliği

Yakın zamanda çinko eksikliğinin, üre siklusundaki enzimlerin aktivitesinde belirgin düşmeye yol açtığı ileri sürülmüştür. Tedavide kullanılması ile yararlı etkiler elde edildiği bildirilmiştir(54).

4. Manganez Toksisitesi

Portal venöz sistem yolu ile barsaklardan emilen manganez karaciğerden biliyer sistem aracılığı ile elimine edilir. Sirozlu hastalarda artmış serum ve beyin düzeyleri bildirilmiştir. Manganez nörotoksik olup nöronal astrositer bütünlüğü bozar. Manganez birikimi sonucu MRG’de T1 ağırlıklı serilerde globus pallidusda sinyal artışı izlenmektedir. Bu klinik olarak ekstrapiramidal semptomlar ile koreledir. Buna karşın HE derecesi ve nöropsikiatrik test skorları ile MRG bulguları arasında korelasyon yoktur (55).

5.Ozmolitler

Ozmotik olarak aktif maddelerdir. Hiperaktif ozmotik bir ortamda ozmolitler, hücre volüm homeostazını korumak için hücrede kalır. Miyoinozitol ve glutamin astrosit içinde bulunan önemli ozmolitlerdir. HE’li hastalarda miyoinozitol sinyalinde azalma, buna karşılık glutamin sinyalinde artış görülmektedir. Bu artış muhtemelen hiperamonemiye bağlı intraastrositik glutamin artışına bağlıdır (56).

6.Kan-Beyin Bariyeri (KBB) Geçirgenliğinin Artması

Akut karaciğer yetmezliğinde KBB geçirgenliği nonspesifik olarak artar. Ortaya çıkan bu durum beyin ödeme eğilimi açıklar. Bu muhtemelen hiperamonyeminin bir sonucudur(57).

7.Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz (NNOS)

Yapılan çalışmalarda ratlarda porto-sistemik şant uygulanmasının beyinde nöronal NNOS gen ekspresyonunun artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda elde edilen sonuçlar bunun amonyağın nöronal L-arginin alımını arttırması sonucu olduğunu düşündürmüştür. Artmış NNOS aktivitesi sonucu artan nitrik oksitin,

sirozda görülen serebral perfüzyon değişikliklerine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir(58).

Klinik özellikler

HE'de beynin tüm bölgelerinde etkilenim vardır ve klinik bulgular karmaşıktır. Klinik tabloya nöropsikiyatrik bulgular hâkimdir. Hastalar arasındaki klinik farklılıklar göze çarpan bir özelliktir. Tanı, örneğin siroz olduğu bilinen bir hasta gastrointestinal kanama veya sepsis nedeni ile acil servise başvurduğunda, konfüze ve muayenede flepping tremoru varsa, kolay olabilir. Hastalıkla ilgili klinik öykü ve belirli bir tetikleyici faktör olmadan HE gelişmiş ise tanı konulması oldukça güçtür. Aile üyelerinden birinin hastada gelişen farklılıklar ile ilgili vereceği öykü tanı açısından oldukça önemlidir. Bununla birlikte klinisyen özgeçmişinde karaciğer sirozu öyküsü olanlarda hızlı bir nöropsikiyatrik bozulma olduğunda; intrakraniyal kanama, travma, enfeksiyon, tümörler, ilaç etkisi veya diğer metabolik ve yapısal organik nedenlerin varlığını da araştırmalıdır. Kronik vakalarda genellikle HE açısından hikâye ve muayene farklılıkları göze çarpar. Klinik tablo etiyolojik ve tetikleyici faktörlerin varlığı, tipi ve şiddeti ile ilişkilidir. (Tablo 9) HE; özellikle çocuklarda mani ile prezente olan akut bir klinik tablo gösterebilir.

Tablo 9: Hepatik ensefalopati tipleri (22)

Ensefalopati tipi	Sağkalım (%)	Etiyolojik / Tetikleyici faktörler
Akut karaciğer yetmezliği	20	Virall hepatitler Alkolik hepatit İlaç reaksiyonları ve aşırı doz
Karaciğer sirozu	70-80	Diüretikler Kanama Parasentez İshal ve kusma Cerrahi Aşırı alkol alımı Sedatifler Enfeksiyonlar Kabızlık
Kronik porto-sistemik ensefalopati	100	Porto-sistemik şant Diyetle aşırı protein alımı Barsak bakterileri

Bazı vakalarda HE akut başlangıç gösterebilir. Bununla birlikte genellikle HE'nin kronik tablosu yavaş başlar. Ortaya çıkan nöropsikiyatrik bulgular; seyir, şiddet ve altta yatan hastalığın şekli açısından bazı farklılıklar göstermekle birlikte bütün hastalarda benzerlik gösterir. En önemli klinik belirtilerişunlardır:

1.Mental değişiklikler: Hafif uyku bozukluklarından komaya kadar değişen düzeylerde bilinç değişiklikleri görülebilir. En erken bulgu uyku düzeninin bozulması olabilir. İnsomnia, hipersomnia, kişilik değişiklikleri, öfori ve anksiyete görülebilir. Bilinç düzeyindeki ani değişiklikler deliryum ile birlikte dir. Kişilik değişiklikleri en göze çarpan özelliktir. Remisyon dönemindeki hastalarda bile frontal lob tutulumu ile benzerlik gösteren kişilik özellikleri görülür. Entellektüel bozukluk, organik mental fonksiyonlarda hafif bir zayıflamadan ağır bir konfüzyona kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. Hasta, az sayıda parça ile oluşturulabilen basit şekilleri bile oluşturamaz. Yazısı bozulmaya başlar ve zamanla okunmaz hale gelir. Konuşma yavaş ve bozuk olup monotondur. Konuşma güçlüğü giderek belirgin hale gelir. Koma başlangıçta uykuyu andırır, fakat tam cevapsızlığa kadar ilerler. Bu bozulma süreci herhangi bir seviyede kalabilir. Koma esnasında hastada kas tonusu gevşer ve refleksleri kaybolur. Derin stupor veya komadaki hastalarda plantar refleksler genellikle ekstansör hale gelir(57).

2.Nöromusküler değişiklikler: Asteriksis, hiperaktif derin tendon refleksleri ve hatta geçici deserebre postür görülebilir. Asteriksis (Flapping Tremor) evre II ve evre III HE'de ortaya çıkar. Afferent enformasyonun beyin kökü retiküler formasyonuna akışında ortaya çıkan bozukluk nedeni ile oluşmaktadır. Flapping tremor (FT) ellerde ve ayaklarda saptanabilir. FT; hastanın dirsekleri ekstansiyona, bileklerini dorsifleksiyona getirildiğinde parmaklaraçık pozisyonda iken en iyi şekilde görülebilir. Bu postür, en az 20 sn kadar korunmalıdır. Düzensiz aralıklarla ortaya çıkan FT, parmakların metakarpofaringeal eklemlerinde ve el bileğindeki hızlı fleksiyon-ekstansiyon hareketlerinden oluşur (57).

3.Fetor Hepatikus: Kronik karaciğer hastalıklarına özgü küf benzeri bir kokudur. Belirgin olduğunda alkol kokusuyla karıştırılabilir. Metioninden aşırı merkaptan üretimine bağlıdır. Altta yatan karaciğer hastalığının prognozu ya da şiddeti ileuyumlu değildir. Sirozlu hastalarda HE olmadan da görülebilir (57).

4.Hiperventilasyon: İleri evre HE’de görülebilir. Hipokalemi, asidoz, kısa zincirli yağ asitleri ve amonyak stimülasyonuna sekonder geliştiği ileri sürülmektedir (57).

PRESİPİTE EDİCİ FAKTÖRLER

Ataklar halinde ortaya çıkan epizodik ensefalopatinin başlangıcında bir takım presipitan faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Presipitan faktörler arasında en sık rastlanan ve en yüksek mortaliteye sahip olanlar; gastrointestinal kanama, sepsis ve azotemidir.(Tablo10)

Tablo 10. Hepatik ensefalopate presipitan faktörler (59)

-
1. Artmış nitrojen üretimi: Diyete uyumsuzluk, GİS kanaması, transfüzyon, renal yetmezlik, sepsis, konstipasyon
 2. Azalmış intravasküler volüm ve hipoksi: Hipovolemi (GİS kanaması, aşırı parasentez, özefagus ve fundus varisleri, Mallory Weis yırtığı), kusma, aşırı diürez
 3. Enfeksiyonlar (SBP, Üriner sistem ve akciğer enfeksiyonları)
 4. Sedatifler
 5. Elektrolit imbalansı: Hipokalemi, çinko eksikliği, diüretikler, kusma, ishal
 6. Metabolik bozukluk: Metabolik alkaloz, hipoglisemi
 7. Cerrahi porto-sistemik şantlar(TIPS)
 8. Spontan porto-sistemik şantlar
-

Kanama vücutta nitrojenli ürünlerin artışına neden olur. Hipovolemi, şok ve hipoksi ile birlikte olabilir. Aşırı nitrojen yükü, önemli ve genellikle geri dönüşümlü bir presipitan faktördür. Önerilen diyete uyumsuzluk da presipitan faktörlerden biridir. Bakteriyel enfeksiyonlar, HE’yi presipite edebilir. Enfeksiyon ile birlikte görülen diğer sistemik etkiler ateş, dehidratasyon, hipotansiyon, hipoksi ve böbrek yetmezliğidir. Konstipasyon bakteriyel çoğalmayı presipite ettiği için, serum

amonyak düzeyini artırabilir (60). Böbrekler, amonyağın endojen bir kaynağıdır ve böbrek yetmezliği serum amonyağını yükseltebilir.

Ayrıca, hipokalemi böbrekler tarafından amonyak yapımını artırır. Bu durum diüretik kullanımı ve hepatik ensefalopati arasındaki ilişkiyi açıklar (61). İntravasküler volüm azalması (aşırı diürez, aşırı parasentez, diyare, kusma veya GIS kanaması) azalmış hepatik perfüzyona yol açar. Sirotik karaciğer, hipoksi ve hipotansiyona daha duyarlıdır. Sedatifler, tranklizanlar ve narkotik analjeziklerin sirozlu hastalarda önemli etkileri vardır. Bu ilaçlar toksinlerin, amonyağın, merkaptanların ve endojen BNZ ligandlarının etkilerini potansiyalize ederler. Bazı narkotik analjezikler barsaktaki parasempatik nöronal kontrolü inhibe ederek konstipasyona ve dolayısı ile de ensefalopatiye neden olurlar. Hipopotasemi ve metabolik alkaloz hepatik ensefalopatiyi presipite edebilmektedir. Sepsis ve SBP gibi enfeksiyonlar tümör nekrosis faktör (TNF) salınımına neden olarak HE'yi presipite edebilirler (62). Bütün şant operasyonları, HE insidansını ve ciddiyetini artırır. TIPS yapılan hastalarda, % 18-94 oranında HE görülmektedir. Genel olarak kabul edilen görüş distal splenorenal şantın diğer portal dekompresyon prosedürlerine göre daha az hepatik ensefalopatiye neden olduğu yönündedir. HE spontan olarak ortaya çıkmış ise, karaciğer fonksiyonlarının daha da bozulduğunu ya da porto-sistemik şantların geliştiğini gösterir. Bu hasta gruplarında; azalan karaciğer rezervi nedeni ile prognoz genellikle kötüdür (57,62).

Hepatik ensefalopatinin klinik alttıpleri

Akut tip hepatik ensefalopati

Karaciğer sirozunda akut HE, asiti ve derin sarılığı olan terminal evredeki hastalarda görülür. Tetikleyici bir faktör olmadan spontan olarak ortaya çıkabilirse de, çoğu olguda altta yatan tetikleyici bir faktör vardır.(Tablo 10) Bu faktörler barsakta nitrojen ürünlerini veya portal kollateral akımı artırarak, karaciğer ve beyin fonksiyonlarını baskılar. Bazen potent bir diüretiğe aşırı cevap tetikleyici olabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte parasentez ile aşırı miktarda sıvı boşaltılması HE'yi tetikleyebilir. Ortaya çıkan sıvı-elektrolit dengesizliği, hipotansiyon ve karaciğer dolaşımındaki değişiklikler klinik tabloya katkıda

bulunabilir. İshal ve kusma gibi diğer sıvı elektrolit kaybı nedenleri tetikleyici olabilir. Genellikle özefagus varislerinden kaynaklanan gastrointestinal kanama sık görülen bir tetikleyici nedendir. Koma; protein alımında artış, anemi ve karaciğer kan akımında azalma sonucu gelişen hepatosellüler disfonksiyona bağlıdır. Cerrahi işlemler sirotik bir karaciğer tarafından oldukça yetersiz düzeyde tolere edilir. Karaciğer fonksiyonları kan kaybı, anestezi ve şok sonucu bozulabilir. Akut alkolizm, hem beyin fonksiyonlarını baskılayarak, hem de akut alkolik hepatit sonucu HE'yi tetikler. Opiatlar, benzodiyazepinler ve barbitüratlar beyin fonksiyonlarını baskırlar. Bu ilaçların hepatik detoksifikasyonları bozulduğu için etkilerinde bir uzama vardır. Enfeksiyonlar; özellikle bakteriyemi ve SBP tetikleyici olabilir. HE nadiren büyük bir protein öğünü veya şiddetli kabızlık tarafından başlatılabilir. TIPS, hastaların % 20-30'unda HE'yi tetikler veya kötüleştirir (23, 63).

Kronik tip hepatik ensefalopati

Genişlemiş porto-sistemik şantlara bağlıdır. Karaciğer sirozu hastalarında gelişen şantlar birçok küçük damardan veya daha sık olarak bir ana kollateral kanaldan (örneğin spleno-renal, gastro-renal, umbilikal veya inferior mezenterik ven) oluşur. Diyetel proteine bağlı gelişen ensefalopatide dalgalanma vardır. Tanı, yüksek proteinli diyet gibi bir tetikleyicinin EEG ve kliniğe etkisinin gözlenmesi veya protein kısıtlaması ile düzelme olması ile doğrulanabilir (23). Karaciğer hastalığının klinik ve biyokimyasal kanıtları belirsizdir veya olmayabilir. Nöropsikiyatrik bozukluk tabloya hakim olabilir. Nöropsikiyatrik hastalık uzun yıllar boyunca aralıklarla devam edebilir. Genellikle klinik tablo ile ilgili uzmanlık alanlarının takibindedir. Psikiyatrist genellikle nonspesifik organik reaksiyon ile ilgilidir ve altta yatan karaciğer hastalığını fark edemeyebilir. Hepatolog sirozu tanıırken, nörolog, nörolojik özelliklere dikkatini odaklar. Tanıda başarısızlık nedenleri: nöropsikiyatrik belirti veya bulgular açısından hastanın farklı tanımlarla ilişkilendirilmesi ve kesin tanının konulamamasıdır. Akut psikiyatrik durumlar, paranoid-şizofrenik tablo veya hipomani şeklinde, porto-kaval anastamozlardan kısa bir süre sonra (2 hafta-8 ay) ortaya çıkar. "Klasik porto-sistemik ensefalopati" genellikle başvuru sırasında vardır. Bu dönemde EEG'de yavaşlama saptanabilir. HE tedavisinin yanı sıra psikiyatrik tedaviler de son derece önemlidir (23,63).

Hepato-serebral dejenerasyon: miyelopati

Merkezi sinir sistemindeki organik değişikliklere (beyin ve medulla spinaliste görölür) bağlı dirençli nöropsikiyatrik bulgular görölür. Progresif parapleji, büyük portosistemik şantlar ile sinsice başlayabilir. Ensefalopati şiddetli değildir. Medulla spinaliste dejenerasyon görölür. Portosistemik ensefalopatinin tedavisi etkisizdir ve parapleji ilerleyici bir seyir gösterir. Kronik HE'nin birkaç yılı aşması halinde parkinsonizm, tremor, kronik serebellar ve bazal ganglion belirtileri ortaya çıkabilir. Genellikle kalıcı beyin hasarı vardır ve tedavi tremor üzerine oldukça az etkilidir. Fokal bulgular, epileptik nöbetler ve demans geliştiği bildirilmiştir (23, 63).

Minimal hepatik ensefalopati

Minimal hepatik ensefalopati (MHE) terimi, karaciğer sirozlu hastalarda açık HE belirtileri olmamasına karşın, nöropsikolojik ve nörofizyolojik testlerde anormallik olmasını ifade eder (64). Daha önce kullanılan "subklinik hepatik ensefalopati" tanımlamasının yerine 1998 yılında Viyana'da yapılan XI. Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde "minimal hepatik ensefalopati" ifadesinin kullanılması kabul görmüştür. Subklinik teriminin "önemsiz" şeklinde anlaşılması, hastalığın HE'nin öncüsü olup bilinçle ilgili bazı fonksiyonları ve araba kullanma gibi günlük bazı aktiviteleri etkilemesi nedeni ile bu değişikliğe gereksinim duyulmuştur (30). MHE'de zihinsel fonksiyonlarda bariz bir bozulma yoktur. Buna rağmen günlük yaşamın kalitesinde bozulma söz konusudur. MHE, HE'nin erken evresi olup HE'den ayırt edilmelidir. HE tanısının klinik bir tanı olması nedeni ile özellikle evre I'i oluşturan semptom ve bulguların; anormal davranış (öfori, depresyon), uyku bozukluğu (aşırı uyku, uykusuzluk, uyku paterninin tersine dönmesi), nöromüsküler bozukluklar (koordinasyon bozukluğu, el yazısının bozulması) ve mental fonksiyonlardaki değişiklikler (hafıza bozukluğu, hafif oryantasyon bozuklukları veya hesap yapamama), ekarte edilmesi önemlidir.(Tablo 11) HE'nin bu dönemi, hastanın arkadaşları ve yakınları tarafından daha iyi fark edilir. Hekim çok dikkat etmez ise gözden kaçırabilir. MHE'de sözel (verbal) yeteneklerin korunması nedeni ile nörolojik muayene normaldir. Beyin fonksiyonlarındaki bozulma rutin klinik muayenede belirlenemez, sadece nöropsikolojik ve nörofizyolojik testler ile ortaya konulabilir(23, 65,66).

Tablo 11: MHE riskini tanımlayan hasta yakınmaları (23, 65, 66)

- 1.Günümün çoğunu dinlenmek amacı ile uzanarak geçiriyorum (en değerlidurum)
- 2.Kafam karışık, aynı zamanda birkaç işe birdenbaşlıyorum
- 3.Çok unutuyorum, örneğin son zamanlarda olan şeyleri, neyi nereye koyduğumu, randevular
- 4.El işlerini yapmakta zorlanıyorum, örneğin, musluğu çevirme, mutfak aletlerini kullanma, dikiş,doğrama
- 5.Hiçbir suretteçalışamıyorum

TANI

Karaciğer hastalığı bulunanlarda Tablo 11’de özetlenen nöropsikiyatrik değişikliklerin saptanması ile konulur. HE’li hastaların fizik ve nörolojik muayenelerinde yukarıda belirtilen durumlar değişen oranlarda tespit edilmektedir (67). HE’de sıklıkla standart laboratuvar testleri (serum bilirubin ve hepatik enzim düzeyleri) anormal olarak saptanır. Amonyak seviyesinin HE tanısındaki rolü halen tartışmalıdır. HE’li bazı hastalarda arteriyel amonyak konsantrasyonu normal olabilir ve seviyeleri ensefalopatinin şiddeti ile korele değildir. Diagnostik testler; psikometrik ve elektrofizyolojik testler olmak üzere iki bölüme ayrılır (68).

1.Psikometrik / nöropsikiyatrik testler: SHE, klinik yöntemler ile saptanamaz. Bir çalışmada, MHE’si olan hastaların % 50’sinde 6 ay içinde aşikar HE geliştiği bildirilmiştir(68). SHE tespitinde kullanılan birçok psikometrik test bulunmasına rağmen bunlardan dört tanesi diagnostik açıdan daha değerlidir. Bu nedenle sık kullanılmaktadırlar. Numaralar Sembol Eşleme veya Şifre Testi (Digit Symbol Test), Blok Dizayn Testi (Block Designe Test), Numara Birleştirme Testi (NBT) (Number Connection Test) ve Işık-Sese Karşı Reaksiyon Zamanları (reaction times to light or sound)’dır. Bu testler ile psikomotor hız, görsel konumsal oryantasyon ve görsel-yapısal yetenekler ölçülmeye çalışılır. Bu testler yaşa göre düzenlenmiş olup

geçerliliği kanıtlanmış kantitatif testlerdir. Psikometrik testler daha çok kullanılmakta olup, ensefalopati tanısı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde daha değerlidir (68).

2.Elektrofizyolojik çalışmalar: Bazı araştırmacılar, SHE tanısı için daha objektif bir araç olmasından dolayı elektrofizyolojik metotların kullanılmasını önermektedir. Kural olarak serebral fonksiyondaki herhangi bir bozukluk EEG’de değişiklik yapar. EEG değişiklikleri ile HE evresi arasındaki korelasyon derecesi net olarak belli değildir. Genel olarak bilateral normal senkronize alfa ritmi (8-13/sn), başlangıçta yavaş teta dalgalarına dönüşür (5-8/sn). İleri HE’de ise delta dalgaları gözlenir (2-3/sn), hatta koma durumunda tamamıyla düzleşebilir. Klinik düzelme sürecinde EEG değişiklikleri ters bir sıra izler. Görsel uyarılmış potansiyeller [visual evoked potentials (VEP)], tanı amaçlı kullanılabilir. Psikometrik testlerin, elektrofizyolojik testlere göre daha sensitif olduğu ancak spesifitelerinin ise daha az olduğu bildirilmektedir(68).

3.Görüntüleme yöntemleri: Görüntüleme yöntemleri genellikle rutin kullanımdan ziyade sadece ayırıcı tanı amacıyla kullanılmaktadır. BT, kanama veya apse gibi diğer serebral nedenlerin ayırıcı tanısında kullanılır. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile HE’de görülen nörotransmisyon ve astrosit fonksiyon değişikliklerinin bazal ganglia fonksiyonlarında bozukluk yaptığı gösterilebilir (69). 11C-flumazenil ile yapılan çalışmalarda ise, BNZ antagonistinin beyinde kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süreli kaldığı gösterilmiştir. MRG; serebral atrofiyi göstermek için kullanılabilir. T1 ağırlıklı serilerde bazal ganglialarda özellikle globus pallidusta sinyal artışı görülebilir. Bu radyolojik görüntünün manganez birikimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (51, 70, 71, 72). MR spektroskopi ile; glutamin, glutamat ve aspartat düzeylerinde artma, miyoinozitol, kolin ve hipotaurin düzeylerinde ise düşme gösterilmiştir(71).

4.Beyin omurilik sıvısı: Genellikle berrak ve normal basıncın altındadır. Hepatik komada protein konsantrasyonunda artış görülebilir, ancak hücre sayımı normaldir. Glutamik asit ve glutamin artışı olabilir(57).

AYIRICI TANI

HE tanısı düşünülüğünde öncelikle organik kaynaklı bir ensefalopati ekarte edilmeli, takiben diğer metabolik ensefalopatilerin ayırıcı tanısı yapılmalıdır.(Tablo 12) Karaciğer hastalarında öncelikle düşünülmesi gereken organik beyin hastalığı subdural hematomdur (28). Metabolik ensefalopatilerin ayırıcı tanısında, sedatif ve hipnotik ilaçlara bağlı intoksikasyonlar ve yüksek doz alımlar yönünden iyi bir anamnez alınmalıdır. Hipoglisemi, hiperglisemi ve üremi ekarte edilmelidir. Sodyum kısıtlı diyet, diüretikler ve tekrarlayan parasentezler sonucu hiponatremi gelişebilir. Hiponatremide apati, baş ağrısı, bulantı ve hipotansiyon görülür. Tanı, düşük serum sodyumu ile beraber artmış kan üre konsantrasyonları ile doğrulanır. Olay, hepatik koma ile bir arada olabilir. Akut alkolizm, iki sendromun bir arada olabilmesi nedeni ile özellik gösterir. Porto-sistemik ensefalopati ile ilişkili birçok semptom alkolizme bağlanabilir. Deliryum tremens devamlı motor ve otonomik aşırı aktivite, tam uykusuzluk, halüsinasyonlar ve daha ince, daha hızlı bir tremor ile ayırt edilir. Hasta ajite, ilgisiz ve kızarıklık görünümünde olup cevapları amaca yönelik değildir. Tremor dinlenmekle kaybolur, aktivitede kaba ve düzensizdir. Aşırı iştah kaybı vardır ve kusma sıktır. Alkoliklerde porto-sistemik ensefalopati, rijiditenin olmaması, hiperrefleksi ve periferik nöropatiye bağlı ayak bileği klonusu hariç alkolik olmayanlara benzer. EEG, diyetle protein kısıtlaması ve laktuloza uygun bir cevabın gözlenmesi HE tanısına yönlendirir. Wernicke ensefalopatisi aşırı malnutrisyon ve alkolizm ile birlikte seyreder. Hepato-lentiküler dejenerasyon (Wilson hastalığı) genç hastalarda görülür. Genellikle bir aile hikayesi vardır. Semptomlar dalgalı bir seyir göstermez. Tremor flapping'den çok koreo-atetoidiktir. Korneal Kayser-Fleischer halkası vardır ve bakır metabolizmasındaki bozukluk genellikle gösterilebilir. Psikiyatrik reaksiyonun tipi önceki şahsiyete ve şahsi özelliklerin yoğunlaşmasına bağlıdır. Sendromun psikiyatrik önemi, bu hastaların sıklıkla psikiyatri kliniklerine yatmalarından anlaşılabilir. Aksine, karaciğer hastalığı olduğu bilinen birinde, kronik psikiyatrik bir durum, karaciğer disfonksiyonuna bağlı olmayabilir. Bu hastalarda, araştırmalar ile kronik sendrom gösterilmelidir, özellikle kontrastlı tomografi ile geniş kollateraller ortaya konmalıdır (71,72).

Tablo 12: Hepatik Ensefalopatide Ayırıcı Tanı (57)

-
- 1. Metabolik Nedenler:** Hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi, hiponatremi, azotemi, ketoasidoz, hiperosmolar koma
 - 2. İntrakraniyal Hastalıklar:** İntraserebral hemoraji, tromboz, subaraknoid kanama, intrakraniyal tümörler, subdural hematoma, menenjit, ensefalit, serebral abseler, epilepsi
 - 3. Toksinler:** Alkol, hipnotikler, trankilizanlar, analjezikler, kurşun, manganez, civa
-

PROGNOZ

Karaciğerdeki hücre yetersizliğinin şiddetine bağlıdır. Karaciğer fonksiyonları nispeten iyi olan, artmış barsak nitrojeni ile beraber yaygın kollateral dolaşımı olan kronik gruptaki hastalar en iyi prognoza sahiptir. Akut hepatitler grubunun prognozu en kötüdür. Asit, sarılık ve hipoalbuminemi gibi karaciğer yetmezliği bulguları varsa prognoz kötüdür. İlk akut HE atağını takiben 1 yıllık sağkalım % 42 iken 3 yıllık sağkalım % 23'dür. Klinik seyrin dalgalı olması nedeni ile tedavinin değerlendirilmesi zordur. Kronik ensefalopatili hastalarda (genellikle porto-sistemik şantla ilişkili) sonuç iyileşmedir ve iyileşmenin nadir olduğu akut hepatosellüler yetersizlikten ayrılması önemlidir. Yaşlı hastalar, serebrovasküler hastalık gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahiptirler. Prognoz karaciğer hasarının ağırlığına, diğer komplikasyonların varlığına ve karaciğer nakli durumuna bağlıdır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların prognozu fulminan hepatitli olanlardan daha iyidir. Nispeten komplike olmayan HE olgularının çoğu ilk ataktan sonra düzelir. Komplikasyonlar ve presipitan faktörler sağkalım üzerinde önemli etkiye sahiptir. Ağır hepatik koma; sekel veya ölüm açısından ciddi bir risk artışına sahiptir. Bu hastaların % 50'sinde tanının birinci yılında belirgin bir iyileşme saptanmamış, % 25'i ise bağımsız

yaşayabilecek nörolojik duruma gelmişlerdir. Hastaların % 8'inde orta ve % 14'ünde ciddi nörolojik sekel kalırken, % 2'sinin ise persisitane vejetatif durumda kaldığı bildirilmiştir. Hiperbilirubinemi, asit ve kaşeksi kötü klinik gidişi gösterir(57)

HİPERAMONYEMİNİN TEDAVİSİ

Tedavide hedef; intestinal amonyak yapımının azaltılması ve amonyağın uzaklaştırılmasının artırılmasıdır. Eğer varsa hipokaleminin düzeltilmesi tedavinin temel taşlarından biridir. GİS'ten amonyak kaynağının ortadan kaldırılması tedavide önemli bir adım olabilir. Bu nedenle gastrointestinal kanamalı hastalarda nazogastrik lavaj uygulanmaktadır.

Sentetik disakkaridler (laktuloz ve laktitol), her ne kadar sınırlı kanıt olsa da HE güncel tedavisinin dayanak noktalarındandır. Sistemik bir derlemede HE tedavisinde laktuloz ve laktitolun plaseboya oranla daha başarılı olduğu, ancak mortalitede belirgin bir faydası olmadığı gözlenmiştir. Ancak, bu tedavinin etkinliği konusunda karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır.

Laktuloz veya laktitol ince bağırsakta emilmeden kolona geçmektedir. Kolonda laktuloz (beta-galaktosidofruktoz) ve laktitol (beta-galaktosidosorbitol) bakteriyel flora tarafından kısa zincirli yağ asitlerine (örn. laktik asit ve asetik asit) katabolize olurlar ve bu durum kolon pH'sını 5.0 civarına düşürür. pH'daki bu düşme NH₃'ten emilemeyen NH₄⁺ oluşmasına yardımcı olur ve plazma amonyak konsantrasyonunu etkin bir şekilde düşürür.

Amonyağın nitrojen bileşiklerinin sentezi için bakterilerce birleştirilmesinde artış, kolonik florada değişiklik sonucu üreaz içerikli bakterilerin *Lactobacillus* ile yer değiştirmesi, kolonda hiperozmolar yükü temizleme etkisi, artan dışkı volümüne bağlı olarak fekal nitrojen ekspresyonunda artış, potansiyel toksik kısa zincirli yağ asitlerinin (örn. propionat, butirat, valerat gibi) yapımının azalması laktuloz ve laktitolün klinik etkinliğinde rol oynayan diğer faktörlerdir. Laktuloz dozu (45-90 g/gün) günde iki-üç defa yumuşak dışkılama ile kolonik pH 6'nın altında olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Lavmanla kolon temizliği amonyajenik yapıların uzaklaştırılması için hızlı ve etkin bir yöntemdir. Randomize bir çalışmada %20'lik 1-3 L laktuloz veya laktitol

solüsyonuyla yapılan lavmanın, suyla yapılan lavmandan daha etkili olduğu bulunmuştur (73). Bu sonuç etkin terapötik mekanizmanın bağırsak temizliğinden çok kolonun asidifikasyonu olduğunu göstermektedir. Laktuloz ve laktitolün oral veya lavmanla uygulanması arasında etkinlik farkı olup olmadığı net değildir. Oral alım, kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir.

Metronidazol, vankomisin ve rifaksimin gibi diğer antibiyotikler klinik çalışmada etkin bulunmuş ve neomisinden daha iyi tolere edilmiştir (74, 75). Yine de etkinlik açısından çok güçlü kanıtlar yoktur ve antibiyotikler bakteriyel aşırı çoğalma sendromuna yol açabilen bağırsak florası değişimlerine yol açabilirler. Bunun için antibiyotiklerin kullanımı disakkaridleri tolere edemeyen ya da dirençli olgularla sınırlıdır.

Amonyak periportal hepatositlerde üre oluşumuyla ve/veya perivenöz hepatositlerde glutamattan glutamin sentezi yoluyla metabolize olur. Sirozda karbamilfosfataz sentetaz ve glutamin sentetaz aktiviteleri (üre ve glutamin sentezi için anahtar enzimler) bozulmuş, kompensatuvar glutaminaz aktivitesi artmış ve bunların sonucu hiperamonyemi oluşmuştur. Sonuç olarak, ornitin-aspartat ve benzoat, amonyağın glutamin ve hippurata metabolize edilmesini artırarak plazma amonyak konsantrasyonunu düşürürler.

Ornitin; periportal hepatositlerde karbamilfosfataz sentetaz ve ornitin karbamiltransferaz aktivitörü ve ürogenez için substrat görevi görür. Ornitin (alfa-ketoglutarat yoluyla) ve aspartat bu hücrelerce glutamin sentezinin stimülasyonu yoluyla amonyağı azaltmaktadır.

3-MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı çalışma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14.08.2017 tarihli ve 2017-09-15 sayılı onamı ile S. B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Tıp Kliniği'nde yapıldı.

S. B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servisine 01 Ocak 2016-01 Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran ve rutin laboratuvar tetkiklerinde amonyak yüksekliği saptanan hastalardan dahil olma kriterlerini karşılayan tüm hastalar değerlendirilmeye alındı. Ulaşılan dosyalar incelenerek hasta cinsiyeti, yaşı, başvuru saati, başvuru poliklinik numarası, sistolik ve diastolik kan basıncı, nabızı, parmak ucu saturasyonu, solunum sayısı, karaciğer hastalığı ve ek hastalığı, parmak ucu kan şekeri, Glasgow Koma Skoru, istenilen direkt radyografik görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, kan amonyak düzeyi, istenilen konsültasyonlar, sercise yatışı, dış merkeze sevk, taburculuğu yada eksitusitus olup olmadığı ile ilgili bilgiler elde edildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher's eksitususact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4-BULGULAR

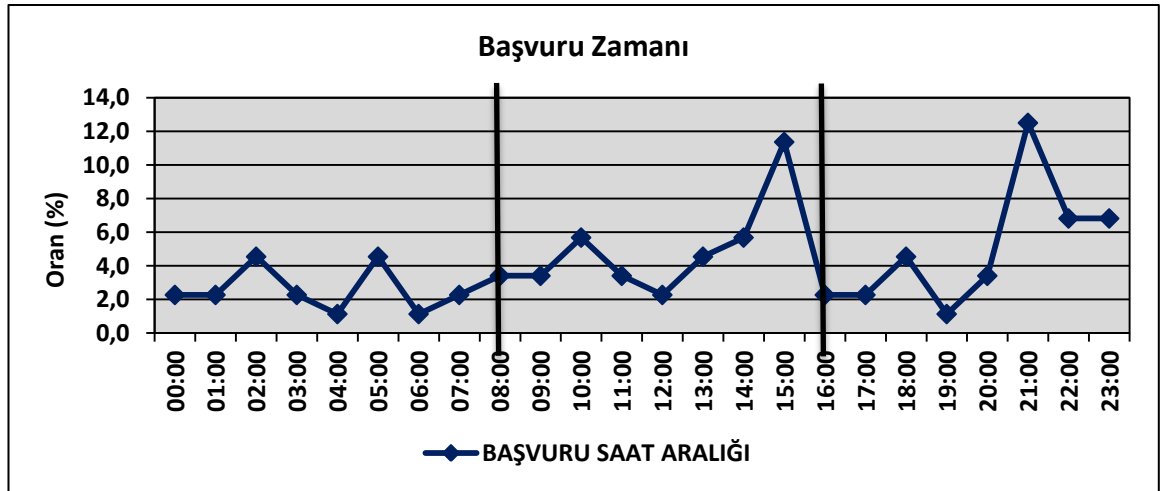
Çalışma 01.01.2016-01.01.2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde %42'si (n=37) kadın, %58'i (n=51) erkek toplam 88 olgu ile yapılmıştır.

Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 89 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $61,42 \pm 15,69$ yaş olarak saptanmıştır.(Tablo 13)

Tablo 13: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Yaş (yıl)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	18 – 89 (63,5)
	<i>Ort±Ss</i>	61,42±15,69
Cinsiyet; n(%)	Kadın	37 (42,0)
	Erkek	51 (58,0)
Başvuru Zamanı; n(%)	08.00-15.59	35 (39,8)
	16.00-23.59	35 (39,8)
	00.00-07.59	18 (20,5)

Çalışmaya katılan olguların %39,8'inin (n=35) 08.00-15.59 saatleri arasında başvuru yaptığı gözlenirken, %39,8'inin (n=35) 16.00-23.59 saatleri arasında ve %20,5'inin (n=18) 00.00-07.59 saatleri arasında başvuru yaptığı gözlenmiştir. (Şekil 2)



Şekil 2: Başvuru Sürelerinin Dağılımı

Hastaların vital bulguları, GKS, AKŞ ve NH₃ ortalama değerleri tablo 14’te özetlenmiştir. Olguların ortalama sistolik kan basıncı 103, 52±16,95, nabız değeri 88,27±16,03, SPO₂ değeri 94,06±6, 15, AKŞ değeri ortalama 153,84±118,44, GKS değeri 12, 83±2, 98 ve NH₃ değeri 194, 19±113, 42 olarak saptanmıştır. (Tablo 14)

Tablo 14: Vital Bulgular, Kan Amonyak Düzeyi ve Glasgow Koma Skalasının Dağılımı

	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>Ortlama±SS</i>	Hastane Referans değerleri
Sitolik Kan Basıncı	50 – 162 (100)	103,52±16,95	120
Nabız	50 – 155 (85)	88,27±16,03	60-100
SPO₂	60 – 100 (96)	94,06±6,15	90-100
AKŞ	25 – 721 (120)	153,84±118,44	105
GKS	3 – 15 (14)	12,83±2,98	15
NH₃	38 – 702 (149)	194,19±113,42	35

Olguların %80’inde (n=80) primer karaciğer hastalığı vardı. %70,5’inde (n=62) siroz olduğu gözlenirken, %23,9’unda (n=21) Karaciğerde malignite bulguları ve %26,1’inde (n=23) diğer kronik hastalıkların olduğu gözlenmiştir. (Tablo 15)

Tablo 15:Siroz, Malignite ve Diğer Ek Hastalıklara İlişkin Dağılımlar

Primer Hastalık		n (%)
Primer Karaciğer hastalık	Var	80 (91)
	Yok	8 (9)
Siroz	Var	62 (70,5)
	Yok	26 (29,5)
KC Malignitesi	Var	21 (23,9)
	Yok	67 (76,1)
Diğer Ek Hastalıklar	Var	23 (26,1)
	Yok	65 (73,9)

Olguların %14,8'ine (n=13) X-RAY, %35,2'sine (n=31) BT ve %6,8'inde (n=6) MRG tetkikleri istenmiştir. (Tablo 16)

Tablo 16: İstenen Radyolojik Tetkiklerin Dağılımı

		n (%)
X-RAY	Var	13 (14,8)
	Yok	75 (85,2)
BT	Var	31 (35,2)
	Yok	57 (64,8)
MRG	Var	6 (6,8)
	Yok	82 (93,2)

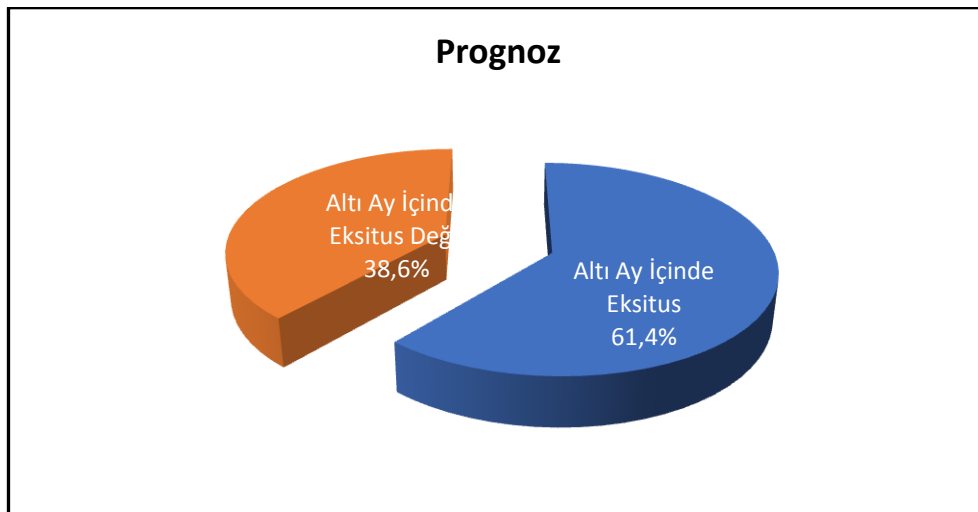
Olguların %92'si için (n=81) konsültasyon istenmiştir. Olguların %37,5'inin (n=33) taburcu olduğu gözlenirken, %31,8'inin (n=28) yatırıldığı, %22,7'sinin (n=20) sevk edildiği ve %8'inin (n=7) eksitus olduğu gözlenmiştir. (Tablo 17)

Tablo 17: Konsültasyon, Sonuç ve Prognoz Dağılımları

		n (%)
Konsültasyon	Var	81 (92,0)
	Yok	7 (8,0)
Sonuç	Taburcu	33 (37,5)
	Yatış	28 (31,8)
	Sevk	20 (22,7)
	Eksitus	7 (8,0)
Prognoz	Altı Ay İçinde Eksitus	54 (61,4)
	Altı Ay İçinde Eksitus	34 (38,6)
	Değil	

Toplamda olguların %61,4'ünün (n=7 hasta acil servis başvursunda, n=47 hasta sonraki günlerde olmak üzere, toplam n=54) altı ay içinde eksitus olduğu gözlenirken, %38,6'sının (n=34) altı ay içinde eksitus olmadığı gözlenmiştir. (Şekil 3)

Eksitus olan 7 hastanın 3'ü acil servise arrest oalarak gelmişti.



Şekil 3: Altı aylık pronoza göre dağılım

Olguların %83'ünün (n=73) dahiliye birimine konsülte edildiği gözlenirken, %6,8'inin (n=6) nöroloji, %5,7'sinin (n=5) genel cerrahi, %43,2'sinin (n=38) anestezi ve %11,4'ünün (n=10) diğer birimlere konsülte edildikleri gözlenmiştir. (Tablo 18)

Tablo 18: Hastaların Konsülte Edildikleri Birimlerin Dağılımı

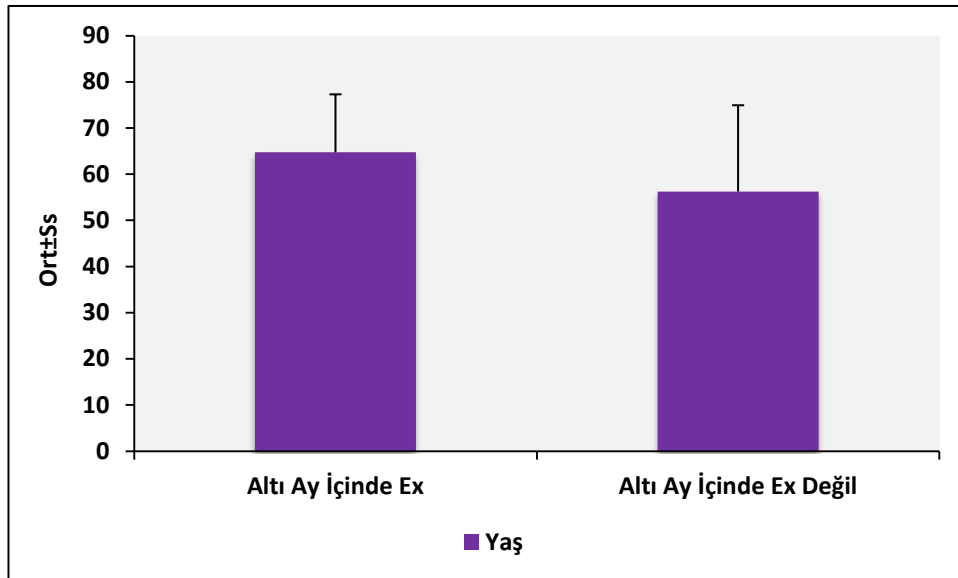
		n (%)
Dahiliye	Evet	73 (83,0)
	Hayır	15 (17,0)
Nöroloji	Evet	6 (6,8)
	Hayır	82 (93,2)
Genel Cerrahi	Evet	5 (5,7)
	Hayır	83 (94,3)
Anestezi	Evet	38 (43,2)
	Hayır	50 (56,8)
Diğer Klinikler	Evet	10 (11,4)
	Hayır	78 (88,6)

Cinsiyetlere göre olguların prognoz sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Başvuru zamanlarına göre olguların prognoz sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 19)

Tablo 19: Prognosa Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Prognoz		
		Altı Ay İçinde Eksitus (n=54)	Altı Ay İçinde Eksitus Değil (n=34)	p
Yaş	Min-Maks	31-89 (65)	18-85 (62)	t=2,551
	(Medyan)			
	Ort±Ss	64,70±12,57	56,21±18,70	^a 0,023*
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	23 (62,2)	14 (37,8)	$\chi^2=0,017$
	Erkek	31 (60,8)	20 (39,2)	^b 0,896
Başvuru Zamanı	08.00-15.59	20 (57,1)	15 (42,9)	$\chi^2=0,543$
	16.00-23.59	23 (65,7)	12 (34,3)	^b 0,762
	00.00-07.59	11 (61,1)	7 (38,9)	
^a Student-t Test		^b PearsonChi-Square Test		*p<0,05

Prognoz sonucu altı ay içinde eksitus olan olguların yaşları, altı ay içinde eksitus olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. (p<0,05).(Şekil 4)



Şekil 4: 6 aylık prognosa göre yaş dağılımı

Proгноза göre olguların kan basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 20)

Altı ay içinde eksitus olan olguların başvuruındaki nabızları, altı ay içinde eksitus olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,038$; $p<0,05$). (Tablo 20)

Proгноза göre olguların başvuruındaki açlık kan şekeri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 20)

Altı ay içinde eksitus olan olguların Glasgow Koma Skalası değerleri, altı ay içinde eksitus olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). (Tablo 20)

Altı ay içinde eksitus olan olguların SPO_2 değerleri, altı ay içinde eksitus olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,013$; $p<0,05$). (Şekil 6)

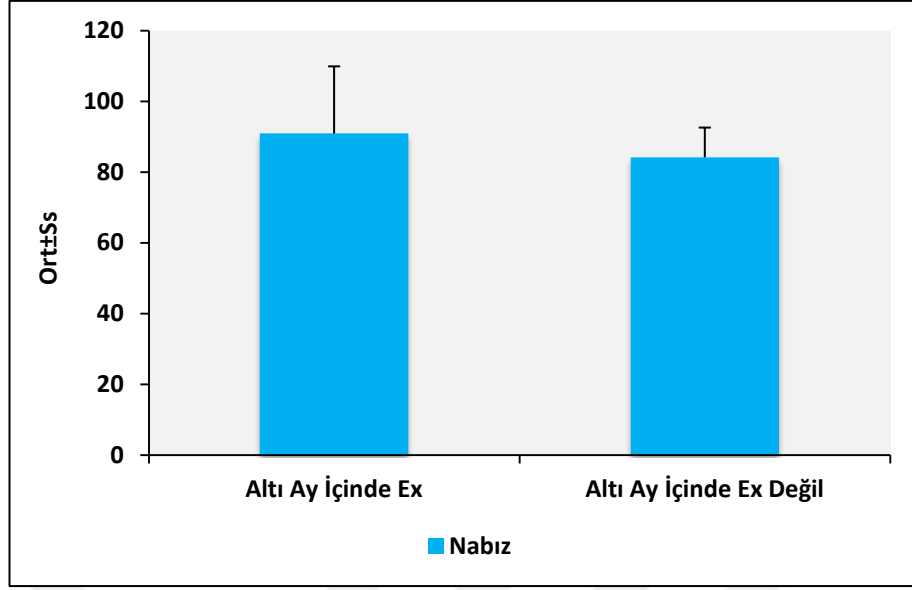
Proгноза göre olguların kan NH_3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 20)

Acil servise arrest gelen veya acil serviste ölen hastaların NH_3 ortalaması 335,8 (min: 151, maks:702) bulundu.

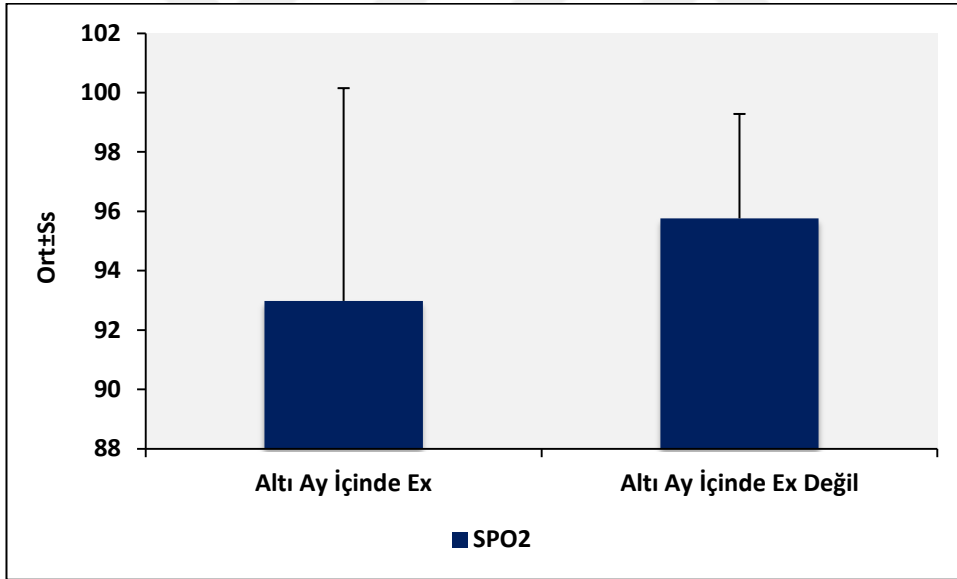
Acil servisten taburcu olanların ortalama NH_3 düzeyi $170 \pm 85,699$ bulunurken, yatış ya da acil serviste eksitus olanları ortalama NH_3 düzeyi $208,75 \pm 107,89$ arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 20: Prognoza Göre Vital Bulguların ve Glasgow Koma Skalasının Dağılımı

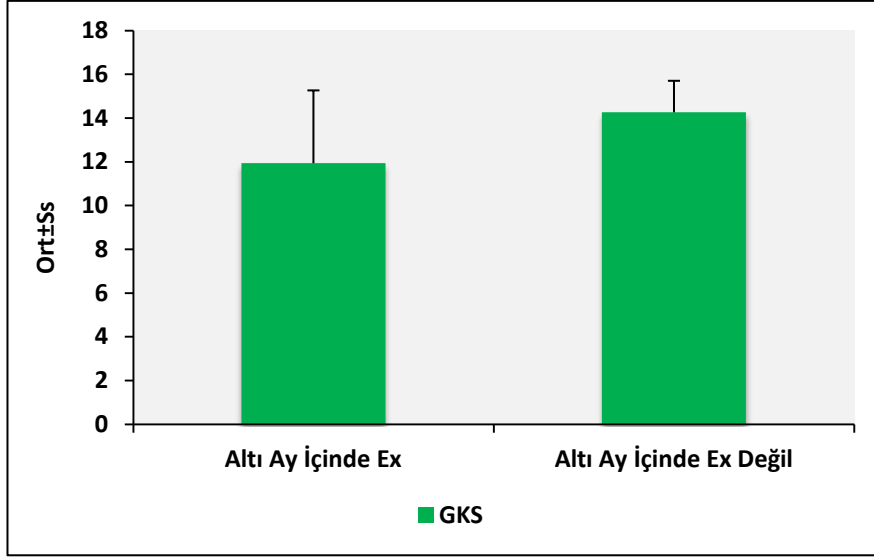
			Prognoz		
			Altı Ay İçinde Eksitus (n=54)	Altı Ay İçinde Eksitus Değil (n=34)	<i>p</i>
Sistolik Kan Basıncı	<i>Min-Maks</i>		50-162 (100)	70-130 (110)	Z=-1,810
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>		101,39±18,86	106,91±12,91	^c 0,070
Nabız	<i>Min-Maks</i>		50-155 (86)	65-100 (85)	Z=-2,077
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>		90,87±18,98	84,15±8,4	^c 0,038*
SPO₂	<i>Min-Maks</i>		60-100 (95,5)	85-99 (98)	Z=-2,492
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>		92,98±7,17	95,76±3,52	^c 0,013*
AKŞ	<i>Min-Maks</i>		25-721 (120)	73-376 (121)	Z=-1,018
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>		154,81±139,56	152,32±76,56	^c 0,309
GKS	<i>Min-Maks</i>		3-15 (13)	10-15 (15)	Z=-3,891
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>		11,93±3,33	14,26±1,44	^c 0,001**
NH₃	<i>Min-Maks</i>		38-702 (150,5)	90-469 (147)	Z=-0,549
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>		197,54±119,18	188,88±105,15	^c 0,583
^c MannWhitney U Test			* <i>p</i> <0,05	** <i>p</i> <0,01	



Şekil 5: 6 aylık prognoza göre nabız dağılımı



Şekil 6: 6 aylık prognoza göre SPO₂ dağılımı



Şekil 7: 6 aylık prognoza göre Glasgow Koma Skalası dağılımı

X-RAY istenen olgularla kötü prognoz gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 21)

BT istenen olgularda kötü prognoz gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 21)

MRG istenen olgularda kötü prognoz gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 21)

Konsültasyon istenen ve istenmeyen hastalarda prognoz açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 21)

Tablo 21: İstenen Tetkikler ve İstenen Konsültasyonlara Göre Prognozun Değerlendirilmesi

		Prognoz		
		Altı Ay İçinde Eksitus (n=54)	Altı Ay İçinde Eksitus Değil (n=34)	
		n (%)	n (%)	p
X-RAY	Var	10 (76,9)	3 (23,1)	$\chi^2=1,558$
	Yok	44 (58,7)	31 (41,3)	^b 0,212
BT	Var	22 (71,0)	9 (29,0)	$\chi^2=1,862$
	Yok	32 (56,1)	25 (43,9)	^b 0,172
MRG	Var	4 (66,7)	2 (33,3)	$\chi^2=0,076$
	Yok	50 (61,0)	32 (39,0)	^d 1,000
Konsültasyon	Var	52 (64,2)	29 (35,8)	$\chi^2=3,449$
	Yok	2 (28,6)	5 (71,4)	^d 0,103
^b PearsonChi-Square Test		^d Fisher'sEksitusact Test		^{**} p<0,01

Hastaların var olan hastalıklarına göre 6 aylık prognozları değerlendirilmiştir.

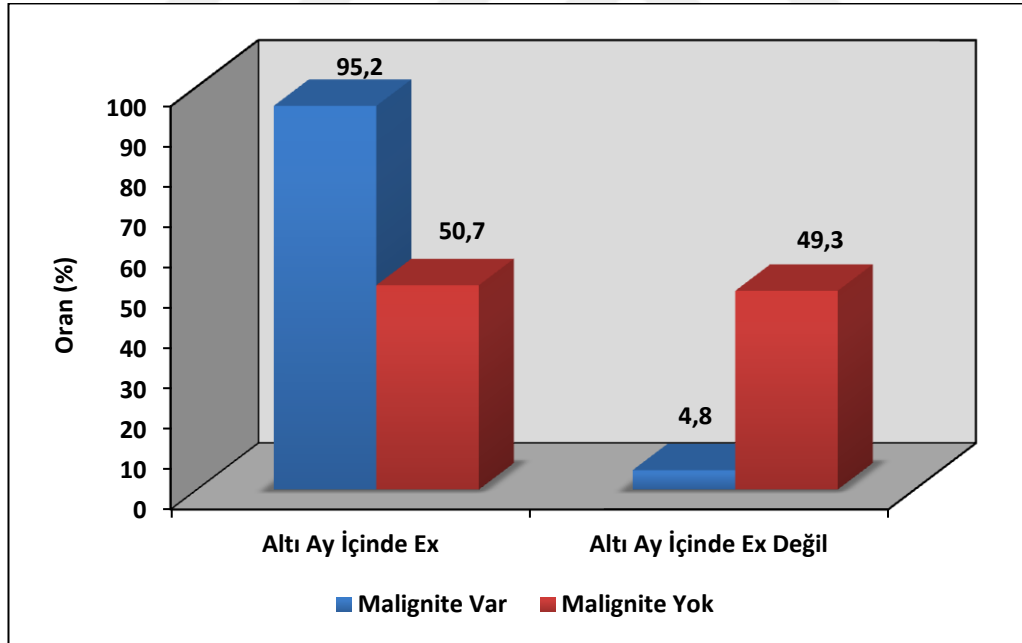
Siroz varlığına göre olgularda kötü prognoz gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 22)

Malignite gözlenen olguların altı ay içinde eksitus olması oranı, malignite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). (Tablo 22), (Şekil 8)

Hastalarda ek hastalık olanlarla olmayanlar arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 22)

Tablo 22: Hastalıklara Göre Prognozun Değerlendirilmesi

		Prognoz		p
		Altı Ay İçinde Eksitus (n=54)	Altı Ay İçinde Eksitus Değil (n=34)	
		n (%)	n (%)	
Siroz	Var	35 (56,5)	27 (43,5)	$\chi^2=2,136$
	Yok	19 (73,1)	7 (26,9)	^b 0,144
Malignite	Var	20 (95,2)	1 (4,8)	$\chi^2=13,349$
	Yok	34 (50,7)	33 (49,3)	^b 0,001**
Ek Hastalık	Var	16 (69,6)	7 (30,4)	$\chi^2=0,883$
	Yok	38 (58,5)	27 (41,5)	^b 0,347



Şekil 8: Malignite varlığına göre 6 aylık prognoz dağılımı

Dahiliye birimine konsülte edilen olgularda kötü prognoz görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 23)

Nöroloji birimine konsülte edilen olguların altı ay içinde eksitus olma oranı, nöroloji birimine konsülte edilmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,030$; $p<0,05$). (Tablo 23)

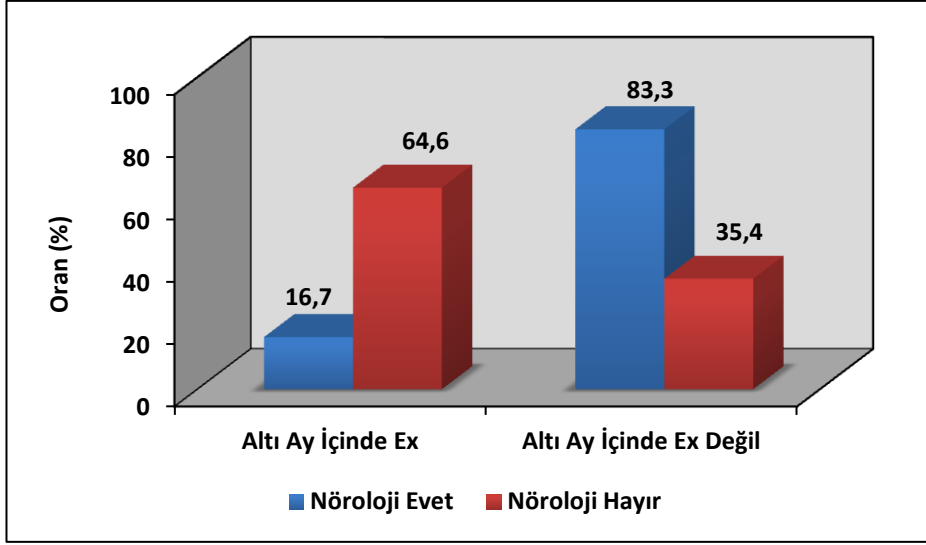
Genel cerrahi birimine konsülte edilen olgularda kötü prognoz görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 23)

Anestezi birimine konsülte edilen olgularda altı ay içinde eksitus görülme oranı, anestezi birimine konsülte edilmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). (Tablo 23)

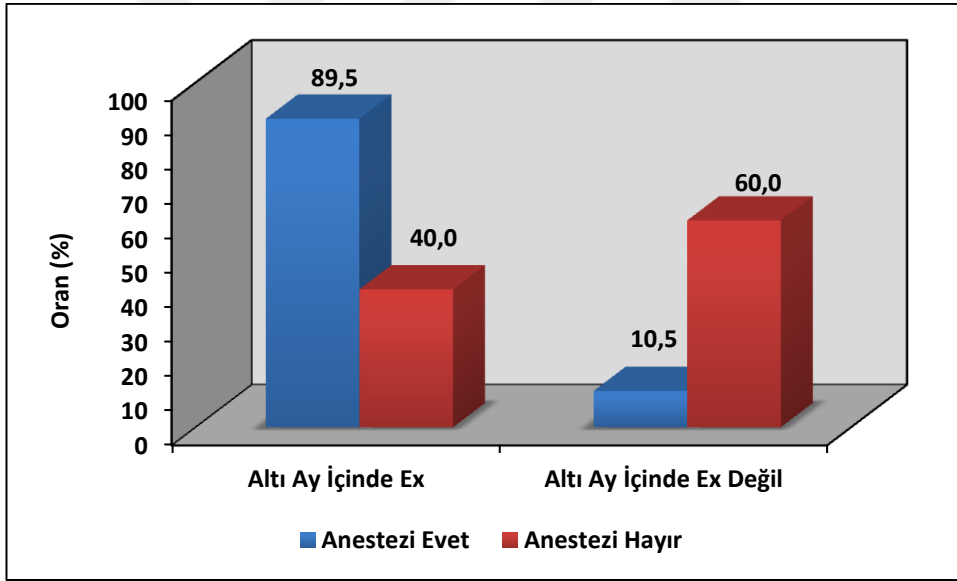
Tablo 23: Konsülte Edilen Kliniklere Göre Prognozun Değerlendirilmesi

		Prognoz		
		Altı Ay İçinde Eksitus (n=54)	Altı Ay İçinde Eksitus Değil (n=34)	
		n (%)	n (%)	p
Dahiliye	Evet	45 (61,6)	28 (38,4)	$\chi^2=0,014$
	Hayır	9 (60,0)	6 (40,0)	^b 0,905
Nöroloji	Evet	1 (16,7)	5 (83,3)	$\chi^2=5,426$
	Hayır	53 (64,6)	29 (35,4)	^d 0,030*
Genel Cerrahi	Evet	3 (60,0)	2 (40,0)	$\chi^2=0,004$
	Hayır	51 (61,4)	32 (38,6)	^d 1,000
Anestezi	Evet	34 (89,5)	4 (10,5)	$\chi^2=22,290$
	Hayır	20 (40,0)	30 (60,0)	^b 0,001**
Diğer	Evet	6 (60,0)	4 (40,0)	$\chi^2=0,009$
Klinikler	Hayır	48 (61,5)	30 (38,5)	^b 0,925
^b PearsonChi-Square Test		^d Fisher'sEksitusact Test		* $p<0,05$

** $p<0,01$



Şekil 9: Nöroloji Birimine Konsülte Edilme Durumuna Göre Prognoz Dağılımı



Şekil 10: Anestezi Birimine Konsülte Edilme Durumuna Göre Prognoz Dağılımı

Hastaların 33'ü taburcu, 28'i hastaneye yatırılırken, 20'si başka bir hastaneye sevk edilmişti.

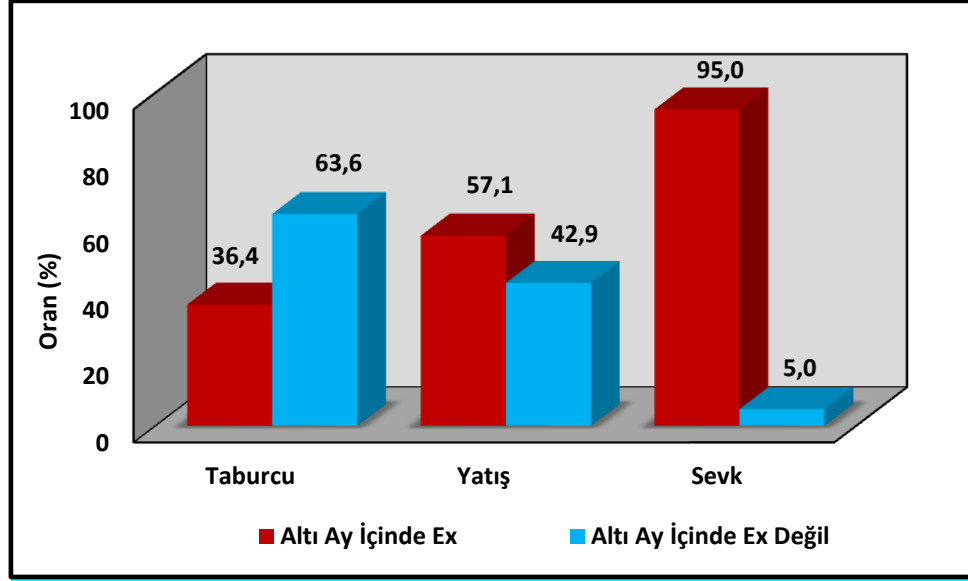
Altı ay içinde eksitus olmayanların (34 hasta) %61,7'si taburcu olurken, eksitus olanların (54 hasta) %22,2'si taburcu olmuştu. (Tablo 24)

Taburcu olan hastaların (33 hasta) %36,4'ü 6 ay içinde eksitus olurken, yatışı yapılanların (48 hasta; sevk edilenler ve hastaneye yatırılanlar dahil) %72,9'u eksitus olmuştu.

Hem taburcu hem yatış yapılan hastalar arasında 6 ay içinde eksitus olanlar ve olmayanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p=0,001$). (Tablo 24)

Tablo 24: Olguların sonuçlandırılmasına göre Prognozun Dağılımı

		Prognoz		p
		Altı Ay İçinde Eksitus (n=54)	Altı Ay İçinde Eksitus Değil (n=34)	
Sonuç	Taburcu	12 (36,4)	21 (63,6)	$\chi^2=17,593$ $p=0,001^{**}$
	Yatış	16 (57,1)	12 (42,9)	
	Sevk	19 (95,0)	1 (5,0)	
	•Eksitus	7 (100)	0 (0)	



Şekil 11 : Sonuca Göre Prognoz Dağılımı

5-TARTIŞMA

Kan amonyak düzeyi klinik uygulamada çoğunlukla, karaciğer hastalıkları sırasında ortaya çıkan koma tablosunun takibi, karaciğer yetmezliğinin izlenmesi ve yeni doğan döneminde üre siklusu defektleri ile ilişkili olarak değerlendirme yapma ihtiyacı olduğunda kullanılır. Çalışmamız pediatrik vakaları kapsamadığından üre siklusu defekti gibi amonyak yüksekliği nedeni olan metabolik hastalıklara çalışmamızda yer verilmemiştir. Akut karaciğer yetmezliğinde ölüm oranı yüksektir, hastalığın kötüleşmesi genellikle karaciğer transplantasyonu ve karaciğer replasman tedavileri ile durdurulabilir. Bu nedenle, amonyak gibi tek bir faktörün rolünün araştırılması zordur. Moleküler seviyedeki etkileyici ilerlemeye rağmen, amonyak seviyelerinin serebral disfonksiyon veya prognoz ile ilişkili olup olmadığı hala bilinmemektedir. Bugüne kadar yalnızca bir insan çalışması, akut karaciğer yetmezliği olan hastalar arasındaki yüksek amonyak düzeylerinin, sonraki serebral herniasyon ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (76). Bu gözlemlere göre, bu tür hastalarda amonyak düşürücü tedavilerin kullanılması akılcı bir temele sahip olacaktır.

Çalışmamız 01.01.2016-01.01.2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde %42'si (n=37) kadın, %58'i (n=51) erkek toplam 88 olgu ile yapılmıştır. Bhatia ve ark. amonyak yüksekliği ile mortalite ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarında ise akut karaciğer yetmezliği tanısı olan 80 hastanın %64'ünün (n=51) kadın, %36'sının (n=29) erkek olması ve Niranshan-Azadi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen amonyak seviyesi ile mortalitenin karşılaştırıldığı 36 hastalı ve tek merkezli bir çalışmada ise hastaların %42'sinin (n=15) kadın olması akut karaciğer yetmezliği ve amonyak yüksekliği saptanan hastalarda kadın ve erkek popülasyonu arasında belirgin fark görülmediğini göstermektedir(77, 78). Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu sonuçlar elde ettik.

Çalışmamıza katılan olguların yaşları 18 ile 89 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $61,42 \pm 15,69$ yaş olarak saptanmıştır. Bhatia ve arkadaşlarının

alışmalarında yaşı ortalaması 25 (77), Niranshan-Azadi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise ortalama yaşı 42 dir (78). İlk çalışmada 14-72 yaşı aralığındaki hastaların alınması yaşı ortalamasını düşürmüştür. Bizim çalışmamıza 18 yaşı üstü erişkin hastalar dahil edilmiştir. Olguların yaşları ile prognoz karşılaştırıldığında altı ay içinde ölen hastaların yaşlarının, ölmeyen hastalara göre istatistiksel olarak yüksek saptandığı gözlenmiştir ($p<0,05$). Cinsiyetler arasında ise prognoz açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). İleri yaşıta ölüm oranının yüksek olmasının hastalığın daha ileri evrede olmasına ve daha çok malignite görülmesine bağılı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmaya katılan olguların %39,8'inin ($n=35$) 08.00-15.59 saatleri arasında başvuru yaptığı gözlenirken, %39,8'inin ($n=35$) 16.00-23.59 saatleri arasında ve %20,5'inin ($n=18$) 00.00-07.59 saatleri arasında başvuru yaptığı gözlenmiş olup başvuru saatleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Başvuru zamanlarına göre olguların prognoz sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatür taramamızda bu sonuçlar ile ilgili başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda olguların başvuru anındaki ortalama sistolik kan basıncı 103, ortalama nabız değeri 88 olarak saptandı. Akut karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopati durumunda beyin ödemine bağılı olarak hipertansiyon ve bradikardi saptanır(79). Bu durum çalışmamız ile uyumsuz olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların ek hastalık ve multi organ yetmezliğine bağılı vital bulgularında literatüre göre farklılık olduğunu düşünmekteyiz. Kan basıncı ölçümleri ve prognoz arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamasına rağmen altı ay içinde eksitus olan olguların ortalama nabızları, eksitus olmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ($p=0,038$; $p<0,05$)Altı ay içinde eksitus olan hastaların son dönem organ yetmezliğine bağılı kan basınçlarının düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza katılan olguların ortalama SPO₂ değeri 94 olup altı ay içinde eksitus olan olguların SPO₂ değeri, altı ay içinde eksitus olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,013$; $p<0,05$). Amonyak

yüksekliği saptanan akut karaciğer yetmezlikli hastalarda arteriyel oksijen saturasyonu ile prognozun karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Acil servise başvurup kan amonyak düzeyi yüksekliği saptadığımız hastalarda ortalama glukoz değeri 153 idi. Bilindiği gibi akut karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati gibi durumlarda kan glukoz konsantrasyonu sürekli dekstrozu infüzyonu gerektirecek şekilde düşük saptanabilir. Ancak bunun prognozla ilişkisine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda prognoza göre olguların açlık kan şekeri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatür taramamızda glukoz ve karaciğer yetmezliğinin prognozu arasındaki ilişkiye yönelik bir çalışmaya rastlamadık.

Akut karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopati durumunda kan amonyak düzeyi yüksekliğine bağlı olarak gelişen beyin ödemi neticesinde bilinç bozukluğu gelişebilir (9, 10, 11). Hastaların bilinç düzeyi çalışmamızda Glasgow Koma Skalası üzerinden değerlendirildi. Çalışmamızda başvuran olguların Glasgow Koma Skalası değerleri 3 ile 15 arasında değişmekle birlikte ortalama 12 saptanmıştır. Bu hastaların altı ay içindeki prognozu değerlendirildiğinde altı ay içinde ölen olguların Glasgow Koma Skalası değerleri, altı ay içinde eksitus olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Altı ay içinde eksitus olan hastaların acil servise gelişlerinde altı ay içinde eksitus olmayan hastalara göre GKS değerlerinin daha kötü olmasını, genel durumları kötü ve unstabil olarak getirilmelerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda olguların ortalama kan amonyak değeri 194 olarak saptanmıştır. Olguların %61,4'ünün ($n=54$) altı ay içinde kaybedildiği gözlenirken, %38,6'sının ($n=34$) altı ay içinde ölmediği gözlemlenmiştir. Prognoza göre olguların kan amonyak değeri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Niranshan-Azadi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise yüksek kan amonyak düzeylerini yüksek mortalite oranlarıyla korele olduğu gösterilmiştir(78). Çalışmamızdaki 6 ay içinde eksitus olan hastaların ortalama amonyak düzeyleri ($197,54\pm119,18$), 6 ay içinde eksitus olmayan hastaların ortalama amonyak düzeylerinden ($188,88\pm105,15$) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlara

göre kan amonyak düzeyinin mortalite tahmininde kullanılabileceğini gösterilememiştir.

Yaptığımız çalışmada acil serviste kan amonyak düzeyi yüksekliği saptanan hastaların %70,5'inde (n=62) siroz olduğu gözlenirken, %23,9'unda (n=21) hepatoselüler karsinom ya da karaciğer metastazı saptanmış, %26,1'inde de (n=23) diğer ek hastalıkların olduğu gözlenmiştir. Bunların arasında karaciğer malignitesi bulunan hastaların prognozları istatistiksel olarak anlamlı biçimde kötü olup malignitesi olan hastaların %94'ü altı ay içinde kaybedilmiştir. Hepatoselüler karsinom tek başına mortalitesi yüksek bir kanser türü olmakla beraber diğer kanserlerin varlığında karaciğer metastazı olması da mortaliteyi ciddi oranda arttırmaktadır (80). Bununla ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda da karaciğerde malignitesi olan hastaların prognozlarının kötü olması literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda olguların %35,2'sine (n=31) BT ve %6,8'inde (n=6) MRG ile görüntüleme yapılmıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda enfeksiyon hepatik ensefalopati tablosunu kötüleştirdiği için enfeksiyon odağı araştırmak amacıyla olguların %14,8'ine (n=13) X-RAY ile akciğer görüntülemesi yapılmıştır. Bu görüntüleme yöntemlerinden faydalandığımız hastalarda altı aylık prognoz ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastalara serebral görüntüleme amacıyla BT ve MRG çekilmiştir ve buna sebep olarak da bilinç bozukluğu olan hastalarda nörolojik patolojileri dışlamak için yapıldığını düşünmekteyiz.

Çalışmamıza katılan olguların %92'si (n=81) diğer bölümlere konsülte edilmiştir. Olguların %83'ü (n=73) dahiliye birimine konsülte edilirken, %6,8'i (n=6) nöroloji, %5,7'si (n=5) genel cerrahi, %43,2'si (n=38) anestezi bölümlerine konsülte edilmiştir. Konsültasyon istenen hastalar ile istenmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte nöroloji birimine konsülte edilen olgularda altı ay içinde eksitus görülme oranı, nöroloji birimine konsülte edilmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,030$; $p<0,05$). Anestezi birimine konsülte edilen olgularda ise altı ay içinde ölüm görülme oranı, anestezi birimine konsülte edilmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$;

$p<0,01$). Acil servise başvuru anında yoğun bakım endikasyonu açısından değerlendirilen hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Dahiliye, genel cerrahi ve diğer bölümlere konsülte edilen hastalarda ise prognozla ilişkili anlamlı istatistik sonuçlara ulaşamamıştır. Literatürde kan amonyak yüksekliği saptanan hastalarda diğer birimlere konsültasyon ile prognoz arasında ilişki gösteren her hangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Altı ay içinde eksitus olmayanların (34 hasta) %61,7'si taburcu olurken, eksitus olanların (54 hasta) %22,2'si taburcu olmuştu, taburcu olan hastaların (33 hasta) %36,4'ü 6 ay içinde eksitus olurken, yatışı yapılanların (48 hasta; sevk edilenler ve hastaneye yatırılanlar dahil) %72,9'u eksitus olmuştu. Hem taburcu hem yatış yapılan hastalara arasında 6 ay içinde eksitus olanlar ve olmayanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p=0,001$)

6-LİMİTASYONLAR

Çalışmamıza alınan hastaların hastalıklarının evrelerine göre kan amonyak düzeyi ayrı ayrı ele alınmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Bunun yanında acil servise başvurup ilk tedavisi düzenlendikten sonra merkezimizde boş yoğun bakım ünitesi yatağı olmaması nedeni ile dış merkeze sevki gerçekleştirilen hastaların takibindeki zorluk nedeni ile bu durum da bir kısıtlılık sebebi olmuştur. Ayrıca yine çalışmanın bir yıllık bir süreci kapsamaması ve retrospektif olarak bilgisayar ve dosya kayıtları incelenerek yapılması, arşiv kayıtlarında hataların olabilmesidurumunun bir diğer kısıtlılık sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmaya katılan hasta sayısının daha fazla olması durumunda daha fazla veri ve bilgi edilebileceğini düşünmekteyiz, bir yılda hastanemiz acil servise başvuran ve amonyak yüksekliği saptanan hasta sayısının kapsamlı bir çalışma için yeterli olmaması bir diğer kısıtlılık sebebi olmuştur.

7-SONUÇLAR

Olguların %70,5'inde (n=62) siroz olduğu gözlenirken, %23,9'unda (n=21) karaciğerde malignite bulguları ve %26,1'inde (n=23) diğer kronik hastalıkların olduğu gözlenmiştir. Malignitesi olanların %95,2'si 6 ay içinde eksitus olurken, yalnız bir hasta bu zaman içinde ölmemişti (p=0,001). Karaciğer malignitesi ya da karaciğerde metastazı olup acil serviste kan amonyak düzeyi yüksek saptanan hastalarda mortalite %95 olarak saptanmış olup bu durum hepatoselüler karsinom ve karaciğere metastaz yapan diğer malignitelerde mortalitenin yüksek olmasına bağlanmıştır. Bu konuda hepatoselüler karsinom ve malignitelerin önlenmesi açısından predispozan faktörlerin kontrol altına alınması ve toplumun bu konuda bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 89 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $61,42 \pm 15,69$ yaş olarak saptanmıştır. Amonyak düzeyi yüksekliği olan hastalarda yaşı yüksek olan hastalarda mortalitenin kötü olmasının, yaşlı hastalarda ek hastalıkların fazla olması ve genel durumlarının daha kötü olması ile alakalı olduğu düşünülmüştür. Gelişen teknoloji ile insan ömrünün uzaması, hastalıkların ortaya çıktığı yaş ortalamasını da yükseltmiştir. İleri yaşlardaki bireylerin düzenli doktor kontrollerini yaptırarak gelişebilecek hastalıklara karşı erken dönemde tanı ve tedaviye ulaşmaları için koruyucu hekimlik sisteminin geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda olguların ortalama kan amonyak değeri $194 \pm 113,4$ olarak saptanmıştır. Olguların %61,4'ünün (n=54) altı ay içinde kaybedildiği gözlenirken, %38,6'sının (n=34) altı ay içinde ölmediği gözlemlenmiştir. Altı ay içinde eksitus olmayanların (34 hasta) %61,7'si taburcu olurken, eksitus olanların (54 hasta) %22,2'si taburcu olmuştu. Taburcu olan hastaların (33 hasta) %36,4'ü 6 ay içinde eksitus olurken, yatışı yapılanların (48 hasta; sevk edilenler ve hastaneye yatırılanlar dahil) %72,9'u eksitus olmuştu. Sevk olan olgularda 6 ay içinde eksitus olma oranı, taburcu olan (p=0,001) ve yatış yapan (p=0,007) olgulardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,01). Hem taburcu hem yatış yapılan hastalara arasında 6 ay içinde eksitus olanlar ve olmayanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu. ($p=0,001$). Acil servisten taburcu olanların ortalama NH_3 düzeyi $170 \pm 85,699$ bulunurken, yatış ya da acil serviste eksitus olanları ortalama NH_3 düzeyi $208,75 \pm 107,89$ arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$). 6 ay içinde eksitus olan hastaların ortalama amonyak düzeyleri ($197,54 \pm 119,18$), 6 ay içinde eksitus olmayan hastaların ortalama amonyak düzeylerinden ($188,88 \pm 105,15$) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Acil serviste takibi sırasında anestezi bölümüne konsülte edilen ve merkezimizde yer olmadığı için dış merkez yoğun bakım ünitesine sevk edilen hastalarda mortalite oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Başvuru anında yoğun bakım takibi gerektiren hastaların altı ay içinde kaybedilme oranlarının yüksek olması, vital bulgular ve bilinç düzeyi bakımından instabil olan hastalarda mortalitenin yüksek olması ile ilgilidir. İleri yaşta komorbid hastalığı olan bireylerin evde bakım hizmetlerinin ve palyatif bakım merkezlerinin yaygınlaştırılması ile genel durumları bozulmadan önce gerekli tıbbi bakımı almaları sağlanabilir.

Sonuç: Kan amonyak düzeyinin primer ya da metatstatik karaciğer malignitesi olan hastalar dışında 6 aylık prognoz göstergesi olarak kullanılabilcek bir parametre olduğu gösterilememiştir.

8-KAYNAKLAR

1. Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000;31:30-4.
2. Maijer J A. Hensgens J S., Hubertus: Ureogenesis. *Metabolic Compartmentation*. Edited by Sies H: Academic Press 1982; 258-86.
3. Jackson J M. Braudet L A. O'brein E W: Mammalian urea cycle enzymes, *Ann Rev Genet.* 1986; 20: 443-64.
4. Çelik C. Echinococcus granulosus, Hidatik kistlerinde Üre ve Primidin Biyosentezi Üzerinde Araştırmalar. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Doktora Tezi) 1985; 1-102.
5. Newsholme A E. Leech R A: *Biochemistry for the Medical Sciences*. Chapter 12 New York John Wiley 1986; 481-538.
6. Powers G S. Meister A : Urea synthesis and ammonia metabolism in the Liver: *Analys L., Popper H., Schacher D., Shafritz D.A.* New York 1982; 251-63.
7. Krebs H A. Hems R. Lund P. et al: Sources of ammonia for mammalian urea synthesis, *Biochem J.* 1978; 733-7.
8. Mc. Gliverty R. W. *Biochemistry. A Functional Approach*. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1979.
9. Rodrigo R, Cauli O, Boix J, ElMlili N, Agusti A, Felipe V. Role of NMDA receptors in acute liver failure and ammonia toxicity: therapeutical implications. *Neurochem Int.* 2009; 55(1-3):113-8.
10. Lichter-Konecki U, Mangin JM, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, Gallo V. Gene eksitüspression profiling of astrocytes from hyperammonemic mice reveals altered pathways for water and potassium homeostasis in vivo. *Glia.* 2008; 56(4):365-77.
11. Panickar KS, Jayakumar AR, Rao KV, Norenberg MD. Ammonia-induced activation of p53 in cultured astrocytes: role in cell swelling and glutamate uptake. *Neurochem Int.* 2009; 55(1-3):98-105.
12. Brenner DA, Rippe RA. Pathogenesis of hepatic fibrosis. In: T.Yamada (ed.). *Teksitustbook of Gastroenterology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins 2003;987.

13. Okudaira M, Atari E, Oubu M. Liver cirrhosis, its definition and classification-from amorbid anatomical point of view. (Abstract) Nippon Rinsho 1994;52(1):5-10.
14. Sherlock, S. Dooley, J: Hepatic cirrhosis. Diseases of the liver and biliary system. Tenth ed. Blackwell Science 1997;20-60.
15. Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevleri 2005;626-653.
16. Ökten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etyolojisi. Hepatit B. Ulusal uzlaşma toplantı metinleri Ed.Y. Çakaloğlu, A. Ökten. İstanbul Medikal yayıncılık 2000; 10-18.
17. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. Sherlock S, Dooley J (eds). Disease of liver and biliary system, eleventh edition. Oxford: Blackwell scientific 2002; 365-78.
18. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitabevi 2001;449-50.
19. Büyüköztürk K, Ökten A. Karaciğer Sirozu ve komplikasyonları, İç hastalıkları kitabı 1. Cilt Nobel tıp kitabevleri 2007;1077.
20. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıkları 2002;343-61.
21. Scheuer O J. Liver Biopsy in the diagnosis of cirrhosis. Gut 1981;11:275.
22. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, and other complication of liver disease. Sleisenger and Fordtrans, Gastrointestinal and Liver Disease, 8th edition copyright 2006;1965-1989.
23. Sherlock S, Dooley J. Hepatic encephalopathy. Sherlock S, Dooley J (eds), Disease of liver and biliary system, eleventh edition. Oxford: Blackwell Scientific 2002; 93-107.
24. Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory Model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. Am J Gastroenterol 2003;98: 1167-74.
25. Mishra P, Desai N, Aleksitusander J, et al. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: An Indian eksitusperience. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2007;10: 1440-746.
26. Gür G. Karaciğer Transplantasyonu. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Gastroenteroloji 1. basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı 2002;672-3.

27. Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Gastroenteroloji 1. basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı Eylül 2002;540-1.
28. Donovan JP, Shaw BW, et al. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intrakraniyal presure monitoring. Hepatology 16: 267,1992.
29. Poordad FF. The burden of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:3- 9.
30. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathydefinition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology2002;35(3): 716-21.
31. Dişibeyaz S. Hepatik ensefalopati. Güncel Gastroenteroloji2002;6(1)9-19.
32. Akın P, Erden B. Hepatik ensefalopati. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları. Sempozyum Dizisi2002;28:111-120.
33. Gitlin N, Subclinical portal systemic encephalopathy. Am J Gastroenterolgy. 1988;82:8.
- 34.Odeh M, Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factoralpha theory. Eur J Clin Invest. 2007;37(4):291-304.
35. Powell E.E, Pender MP, Chalk JB et al. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. Gastroenterology1990;98:1079.
36. Kraas E. Portale Hypertension. In: Schumpelick V, Bleese N. Mommsen U, editors. Chirurgie. Stuttgart: Enke Verlag1989; 565-74.
37. Jalan R. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy Int J Biochem Cell Biol 2003;35(8):1175-81.
38. Matthews SA. Amonia a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs. Am J Physiol 1992; 59:459.
39. McDermot WV Jr. Adams RD. Episodic stupor associated with Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. J Clin Invest 1954; 33:1-9.
40. Stahl J. Studies of blood ammonia in liver disease. Ann Intern Med 1963;98:1-24.
41. Eichler M, Bessman SP. A double blind study of the effects of ammonium

- infusion on psychological functioning in cirrhotic patients. *J Nerv Ment Dis* 1962;134:539-42.
42. Hilgard P, Gerken G. Hepatic encephalopathy, *Med Klin (Munich)* 2004;99(10):591-602.
43. Ito S, Miyaji H, Azuma T. Hyperammonemia and helicobacter pylori. *Lancet* 1995; 346:124-125.
44. Cohn R, Castell DO. The effect of acute hyperammonemia on the encephalogram. *J Lab Clin Med* 1966;68:195-205.
45. Zieve L, Doizaki WM, Zieve J. Synergism between mercaptans and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptans in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Lab Clin Med* 1974;83:16-28.
46. Windus-Podehl G; Lyftogt L, Zieve L. Encephalopathic effect of phenol in rats. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 586-92.
47. Haussinger D. Hepatogene encephalopathie. In: Gerok W, editor. *Hepatology* Munchen: Urban & Schwarzenberg 1987; 612-24.
48. Schenker S; Brady CE. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. In: Conn HO, BircH J, hepatic encephalopathy: syndrome and therapies. Bloomington, IL: Medical Press 1994; 4361.
49. Mullen KD, Jones EA. Natural benzodiazepines and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16: 255-64.
50. Basile AS, Jones EA. Ammonia and GABAergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997;25: 1303-05.
51. Butterworth RF, Spahn L, Fontain S. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995;4; 259-67.
52. Thorton JR, Losowsky MS. Plasma methionine enkephalin concentration and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1988;297:1241-2.
53. Moroni F, Lombardi G, Moneti G, Cortesini C. The release and neosynthesis of glutamic acid are increased in experimental models of hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 1983; 40: 850-4.
54. Song YM, Chen MD. Zinc supplementation attenuates thioacetamide-induced liver injury and hyperglycemia in mice. *Biol Trace Elem Res* 2003;92:173-80.
55. Pomier-Layrargues G, Shepcott D, Spahn L, Butterworth RF. Accumulation

of manganese and copper In palladium of cirrhotic patients: role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995;10:351-4.

56. Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wolpe S, Sherry B, Cerami A et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Eksitusp Med* 1990;171:439-48.

57. Raghavendra Rao VL, Butterworth RF. Neuronal nitric oxide synthase and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;12: 175-89.

58. Bacon B.R. Cirrhosis and Its Complications. In: Harrison T.R, Braunwald E, Isselbacher

59. K.J (eds). *Harrison's Principle of Internal Medicine* (17th ed), McGraw-Hill Medical Publisher, New York 2008; pp. 1971-80.

60. Gitlin N. Hepatic encephalopathy. *Hepatology*. Third Edition Volume 1, 1996; pp. 605-14.

61. Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, Benini A, Muner A. The intestinal eco system in chronic functional constipation. *Acta Paediatr* 1998;87: 836-41.

62. Bemelmans MHA, Van Tits LJH, Buurman WA. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol* 1996;16:1-11.

63. Pinsky MR. Clinical studies on cytokines in sepsis: role of serum cytokines in the development of multiple-system organ failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(4):94-8.

64. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patient with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998; 28(5): 1215-25.

65. Quero JC, Hartmann IJC, Meultstee J, et al. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patient with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996;24(3): 556-60.

66. Groeneweg M, Wendy M, Juan C, Quero, et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2000;32: 748-53.

67. Groeneweg M, Quero JC, Bruijn ID, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28(1): 45-9.

68. Knecht K, Michalak A, Rose C, Rothstein JD, Butterworth RF. Decreased glutamate transporter (GLT-1) expression in frontal cortex of rats with acute

- liver failure. *Neuroscience Letters*, Volume 229, Number 3, 1997; pp. 201-3.
69. Mullen KD, Martin JV, Mendelson WB, Basseff ML, Jones EA. Could on endogenous benzodiazepine ligand contribute to hepatic encephalopathy *Lancet* 1998; pp.457-59.
70. Yazgan Y, Narin Y, Demirtürk L, et al. Value of regional cerebral blood flow in the evaluation of chronic liver disease and subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;18: 1162-7.
71. Pomier-Layrargues G, Shepcott D, Spahn L, Butterworth RF. Accumulation of manganese and copper in palladium of cirrhotic patients: role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995;10: 351-4.
72. Pujol J, Kulisevsky J, Moreno A, et al. Neurospectroscopic alteration and globus pallidus hyperintensity as related magnetic resonance markers of reversible hepatic encephalopathy. *Neurology* 1996;47: 1526-30.
73. Uribe M, Campollo O, Vargas F, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: A double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639-43.
74. Williams R, James OF, Warnes TW, et al. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: A Double-Blind, Randomized, Dose-Finding Multi-Centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:203-8.
75. Liu Q, Duan ZP, Ha da K, et al. Synbiotic modulation of gut flora: Effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441-9.
76. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*. 1999;29(3):648-53.
77. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Akut karaciğer yetmezliğinde komplikasyonlar ve sonuç için arterial amonyağın tahmini değeri. *Gut* 2006; 55: 98-104.
78. Ashwini M. Niranjana-Azadi, Filiz Araz, Yuval A. Patel, Nada Alachkar, Saleh Alqahtani, Andrew M. Cameron, Robert D. Stevens, Ahmet Gurakar (Gastroenteroloji Bölümü, Osler İç Hastalıkları Sakinliği Programı, Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi, Baltimore, MD, ABD *Ann Transplant* 2016; 21: 479-83.

79. William Bernal, MD ve Julia Wendon, MB, Ch.B.N Engl J Med 2013; 369: 2525-34.

80. AKYILDIZ, Ümit, Kadir Serkan YALÇIN, and F. Cansel TÜRKEY. "Hepatosellüler Karsinom Tedavisi." Fatih Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Güncel Gastroenteroloji.



9. EKLER

EK-1: Çalışma Formu

BARKOD

Yaş:

Cinsiyet : erkek () kadın ()

TA:

Nabız:

SO₂:

KŞ:

Glasgow Koma Skalası (E₄M₆V₅)

Göz Açıklığı	Motor Tepki	Sözel Cevap
Spontan	4 Komutlara Uyuyor	6 Oryante
Sözel Uyarı	3 Ağrıya Lokalize	5 Uyumsuz ve kendiliğinden yanıt
Ağrılı Uyarı	2 Ağrıya Geri Çekme	4 Birbiryle bağımsız kelimeler
Tepki yok	1 Anormal Fleks.	3 İnemeler-mırıltılar
	Anormal Eks.	2 Cevap yok
	Tepki yok	1

Pupiller:

- Normal ()
- Miyotik ()
- Midriyatik ()
- Anizokorik ()

İstenilen tetkikler:

- Laboratuar (NH₃ düzeyi)
- X-ray ()
- Tomografi ()
- MRG ()

Kronik hastalıkları:

İstenilen Konsültasyonlar:

SONUÇ

Taburcu: ()

Yatış: ()

Sevk: ()

Ex: ()

10. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Rabia Birsen TAPKAN
Doğum Yeri/Tarihi : İstanbul/16.03.1983
Uyruğu : TC
Medeni Hali : Evli
İletişim Adresi : Atakent Mah. Tem Güney Yanyol üzeri Tema İstanbul Evleri
9H Blok D:161 Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel/e-posta Adresi : 0(533) 602 80 81/dr.rabish@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Bilgileri

1998-2001 : Denizli Erbakır Fen Lisesi
2002-2010 : Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
2010-2011 : Yozgat Devlet Hastanesi Acil Servis
2011-2012 : Yozgat Aydıncık ASM Aile hekimliği
2013-2015 : S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Kliniği
2015- : S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Acil Tıp Kliniği

