

# Hepatik Ensefalopatili Olgularda Serum Amonyak Düzeyi İle Koma Derinliği Arasındaki İlişki

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

**Özet:** Hepatik ensefalopatinin etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen amonyağın serum düzeyi ile hastalardaki şuur durumu ve koma derinliği arasındaki ilişki yeterince açık değildir. Bu nedenle kliniğimizde takip ettiğimiz 37 karaciğer sirozlu hastada serum amonyak düzeyi ile koma grade'i arasındaki ilişkiyi prospektif incelemeyi planladık. Serum amonyak düzeyleri kromatografik spektrofotometrik yöntemle çeşitli koma evrelerinde 10 gün süresince günlük olarak ölçüldü ve koma derinliği ile serum amonyak düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).

Sonuç olarak hepatic ensefalopatili hastalarda serum amonyak düzeylerinin yakın takibinin, bize koma seyirini izleme açısından önemli bir parametre olabileceği kanısını uyandırmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Siroz, hepatic ensefalopati, amonyak.

**H**epatik ensefalopati, akut veya kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak gelişen bir dizi nöropsikiyatrik değişiklikler ve komplikasyonlarını tanımlamak için kullanılan deyimdir. Bu sendrom ayrıca "Portal sistemik ensefalopati" veya "karaciğer koması" olarak da isimlendirilmektedir(1,2).

Hepatik ensefalopatinin etyopatogenezi kesin olarak anlaşılmış değildir ve muhtemelen çok sayıda faktörün söz konusu olması güçlü bir olasılıktır. Son yıllardaki araştırmalar, beyinde yalnızca nörotransmitterler, amonyak, fenoller ve merkaptanlar gibi serebrotoksik amino asit metabolizma ürünlerinin patogenezi oynadığı rol üzerinde yoğunlaşmıştır(3). Amonyak, hepatic ensefalopati nedeni olarak en çok araştırılan ve suçlanan maddelerin başında gelmektedir. Ancak serum amonyak düzeyi ile koma derinliği arasındaki ilişkide farklı ve çeşitli görüşler olması nedeni ile hepatic ensefalopatili olgularda serum amonyak düzeyi ile koma derinliği arasındaki ilişkiyi prospektif olarak incelemeyi uygun bulduk.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa.

**Summary:** THE RELATIONSHIP OF COMA GRADE AND BLOOD AMMONIA LEVEL IN HEPATIC ENCEPHALOPATHY

In hepatic encephalopathy the relationship conscious state and coma grade and blood levels of ammonia which is thought to play a role in pathogenesis is not clear. We planned to investigate the relationship of serum ammonia level and coma grade in 37 cirrhotic patients. Serum ammonia levels are determined by chromatographic spectrophotometry everyday for ten days, in patient with different coma. The relation between ammonia levels and coma grade is found to be statistically significant ( $p<0.001$ ). We conclude that, close monitoring of serum ammonia levels are useful in follow up of patient with hepatic encephalopathy.

**Key words:** Cirrhosis, hepatic encephalopathy, ammonia.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya U.Ü.T.F. İç Hastalıkları Kliniği Gastroenteroloji Bilim Dalına ard arda yatırılarak, kronik karaciğer yetmezliği zemininde gelişmiş akut hepatic ensefalopati tanısı konan hastalar alındı. Hastaların hepsi koma tedavisi gerektiren, en az grade I hepatic ensefalopatili olan olgulardı. Çalışmaya alınan toplam 37 olgunun 10'u kadın, 27'si erkek olup, kadın hastaların yaş ortalaması  $46.2\pm 4.1$  (22-68), erkek hastaların yaş ortalaması  $56.4\pm 3.2$  (23-75) idi. Karaciğer sirozunun nedeni 20 olguda (%54) viral (16 HBV, 4 HCV), 9 olguda (%24.4) alkol, 1 olguda primer biliyer siroz, 1 olguda (%2.7) otoimmün idi. 6 hastada hiçbir sebep bulunamadığı için kriptojenik olarak kabul edildi. Hastaların 4'ü (%10.8) Child B, 33'ü (%89.2) Child C grubunda idi.

Olgularda ensefalopati düzeyi hergün tekrarlanan nörolojik muayene ve "Modifiye Parsons-Smith" puanlama cetveline göre değerlendirilerek evrelendirildi(4). Çalışmaya ilk alındıklarında; 5 hasta (%13.5) grade 1, 14 hasta (%37.8) grade 11, 16 hasta (%43.2) grade 111, 2 hasta (%5.4) grade IV koma evresinde idi. 10 gün bo-

**Tablo I:** Ensefalopatili olguların koma düzeylerinin amonyak ortalamaları.

	Tetkik Sayısı	Serum Amonyak Ortalaması( $\mu\text{g/dl}$ ) $\pm$ S.H.
Grade 0	62	96.6 $\pm$ 4.98
Grade I	34	124.2 $\pm$ 8.70
Grade II	46	125.1 $\pm$ 4.21
Grade III	37	172.9 $\pm$ 6.15
Grade IV	15	217.9 $\pm$ 13.58

yunca her sabah hastalardan 2 cc. venöz brachial kan alınarak, "Etilendinitrilotetraasetik asit disodyum" tuzu içeren tüp içerisinde merkez biyokimya laboratuvarına nakledildi. Burada bekletilmeden otuz dakika içinde kromatografik spektrofotometrik yöntem ile serum amonyak düzeyi tayin edildi (Normali 55-94 mikrogram/dL).

İstatistik; veriler ortalama + standart hata olarak hesaplandı ve gruplar arasındaki farkın önem kontrolü "Student's t testi" ile, serum amonyak düzeyi ile koma derinliği arasındaki ilişki korelasyon analizi ile, incelendi  $p < 0.05$  anlamlı olarak değerlendirildi.

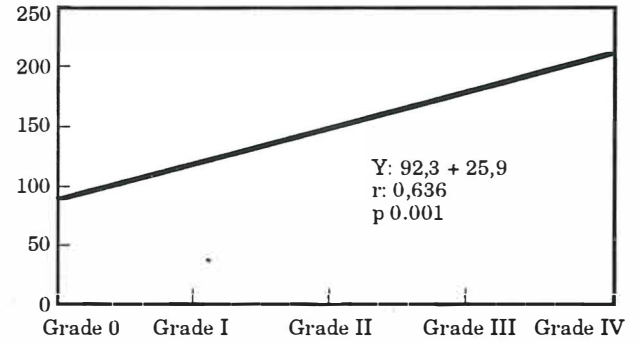
## BULGULAR

Olgular çeşitli koma evrelerinde iken ve ensefalopati tablosu tamamen düzeliş grade 0 olduğu evrede iken ölçülen serum amonyak düzeyleri Tablo I'de gösterilmiştir. Grade I ve II hepatik ensefalopati grubundaki hastalarda serum amonyak düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmaz iken diğer bütün hepatik ensefalopati gruplarında serum amonyak düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0.001$ ). Serum amonyak düzeyleri ile koma grade'leri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendiğinde koma derinliği ile serum amonyak düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ).

## TARTIŞMA

Amonyak, hepatik ensefalopatinin patogenezinde en çok suçlanan ve üzerinde araştırma yapılan toksik nitrojen ürün olmasına rağmen, bazı hepatik ensefalopatili hastalar normal veya sınırda arteriyel kan amonyak düzeyine sahiptir (5). Bazı yazarlara hepatik ensefalopatide özellikle arteriyel kan amonyak düzeyinin yükselmiş olabileceğini fakat amonyak konsantrasyonu ile

Serum amonyak düzeyi

**Şekil 1:** Serum amonyak düzeyi ile koma grade'i arasındaki korelasyon.

ensefalopati derinliği arasında korelasyon olmadığını iddia etmişlerdir(3,6-8). Yine bu doğrultuda hepatik ensefalopatide beyin her zaman kandan amonyak geçebileceği, juguler vendeki amonyak konsantrasyonunun karotis arterdekinden daha yüksek olması ile gösterilmiştir(1).

Bu görüşlere karşılık, Blomm ve arkadaşlarının hepatik ensefalopatinin patogenezinin yönelik olarak yaptıkları çalışmada; hepatik ensefalopatili kişilerde arteriyel kan amonyak düzeylerini normal popülasyona göre ve ensefalopati bulgusu olmayan karaciğer hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Grade IV ensefalopatili hastaların serum amonyak düzeylerinin, grade I,II,III hepatik ensefalopatili hastaların serum amonyak düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır(9).

Muting ve arkadaşları 124 hepatik ensefalopatili hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada; arteriyel ve venöz kan amonyak düzeylerinin normal şahıslara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada serum amonyak düzeyi ile koma derinliği arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır(10).

Grüngreif ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise karaciğer hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde serum amonyak düzeyi 36.75 mikromol/L, ensefalopatisiz karaciğer sirozu olan kişilerde 98.91 mikromol/L ve hepatik ensefalopatili sirotik hastalarda 201.90 mikromol/L olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır(11).

Hepatik koma ile ilgili diğer bazı çalışmalarda da özellikle arteriyel kan amonyak düzeyi ile koma derinliği arasında korelasyon olduğu saptanmış, ancak bu çalışmalarda bireysel farklılıkların olabileceği ileri sürülmüştür(12,13).

Kan amonyak düzeyi normal seviyelerde iken ensefalopati gelişebileceği gibi amonyak düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda da her zaman ensefalopati oluşmayacağı bildirilmiştir(1,3,6,7). Komanın derinliği ile serum amonyak düzeyi arasında sıkı korelasyon olmadığı, ancak seri halde serum amonyak tayininin hastalığın gidişini izlemede yardımcı olacağını bildiren görüşler de vardır(14).

Bizim çalışmamızda serum amonyak düzeyleri ile koma derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Yine koma grade'lerine karşılık gelen ortalama amonyak değerleri incelendiğinde grade 1-11 arası değerler hariç diğer gradeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).

Serum amonyak düzeyinin koma grade'i ile ko-

relasyon göstermesi, amino asit-nörotransmitter hipotezine ters düşüyor gibi görülmekte, aslında literatür verilerine uyumluluk göstermektedir. Şöyle ki; hepatik ensefalopatinin etyolojisinde tek bir faktörün suçlanamayacağı, birçok faktörün rol oynadığı, hatta etyolojik faktörlerin sinerjistik etki yaparak komanın derinliğini arttırabilecekleri kabul edilmektedir(3, 6, 12, 15). Nitekim amonyakın merkezi sinir sistemi hücrelerine direk toksik etkisi dışında, beyinde glutamine detoksifiye edilmesi, oluşan glutaminin de kan beyin bariyerinde aromatik amino asitlerle (AAA) yer değiştirmesi sonucu, AAA'lerin beyne daha fazla girerek zararlı etkilerinin artması; amonyak ile plazma amino asit dengesizliği arasındaki sinerjizme örnek teşkil eder(16).

Sonuç olarak olgularımızın serum amonyak düzeyleri ile hepatik ensefalopati derinliği arasında korelasyonun olması; bize hepatik ensefalopatili hastalarda serum amonyak düzeylerinin yakın takibinin koma seyrini izleme açısından önemli bir parametre olabileceği kanısını uyandırmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Sherlock S. Disease of Liver and Biliary System. 8 th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1989; p: 95-115.
2. Wilson JD. Hepatic Encephalopathy. In Wilson JD Braunwald E, Isselbacher KJ, Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. MC Graw-Hill Inc, 1991; p:1348-1350.
3. Bode JC, Schafer K. Pathophysiology of Chronic Hepatic Encephalopathy. Hepatogastroenterology 1985; 32: 259-266.
4. Conn HO, Leevy M, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Meddrey WC, Seeff L, Leevy LL. Comparison of Lactuloze and Neomycin in the Treatment of Chronic Portal-Systemic Encephalopathy Gastroenterology 1977; 72:573-583.
5. Lockwood AH, Yap EWH, Wong WH. Cerebral Ammonia Metabolism in Patients with Severe Liver Disease and Minimal Hepatic Encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab 1991; 11:337-341.
6. Peter M, Farmer M, Mulaktan T, The Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. Ann Clin and Lab Sci. 1990; 20: 91-97.
7. Bower RH, Fischer JE. Hepatic Indications for Parenteral Nutrition. In Clinician Nutrition Published by WB Saunders Company Piladelphia 1986; p: 602-614.
8. Freund H, Dienstag J, Lehrich J, Yashimura N, Bradford RR, Rosen H, Atamian S, Slemmer E, Holroyde J, Fischer JE. Infusion of Branched Chain Enriched Amino Acid Solution in Patients with Hepatic Encephalopathy. Ann Surg 1982; 196: 209-220.
9. Blomm HJ, Frenci P, Grimm G, Yap SH, Tongerman A. The role of Methanethiol in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. Hepatology 1991; 13: 445-454.
10. Muting O, Kalk JF, Koussouris P, Mostchenbacher M, Rausche A. The Role of Protein Metabolism in 204 Liver Cirrhotics with and without Hepatic Encephalopathy. Hepatogastroenterology, 1986; 33: 61-65.
11. Grüngreif K, Presser HJ, Franke D, Lossner B, Abitch K, Kleine Fd. Correlations Between Zinc, Amino Acids and Ammonia in Liver Cirrhosis. Z Gastroenterol., 1989; 27:731-735.
12. Crossley IR, Wardle EN, Williams R. Biochemical Mechanism hepatic Encephalopathy. Clin Sci., 1983; 64: 247-252.
13. Martin H, Voss K, Hufnagl P, Wack R, Wassilev G. Morphometric and Dansitometric Investigations of Protoplasmic Astrocytes and Neurons in Human Hepatic Encephalopathy. Exp Pathology 1987; 32: 241-250.
14. Losowsky MS, Scott BB. Hepatic Encephalopathy. BMJ 1973; 3: 279-281.
15. Jones EA, Schafer DF, Frenci P, Paspos SC. The Neurobiology of Hepatic Encephalopathy. Hepatology., 1984; 4: 1235-1242.
16. James JH, Ziparo V, Jeppson B, Fischer JE. Hyperammonemia, Plasma Amino Acid Imbalance and Blood Brain Amino Acid Transport: A Unified Theory of Portal-Systemic Encephalopathy Lancet 1979; 13: 772-775.