

DICLE ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

DİYARBAKIR TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE YATARAK TEDAVİ GÖREN  
KARACİĞER SİROZLU VE KOMALI HASTALARDA  
KARBONHİDRAT METABOLİZMASI BOZUKLUĞUNUN  
KORTİZON GLÜKOZ TOLERANS TESTİ İLE İNCELENMESİ

( İHTİSAS TEZİ )

İŞLENDİ

*Dr. Mesut POLAT*

1978

T. C.  
DICLE ÜNİVERSİTESİ  
KÜTÜPHANESİ  
Demirbaş No. 0036625  
Tasnif No. 616.3624  
POL  
1978

36625

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	
GİRİŞ.....	1
KARACİĞER SİROZU.....	2
İnsidens.....	3
Etyoloji.....	3
Patogenez.....	4
Klinik Tablo.....	5
Laboratuar Bulguları.....	9
Karaciğerin Detoksikasyon Fonksiyonu.....	10
Karaciğerin İtrahe Fonksiyonu.....	11
Karaciğer ve Kolesterolin Metabolizması.....	11
Karaciğer ve Protein Sentezi.....	14
Karaciğerin Karbonhidrat Metabolizmasındaki Rolü..	16
Karbonhidrat Metabolizmasına Müdahale Eden Faktör- ler.....	18
Karaciğer Sirozunda Prognoz ve Tedavi.....	20
KARACİĞER KOMASI.....	21
Klinik Bulgular.....	21
Patogenez.....	23
Prognoz ve Tedavi.....	24
MATERYAL.....	26
METOT.....	27
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR.....	52
ÖZET.....	53
LİTERATÜR.....	54

## ÖNSÖZ

Karaciğer sirozu ve koması, bölgemizde sık olarak karşılaştığımız klinik bir tablodur. Siroz ve koma vakalarında karbonhidrat metabolizması bozukluğunun bulunduğu, uzun yıllardan beri bilinmektedir. Her iki klinik durumda husule gelen karbonhidrat intoleransını ve eğer mevcut ise birbirlerinden farklarını inceleme isteği, beni bu konuda çalışmaya sevketti. Bu nedenle 1977 yılının 4. ve 10.uncu ayları arasında kliniğimize yatarak tedavi gören karaciğer sirozlu ve komalı vakalardan bir kısmını incelemeye tabi tuttum. Pozitif diabetik aile hikayesi olan, obez, glikokortikoid ve bazı cins diüretik ilaçlar alan, elektrolit dengesizliği bulunan ve karbonhidrat metabolizmasını bozabilecek herhangi bir hastalığa sahip olan vakaları, çalışmam dışında bıraktım.

Bana bu konuda çalışma imkanı veren ve yakın ilgisini esirgimeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Nedim Çobanoğlu'na, çalışmalarımı titizlikle takip eden hocam sayın Doç. Dr. M. Sıtkı Görül'a, laboratuvar tetkiklerimde yardımcı olan sayın Dr. Gültekin Toydemir'e ve istatistiki değerlendirmelerde emeği geçen sayın Dr. İsmet Kan'a burada teşekkürlerimi bildirmeyi bir borç bilirim.

Diyarbakır, Ocak-1978.

Dr. Mesut Polat

## GİRİŞ

Karaciğer hastalığının karbonhidrat metabolizması bozukluğu ile beraber olabileceğini ilk belirleyen Naunyn(1906) olmuştur.Bu tarihten sonra aynı konuda pek çok araştırma yapılmış,bir kısım karaciğer hastalıklarında klinik diabet insidansı,umulandan yüksek olmamasına rağmen,aynı grup hastalarda latent diabet insidansı çok yüksek bulunmuştur.

Karaciğer hastalıklarındaki karbonhidrat metabolizması bozukluğunu araştırmak için muhtelif metotlar ortaya atılmıştır.Ben bu çalışmada,karaciğer sirozu ve koması olan bir grup hastada,kortizon glikoz tolerans testini kullanarak karbonhidrat intoleransını araştırdım.Sonuçları istatistiki yönden değerlendirdim.

Konu ile ilgisi bakımından,karaciğer sirozu ve koması ile ilgili bilgilerin kısaca gözden geçirilmesinde yarar görmekteyim.

## K A R A C İ Ğ E R S İ R O Z U

Milattan 300 yıl önce Erisistratus von Alexandrien, organizmada su tutulması ile birlikte taş gibi sert bir karaciğerin varlığından bahsetmiştir. 1819 yılında Laénnec, Yunanca portakal sarısı anlamına gelen (Kirrhos) kelimesine uyan (Cirrhosis) terimini ortaya atmıştır.

1956 yılında Havana'da toplanan V'inci Pan-Amerikan Gastroenteroloji Kongresinde alınan kararlara göre her hangi bir karaciğer hastalığına siroz diyebilmek için şu özelliklerin mevcut olması gerekmektedir (22):

- 1- Karaciğerin bütün kısımlarının hastalık sürecine iştirak etmiş olması gerekir.
- 2- Hastalığın seyri esnasında herhangi bir zamanda mutlaka karaciğer hücre nekrozunun bulunması.
- 3- Parankimada nodüller bir rejenerasyonun görülmesi.

Bu arada sentral venler ile portal alanlara birbirine yaklaştıran fibröz doku şeritleri, karaciğerin normal struktürünü bozarlar.

Davidson'a göre kronik sirozun üç elamanı:

- 1- Karaciğeri değişik büyüklükte psödolobüllere bölen fibrosis,
- 2- Dolaşıma ait değişiklikler,
- 3- Hepatosit ve safra kanallarının rejenerasyonuna işaret eden belirtilerdir (66).

Sherlock ise sirozu, "nodül formasyonu ile giden yaygın hepatik fibrosis" olarak tarif eder. Rössle'nin tanımı, bugün ana hatları ile kabul edilmektedir. Rössle'ye göre siroz:

- 1- Karaciğer parankimasında harabiyet,
- 2- Yeni bağ dokusu teşekkülü,
- 3- Karaciğer hücrelerinde kompansatris hiperplazi veya rejenerasyonla müterafık, diffüz, kronik, progressif bir karaciğer iltihabıdır (22,64,67).

### İNSİDENS:

Siroz, dünyanın her yerinde ve her yaşta görülür; bütün ırkları yakalar. En çok rastlandığı yaşlar, 40-60 yaşları arasındadır. Bilir siroz dışındaki siroz tiplerinde, kadınlara oranla erkeklerde hastalığa daha fazla rastlanır.

Dünyanın çeşitli ülkelerindeki otopsi serilerinde siroz insidensi çok değişik bulunmuştur. De Jong, dünyanın çeşitli kısımlarından derlediği 585.963 otopside, siroz insidensinin 254.525 otopside %3 den az; 209.037 otopside %2-3; 122.401 otopside %3 ten fazla olduğunu tesbit etmiştir. Çin ve Hindistan'dan %4'ten %7'ye kadar, Amerika Birleşik Devletlerinden ise %1,2'den %6'ya kadar değişen rakamlar bildirilmiştir (59).

### ETYOLOJİ:

Sirozların ancak bir kısmında etyoloji belirli, diğer bir kısmında ise belirsizdir. Vakaların %40-50'sinde etyolojik bir faktör tesbit edilemez. Bu vakalar dışındaki sirozun muhtemel etyolojik faktörleri şöyle sıralanabilirler:

- 1- Malnütrisyon,
- 2- Alkolizm,
- 3- Virüs Hepatitleri,
- 4- Kolestazis ve kolanjitisi,
- 5- Hemokromatozis,
- 6- Hepato-lentiküler Dejenerasyon,
- 7- Galaktozemi,
- 8- İnfeksiyon ve infestasyonlar.

Sirozların etyolojisinde rol oynayan en önemli faktörleri kısaca gözden geçirelim:

1- Malnütrisyon: Yapılan çalı malarda, deney hayvanlarında diyet manipülasyonları ile post-nekrotik siroz husule getirilebilmiştir. Yine deney hayvanlarında bol yağlı, az proteinli ve az lipotrop ihtiva eden diyetle yağlı karaciğer husule getirilebilir.

Yağlı karaciğer ise, çok defa karaciğer fibrosis'i ile sonlanır. Buna sebep, lipodrop maddelerin eksikliğidir. Ayrıca, sistin, metionin gibi kükürtlü aminoasitlerin diyetten çekilmesi ile de karaciğerde massif nekroz husule getirilebilmektedir. Hayvanlarda rastlanan bu tür değişikliklere insanlarda rastlanmaz. Ancak, protein ve aminoasit eksikliğinin karaciğerin toksik-enfeksiyöz tesirlere direncini azaltması kabildir.

2- Alkolizm: Alkolizm ile siroz arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir. Vesalius ve Fernel'in bu ilişkiyi bildikleri söylenir. Hart (1633), Baillie (1812), Bright (1827) bu ilişkiye dikkati çekmişlerdir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde Klinik serilerde sirozda alkolizm insidensi ortalama %75 olarak bulunmuştur. Alkolikler arasında ise, %1-30 arasında değişen siroz nisbeti bildirilmiştir (22,62). Karaciğer yetmezliğinin başlamasından önceki alkolizmin süresi ortalama 15 yıl kadardır.

Alkoliklerde, siroz gelişmesinden önce yağlı karaciğer meydana gelir. Ancak deneylere göre, alkoliklerdeki karaciğer yağlanması nütrisyonel değildir, alkolün direkt tesiriyle olur. Birkaç araştırmacı, elektron mikroskopik incelemede, alkole bağlı yağlı karaciğerli farelerde, endoplazmik retikulumunda ve mitokondrilerde şişme ve şekil bozuklukları gözlemişlerdir. Bu zararlar, nekroza ve onu izleyen siroza yol açarlar (1,28). Bir araştırmacı, kronik alkoliklerde %10-30 oranında siroz beklenmesi gerektiğini bildirir; fakat alkolün ancak kifayetsiz bir beslenme ile beraber olduğu takdirde siroz husulünde etken olabileceğini kabul eder (57).

3- Viral Hepatit: Viral hepatitin çeşitli tipte siroz gelişmesine sebep olabileceğini düşündüren bir çok delil mevcuttur. Gerçekten Armus-Crus ve arkadaşları sirozlu hastalarında % 27,7'lik; Howart ve Watson % 17'lik viral hepatitis insidensi bildirmişlerdir.

#### PATOGENEZ:

Bu etyolojik faktörlerin etkisiyle hastalığın nasıl geliştiği henüz iyice aydınlanmamıştır. Bugünkü düşünüşe göre; karaciğer parankimasını harap etmesi muhtemel faktörlerden birisinin etkisiyle karaciğer hücreleri nekroza uğrar. Hepatosellüler hasarın en erken belirtileri,

perisellüler boşlukların, muhtemelen membranın geçirgenliğinde değişimliğe bağlı olan genişlemeleridir (57). Bu hasar eğer sınırlı ise ve bağ dokusu iltihabı yoksa parankima tamamen rejenere olur ve organ eski halini alır. Eğer harabiyet geniş ise parankim hücrelerinde reaktif hiperplazi meydana çıkar ve yer yer yeni karaciğer hücrelerinin teşkil ettiği adacıklar belirir. Nedbe teşekkülünün iki komponenti, ölmüş parankim hücrelerinden ileri gelen retikülüm iskeleti artıkları ve yeniden teşekkül eden bağ dokusudur. Yeni teşekkül eden karaciğer nodülleri, normal damarlar ve safra kanallarını ihtiva etmezler. Eğer karaciğer harabiyetine götüren etyolojik faktör devam ederse, bu yeni teşekkül etmiş olan genç parankim hücreleri de dejeneratif proçese katılır, ölürlür ve yerlerine yeni hücreler ortaya çıkar, bunları desteklemek üzere yeniden bağ dokusu teşekkül eder. Bu olay bir çok defalar tekrarlar. Zamanla artan bağ dokusu, parankim hücrelerini sıkıştırır ve kansız bırakır. Organ içindeki total damar miktarı azalır. Vena portadaki kanın %90'ı vena hepatica yerine kollateral damarlara geçer. Böylece gastro intestinal kanalın kanının büyük bir kısmı karaciğere uğramadan büyük dolaşıma geçer. Neticede vücut, karaciğerin muhtelif metabolik ve detoksike edici etkisinden yoksun kalır (1,37,65).

KLİNİK TABLO:

Portal siroz üç klinik devre gösterir:

- 1- Latent devre,
- 2- Kompansi devre,
- 3- Dekompanse devre.

Latent Devre: Anatomopatolojik olarak tam teşekkül etmiş siroz, asemptomatik kalabilir. İstatistikler, otopside tesbit edilen sirozların, % 12-35'inin klinikte asemptomatik olduğunu göstermiştir.

Kompanse Devre: Asit, ödem, sarılık gibi portal hipertansiyon veya hepatosellüler yetmezlik belirtileri çıkmadan önceki devredir. Hastalar halsizlik, bulantı, çabuk yorulma, iştahsızlık ve epigastriumdaki belirsiz ağrılardan bahseder. Alkolik şahıslarda sabah kusmaları ve içkiye tahammülsüzlüğün görülmesi, sirozdan şüphe ittirmelidir.



Hastalık, özafaguz varislerinin yırtılmasına bağlı hematemezle de başlayabilir. Bu semptomun hastaların % 21-41'inde husule geldiği tahmin olunmuştur. Hemoroid teşekkülü de hastalığın ilk belirtisi olabilir.

Dekompanse Devre: Hastalık klinik olarak manifest hale geldikten sonra görülen belirtiler şunlardır:

Asit: Muhtemelen hastalığın en karakteristik belirtisidir. Otopsi yapılmış bir çok büyük vak'a serilerinde asit insidensi %75' den %85'e kadar değişir. Asit meydana gelmesinde rolü olan faktörler şunlardır: 1- Portal hipertansiyon, 2- Plasma kolloid osmotik basıncında azalma, 3- Su ve tuz retansiyonu, hiperaldosteronizm, 4-Vena hepatica obstrüksiyonu.

Kollateral Doluşım:

Dekompanse safhanın en önemli bulgularından birisidir. Normalde 80-120 mm/su olan venaporta basıncının intra hepatic portal obstrüksiyon sebebiyle 350-400 mm/su basıncına kadar çıkması neticesi venaporta kanının büyük bir kısmı karaciğere uğramadan, yeni teşekkül etmiş kollateral kanallar vasıtasıyla vena cava sistemine katılır.

Hidrotoraks:

İnsidens genel olarak %10-15'tir. Vakaların büyük bir kısmında hidro toraks, röntgenle tesbit olunur ve solunum güçlüğüne sebep olmaz. Migs, Uonston ve Loo'nun gösterdikleri gibi sıvı, karın boşluğundan plevra boşluğuna lenf damarları yolu ile geçmektedir.

Foetor Hepaticus:

Sirozlu hastaların nefesinde bazen erken, bazen geç devrede özel bir koku olur. Bu koku taze çiğ karaciğer kokusuna, fare veya kadavra kokusuna benzetilir. Menşei büyük ihtimalle intestinaldir. Bu kokuyu veren madde, metil merkaptandır. Bu madde hasta karaciğerde metionin metabolizmasının tam olmamasından ileri gelen bir ara maddedir.

Herni'ler:

Sirozlu vakalarda, asitli dekompanse devrede intra abdominal basıncın artması sebebiyle muhtelif herniler teşekkül eder.

Kanamalar:

Sirozlularda epistaksis,özafagus varis kanaması ve hemoroidal kanamalara sık rastlanır.Bazan yaygın kanama diatezi görülür.Kanama diatezinin sebepleri şunlardır:1- Lokal vasküler sebepler,2-Protrombin noksanlığı,3- Karaciğerde yapılan koagülasyon faktörlerinin noksanlığı (5,7,9,10.Faktörler),4-Fibrinojen noksanlığı,5- Trombositopeni.

Gastro-İntestinal Semptomlar:

Bu semptomların çoğu,portal staz ve mide barsak kanalına ait sekresyon ve absorpsiyon bozukluklarından ileri gelmektedir.Hazımsızlık, flatülans, meteorizm, karında dolgunluk,iştahsızlık,bulantı,kusma,bazen ishal ,bazen kabızlık bu semptomlar arasında sayılabilir.

Halsizlik,Asteni,Kilo Kaybı:

Asteninin sebebi olarak müellifler,karaciğerin laktik asidi glikojene çevirmede kusurlu olmasını göstermektedirler.Kilo kaybının en önemli sebebi ise, iştahsızlık ve mide barsak bozukluklarıdır.

Palmar Eritem:

Avuç içinde tenar ve hipo tenar bölgelerinden başlayıp,parmak uçlarına kadar ilerleyen kapiller veya arteriyoler dilatasyona bağlı simetrik eritemlerdir.Spiderlerin ve palmar eritemin,östrojen hormonunun,yetersiz akaraciğer tarafından inaktive edilememesine bağlı olduğu söylenmektedir.

Karaciğer ve Dalak Büyüklüğü:

Karaciğer, hastaların aşağı yukarı % 75'inde palpablıdır.Karaciğerin,bu hastalığın başlangıcında büyüdüğüne ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte hacminin azaldığına,yani önce hipertrofik, daha sonra atrofik olduğuna genellikle inanılır.Dalak,fizik muayenede hastaların % 30-50'sinde,otopside % 70-80'inde büyümüştür.Splenomegaliye hastalığın erken,yağlı,presirotik safhasında rastlanmaz.Rastlandığı zaman splenomegali,iyice ilerlemiş bir olayı gösterir.

Ateş:

Sirozlu hastalarda hafif bir ateş yükselmesi görülebilir.Ateşin sebepleri arasında lokal karaciğer nekrozu,enfeksiyon,asitin enfekte oluşu,mezenter trombozu sayılabilir.

Ödem:

Bilhassa ayaklarda olmak üzere genital organlarda ve karın organlarında görülen ödemin sebepleri düşük plazma onkotik basıncı ve lokal dolaşım güçlükleridir.

İkter:

İkterin mevcudiyeti, karaciğer hücrelerinde harabiyetin fazla olduğunu gösterir ve ciddi telakki edilir. İkter hepatosellülerdir veya tıkanmadan dolayı husule gelir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Kan Değişiklikleri: Çok defa normositer-normokrom bir anemi görülmekle beraber, sirozda kan kaybı veya bazı hematopoetik faktörlerin karansı sebebi ile hipokrom-mikrositer anemilere de çok rastlanır. Siroz vakalarında nadirde olsa, hemolitik ve makrositer anemilere de rastlanabilir. Dalağın çok büyük olduğu vakalarda hipersplenik lökopeni ve trombopeniye rastlanır.

Plasma Proteinleri: Sirozlu hastalarda plasma proteinlerinde önemli değişiklikler görülür. Serum albümin azalır, kompanse devrede ortalama % 3,5 gram, dekompanse devrede ise ortalama %2,5 gram kadardır. Hastalık ilerledikçe albümin azalır; globulinler çoğalır. Elektroforezde en çok gamaglobulinlerin, daha az olarak betaglobulinlerin arttığı görülür. Serum albüminlerinin azalması, besi yetersizliğinden olurlarsa da, en çok parankim harabiyetine bağlı olarak protein sentezinin bozulmasından ileri gelirler. Albumin/globulin oranı normalde 1'den büyük olduğu halde, sirozlarda 1'den aşağıdır. 0,8'in altına düşebilir.

Plasma Volümü: Sirozda büyük bir ihtimalle kollateral dolaşım sebebiyle kan hacmi ve relatif olarak plazma hacmi çok defa artar, bir hiper volemi husule gelir. Neticede hidremi sebebiyle mevcut anemi daha da ağırlaşır sirozda su yükleme testi retansiyon gösterir. Alınan fazla likit sebebiyle ekstrasellüler likit artmıştır.

İdrar ve Gaita Bulguları: Siroz vakalarında idrarda ürobilin ve ürobilinöjen itrahi artmıştır. Sarılık olan vakalarda bilirübinüri de bulunur. Safra tuzlarının barsağa geçişleri azaldığı için steatore olabilir. Gaita ile çıkan sterkobilinöjen miktarı artmıştır. İdrarda 17-ketosteroidler azalır; östrojen ve aldosteron itrahi ise artar.

Bişimik Bulgular ve Karaciğer Fonksiyon Testleri: Karaciğer fonksiyon testleri çok çeşitli olup aşağıdaki şekilde sıralandırmaları mümkündür:

- 1- Karaciğerin detoksikasyon fonksiyonu ile ilgili testler,

- 2- Karaciğerin ıtrah fonksiyonu ile ilgili testler,
- 3- Kolesterolin metabolizması ile ilgili testler,
- 4- Serum enzimlerinin tayini,
- 5- Protein metabolizması ile ilgili testler,
- 6- Karaciğerin sentez fonksiyonlarının kontrolü.

Karaciğerin Detoksikasyon Fonksiyonu:

Böbrek gibi karaciğerde bazı maddeleri zararsız hale getirerek atmada mühim rol oynar. Bu zararlı maddelerin çoğu, barsaklardan emildikten sonra venaporta yolu ile karaciğere gelir, burada tutularak zararsız bir duruma sokulur. Bu koruyucu mekanizmalardan üçü önemlidir:

- 1- Oksidasyon,
- 2- Redüksiyon,
- 3- Konjügasyon;
  - a) Aminoasitlerle (glisin ,sistein),
  - b) Sülfirik asitle,
  - c) Glukronik asitle,
  - d) Asetik asitle,
  - e) Metilleşme ile olur.

Glisin ve sisteinle konjügasyondan biraz bahsedecek olursak; glisin, benzoik asit, paraamino benzoik asit, salisilik asit ve nikotinik asitle birleşerek onları zararsız hale getirir. Benzoik asit alan bir kemseden, karaciğer bunu glisin ile birleştirerek hippürik asit yapar. Bu da idrarla atılır. İdrarla atılan miktarın az olması, (böbrekler sağlam olduğu ve pantotenik asit eksikliği bulunmadığı takdirde ) karaciğerin hasta olduğunu gösterir. Bu özellikten hareketle, karaciğerin detoksikasyon kapasitesi ölçülmeye çalışılmış ve hippürik asit testi ortaya atılmıştır.

HİPPÜRİK ASİT TESTİ:

Sodyum bensoattan 1,77 gram 20 ml. suda eritilip damardan verilir, 4 saat müddetle idrar toplanır yahutta aynı maddeden 3 gram oral olarak verilir. Yine 4 saat müddetle idrar biriktirilir, yani test oral veya parenteral olarak uygulanabilir.

Bu test bilhassa tıkanma sarılıklarının hepatosellüler olanlardan ayrılmasında işe yarar. Fakat uzamış tıkanmalarda karaciğer pankimide bozulacağından test pozitif olabilir. Siroz ve hepatitlerde hippürik asit itrahi az, bilier tıkanmalarda ise normaldir.

#### KARACİĞERİN İTRAH FONKSİYONU:

Bazı boyaların sadece karaciğerden itrah edilmeleri, bunların karaciğer testi olarak kullanılmalarına yol açmıştır. Bunların içinde bromsülfalein testi en çok tutulan ve işe yarıyan bir test olarak tanınmıştır. Bu boyaya dolaşımdan çekemeyen karaciğerin kandan safraya atılması icap eden başka maddeleride atamıyacağı düşüncesinden gidilerek; bunun karaciğerin itrah fonksiyonunu ölçen bir test maddesi olabileceği ileri sürülmüştür. Damar içine verilen boyadan her dakika başına belli bir miktar, karaciğer tarafından uzaklaştırılır. Karaciğer hastalıklarında bromsülfalein atılması, hücrelerin yetmezliğinden veya karaciğer kan dolaşımının bozukluğundan dolayı azalır. Karaciğerde itrah fonksiyonu bozukluğunun çok hafif olduğu hallerde, bilirubin itrahi bozulmaz ve bu sebepten sarılık husule gelmez. Fakat bromsülfalein tutulması çok aşikar olabilir. Onun için bu test, bize karaciğer yetmezliklerini erkenden bildirir.

Tettin Yapılışı: Boya, kilogram başına 5 mg. olmak üzere steril %5'lik mahlülden intravenöz olarak verilir. 5 ve 45 dakika sonra, öteki koldan kan alınır. Serumda BSP miktarı tayin edilir, spektrofotometrik olarak okunur. Normal şahıslarda bromsülfalein tutulması bazı müelliflere göre %3'den bazılarına göre ise % 5'den aşağı olmalıdır(22,37,65).

#### KARACİĞER VE KOLLESTERİN METABOLİZMASI:

Kollesterin, hemen bütün vücut hücrelerinde mevcut olan mesafe mayinin oldukça mühim bir kısmını teşkil eden bir steroiddir. Kellesterin setezi en çok karaciğerde, daha az olarakta böbrek, barsak ve böbrek üstü bezlerinde olur. Total vücut kollesterininin %2'si hergün karaciğerde yenilenir. Bir ay içinde ise %50 kısmı yıkılır ve yeniden yapılır. Kollesterin kısmen safra asitlerine dönüştürülür. Ayrıca sürrenal korteks hormonlarının ve östrojenin ana maddelerinin kollesterin yapıları olduğu bilinmektedir.

Kolesterin bunlardan başka, yağ asitleri ile birleşerek esterleri meydana getirir. Total kolesterinin serumdaki miktarı %150-300 mg. dır. Esterlerin miktarı ise %60-120 mg. dır. Hem akut, hem de kronik karaciğer hastalıklarında ester teşekkülü azalır. Bu sebepten ester kolesterinin, kolesterine nispeti küçülür. Total kolesterin seviyesi ya normal kalır veya hafifçe düşer. Burada esterleşmiş kolesterinin düşmesi, karaciğer hastalığı sebebi ile organdaki kolesterin esterleştirici enzim faaliyetinin azalmasındandır. Eğer karaciğer hasarı şiddetli ise, kolesterin biyosentezi bozulur, neticede total plasma kolesterini azalır. Safra yolları tıkanmalarında ise, serum kolesterini genel olarak yükselmiştir. Buna sebep olarak birçok faktör ileri sürülmüştür:

1-Kolesterinin safra yolu ile çıkışı menediymiştir.

2-Safra barsağa akmadığından absorpsiyonu çok azalmış ve bunun neticesi olarak kolesterin biyosentezi artmıştır.

3-Safra asitlerinin kanda ve karaciğer hücrelerinde toplanması dolayısı ile kolesterinin safra asitlerine çevirilişi azalmıştır.

Netice olarak karaciğer hastalıklarında kan kolesterol seviyesi, tıkanma ikterleri ile parankim lezyonlarının ayırt edilmesinde önemli bir kriterdir.

#### KARACİĞER HASTALIKLARI VE ENZİMLER:

Karaciğer hücresinde, serunda bulunabilen ve karaciğer hastalıklarının teşhisinde önemi olan enzimleri, karaciğerle münasebeti bakımından üç grupta toplamak mümkündür:

1-Sekresyon enzimleri: Bunlar karaciğerin parankim hücresinde sentez edilir ve fizyolojik olarak plazmaya verilirler. Bu grupta kolinesteraz, seruloplazmin, pıhtılaşma faktörleri sayılabilir,

2-İndikatör Enzimler: Bunların hücre içinde belli bir fonksiyonları vardır. Bu enzimler fizyolojik şartlarda plazmaya ya pek az miktarda geçerler veya hiç geçmezler. Ancak ağır hücre harabiyetlerinde plazmada fazlaca bulunurlar. Bu grubun başlıcaları, laktik dehidrogenaz, serum glutamik oksalik transaminaz, serum glutamik pirüvik transaminaz'dır. Bundan başka aldolaz, glutamat dehidrogenaz da sayılabilir.

3-Ekskresyon Enzimleri: Bu grup enzimler, ya karaciğerde (Lösin-amino-peptidaz) veya esas itibariyle başka organlarda (alkalen-fosfataz) husule getirilirler.

Kolinesteraz: Karaciğerde sentez edilen bir mukoproteindir. Kolin esterlerini kolin ve aside parçalar. Hepatosellüler hastalıklarında bunun sentezi bozulur. Bu sebeple serum kolinesteraz aktivitesi viral hepatit, siroz, metastatik karaciğer kanserleri ve karaciğer konjesyonu vakalarında düşüktür.

Laktik Dehidrogenaz:

Bu enzim, akut hepatitte, tıkanma sarılığında ve sirozda hafif bir artma gösterir. Bu artış normalin iki mislini nadiren geçer. Halbuki karaciğerin metastatik kanserlerinde çok fazla yükselme olur.

Transaminazlar:

S G O T, vücutta gittikçe azalan miktarlarda olmak üzere şu dokularda bulunur: Kalp, karaciğer, adale, böbrek ve pankreas. S G P T enzimi ise en çok karaciğerde, daha sonra kalp ve adalede bulunmaktadır. S G O T, yetişkin insan serumunda 5-40 ünite, SGPT ise 7-25 ünite arasında bulunur. Akut viral hepatitlerde her iki enziminde seviyeleri normal 20-100 misline çıkabilir. Gerçekten akut viral hepatit de, 400-4000 karmen ünitesi gibi yüksek rakamlarla karşılaşılmaktadır. Bu aktivite, 4-8 haftada yavaş yavaş normale iner. Aktif sirozda SGOT seviyesi vakaların % 60-70'inde yüksektir. Yükselme, orta derecede olup 300 ünitenin altındadır. Akut viral hepatitlerde SGPT yükselişi SGOT'den fazladır. Sirozda yükselme orta derecede olup, normalin 2-5 mislidir.

Aldolaz:

Hepatik nekrozun bulunduğu hallerde aşikâr olarak yükselmiştir.

Alkalin Fosfataz:

Alkali ortamda fosfor asidin esterlerini hidrolize eden bir enzimdir. Bu enzim, karaciğer dışında osteoblastlarda ve barsak mukozasında husule gelir. Karaciğer hücreleri bu enzimi serumdan alıp safraya verir. Alkali fosfataz karaciğer hücre bozukluklarında çok az arttığı halde, safra akımının staza uğradığı hastalıklarda serumda çok artar. Tıkanma ikterleri (taş, tümör) viral hepatit, bilier siroz, karaciğer kanserleri, karaciğer apseleri, amiloidoz ve siroz en çok yükseldiği hastalıklar arasında sayılırlar. Karaciğer hastalığı dışında kemik metastazları, raşitizm, hiperparatroidizm, osteomalazi gibi osteoblastik proliferasyonun arttığı hallerdede artar. Alkalin fosfatazın normal serum aktivitesi, 0,5-4 Bodansky Ünitesi veya 3-15 King Armstrong Ünitesidir.



#### 5-Nükleotidaz:

5 Nükleotidaz enzimi, nükleotidlerde bulunan spesifik bir fosfatadır. Diğer nonspesifik alkalin fosfatazların aksine 5 Nükleotidaz, kemik hastalıklarında yükselmez; ancak hepato-bilier hastalıklarda artar. Ekstra hepatic tıkanmalarda yükselme daha barizdir.

#### Lösin aminopeptidaz:

Bu enzim, safra ile atırah edildiği için, hepatit, siroz, tıkanma sarılığı ve karaciğerin metastatik kanserleri gibi bir çok hepato-bilier hastalıkta serumda yükselmektedir. Aynı bulguya gebeliğin son trimestrinde de rastlanması kaydedilmeye değer.

#### KARACİĞER VE PROTEİN SENTEZİ:

Karaciğer, protein yapım ve yıkımında mühim rol oynar. Doku proteinlerinin yapı taşlarının yani amino asitlerin metabolik yoldan hazırlanması, hepatic ve serum proteinlerinin yapılması bu organda olmaktadır. Hergün plazma proteinlerinin %10'u tahrip edilir ve tekrar yerine konur.

Karaciğer, proteinlerin yıkımında da mühim role sahiptir. Başka yerde de olabilen dezaminasyon hadisesinin başlıca yeri karaciğerdir. Aminoasitlerin dezaminasyonundan meydana gelen amonyak, burada üreye çevrilir. Keza nükleo-proteinler gibi kompleks bileşikler de burada yıkılıp ürik aside değişirler.

Plazma proteinleri içinde gama globulinler hariç; plazma enzimleri, koagülasyon faktörleri, glüko-protein ve lipo proteinler başlıca parankim hücresi tarafından yapılırlar. Gama globulinler ve immun globulinler ise retikulo-endotelyal sistemin ürünüdürler. Karaciğerin Kupffer hücreleri de bu sistem içinde mütalaca edilirler.

#### Karaciğerin Protein Yapımı Fonksiyonu ile İlgili Testler:

1- Serumun total protein, albumin ve globulin miktarlarının tayini: Normalde total protein % 6,3 -7,9 arasındadır. %6 gramın altı protein eksikliğini gösterir. Miktar olarak albumin % 3,5-5 gram kadardır. Globulin miktarıda % 2,5-3,2 gramdır.

2- Serum proteinlerinin Elektroforetik Tetkiki: Kâğıt elektroforezinde albumin, serum proteinlerinin %50-65'ini teşkil eder. Sirozda, kronik hepatitte, uzanmış tıkanma sarılıklarında, nefrozda, malnütrisyon ve malabsorbsionlarda serum albumin miktarı düşük olabilir.

Alfa Globulinler, karaciğerde imal edilirler. Normalde %0,8-1,1 gram kadardır. Karaciğer hastalıklarında serum albumini ile birlikte düşerler. Akut febril hastalıklarda ve habis tümörlerde artarlar.

Beta Globulinler, normalde %0,9-1,2 gram arasındadır. Genel Olarak enfeksiyonlarda, portal sirozda azalır. Bilier sirozda ve hiperlupemi hallerinde yükselirler.

Gama Globulinler, plazma hücreleri ve R.E.S. tarafından meydana getirilirler. Gama globulinler yalnız karaciğer hastalıklarında değil, retikulo-endotelial sistemin proliferasyonu ile giden hastalıklarda ve kronik enfeksiyonlarda da artarlar. Yağlı karaciğerde genel olarak gama globulin normaldir. Viral ve toksik hepatitte artma orta derecededir. Sirozda ve primer karaciğer kanserlerinde ise gama globulin seviyesi yüksek bulunur.

### 3- Serum Flokülasyon Testleri:

Bu testler, karaciğer hastalıkları için spesifik değildirler. Testlerin esas prensibi, serum protein fraksiyonları arasındaki dengenin bozulmasıdır. Kolloidal bir eriyik olan serumun normalde belli bir stabilitesi vardır. Parankim hastalıklarında serumdaki protein fraksiyonları arasındaki denge bozulur. Stabilitesi bozulan hasta serumu, belirli şimik enülsiyonları presipite eder. Bu çöküntü, protein labilite testleri ile kontrol edilir. Serumdaki bu çöküntüler, malar, infeksiyöz mono-nükleos, kala-azar, plazmositom ve kollagen hastalıkları gibi primer olarak hepatik olmayan bazı hastalıkların seyri esnasında da görülür.

Serum flokülasyon testleri arasında timol ve çinko sülfat bulanıklık testleri, sefalın-kolesterol flokülasyon testi, takata-Ara ve Kadmiyum testi sayılabilir.

## KARACIĞERİN KARBONHİDRAT METABOLİZMASINDAKİ ROLÜ

Karbonhidrat metabolizması, 100 yıl kadar önce, ilk defa Claude Bernard tarafından incelenmeye başlanmıştır. O tarihten beri gıda ile alınan bütün şekerin, karaciğerden geçtiği ve orada glikojene polimerize olarak gerektiğinde kana verildiği bilinmektedir. Gıda ile alınan monosakkaritlerin ilk tutulduğu organ, karaciğerdir.

Organizmada metabolizmaya giren başlıca karbon hidratlar şunlardır:

### I- Monosakkaritler:

#### a) Hekzoz'lar:

- 1- Glikoz,
- 2- Früktoz,
- 3- Galaktoz,

#### b) Pentoz'lar:

- a) Riboz,
- b) Ksiloz,
- c) Arabinoz, vs.

### II- Disakkarit'ler:

- a) Nişasta,
- b) Glikojen.

Günlük gıdalarla alınan karbonhidratların barsaklardan emilebilmesi ancak yapı taşları olan monosakkaritlere yıkılmaları ile mümkün olur. Karaciğer alınan monosakkaritleri fosforilasyon yoluyla glikojen halinde depo eder. Aynı şekilde proteinlerin ve yağların ara mahsulleri de glikojen halinde burada toplanır. Yine kas ve diğer dokulardan glikojenin yıkım mahsulü olarak kana dökülen laktik asit, karaciğere taşınarak orada glikojene çevrilir (62).

### GLİKOJENEZ:

Gıda ile alınan glikoz, karaciğerde tutulur. Glikoz önce adenozin trifosfattan hekzokinaz enziminin yardımıyla bir molekül fosfat alarak glikoz - 6 fosfata çevrilir. Glikoz - 6 fosfat ise, glikoz -1 fosfata değiştirilir. Bu da nihayet glikojen haline geçer. Bu esnada glikozun hücre zarını geçebilmesi için insüline ihtiyaç vardır.

İnsülin, karaciğer dışı dokularda, hücre zarının glikoza karşı permeabilitesini artırarak glikozun hücre içerisine girmesini temin eder. Ayrıca insülinin, heksokinaz enzimini aktive ettiği bilinmektedir. Glikozu, glikoz-6 fosfat haline çeviren heksokinaz enzimini hipofiz ön lobu ekstreleri inhibe eder. İnsülin, bu inhibisyon tesirine karşı koyar.

#### GLİKOJENOLİZ VE DOKULARDA GLİKOZUN YIKILIMI:

Karaciğerde glikojenin glikoza yıkılma olayına glikojenoliz denir. Karaciğerdeki glikojen, fosforilaz fermenti yardımıyla glikoz-1 fosfata çevrilir. Fosfoglukomutaz enzimi de glikoz -1 fosfatı, glikoz-6 fosfata döndürür. Karaciğerdeki glikoz-6 fosfataz enzimi de bunu parçalar ve böylece açığa çıkan glikoz kana verilir. Glikoz-6 fosfatın bir kısmı karaciğerde pirüvata yıkılır, buda organda enerji meydana getirir. Diğer dokularda ise glikozun yıkılımı iki yolla olur:

I- Pirüvat üzerinden yıkılım: Şartlar anaerobik ise pirüvat laktata yıkılır. Şartlar anaerobik ise; pirüvat, 1-asetil COA'ya, 2-Oksaloasetata, 3-Alanin ve benzeri amino-asitlere ara reaksiyonlar sonucu dönüşür. Asetil COA, yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda teşekkül edebilmektedir. Asetil COA şu reaksiyonlara girer:

- 1- Oksaloasetik asitle kondanse olarak sitratları meydana getirir. Böylece Krebs siklüsüne girerek enerji husule getirir.
- 2- Yağ asitlerini husule getirir.
- 3- Keton cisimlerine çevrilir.
- 4- Kolesterol, D vitamini ve steroid hormonlara dönüşür.

II- Glikronikasit üzerinden yıkılım: Bu yollarda enerji oluşturulur.

Kan glikozu ile karaciğer glikojeni bir denge halinde bulunur. Kan glikoz seviyesi % 150 mg'ın üzerine çıkınca, karaciğerden glikoz salınması azalır, glikojen sentezi ise artar. Kan şekeri düşerse glikojen sentezi azalır ve kana daha fazla glikoz sağlanır. Yenilen karbonhidratlı yemeklerden sonra rezorbe olan glikoz, iki saat içinde tamamen kandan çekilir, glikojen halinde depo edilir, sonra yavaş, yavaş kana verilir. Eğer hiç gıda alınmazsa, karaciğerdeki glikojen 18 saat kadar kana şeker vermeye yeter.

Görüldüğü üzere glikoz-glikojen dengesini kan şekeri ayarlamaktadır. Gıda ile alınan karbonhidrat miktarı, dokularda şekerin enerji temini için yıkılış sürati, glikoz-glikojen dengesine tesir eder. Kan şekeri hemen tamamıyla karaciğerden gelir. Bu, insanda saatte 12 gram kadardır. Damar içi glikoz perfizyonu halinde, karaciğerin kana glikoz vermesi birden durur. Karaciğer kana verdiği bu glikozu ; glikojen depolarından, periferden gelen laktik asitten ve nihayet bunların tükendiği hallerde proteinler ve yağlardan yaptığı glikojenden temin eder.

#### GLİKONEOGENESİS:

Proteinler de ağırlıklarının 58'i kadar glikoz husule getirirler. Proteinler önce amino asitlere yıkılırlar. Bu aminoasitler de oksidatif dezaminasyona uğrarlar ve geriye azot ihtiva etmeyen bir bileşik husule gelir. Meselâ, alanin bir aminoasittir. Bunun oksidatif dezaminasyonu ile pirüvik asit meydana gelir. Bu asit te laktik asite çevrilir. Gerek pirüvik, gerekse laktik asitten glikojen meydana gelir. Bu glikojenin de yıkılmasıyla glikoz husule gelir. Glikojen husule getiren aminoasitler; glisin, alanin, serin, valin, sistin, glitamik asit, arginin, prolin ve histidin'dir. Bunlara glikojenik aminoasitler denir.

Miktarı az bile olsa yağlarda glikoneojenez hadisesine iştirak ederler. Trigliseritlerin, gliserol ve yağ asitlerine ayrılmasından sonra yağlarda glikoz metabolizmasına karışmış olurlar.

#### KARBONHİDRAT METABOLİZMASINA MÜDAHALE EDEN FAKTÖRLER:

##### Hipofiz Ön Lobu Hormonları:

1- Somatotropin: İnsülin ile önlenebilen diyabetojen etki gösterir. Bu etkisini, periferde heksokinaz aktivitesini inhibe ederek husule getirir. Ayrıca karaciğerde glikoz-6 fosfataz aktivitesini arttırıp kan glikozunu yükseltir.

2- ACTH glikokortikoidler vasıtasıyla, TSH troid hormonları yolu ile karbonhidrat metabolizmasına karışırlar.

##### Sürrenal Korteks Glikokortikoidleri:

Bilhassa glikoneojenezi arttırarak kanşekerini yükseltirler. Bu hormonlar ayrıca glikozun periferik sarfını ve glikozdan yağ imalini inhibe ederler. Bu tesirlerini karbonhidrat metabolizmasına pirüvik asit safhasında bloke ederek, amino asitlerin karaciğer tarafından

yakalanmasını kolaylaştırarak ve glikoz-6 fosfataz aktivitesini arttırarak husule getirirler.

Sürrrenal medulla hormonu adrenalın de kan şekerinin çok düştüğü hallerde glikojenolizi arttırıp kana glikoz verdirir.

#### Tiroid Hormonu :

Tiroksin,periferde glikoz sarfiyatının,karaciğerde glikojenolizi,glikoneogenezi ve barsaktan glikoz rezorbsiyonunu stimüle eder. Bu tesirlerin neticesi olan hiperglisemik reaksiyon ve artan metabolizmanın icap ettirdiği aşırı insülin ihtiyacı,beta hücrelerinin şiddetli stimülasyonuna sebep olur.

#### Pankreas Hormonları:

1-İnsülin:Karbonhidrat metabolizmasının en önemli hormonudur.Etkileri şunlardır.1-Glikozun hücre içine girişini arttırır.2-Glikozu,glikoz-6 fosfata dönüştüren heksokinaz enzimini inhibe eden kortikosteroidlerin etkisini ortadan kaldırır.3-Glikojen sentetaz enziminin inaktif şeklinden aktif şekle dönmesini hızlandırarak,glikojenezi hızlandırır.4-Glikoz-6 fosfataz enzimini inhibe ederek glikojenolizi durdurur.5-Glikoneojenezi engeller.

2-Glukagon :Pankreasın alfa hücrelerinde yapılır.Glikojenin,glikoz-1 fosfata değişmesi,fosforilaz enzimi tarafından katalize edilmektedir.Glukagon,fosforilaz aktivitesinin veya teşekkülünü stimüle eder.Etkisini karaciğerde gösterir (10,32).

T E Ş H İ S :

İlerlemiş siroz vakalarında teşhis genel olarak kolaydır. Spider nevüs, hepatomegali, splenomegali, sarılık, asit ve gastro-intestinal kanamadan herhangi birisi tesbit edilince hastada sirczun varlığı, çeşitli laboratuvar testleri ve gerekince karaciğer biopsisi ile aranmalıdır. Teşhiste ayrıca, gastroskopi, özafagoskopi, splenoportografi, vena porta basıncı ölçümü ve skenning'e başvurulabilir.

PROGNOZ VE TEDAVİ PRENSİPLERİ:

Son yıllarda genel olarak sirozluların prognozunda iyileşme olduğu ortaya konmuştur. Bu. kısmen siroz ve komplikasyonlarının (koma, kanama, enfeksiyon, elektrolit bozukluğu) tedavisinde gerçekleştirilen ilerlemelere, kısmen de hastaların yakın takibine bağlıdır.

Sirozda, tedaviden alınacak sonuç, hastanın teşhis edildiği devreye büyük ölçüde bağlıdır. Erken devrede teşhis edilen vakalarda tedavi ile dekompanasyonu geciktirmek, hatta önlemek kabil olmaktadır. Kompansi safhada teşhis edilen bir vakada prognoz nisbeten iyi olduğu söylenebilir. Muhtelif istatistiklere göre, tedavi edilmiyen vakalarda klinik semptomların husulünden sonra ortalama hayat süresi 2 yıl, asit teşekkülünden sonra ise bir yıldır. Prognozun yalnız tedavi ile değil, etyoloji ilede ilgisi vardır. Meselâ alkolik sirozlarda, diğer siroz tiplerine nazaran daha müsait prognoz göze görülmektedir.

Evvelce istirahat, diyet ve ilaç tedavisinden ibaret olan siroz tedavisi, bugün çok geniş ve müessir bir duruma getirilmiştir. Muting'e göre modern siroz tedavisi şu esaslar dahilinde yapılmaktadır:

- 1- Etiolojik ajanın ortadan kaldırılması,
- 2- Yatak istirahati ve diyet,
- 3- Araya giren enfeksiyonların tedavisi ,
- 4- sirotik değişikliklerin ve yeni iltihabi hejnelerin durdurulması:
  - a) İmmünosupressif tedavi,
  - b) Kortikosteroidler.

5-Portal hipertansiyonun ve komplikasyonlarının tedavisi:

- a)Özofagus Varis Kanamasının Tedavisi,
- b)Asit Tedavisi.

6-Diğer Terapötik Tedbirler:

- a)Anabolizanlar,
- b)Karaciğer Ekstreleri ve Hidrolizatları,
- c)Esansiyel Amino-asitler(22).

#### KARACİĞER KOMASI

Diffüz karaciğer hastalıklarının seyri esnasında görülen özel nöro-psikiatrik semptomlar ve elektro-ensefalografik değişiklikler, tremor ve terminal safhada şuur kaybı ile müterafık bir klinik tablodur.

Karaciğer Koması, bütün karaciğer hastalıklarının terminal devresinde görülebilir, en çok sirozlarda meydana gelir. Diğer sebepler: Ağır harabiyetle seyreden toksik ve enfeksiyöz hepatitler, primer ve metastatik tümörler, deneysel hepatektomi, bilier obstrüksiyon, sirotik hastalarda portal venin trombotik tıkanmaları, karaciğerin iskemik nekrozları sayılabilir.

#### KLİNİK BULGULAR:

Karaciğer koması klinik yönden çeşitli yazarlar tarafından muhtelif şekillerde devrelere ayrılmıştır. Davidson ve Gabudza'ya göre karaciğer komasının devreleri ve bunların özellikleri şunlardır:

1-Prodrom Devri: Karaciğer koması genellikle yavaş başlar. Bu safhada öfori, bazan depresyon, mental aktivitede yavaşlama, uyku ritminde bozulma mevcuttur. Flapping görülebilir. Bu safhada EEG normaldir.

2)İmpending Koma Devri: Bu devrede mental konfüzyon aşıkardır. Flapping tremor değişmez bulgudur. EEG bozuklukları başlar.

3)Stüpor Devri: Bu devrede hasta devamlı uyku halindedir. Konfüzyon derindir. Ancak stimülasyonlara doğru cevap verir.

4)Koma Devri: Hasta bu devrede derin koma halindedir. Flapping tremor kaybolur. Bu devrede vücut ısısında yükselme, sarılığın artışı, mukoza kanamaları gözlenebilir. Genellikle 2-6 gün içinde ölüm vukubulur.

Karaciğer komasının muhtelif devrelerinde görülen bulgulara kısaca değinmek gerekir:



Psikolojik Değişiklikler:

Hastanın şahsiyeti değişir, vazifelerini ihmal eder. Fazla irritable olurlar. Uyku bozuklukları görülebilir. Zaman ve mekan dezoryantasyonu mevcut olabilir.

Flapping Tremor:

Impending koma'ya ait en karakteristik bulgudur. Tremorun meydana çıkarılması için kollar öne uzatılır. parmaklar ayrılır, önkol sabit tutularak eller bilekten yukarı oynatılır. Neticede el ve parmaklarda kanat çarpma hareketi görülür. Tremor, koma devrinde kaybolur. Tremor, spesifik bir bulgu değildir. Üremide, mental konfüzyonlarda, ağır kalb yetersizliklerinde de görülebilir(22).

Refleksler:

Karaciğer komasında derin tendon refleksleri ve adale tonusu artar. Bazan klonus görülür. Babinski çok defa müspettir.

E.E.G. Bulguları:

E.E.G. değişiklikleri diğer psişik ve biosinik bulgulardan daha önce meydana gelir ve erken teşhis yönünden olduğu kadar komanın seyri ve tedavi yönünden de önem taşır.(22). E.E.G. değişiklikleri slow aktivite, alfa dalgalarının sıklığının azalması, delta dalgalarının voltajının yükselmesi şeklinde belirir. E.E.G. bulguları da karaciğer koması için spesifik değildir. Üremi ve hipoglisemili hastalarda da görülür.

Foetör Hepaticus:

Karaciğer komasının başlangıç devrelerinde belirir. Karaciğer koması için tipik değildir. Foetör hepaticus'un diğer özelliklerinden daha önce bahsedilmişti(Sayfa 4).

Biosinik Değişiklikler:

En önemli biosinik bulgular şunlardır: Kanda amonyak, non-proteik azot, ürik asit, alfa keto-glutarat, laktat ve pirüvat yükselir. Üre ve kolesterin azalır. Bu bulgular patognomonik değildir. Ayrıca karaciğer fonksiyon testleri bozuktur, serum albumini azalmış ve globulinler çoğalmıştır.

Beyindeki Değişiklikler:

Astrositler normalden daha fazla büyüktürler ve proliferer olurlar. Sinir hücrelerindeki değişikliklere daha aza rastlanmıştır.

KARACIĞER KOMASININ ETYOPATOGENEZE GÖRE AYIRIMI:

Mc Dermott'a göre karaciğer komaları etyopatogenetik olarak şu gruplara ayrılır:

1-Endojen Koma: Karaciğerin ileri derecede harabiyetine bağlı komalardır. Ençok şu hastalıklarda görülür. Hepatit, karaciğer sirozu, karaciğer kanserli, gebelikte akut karaciğer yağlanması, intoksikasyonlar.

2-Eksogen Koma: Kompense karaciğer sirozu vakalarında bilinen bir dış faktör etkisi ile meydana gelir. Eksojen komayı provoke eden faktörler şunlardır: 1-Gastro-intestinal kanamalar, 2-Amonyak ihtiva eden substanslar(22). 3-Sirozlu hastalarda en çok potasyumun, daha çok da sodyumun vücuttan fazla atılmaları sonucu.

3-Mixt Komalar: Karaciğer sirozunun seyri esnasında akut nekrotik devrelerin görülmesi endojen ve eksojen komaların birlikte teşekkülüne sebep olurlar.

KARACIĞER KOMASININ PATOGENEZİ:

Hepatik koma, bazı metabolik olayların sonucudur (22,23,37,57). Bu sonuç aşırı karaciğer hasarı veya fazla miktarda kanın karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma katılması sonucu meydana gelen metabolik fonksiyon bozukluğundandır. Hepatik komanın kesin mekanizması anlaşılamamıştır.

Karaciğer komasının patogenezinde itham edilen faktörler şunlardır:

1-Amonyak; Karaciğer komasının patogenezinde rol oynadığı iddia edilen en önemli maddedir. Fakat kan amonyak seviyesiyle nöropsikiyatrik semptomlar arasında her zaman tam bir paralellik tespit edilememiş olması, koma patogenezinde amonyakla birlikte veya amonyak dışında başka maddelerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Amonyak, barsaklarda azot ihtiva eden proteinli yakın mahsullerinden, barsak florasını teşkil eden bakterilerin yardım ile teşekkül eder. Diğer önemli amonyak kaynakları, kan üresi, böbreklerde ve kas dokusunda yapılan amonyaktır.

Amonyanın beyin metabolizması üzerine toksik etkileri:

a) Alfa keto glutarat azalması: Sirozlu koma vakalarında beyin sıvısı içinde glutamin miktarının artmış olması, amonyanın glutamik

asit ile birleşmesinde bir çoğalma olduğunu gösterir. Amonyak ile alfa keto glutarat'ın birleşmesi, krebs siklüsündeki önemli bir maddeyi azaltır.

Alfa keto glutarik asit+Amonyak  $\rightleftharpoons$  Glutamik Asit  $\rightleftharpoons$  Glutamin  
Neticede beyne enerji temin eden krebs siklüsü aksar.

- b)Gamma amino asit birikmesi,
- c)Asetil kolin yapımının inhibisyonu,
- d)Amonyakın nöron membranları üzerine etkisi.

Karaciğer komasının patogeneğinde itham edilen diğer maddeleri sıralayacak olursak;

- 2-Kısa zincirli yağ asitleri,
- 3-Kanda nükleotid, sistidin, üridin, 5-hidroksi-triptofan noksanlığı ve protein yıkım mahsullerinin artması,
- 4-Asit-baz dengesinin bozulması,
- 5-Karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluk,
- 6-Bilürubin metabolizmasındaki bozukluk,
- 7-Pirüvik asit metabolizmasındaki bozukluk.

Amonyak ta dahil olmak üzere, karaciğer komasını husule getirdiği iddia edilen diğer maddeler hakkında, çeşitli yayınlar yapılmıştır. Ayrıca, karaciğer komasında adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin ve dopamin eksikliği ve yerlerine bazı yalancı zayıf tesirli adrenerjik aminlerin geçmesi itham edilmiştir (10,22,62,65).

#### PROGNOZ VE TEDAVİ:

Karaciğer komasının prognozu, karaciğer hücre bozukluğunun derecesine bağlıdır. Akut hepatit grubundaki komalar, prognozu en ağır olan komalardır. Komadan açılma şansı akut fulminin hepatitte %10, kronik sirozda ise %50 civarındadır. Koma ne kadar uzun sürmüşse prognoz o kadar ağırdır. Karaciğer komasının en önemli özelliği reversibl olabilmesidir. Ancak araya giren enfeksiyon ve gastro-intestinal kanamalar, komadan ölüme yol açabilirler.

Karaciğer komasının tedavisi Sherlock'a göre dört bölümde incelenir:

1-Hazırlayıcı faktörlerin tedavisi:

- a)Elektrolit denge bozukluğunun düzeltilmesi,
- b)Narkotik ve sedatiflerden hastanın korunması,
- c)Kanamaların tedavisi ve önlenmesi.

2-Azotlu maddeler intoksikasyonunun tedavisi:

- a)Protein kısıtlanması,
- b)Antibiotiklerin kullanılması,
- c)Lactulose kullanılması,
- d)Barsakların tahliyesi,
- e)Arginin, ornitin ve benzeri ilaçların verilmesi,
- f)Cerrahi tedbirler (Kolektomi gibi).

3-Karaciğer hücre yetmezliğinin tedavisi:

- a)Serum albumin seveyesinin düzeltilmesi,
- b)Koagulasyon defektlerinin düzeltilmesi,
- c)Hipotansiyonun düzeltilmesi,
- d)Gerektiği hallerde steroidlerin kullanılması.

4-Karaciğerin geçici veya devanlı olarak desteklenmesi:

- a)Ekstra-korporal dializ,
- b)Kan transfüzyonu,
- c)Domuz karaciğeri perfüzyonu,
- d)Transplantasyon.

### M A T E R Y A L

Karaciğer hasarının sebebolduğu karbonhidrat metabolizması bozuklukları hakkında ilk aydınlatıcı bilgileri Mann ve Magath vermişlerdir. Buna karşılık gözlenler daha eskidir ve bu yüzyılın başlarında Naunyn, "karaciğer diabeti" adı ile bir klinik tablo çizmiştir.

Karaciğer hastalıklarında iki tip karbonhidrat metabolizması bozukluğu husule gelmektedir: Hipoglisemiye eğilim ve açlık hipoglisemiledi ve glikoz toleransının azalması. Hipoglisemiler sık görülmez (10, 22, 39). Genellikle bu tablo ağır fulminin hepatit vakalarına nünhasırdır (39).

Karbonhidrat toleransının bozulması ve glikoz yüklenmesinden sonra diabetik bir eğrinin gözlenmesi ise sık rastlanan bir durumdur (2, 7, 24, 30, 34, 36, 60).

Bölgemizde karaciğer sirozunu ve komasını sık olarak görmekteyiz. Bu bakımdan ben, ansefalopati göstermeyen siroz vakaları ile koma vakalarındaki glikoz toleransını ve eğer mevcut ise her iki tablodaki tolerans farklarını araştırmak istedim. Materyal olarak ta 1977 yılının 4. ve 10. ayları arasında kliniğimize yatarak tedavi gören toplam 30 vakayı inceledim. Vakalarınızın klinik, biyopsi olarak ve bir kısmına da biyopsi ile teşhis konulmuş idi. Bir vaka alkolik sirozlu olup diğerleri postnekrotik türden idi. Vakalarınızdan 25 tanesinde hepatik ansefalopati belirtileri yoktu, 5 tanesi karaciğer sirozuna bağlı koma vakalarıydı. Ayrıca vakalarınızın hiçbirisinde ailede diabet anamnezi tespit edilmedi, hastalar kortikosteroid ve diüretik almamışlardı, elektrolit dengesizliği söz konusu değildi; hastalar karbonhidrat metabolizmasını bozabilecek bir başka hastalığa sahip değillerdi.

Siroz ve koma vakaları dışında 10 kontrol vakasına da test uygulandı ve her üç grubun test sonuçları karşılaştırıldı.

M E T O D :

FONTES-THIVOLLE METODU İLE KAN ŞEKERİ TAYİNİ:

Kanda bulunan redüktör maddeler (Glikoz ve Sakkaroid) bakır tartarat solüsyonundaki bakırı redüksiyona uğratarak bakır oksit yaparlar. Üzerine konan Molibdic asitteki  $MoO_3$  mavi renkte  $MoO$  haline geçer ve bu madde mavi renktedir. Mavi rengin potasyum permanganat ile kayboluncaya kadar titrasyonu ve sarf edilen permanganatın miktarında glikoz miktarı tayin edilir.

REAKTİFLER:

1- N/12 Sülfirik Asit: Önce N Sülfirik asit hazırlanır. Bunun için 29 ml kesif sülfirik asit, 1 litre suyla tamamlanır. Bundan bir hacim alınır, üzerine 11 hacim su konarak karıştırılır.

2- %10'luk Sodyum Tungstate: 10 gram sodyum tungstate 100 ml. lik bir balona aktarılır. Bir miktar suda eritilir, su ile 100 ml'e tamamlanır.

3- Bakır Tartarat Solüsyonu:

A-Solüsyonu: 17,5 gram bakır sülfat (AR) litrelik bir balona konur ve üzerine 2 ml. kesif sülfirik asit eklenir. Çok dikkatli olarak bir miktar su eklenmesinden sonra eriyinceye kadar karıştırılır ve suyla litreye tamamlanır.

B- Solüsyonu: 70 gram sodyum karbonat Anhidre, litrelik bir balonda eritilir. 15 gram tartarik asit diğer bir beherglas içinde eritilir, bir balona aktarılır. Bir kaç defa az miktarda su ile çalkalanır ve bu sular da balona aktarılır, çalklanır ve su ile litreye tamamlanır.

4- Fosfo-Molibdik Asit Reaktifi: 50 gram sodyum Molibdate (AR) 500 ml. lik bir beherglasa konur. Üzerine 250 ml. 40 Be derecesindeki fosforik asitten eklenir. (Elimizdeki Fosforik Asitler %85'lik olup bome dereceleri 60 civarındadır. Bunun için 205 ml. bundan alınır 45 ml. su konursa 250 ml. 40 Bome'lik fosforik asit elde edilmiş olur. 15 dakika ateş üzerinde kaynatılır. Soğutulur, litrelik bir balona veya mezüre aktarılır. Birkaç sefer suyla yıkanır, yıkantı suları da balon veya mezüre alınır.

5- Tip (Standart) Glikoz Solüsyonu: Daha önceden desikatör'e konmuş pür glikozdan 250 mg. çok hassa olarak tartılır. Litrelik bir balona konmuş huni içerisine yıkanarak alınır. Su ile litreye tamamlanır. Bu solüsyon çabuk bezulabilir. Bunu önlemek için solüsyon buz dolabında üst yüzeyinde Toluene veya Xylol ile kapatılmış olarak saklanır.

6- Stok Potasyum Permanganat Solüsyonu: 0,80 gram potasyum permanganat 100 ml.lik bir balona aktarılır, bir miktar suda eritilerek su ile 100 ml. ye tamamlanır. Hazırlandıktan sonra bir kaç gün kullanılmamalıdır. Kullanılacağı zaman bundan 1 ml. alınır ve kaynatılıp soğutulmuş distile su ile 100 ml. ye tamamlanır. Titrasyon bu sulandırılmış solüsyon ile yapılır.

#### T E K N İ K :

1- Desalbümination: Bir santrafüj tüpü veya 50 ml.lik erlenmayer içerisine konmuş olan 8 ml. N/12 Sülfirik Asit içerisine 1 ml. total kan, pipet içerisinde yıkamak suretiyle eklenir. Kırmızı olan renk hemcliz sonucu siyahlaşır. Bunun üzerine 1 ml. Tungstate solüsyonu konur ve iyice çalkalanır. Proteinlerin tamamen çöktüğü hiç bir köpük kalmamasıyla anlaşılır. Kapsam santrefüje edilir ve süzgeç kâğıdından süzülür. Süpernatant veya süzüntü renksiz ve berrak olmalıdır. Eğer yanlışlıkla içerisine fazla Tungstate solüsyonu konmuş veya kana fazla oxalat konmuş ise süzüntü renkli olur. Bu takdirde, belirli hacim süzüntü tekrar N/12 sülfirik asitten aynı miktar alınarak tekrar defekte edilir ve sonuç ona göre hesaplanır.

2- Metal bir spor üzerine test adedi kadar tüp yerleştirilir. Bunlara 2 ml süzüntü konur. Bir adet de standart için tüp alınır. Buna da 2 ml. tip glikoz solüsyonundan konur. Üzerlerine taze hazırlanmış Bakır Tartrate A+B solüsyonundan bir ml. eklenir. ( Bakır tartrate solüsyonu A ve B den eşit hacimde alınarak hazırlanır, bu solüsyon kaynar su banyosunda her hangi bir bulaşıklık neticesi bir redüksiyon olup olmadığına bakılarak kontrol edilir). Kaynar su banyosunda 7 dakika bırakılır. Bunun sonucunda tüpler akar su altında veya soğuk su banyosunda soğutulur.

3- Titrasyon: Tüplerüzerine 2 ml. phosphomolibdic asit reaktifinden konur. Tüp kapsamları bir beherglasa bir kaç defa su ile çalkalanmak suretiyle alınır. Bir bürete konmuş potasyum permanganat dilüe solüsyonu ile tip ve testler ayrı ayrı titre edilir.

HESAP:

$$\frac{K}{T \text{ (St)}} \times 0,5 \times \frac{100}{0,2} = \% \text{ mg. Kan Şekeri}$$

K : Kan için sarf edilen permanganatın ml. sayısı.

T : Tip için sarf edilen permanganatın ml. sayısı.

0,5: Tip'in ihtiva ettiği mg. glikoz.

0,2: Kullanılan kanın ml. si.

NORMAL DEĞERLER:

Normal şahıslarda glisemi Fontes-Thivelle metodu ile %80 ile %120 mg., Folin-Wu metodu ile %70-110 mg, Somogy-Nelson metodu ile %65-100 mg. arasında bulunur.



B U L G U L A R

Yaş ve Cins:

Çalışmamıza dahil olan karaciğer sirozlu hastaların yaş ortalaması 42, karaciğer koması olan hastaların ise 49,8 olarak bulunmuştur. Karaciğer sirozlu hastaların 7'si kadın (%28), 18'i erkektir (%72). Çalışmayı yaptığımız süre içerisinde kliniğimizde karaciğer koması tanısıyla yatırılan hastalardan 5 tanesinde incelemeye tabi tutulmuştur. Ayrıca karbonhidrat metabolizması yönünden normal olan ve hiç bir hastalığı bulunmayan 10 kişi de çalışma içine alınmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 42'dir.

Etyoloji: Karaciğer koması olan hastalarımızdan bir tanesinde kronik alkolic siroz teşhis edildi. Diğer siroz ve koma vakalarımızdan 15 tanesi ikter anamnezi verdiler. Bölgemiz halkının sosyo-ekonomik ve kültürel seviyesinin düşük olması nedeniyle bölgemizde siroz etyolojisinde en önemli etkenler viral hepatitlerdir. Bölgemizdeki proteinden fakir beslenmenin, viral hepatitlerin prognozu üzerine kötü yönde etkili olarak post-hepatitik siroz gelişimini arttırdığını düşünmekteyiz.

Coğrafik Dağılım:

Hastalarımızın Diyarbakır ve çevre illere göre dağılımı Tablo I de gösterilmiştir.

TABLO: I

Karaciğer Sirozlu Hastalarımızın İllere Göre Dağılımı.

Memleket	Vaka Sayısı
Diyarbakır	17
Mardin	4
Siirt	4
Urfa	3
Bingöl	2
Elazığ	1

Klinik Bulgular:

Vakalarımızın şikâyetleri sıklık sırasına göre karında şişkinlik, iştahsızlık, kilo kaybı, karında ağrı ve büyük abdestin zaman zaman siyah çıkmasıdır. İki hastamız libido azalması ve bir hastamız da menstruasyon bozukluğu tarif etmişlerdir. Bir hastamızda kronik alkolizm saptanmıştır. Hastalarımızın beslenme durumları unumiyetle fenadır. Vakalarımızın klinik bulguları Tablo:II de gösterilmiştir.

TABLO : II.

Karaciğer Sirozlu Hastalarımızdaki Klinik Bulgular

Klinik Bulgu	Vaka Sayısı	Sıklığı %
Asit	24	80
Splenomegali	22	73
Hepatomegali	7	23,4
İkter	7	23,4
Ödem	9	30
Kas atrofisi	9	30
Çomak Parmak	4	13,4
Nöro-psikiatrik bulgular	5	16,7
Kollateraller	5	16,7
Foetor Hepaticus	5	16,7
Herni	3	10
Karaciğer el ayası	3	10
Yüksek Ateş	2	6,7
Spider Nevüs	2	6,7

Tabloda görüldüğü gibi hastalarımızda en sık rastlanan klinik bulgu asittir (%80). Asiti olan 24 hastadan 19'undan asit antesedanı hakkında bilgi edinmek mümkün olmuştur. Bu hastalardan 15'i bir yıldan az, bir tanesi üç yıl, üç tanesi de üç yıldan fazla antesedan vermişlerdir. Asitten sonra en sık rastlanan klinik bulgu splenomegalidir (%73). Daha sonra sıklık sırasına göre hepatomegali, ödem ve ikter gelmektedir.

Laboratuvar Bulguları:

Vakalarımızın laboratuvar bulguları Tablo III'de gösterilmiştir.

TABLO : III.

Karaciğer Sirozlu Hastalarımızın Laboratuvar Bulguları.

Bulgu	Vaka Sayısı	Sıklığı %
Bozuk Karaciğer fonksiyon testleri	19	63,4
Anemi	18	60
Sedimentasyon Yüksekliği	11	36,7
Bilürubinüri	10	33,4
Ürobilinojenüri	18	60

Tablo III'de görüldüğü gibi hastalarımızdan oldukça büyük bir kısmında (%63,4) karaciğer fonksiyon testleri tamamiyle bozuktur. Bir kısım hastada ise karaciğer fonksiyon testleri kısmen bozuk bulunmuştur.

Kortizonlu Glikoz Tolerans Testi:

Ansefalopati belirtileri göstermeyen 25 karaciğer sirozlu ve 5 karaciğer koması olan hastalarımızda kortizonlu glikoz tolerans testi uygulanmıştır. Teste tabi olan şahısların, testten önceki üç gün içinde günde 250-300 gram karbonhidratı olan bir diyet almalarına gayret edilmiştir. Test saatından 8 ve 2 saat önce şahsa iki defa kortizon verilmiştir. (72 kg. altında olanlara her birinde 50'şer mg. 72 kg.ın üstünde olanlara ise 62,5 mg. kortizon asetata tekabül eden dexametazon verilmiştir.) Son kortizon verilisinden iki saat sonra da şahsa glikoz yükleme testi tatbik edilmiştir. Glikoz, Kg. başına 1,75 gm. olarak hesap edilmiştir. Kan örnekleri ön kol venasından alınmıştır. Açlık kan örneği alındıktan sonra, hesap edilen glikoz, 200-250 ml. su içinde eritilerek içirilmiş, komada olan hastalara da levin tübünden enjektörle verilmiştir. 30-60-90-120-180. nci dakikalarda kan alınmıştır.

Neticeler:

Vakalarımız, yaş gruplarına ayrılarak, ortalama glisemi değerleri hesap edildi. Yaş gruplarına göre, tüm vakalarda ve kontrol vakalarında ortalama glisemi değerleri Tablo:IV 'de gösterildi.

TABLO: IV.

Yaş Gruplarına göre, ansefalopati belirtileri göstermeyen Siroz vakalarında ortalama glisemi değerleri.

Yaş Grubu	Dakika olarak glisemi seviyeleri					
	0	30	60	90	120	180
20 - 29	90	145	165	130	103	73
30 - 39	73	147	186	161	131	92
40 - 49	88	147	204	172	136	94
50 - 59	121	192	272	222	177	122
Tüm Vakalar	100	146	213	175	138	95
Kontrol	90	152	148	125	100	85

Yine yaş gruplarına göre, tüm vakalarda ve kontrol vakalarında standart hata hesabı yapılarak ayrı bir tablo halinde ifade edildi ( Tablo: V ).

TABLO: V.

Yaş Gruplarına göre, ansefalopati belirtileri göstermeyen siroz vakalarında standart hata değerleri.

Yaş Grupları	Standart Hata					
	0	30	60	90	120	180
20 - 29	13,25	22,17	33,35	35,76	9,4	11,05
30 - 39	9,6	11,07	14,96	15,35	11,25	3,35
40 - 49	8,2	10,7	23,5	22,8	16,07	12,50
50 - 59	8,9	6,7	14,28	9,6	9,3	8
Tüm Vakalar	14,3	17,64	11,97	11,49	3,93	9,29
Kontrol	2,4	3,1	4,8	4	3,5	2,1

Yaş gruplarına göre glisemi değerleri ve standart sapmalar birlikte gösterilerek, mukayeseler yapıldı (Grafik:1). Buna göre, yaş ilerledikçe glikoz toleransında azalma dikkati çekti.

45 yaş üstünde ve 45 yaş altında olan vakalara ait glisemi değerleri tablolar halinde gösterildi (Tablo: VI ve VII).

TABLO : VI.

Ansefalopati belirtileri göstermeyen sirozlu,  
45 yaş üstünde olan 10 vakaya ait glisemi değerleri.

İsim	Prot.NO:	Yaş	Dakika olarak glisemi seviyeleri					
			0	30	60	90	120	180
A.Y.	4434	60	129	198	356	269	151	133
I.T.	5020	60	129	190	320	240	170	115
A.C.	4813	58	120	185	235	180	130	105
M.K.	5629	60	100	170	260	210	190	130
M.S.	6002	45	70	160	150	115	100	70
M.B.	6279	46	135	200	260	230	185	130
A.B.	6764	55	140	220	310	260	215	145
F.D.	3600	47	104	166	221	211	166	97
M.Y.	3967	57	116	200	240	210	190	120
H.N.	4809	60	132	240	270	251	205	147

TABLO: VII.

Ansefalopati belirtileri göstermeyen sirozlu,  
45 yaş altında olan 15 vakaya ait glisemi değerleri.

İsim	Prot.NO:	Yaş	Dakika olarak glisemi seviyeleri.					
			0	30	60	90	120	180
A.O.	2485	32	70	105	138	110	90	80
K.C.	3362	27	65	100	132	117	107	95
R.B.	4075	40	115	190	300	264	177	129
M.I.	3545	30	90	107	169	139	105	90
N.S.	3068	35	90	160	130	110	100	85
T.O.	5931	31	107	180	230	190	140	100
I.K.	5954	30	57	145	120	105	90	69
M.Ü.	5918	22	64	105	125	100	80	60
C.A.	5971	33	125	175	157	139	110	100
M.Ş.	6797	40	100	165	230	200	180	100
R.K.	7047	26	107	170	220	180	150	100
P.P.	3477	40	137	200	290	240	162	131
R.Ş.	3924	39	100	170	219	205	177	90
H.P.	3903	35	100	150	140	100	90	60
H.D.	3908	30	88	130	170	140	110	85

45 yaş üzerinde ve 45 yaş altında olan vakalara ait ortalama glisemi değerleri ve standart hata hesapları, ayrı bir tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo: VIII).

TABLO: VIII.

Ansefalopati belirtileri göstermeyen sirozlu, 45 yaş üzerinde ve 45 yaş altındaki vakalarda ortalama glisemi değerleri ve standart sapmalar.

		0	30	60	90	120	180
45 yaş üstü	X	117,5	192,9	262,2	217,6	170,2	119,2
	SHX	6,72	8,93	18,23	14,27	9,22	7,44
45 yaş altı	X	94,3	150	184,6	155,9	117,2	91
	SHX	5,90	9,15	15,1	14,11	14,6	5,5

45 yaş üzerinde ve 45 yaş altında olan vakaların, birbirlerine ve kontrol grubuna göre mukayesesi yapılarak, grafikte gösterildi (Grafik 2-3). Bunlara göre; 45 yaş üzerinde olan on vakadan 9'u (%90), 45 yaş altında olan 15 vakadan 6'sı (%40) patolojik kurb gösterdi.

Erkek ve kadın hastalara ait glisemi değerleri ayrı tablolar halinde ifade edildi. Buna göre kadın vakalardaki glisemi değerleri Tablo: IX'da görülmektedir.

TABLO: IX.

Ansefalopati belirtileri göstermeyen sirozlu kadın vakalardaki glisemi değerleri.

İsim	Prot.No:	Yaş	0	30	60	90	120	180
P.P.	3477	40	137	200	290	240	162	131
F.D.	3600	47	104	166	221	211	166	97
R.Ş.	3924	39	100	170	219	205	177	90
H.D.	3903	35	100	150	140	100	90	60
M.Y.	3967	57	116	200	240	210	190	120
H.N.	4809	60	132	240	270	251	205	147
H.D.	3908	30	88	130	170	140	110	85

Erkek vakalardaki glisemi değerleri ise Tablo X da görülmektedir.

TABLO: X.

Ansefalopati belirtileri göstermeyen, sirozlu erkek vakalardaki glisemi değerleri.

İsim	Prot no.	Yaş	0	30	60	90	120	180
A.Ö.	2485	32	70	105	138	110	90	80
K.C.	3362	27	65	110	132	117	109	95
R.B.	4075	40	115	190	300	264	177	129
M.U.	3345	30	90	107	169	139	105	90
A.Y.	4434	60	129	198	356	269	151	133
N.S.	3068	35	90	160	130	110	100	85
İ.K.	5020	66	129	190	320	240	170	115
T.O.	5931	31	107	180	230	190	140	100
A.C.	4813	58	120	185	235	180	130	105
M.K.	5629	60	100	170	260	210	190	130
M.S.	6002	45	70	160	150	115	100	70
İ.K.	5854	30	57	145	120	105	90	60
M.Ü.	5918	22	64	105	125	100	80	60
C.A.	5971	33	125	175	157	139	110	100
M.B.	6279	46	135	200	260	230	185	130
A.B.	6764	55	140	220	310	260	215	145
M.Ş.	6797	40	100	165	230	200	180	100
R.K.	7047	26	107	170	220	180	150	100

Kadın ve erkek vakaların ortalama glisemi değerleri ve standart hata değerleri Tablo: XI'de gösterildi:

TABLO : XI.

Ansefalopati belirtileri göstermeyen, erkek ve kadın birozlu vakalara ait ortalama glisemi değerleri ve standart hata hesabı

		0	30	60	90	120	180
Kadın Vakalar	X	97	179	201	194	157	104
	SHX	6,8	13,7	42,3	21	17,1	11,5
Erkek Vakalar	X	100	162	213	175	137	101,5
	SHX	7,5	9,3	18	14,42	10,40	5,90

Kadın ve erkek vakalarının glisemi değerleri, kontrollara ve birbirlerine göre mukayese edilerek grafikte gösterildi (Grafik:4). Buna göre kadın ve erkek vakalar arasında belirgin farklılık gözlenmedi.

Koma vakalarının glisemi değerleri Tablo:XII'de görülmektedir.

TABLO: XII.

Koma Vakalarındaki glisemi değerleri.

İsim	Prot No.	Yaş	0	30	60	90	120	180
A.C.	4831	30	130	191	386	301	255	157
Ş.G.	2734	40	127	166	244	203	179	117
M.C.	4706	62	105	160	201	190	166	107
A.E.	4709	60	110	180	400	321	146	160
B.T.	3270	57	115	165	230	200	165	110

Koma vakalarındaki standart hata hesabı ve ortalama glisemi değerleri Tablo: XIII'de görülmektedir:

TABLO : XIII

Koma vakalarındaki ortalama glisemi değerleri ve standart hata hesabı.

	0	30	60	90	120	180
X	117	172,4	292	243	202	130
SHX	5	2,5	13	25	20,2	11,8

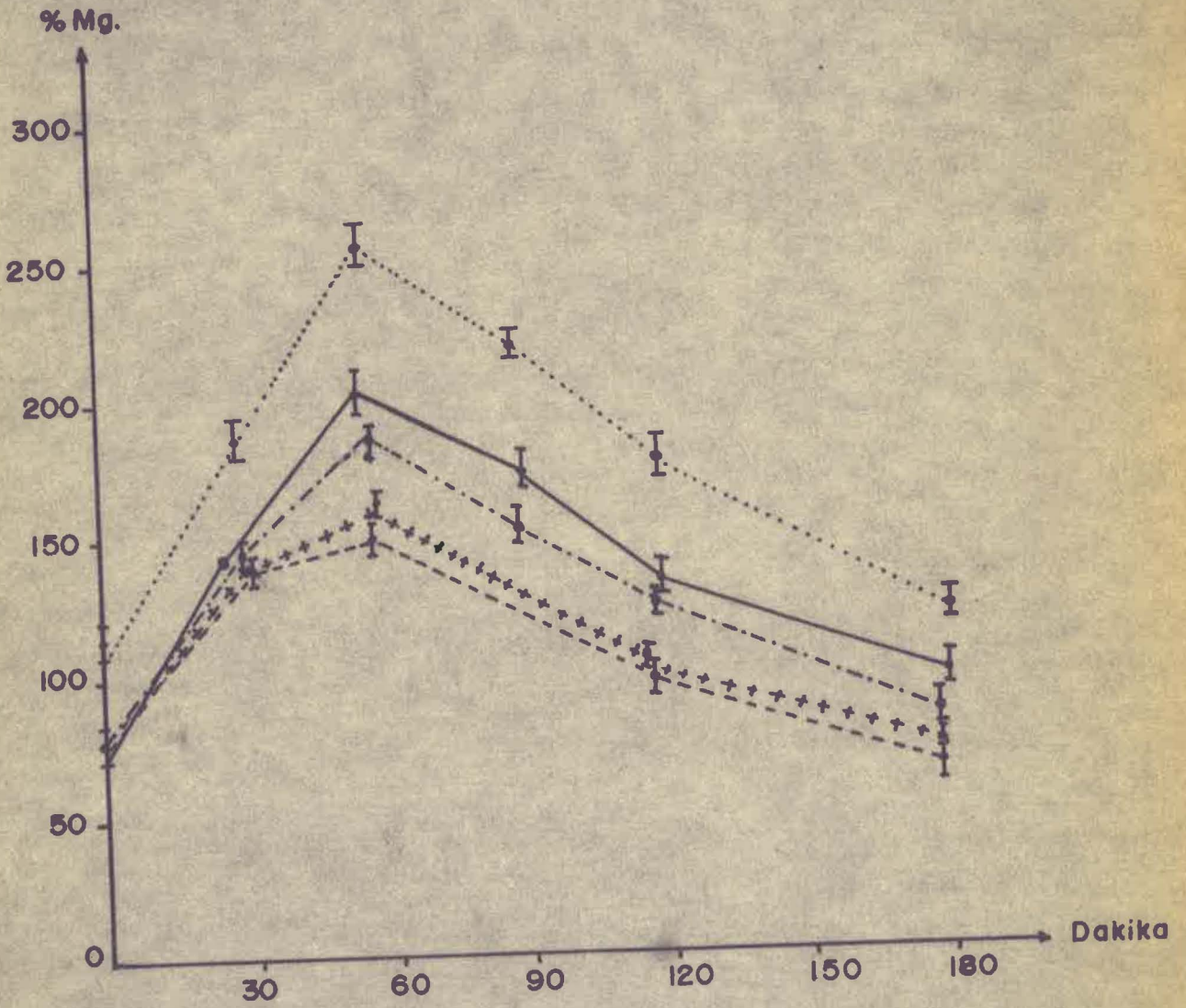
Koma vakalarının kontrol grubuna ve ansefalopati belirtileri göstermeyen diğer siroz vakalarına göre mukayesesi yapılarak, grafikte gösterildi (Grafik:5). Banlara göre koma vakalarında glisemi eğrisinin, diğerlerine göre bariz farklılık gösterdiği saptandı.



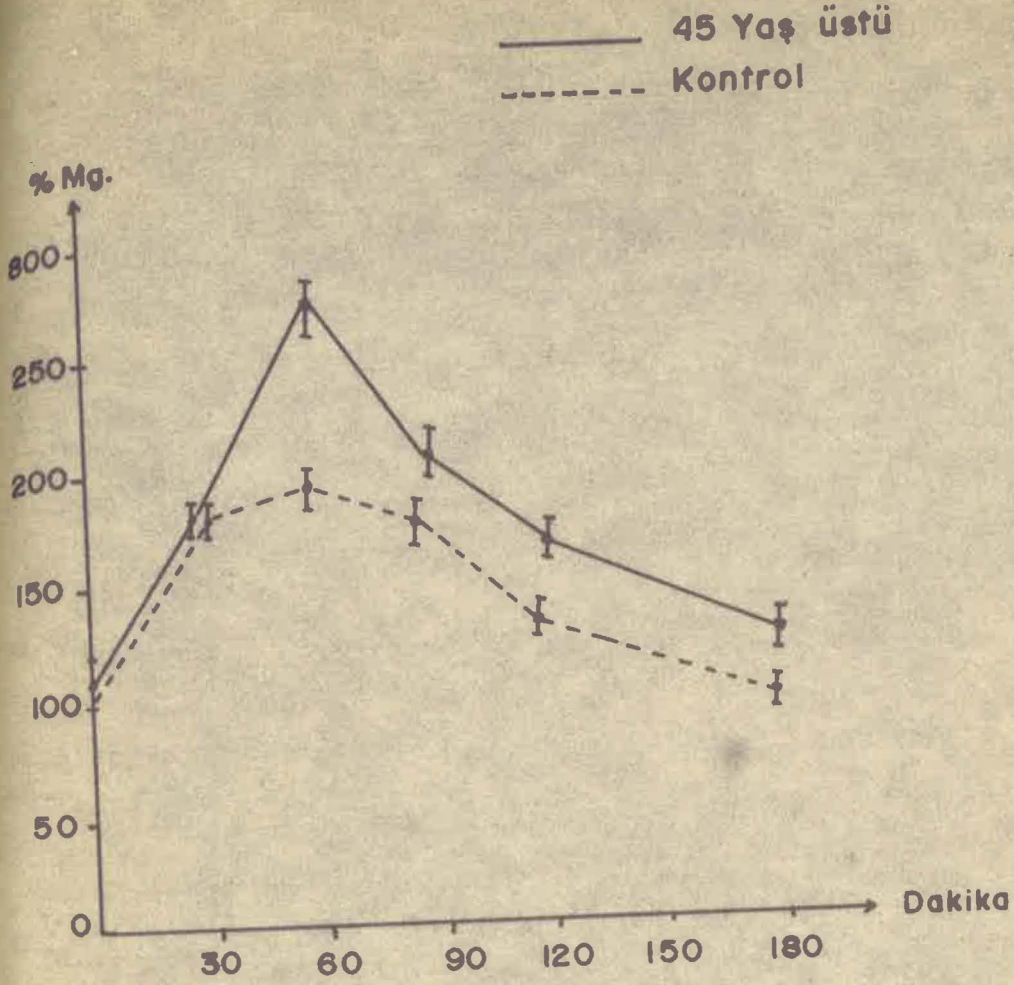
Student'in t testine göre yapılan değerlendirmelerde, tüm siroz vakalarıyla kontrol vakalarının değerleri karşılaştırıldı. Buna göre kontrol vakalarıyla ansefalopati belirtileri göstermeyen siroz vakalarının değerlerinin mukayesesinde, çok önemli seviyede anlamlı fark bulundu. ( $t=38, SD=28, p<0,001$ ). Komalı vakalarda, sirozlu diğer vakalara göre, açlık kan şekeri seviyesinde çok önemli seviyede fark bulundu. ( $t=43, SD=28, p<0,001$ ). Yine ikinci saat kan şekerlerinin mukayesesinde, anlamlı farklılık tesbit edildi. ( $t=38,5 SD=28 p<0,001$ ).

GRAFİK: I

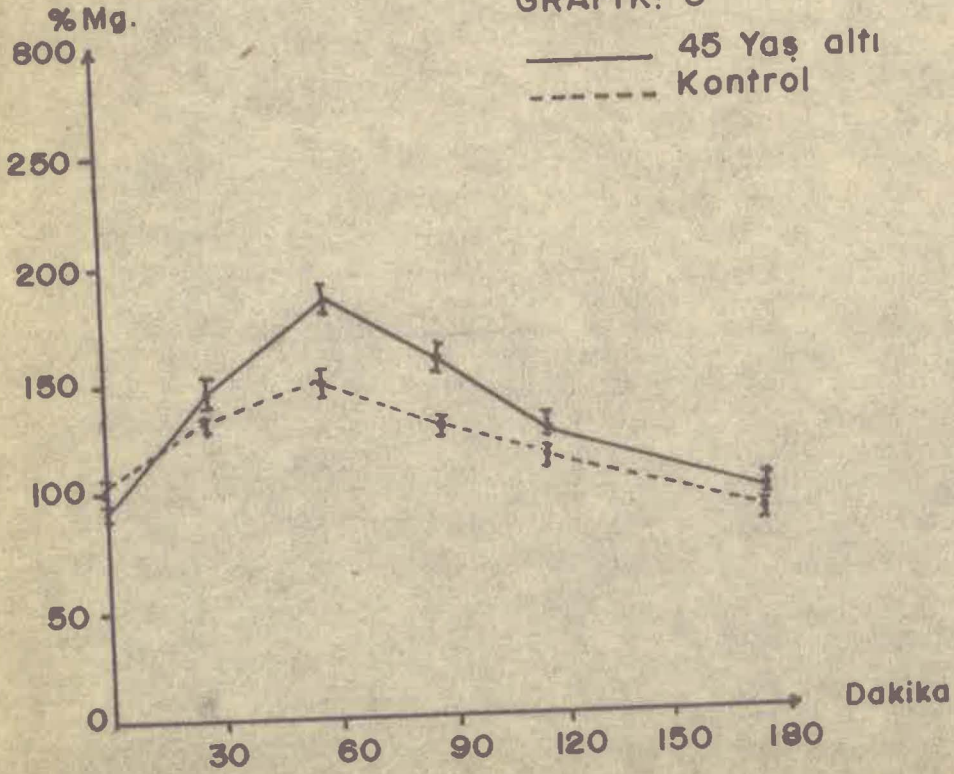
..... 50~59 Yaş Grubu  
———— 40~49 " "  
- - - - - 30~39 " "  
++++++ 20~29 " "  
- - - - - Kontrol Grubu



GRAFİK: 2

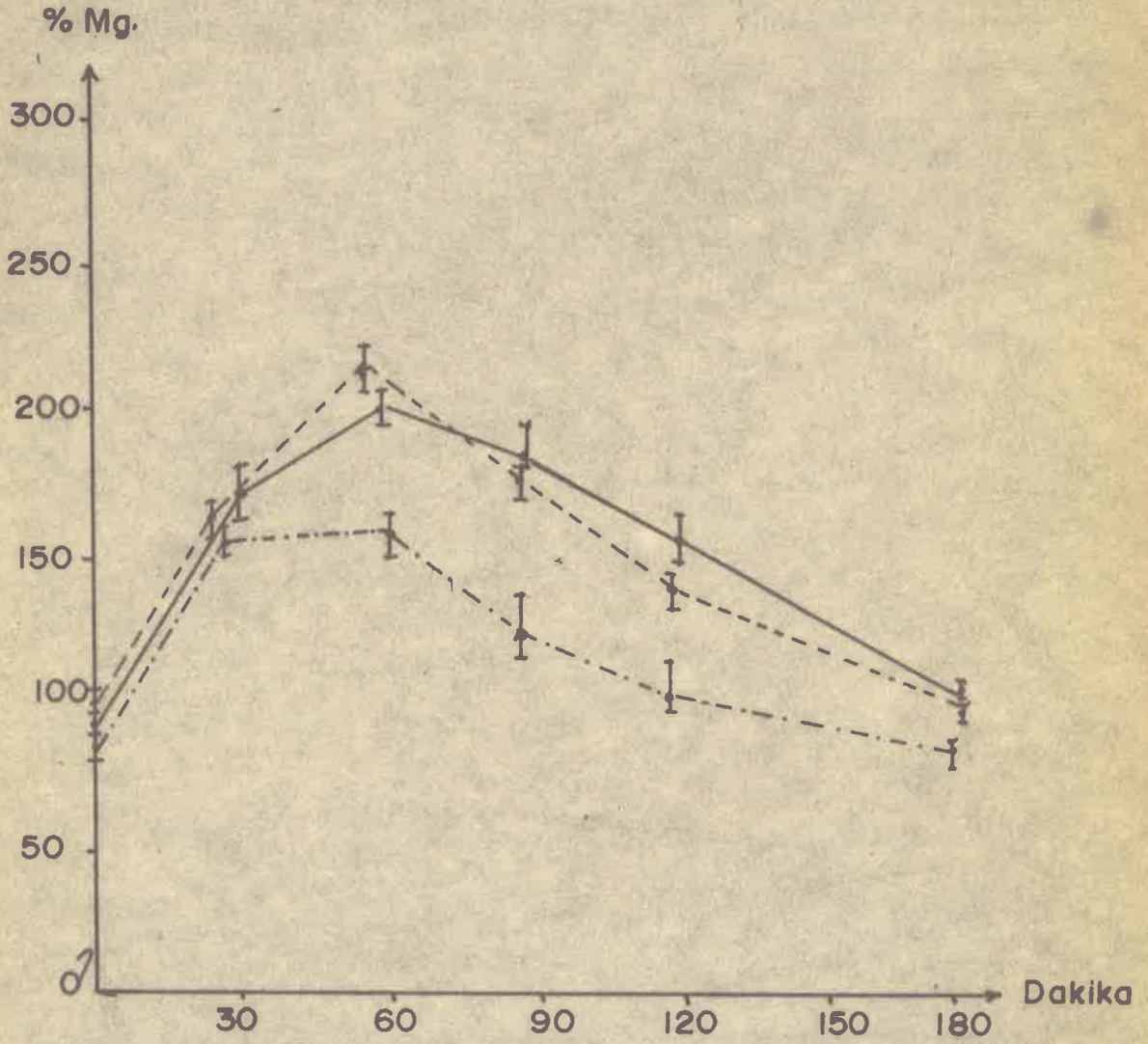


GRAFİK: 3



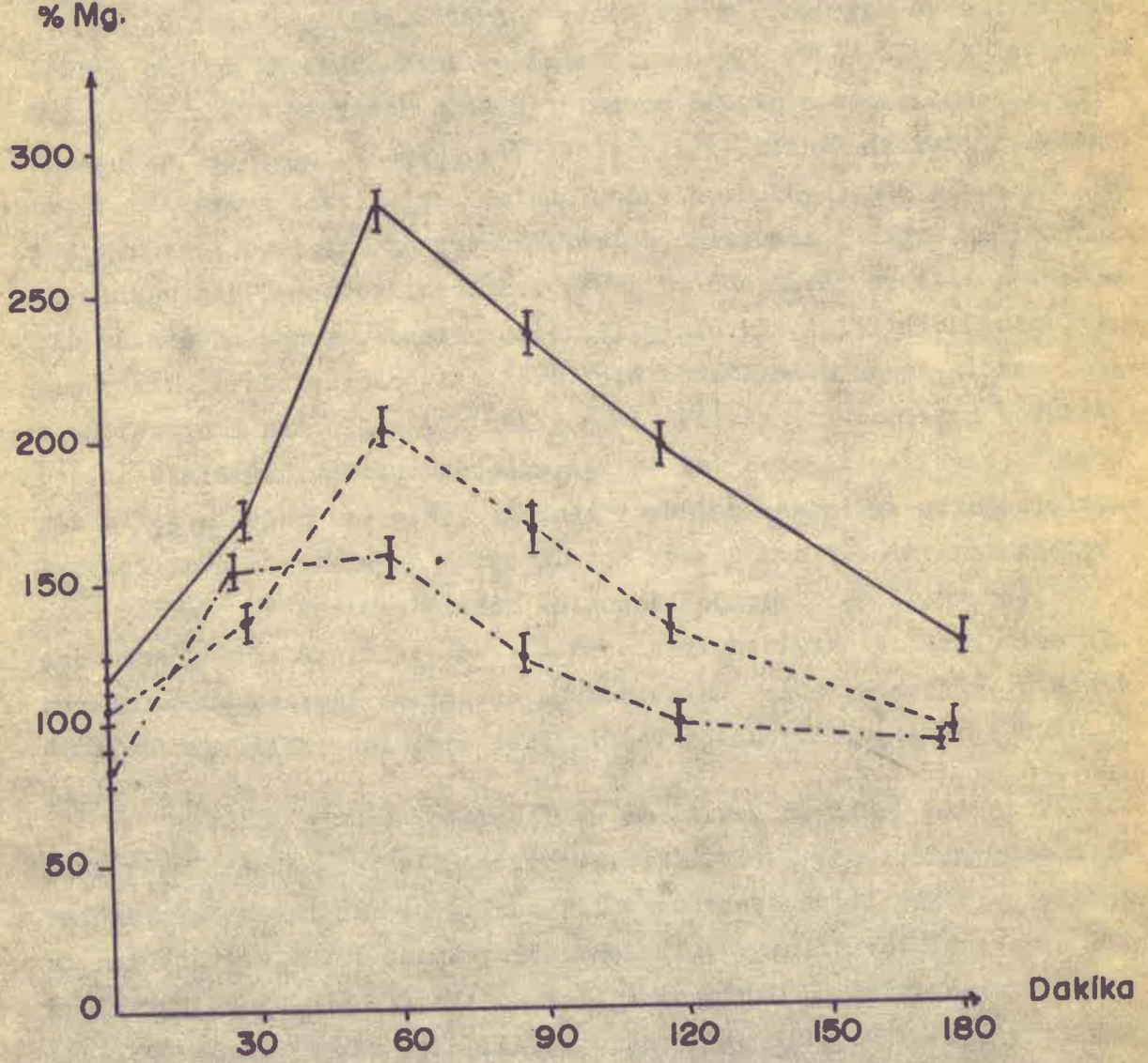
GRAFİK: 4

— Tüm Kadın vakalar  
- - - Tüm Erkek vakalar  
- · - · - Kontrol



GRAFİK: 5

— Koma Vakaları  
- - - Kontrol  
- · - · Diğer Siroz Vakaları  
(Ansefalopati göstermeyen vaka grubu)



T A R T I Ş M A

Yapılan araştırmalarda, standart glikoz tolerans testine normal cevap veren şahıslardan bir grubun, gelecekte diabetli olacakları tayin edilmiştir (17,20,29,48). Anormal glikoz toleransının gelişimi, diyabetin tarihinde gecikmiş bir safhadır. Anormal glikoz toleransının gelişmesinden önce diyabetik diatezi belirleme yeteneği, pratik önemi olduğu kadar teorik bir meraktır.

Standart glikoz tolerans testi ile tanınamayan orta derecede karbon hidrat intoleransını belirleme amacıyla 1954 yılında Fajans ve Conn tarafından kortizon glikoz tolerans testinin tanıtılması, kayda değer bir ilerleme olmuştur (17). Gelecekteki klinik diabeti önceden haber verebilen test, 7 yıl içinde şahısların büyük bir kısmında hastalığın gelişmesi ile gösterilmiştir. Bu çalışmada , diğer çalışmalarda olduğu gibi, gelecekte diabet riski bulunanlarda pozitif neticelerin yüksek bulunması, testin geçerliliğinin bir delilidir. Diabetlilerin yakın akrabalarında glikokortikoid tatbikinden sonra glikoz tolerans testinin normaller ile mukayesesi, glikoz toleransının büyük derecede azaldığını göstermektedir. Ayrıca iri bebekli ve zayıf obstetrik hikayesi olan kadınlar, koroner vasküler hastalığı olanlar, diabetes mellitusta rastlanan tipte plasma synalbümin insülin antagonisti olan şahıslarda azalmış glikoz toleransı gösterirler(17,55,68). Bundan başka, kilo azalması, orta derecede diabetiğın standart olan glikoz tolerans testini normalize edebilmesine rağmen, steroidle şiddeti arttırılmış glikoz tolerans testini nadiren normalleştirir (29,68,-72,73).

Yaş ile glikoz toleransının azaldığı, standart glikoz tolerans testlerinde gösterilmiştir (23,41,42,46). Mevcut çalışmalar, steroidle şiddetlendirilmiş glikoz tolerans testinde de yaşlanma etkenini not ederler, fakat hangi yaşta başladığını belirlemezler. Yaşlı şahıslarda testin normalitesinin belirlenmesinde bu toleransın yaşla birlikte kaybı, bariz bir problem meydana getirir. Bu konuda yapılmış çalışmaların bir kısmından burada bahsetmemiz gerekir:

Thomas Posefsky, yaptığı bir çalışmada, negatif aile hikayesi olan, yaşları 21-95 olan 89 erkek şahısta hidrokortizonlu glikoz tolerans testi uygulamıştır. Aldığı sonuçlar, kısaca şu şekilde ifade edilebilir: Negatif aile hikâyesi olan şahıslarda, bütün yaşlarda kortizondan sonra açlık kan glikoz seviyeleri, yükselmiştir. Bu hiperglisemik etkiye hipersensitivite, yaşlardaki ilerleme ile birlikte artmaktadır. Açlık kan glikoz konsantrasyonundaki artış, her hayat dekadı için ortalama 2,1 mg/100 ml'dir. ( $p < 0,005$ ). Aynı araştırmacı, hiç kortizon almamış 18-103 yaşlarındaki 172 şahısta ortalama açlık kan glikoz konsantrasyonunu  $85 \pm 5,9$  mg/100 ml. olduğunu ve yaşla bir ilgisi bulunmadığını bildirmiştir.

Negatif aile hikâyesi olan şahıslarda, kortizonlu glikoz tolerans testi esnasındaki yaşın glikoz konsantrasyonuna etkisini yazar; 0, 20, 40, 60, 80, 100 ve 120. inci dakikalarda olmak üzere incelemiştir. Buna göre 20. inci ve 40. inci dakikalarda glikoz konsantrasyonu yaşla birlikte artmaya başlamıştır. (2,5 ve 3,2 mg/100 ml/Dekad). Zamanla yaşın etkisi progresif olarak artmış ve hatta 120. inci dakikada glikoz seviyesindeki ortalama artış 17,6 mg/100 ml./ dekad olmuştur (48).

Fajans ve Conn, oral glikoz tolerans testini 100-125 mg. kortizonla sensitize ettiler. Bu metodla pozitif aile hikâyesi olan şahısların % 24'ünün bu teste anormal cevap verdiğini gösterdiler. Buna karşılık ailelerinde diabetes hikâyesi olmayanların %3'ü bu teste cevap verdi. Yazarlara göre, sensitize edilmiş test için limitler, birinci saatte 160 mg., ikinci saatte 140 mg. dir. Bu değerler, 45 yaş altındaki şahıslar için geçerlidir. 45 yaş üzerindeki şahıslarda ise birinci saatte %205 mg., ikinci saatte %155 mg. üst limittir. 45 yaş altındaki 36 şahısta pre ve postkortizon glikoz tolerans testlerinde, ortalama birinci saatlik glisemi kortizonla %14 mg., ikinci saatlik glisemi ise sadece 6 mg. yükselmiştir. 45 yaş üzerinde her iki testin mukayesesinde; kortizon, ortalama birinci saatlik glisemide %32,5 mg., ikinci saatlik glisemide %23 mg. artışa sebep olmuştur (17).

Jackson W.P.U., kortizonle sensitize edilmiş testte oral olarak 70 kg.ın altında olan şahıslara 50 mg., 70 kg.ın üstünde olanlara ise 62,5 mg. kortizon asetat vermiştir. Yazara göre ağılıkta 120 mg., 1.saatte %200 mg., 2.saatte %140 mg. anormal değerlerdir(29).

Yoshio Goto ve arkadaşları, Japonya'da yaptıkları bir çalışmada standart glikoz ve kortizon glikoz tolerans testine tabi tutulan muhtelif gruplardaki şahıslarda test sonuçlarındaki farklılığı belirlemişler, normal şahıslarda, pre ve postkortizon glikoz tolerans testlerinde ağılık kan şekeri değerlerinde çok küçük farklılık bulunduğunu veya fark bulunmadığını ifade etmişlerdir. Buna karşılık maksimal glisemi değerlerinde ve 2. saatlik glisemide anlamlı fark tesbit etmişlerdir (3,4 mg/100ml. ve 5,5 mg/100 ml.) (20).

West, her iki ebeveyni diabetik olan şahıslarda kortizonlu glikoz tolerans testi ile yaptığı araştırmalarda, %50 vakada negatif cevap aldığını bildirmiştir (71). Jackson ve arkadaşları da aynı konuda çalışmalar yapmışlar ve sonuç olarak şunu ileri sürmüşlerdir. "Bütün pre diabetiklerde tek veya çift kortizon dozunun, belirli diabetik eğri hasıl etmesi olanaksızdır"(29).

Bahsi geçen yazarların dışında, kortizonlu glikoz tolerans testinin pre diabetikler ve latent diabetikler arasındaki değeri üzerine muhtelif araştırmalar yapılmıştır (20,41,42,69,71).

Kortizonlu glikoz tolerans testiyle ilgili çalışmalara bir nebze değindikten sonra, konumuz olan karaciğer sirozu ve komalarının karbonhidrat metabolizması ile ilgili literatürü kısaca gözden geçirmemiz yararlı olacaktır.

Naunyn, ilk olarak 1906 da parankimal karaciğer hastalıklarında glikoz toleransının bozukluğundan bahsetmiştir. Creutzfeldt ve arkadaşları da bu fikre katılmışlar ve "Hepatogenez diabet" terimini teklif etmişlerdir (13). Yazarlar, aynı zamanda, bu hastalarda artmış olan insülin rezistansından da bahsetmişlerdir. Daha sonra bir çok araştırmacılar bu konuda çalışmalar yayınladılar (30,39,40,43,-49,52,73).



Magnenat ve arkadaşları, Latent diabetiklerde, obes şahıslarda ve sirozlularda aynı triada rastlandığını belirttiler. Bu üç durumda, glisemi yükselmesine cevap bakımından ;

- 1- Yükselmiş serbest yağ asiti,
- 2- Glisemi yükselmesi,
- 3- İnsülin yükselmesi, gözlenmektedir (33).

Crepaldi, karaciğer sirozlu hastalarda yaptığı çalışmalar sonunda, yükselmiş serbest yağ asidi seviyelerinden bahsetmiştir (12).

Bir kısım yazarlar, karaciğer sirozunda anormal glikoz toleransı insidensinin %25-55 arasında değiştiğini bildirdiler (2,3,7,24-36,51,52,60).

Schriber, yaptığı bir çalışmada, sirozlularda diabetin arttığını, portal sistemik şant derecesi ile glikoz intoleransının sıklık ve ağırlığının korelasyon gösterdiğini ifade etti. 24 sirozlu hastanın 23'ünde (%96) anormal glikoz toleransı gözlediğini bildirdi (60). Bu konuda Megyesi %52, Debry %50, Besançon %50, Abdel Kader %80, Aron, E. %73'lük bir insidens bulduklarını ifade ettiler (2,3,7,24,36,51,-52,60).

Soskin ve Mirsky, hayvan tecrübelerinde, progresif karaciğer lezyonunun glikoz toleransında düşme ile beraber olduğunu söyleyerek, Schriber ile aynı sonuca varmış oldular (60).

Sirozlularda görülen karbonhidrat intoleransının nasıl meydana geldiği hakkında yazarlar arasında görüş birliği mevcut değildir (24,25,63,67). Bu konuda yaptıkları bir çalışmada Samaan, N. ve arkadaşları, normal glikoz tolerans testi gösteren sirotik hastaların insülin seviyelerinin, normal şahıslarinkinden yüksek bulmuşlardır ( $p < 0,005$ ). Yaptıkları glikoz tolerans testi esnasında, anormal glikoz tolerans testi gösteren sirotik hastaların insülin seviyeleri, önceleri normal olmasına rağmen, testin 90. ve 120. dakikalarında anormal olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,005$ ). Ayrıca 19 sirozlu hastada, glikoz tolerans testi esnasında gelişme hormonu (H G H) seviyeleri yüksek bulunmuş ve bu netice, normal şahıslarla mukayese edilmiştir ( $p < 0,005$ ).

Netice olarak araştırıcılar ęunlara teklif etmişlerdir:

- 1- Sirotik hastalardaki hiperinsülinizmin sebebi, hiper glisemi değildir.
- 2- Sirotik hastalardaki bozuk glikoz tolerans testi, insülin sekresyonu ve (HGH) gelişme hormonu seviyeleri arasındaki bir dengesizlikten ileri gelmiş olabilir.
- 3- Sirotik hastalardaki insülin rezistansı, yüksek gelişme hormonu seviyelerine bağlı olabilir (52).

Samaan, N ; karaciğer sirozlarında östrojenin yüksek seviyelerinin veya östrojen konjugasyonundaki azalmanın, gelişme hormonunun periferik etkilerini yok etmesi, bu hastalarda yüksek gelişme hormonu seviyeleri husule gelmesine sebep olmaktadır, demiştir (51).

Rostomova, T. ve arkadaşları, 49 kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu hastada hiperinsülinizm tesbit etmişler, hiperinsülinizmin, karaciğerdeki patolojik proğenin aktivite derecesine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. 13 vakalık çalışmayı tedaviden önce ve sonra yapmışlar, tedaviyi takiben kanda total insülin aktivitesinde normalleşme olduğunu bildirmişlerdir (50).

Sirozlu hastalarda periferik insülin rezistansı, hiperinsülinizm, yüksek gelişme hormonu seviyeleri bildiren bir çok yazar mevcuttur (4,5,6,8,27,30,34,39,40,43,49,52,56,66).

Bütün bu yazarlara karşılık, Hernandez ve Arterisio karaciğer sirozlarındaki periferik insülin rezistansından plazma gelişme hormonunun sorumlu olmadığını söylemiştir (24).

Megyesi ve arkadaşları, sirotik hastalarda glikoz toleransı bozulmadan önce endogenöz insülin rezistansı ve hiperinsülinemi oluştuğunu, beta hücresi dekompanasyonu vuku bulduğunda da diabet oluştuğunu düşündüler (36).

Creutzfeldt, W., karaciğer sirozunun husule getirdiği diabetin üç mekanizma ile oluştuğunu söyledi:

- 1- Pankreatik skleroz dolayısıyla Langerhans adacıklarının zararlanması,
- 2- Fonksiyonu azalmış karaciğer tarafından glikoz kullanımının yavaşlaması,
- 3- Karaciğer sirozlarındaki azalmış insülin hassasiyeti (14).

Kasperska ve arkadaşlarına göre; sirozlu hastalardaki hiperinsülinemi, bu hastalardaki azalmış insülin hassasiyetinden ileri gelmektedir. Yazarlara göre, ortalama açlık serum insülin seviyeleri sirozlularda normal şahıslardan belirgin farklılık arz etmemekte, fakat glikoz veya tolbutamid alınışını takiben insülinemide sirozlu hastalarda belirgin olarak farklılık görülmektedir (31).

Dzurikova, V., karaciğer sirozlu hastaların serumunun, fare diaframında glikoz kullanımını inhibe ettiğini gösterdi. Sirozlu hastaların serumunda glikoz kullanımını inhibe eden maddelerin, serbest yağ asitleri ve gelişme hormonu olduğunu söyledi. Ayrıca bu hadisede intrasellüler potasyum düşüşü ve intrasellüler asidozunda sorumlu olduğunu bildirdi (16).

Besançon ve arkadaşları, 43 nondiyabetik sirozlu hastada yaptıkları çalışmalarda, İ.B. glukagon testinde normal şahıslara nazaran sirozlu hastalarda düşük glisemi yükselişi gözlediler. Sirozlu hastalardaki düşük glisemi yükselişine sebep olarak, hepatik glikojenoliz yetersizliğini ileri sürdüler (7).

Collins J.R. ve Oscar, B., karaciğer hastalıklarındaki glikoz intoleransının etyolojisinde periferik insülin rezistansının dışında glikojen depolanma ve serbest kalışındaki bozukluk, genetik faktörler ve hipokalemi'ninde rol oynadığını bildirdiler (11).

Streda, M., yaşlı şahısların, bazen glikokortikoid tedaviden sonra manifest hale geçen daha yüksek insidansta diabet gösterdiklerini söyledi. Bu sebepten, yaşın ve kortikosteroidlerin glikoz toleransı üzerine etkisini araştırmada hidrokortizon glikoz tolerans testini kullandı (64).

Hoening, V., Streda, M., karaciğer hastalıklarında karbonhidrat intoleransının tesbit edilmesinde, kortiko steroidle modifiye glikoz tolerans testinin, standart glikoz tolerans testinden daha değerli olduğunu teklif ettiler (25). Perley'in yapmış olduğu bir çalışma, yazarların bu konudaki önerilerini destekler mahiyettedir. Perley, M., glikokortikoidlerin, plazma insülini üzerine etkisini araştırmıştır.

Yazar, oral glikoz alınımı ve tolbitamidin İ.V. infizyonuna plazma insülin cevabını tayin etmiş; gliko kortikoid tatbikinden sonra, glikoz ve tolbutamide insülin cevabınının 3-5 misli arttığını göstermiştir (44).

Hoemig,V., ve Streda,M., karaciğer sirozlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarda ,hidrokortizon glikoz yükleme ile standart glikoz yükleme testlerinin mukayesesini yapmışlar ve her iki test arasında anlamlı farklılık tesbit etmişlerdir (p<0,001)."Neticeler, hidrokortizonun, hasta karaciğer veya glikozun periferal kullanımını üzerine etkisiyle ilgili olabilir" demişlerdir (25).

Literatürde bahsedilenlerin dışında bir çok araştırmacı,karaciğer hastalıklarında karbon hidrat intoleransı üzerine çalışmıştır ( 39,40,44,45,47,53,54,63).

Yazarlar arasında tam bir görüş birliği olmamasına rağmen, karaciğer sirozlarında anormal karbonhidrat metabolizması görülmesinin sebeplerini şöyle sıralamak mümkündür:

- 1- Periferik insülin rezistansı,
- 2- Yüksek yağ asit seviyeleri,
- 3- Yüksek gelişme hormonu seviyeleri,
- 4- Karaciğerde glikojenin depolanması ve glikoza değişiminin bozukluğu.(glikojenoliz bozukluğu)(11).
- 5- İntrasüllüler potasyum azlığı,
- 6- İntrasüllüler asidoz,
- 7- Genetik faktörler (11).

Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören 25 karaciğer sirozlu hasta üzerinde kortizon glikoz tolerans testi ile elde ettiğimiz neticeler, literatür verilerine uygunluk göstermektedir (9,15,18,19,21,26,38,41).

Bir kısım yazarlar, karaciğer sirozuyla birlikte, karaciğer koması olan hastalardaki karbonhidrat metabolizması üzerinde araştırma yapmışlardır (58,59,61).Karaciğer komalarındaki glikoz toleransının, ansefalopati göstermiyen sirozlu hastalardan farklı olup olmadığı konusunda yapılan çalışmalarda ilgin sonuçlar alınmıştır (58,59,61).

Schlienger, J.L. ve arkadaşları, karaciğer komalı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada 4 grup vaka tayin etmişlerdir:

- 1- Karaciğer komalı sirozlular,
- 2- Porto-kaval ansefalopatisi olmayan sirozlular,
- 3- Alkole bağlı karaciğer yağlanması olan vakalar,
- 4- Normal şahıslar.

Bu çalışmada, karaciğer komalı hastalar, periferik glikoz kullanan kat sayısının azalması ve yüksek bazal plazma insülin seviyeleri dalaşısı ile sirozlulardan farklı bulundu. Karaciğer komasında glikoza insülin cevabı, sirozlulardan daha aşağıdadır ve bu, hemen hemen normal şahıslardaki gibi tesbit edilmiştir. Yazarlar, karaciğer komalarında rastlanan bu tuhaf bozukluğun, arteriyel kan amonyacı artışından dolayı olduğunu iddia etmişlerdir (58).

Schlienger, ve arkadaşları, yaptıkları bir diğer çalışmada, normal şahıslara, karaciğer yağlanması ve karaciğer sirozu olan şahıslara intravenöz amonyum tuzları zerkinden sonra glikoz toleransı azalması ve insülin sekresyonunu incelemişlerdir. Hiperamonyeminin glikoz metabolizması üzerine etkisini tayin etmek için 2 glikoz tolerans testi, plazma insülin tayinleri ardarda yapılmıştır. İ.V. amonyum verilmeden önce 1. test, infizyondan 3 saat sonra 2. test uygulanmıştır. Amonyum infizyonu yapılan bütün vakalarda hepatik komada gözlenen benzer şekilde arteriyel amonyomun seviyesi yükselmiş, periferik glikoz emilim kat sayısı önemli derecede azalmıştır. Aynı zamanda insülin sekresyonunda azalma gözlenmiştir. Bahsi geçen son iki faktör arasında korelasyon bulunmuştur. Böylece hiper amonyeminin, glikoz toleransını azalttığı bunu insülin sekresyonunu düşürerek yaptığı, izah edilmiştir.

Literatürde, karaciğer komalarında karbonhidrat metabolizması bozukluğu hakkında bir çok araştırma mevcuttur (58,59,61).

Sestoft, L., karaciğer sirozu ve karaciğer koması olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada karaciğer koması olan vakalarda yüksek bazal plazma insülin seviyesi saptamıştır.

Biz karaciğer komalarındaki karbonhidrat intoleransını belirleme amacıyla, kiliniğimizde yatarak tedavi gören 5 koma vakasını kortizon glikoz tolerans testine tabi tuttuk. Kliniğimiz imkânları el vermediği için, vakalarımızda plazma insülin dozajını yapamadık. Bu sebepten, test esnasında verilen glikoza insülin cevabını tayin edemedik. Koma vakalarındaki glikoz toleransını, glisemi cevabı ile tayin ettik. Buna göre, vakalarımızda, literatür bulgularına uygun olarak, ensafalopati göstermeyen diğer karaciğer sirozlu vakalardan anlamlı farklılık gösteren neticeler elde ettik ( $p < 0,001$ ) (Grafik:5, Tablo XII ve XIII) (58,59,61).

## S O N U Ç L A R

\* Karaciğer hastalıklarında azalan glikoz toleransını belirlemek için kullanılan testlerden kortizonlu glikoz tolerans testi, latent diabetik durumu açığa çıkarmada, değerli bir teşhis vasıtasıdır.

Uzun süreli kortikosteroid veya bazı cins diüretiklerle tedaviye alınacak sirozlu hastalarda, önceden kortizonlu glikoz tolerans testi uygulayarak karbonhidrat toleransının bilinmesi gereklidir. Çünkü hastalarda kullanılacak ilaçların zamanla karbonhidrat metabolizmasını bozması ve hatta manifest diabet husule getirmesi mümkündür.

\* Çalışmamızdan çıkan pratik bir sonuç ta ; latent diabet şüphe edilip kortizonlu glikoz tolerans testi uygulanan şahıslarda pozitif neticeler elde ettiğimizde, aynı şahıslarda karbonhidrat metabolizmasını bozabilecek bir çok klinik vetirenin yanı sıra, karaciğer sirozunun da düşünülmesi gerektiğidir.

Ö Z E T

1977 yılının 4.ve 10.ayları arasında Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinin de yatarak tedavi gören 25 karaciğer sirozlu ve 5 karaciğer komalı vakada hidrokortizon glikoz tolerans testi uygulanarak karbonhidrat toleransı incelendi.10 kontrol vakasında sonuçlar kontrol edildi.

Ansefalopati göstermeyen sirozlular, karaciğer komaları ve kontrol vakaları arasındaki hidrokortizon glikoz tolerans testi sonuçları, tablo ve grafiklerle karşılaştırıldı.Her üç grup arasında, istatistiki yönden anlamlı farklılıklar saptandı.



LİTERATÜR

- 1-Abaoğlu,C.,Aleksanyan,V.:Semptomdan Teşhise.6.Baskı,Filiz Kitabevi, İstanbul,1972.
- 2-Abdel Kader M.,Wardakham W.W.,Apbu Issa M.H. et al.:Carbohydrate metabolism in liver cirrhosis in Egypt.DTSCH.GESUNDH.-WES.1974 29/43 (2288-2292).
- 3-Aron,E.,Muh J.P.,Dupin M.and Garrigue M.A.:The hyperinsulinomia of the cirrhotic patient.Clin.Med.,Fac.Tours.-MED.İNTERNE.1972.7/8-9 (549-560).
- 4-Artinisio,A.C.,Albanese M.C.,Ragonese F. et al.:Trend of the plasma level of immünoreaktif insülin and of HGH during serial tests in subjects with acute or chronic liver diseases.Ist.Patol. Med.,Univ. Messina.FEGATO 1973.19/4.(711-742).
- 5-Bağrıaçık,N.,Öker,C.,Hatemi,H.:Diabetes Mellitusta lipid metabolizması,prediabet ve latent diabet teşhisinde İVTT(İntravenöz Tolbutamid Testi) ne iştirak ettirilmiş DBI (Fenetilbiguanid)'in plasmatik FFA (Serbest yağ asitleri) üzerine tesiri.Diabet 3:322-341 (1969).
- 6-Becker,M.D.,Cook,G.C.,Wright,A.D.:Paradoxical elevation of growth hormone in active chronic hepatitis.Lancet II,1035-1039.1969.
- 7-Besançon,L.,Pequignot,H.,Petite,J.P.:Les Troubles de la glucoregulation des cirrhotiques.Sem.Hop.,Paris,42,2605,1966.
- 8-Boller,R.,Überrak,K.:Die Insülintoleranz bei fallen von ikterus.Klin. Wschr.,11,671-673,(1932).
- 9-Bostancı,N.:Şeker Hastalığı.İkinci Baskı.İstanbul-1977.
- 10-Bölükoğlu,M.A.,Göksel,V.:Karaciğerin Fizyopatolojisi ve başlıca sendromları.Bornova,Ege Üniversitesi Matbaası,1967.
- 11-Collins,J.R.,MD, and Oscar,B.,Crofford,MD,Nashville,Tenn.:Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver cirrhosis. Arch.İntern.Med.Vol 124,Aug 1969.
- 12-Crepaldi,G.,et al.:Behavior and regulation of serum and glycemia in hepatic cirrhosis.Fegato 12:21-34,1966.

- 13-Creutzfeldt, W. :Klinische Beziehungen Zwischen Diabetes Mellitus und Leber. Acta Hepato-splen., 6, 156-177. (1959).
- 14-Creutzfeldt, W., Frerichs, H., Kraft, W. :The Intravenous Tolbutamide test in liver diseases. Acta Diabet. Lat. 4 (Suppl. 1) 209, 1967.
- 15-Dünya Sağlık Teşkilatı Raporu :Diabetin tanımlanması ve sınıflandırılması. Diabet 3:316-321 (1969).
- 16-Dzurikova, V. et al. :Abnormal carbohydrates metabolism in patients with liver cirrhosis, in vitro study. Diabetologia, 8, 202, 1972.
- 17-Fajans, S. et al. :An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of glucose tolerance test with cortisone. Diabetes, 3:296, 1954.
- 18-Fujita, A., Iwatake, D. :Biochem, Z. 242, 43. (1951).
- 19-German, J. L. :Diabetes, 7, 261. (1958).
- 20-Goto, Yashio, et al. :Detection of prediabetes by glucose tolerance test sensitized by prednisolone. Lancet, 461-464. Aug, 27, 1960.
- 21-Goudie, R. B., Stamm, W. P. :Dische, S. J. Clin. Path. 11, 428. 1958.
- 22-Gürakar, M. :Karaciğer Hastalıkları, Altınova Matbaacılık L. T. D. Şti. 1973.
- 23-Harvey, A. G. et al. :The principles and practice of medicine. Printed in U. S. 1972.
- 24-Hernandez, A. et al. :Decreased insulin production, elevated growth hormone levels and glucose intolerance in liver disease. Dept. of med. New York. N. Y. J. Lab. Clin. Med. 1969. 73/1 (25-33).
- 25-Hoenig, V., Streda, M. :Glucose tolerance test sensitised by hydrocortisone in hepatobiliary disease. Gastroenterologia (Basel) 99. 113-117. 1963.
- 26-Halten, C. et al. :Acta Med. Scand. 157, 257. 1957.
- 27-İbrahim, M. S. et al. :Hyperinsulinism in chronic liver disease. Dept. Med. Al. Azhar Fac. ed. Cairo., EGYPT. J. GASTROENTEROL. 5/8-9. (141-147) 1971.

- 28-Iseri, O.A., et al.: The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion. *Am. J. Med.* 48:535, 1966.
- 29-Jackson, W.P.U.: The cortisone tolerance test with special reference to the prediction of diabetes. *Diabetes*, Vol. 10, No:1, 1961.
- 30-Katsumoto, Kato., et al.: Clinical Investigation on glucose tolerance in liver disease. *Nagoya. J. Med. Sci.* 35:91-101, 1973.
- 31-Kasperska, T., Lawecki, J., Rogala, H., Artur, C.: The behaviour of insülinemia in patients with liver cirrhosis after intravenous administration of glucose, tolbutamide and glucagon. *Diabetologia* 7, 391-394 (1971).
- 32-Koloğlu, S. *Endokrinoloji. A.Ü. Tıp Fakültesi.* 1961.
- 33-Magenat, F.J.P., Vannotti, A.: Tolerance au glucose diminue at response insulunique elevee dans le cirrhose. *Schweiz. Med. Wschr.* 97, 1537. 1967.
- 34-Maranon, A., Duran, S., Sanjose, G., Romero, E.: Glucose tolerance, secretion insülin, free fatty acids and growth hormone in liver cirrhosis patients. *Rev. Clin. Esp.* 132:4 (299-306). 1974.
- 35-Mc Intyre, N., Holdworth, C.D., Turner, D.S.: Intestinal factors in the control of insülin secretion. *J. Clin. Endoc.* 25:1317-1324 (Oct) 1965.
- 36-Megyesi, C., Samols, E., Marks, V.: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 2:1051-1055 (Nov 18) 1967.
- 37-Mentes, N.K.: *Klinik Gastroenteroloji. Ege Üniversitesi Matbaası,* 1969.
- 38-Miles, L.E.M. and Johnson, B.F.: *Med. Unit. Princess Margaret Hosp., Christchurch. AMER. J. MED. SCI.* 266/6 (441-446). 1973.
- 39-Molvalılar, S., ve ark.: Kronik Karaciğer Yetmezliklerinde Hiperinsülinemi'nin Patogenezi. IV. Bilim Kongresi Tebliğleri. 5-8 Kasım 1973. Ankara.
- 40-Mombelloni, P. and Spandio, L.: Hepatic Cirrhosis and Diabetes Mellitus, *Lancet* 1:508 (March 4) 1967.
- 41-Murati, T.: Studies on the carbohydrate metabolism of the aged (Japanese). *ACTA. GERONT. JAP.* 1968. 47(103-107).

- 42-Ohneeberg, N.G., Finestone, I.: The effect of the age on the intravenous glucose tolerance test. *J. Geront.* 7:54, 1952.
- 43-Öker, C.: Diabetes Mellitus ve Obesite. *T.D.C. Yayınları.* 1972.
- 44-Perley, M. and Kipnis, D.: Effect of glucocorticoids on plasma insulin. *New. Eng. J. Med.* 274:1237-1241 (June 17) 1966.
- 45-Perreau, P. et al.: Dynamic study of carbohydrate metabolism during liver cirrhosis. Estimation of free fatty acids and blood insulin. *Clin. Med. A, CHU, Angers, SEM. HOP, Paris.* 1972 48/14 (957-966).
- 46-PHS Publication No. 1000, Series 11, No. 2. U.S. Government Printing Office Washington, D.C. 1964 p. 25. Glucose tolerance of adults, United States, 1960-1962.
- 47-Podolsky, S., Zimmerman, H.J., et al.: Potassium Depletion in Hepatic Cirrhosis: A reversible cause of impaired growth hormone and insulin response to stimulation. *Med. Serv., Boston V.A. Hosp., Boston. Mass* 02130. - *New. Eng. J. Med.* 288/13 (644-648). 1973.
- 48-Posefsky, T et al.: The Cortisone Glucose Tolerance Test. The influence of age on performance. *Ann. of Intern. Med.* Vol. 63 No. 6 Dec. 1965.
- 49-Randle, T.J., et al.: The glucose fatty acids-cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1:785-789 (April 13) 1963.
- 50-Rostomova, L.T., Kurashvili, R.B.: Investigation of total insulin activity and content of free insulin in the blood in chronic diffuse disease of the liver. (Russian). *Inst. Eksp. Klin. Ter., Min. Zdravookr. SSR. Tbilisi.* - *TER. ARKH.* 46/12 (87-90). 1974.
- 51-Samaan, N., Stone, B., Eckhardt, R.D.: Hyperinsulinism and diabetes mellitus in chronic hepatic cirrhosis. *Diabetes*, 17, 340, suppl. 1968.
- 52-Samaan, N., Stone, D.B., Eckhardt, R.D.: Serum glucose, insulin and growth hormone in chronic hepatic cirrhosis. *Dept. of Med., Univ. of Iowa Coll. of Med., Iowa City, Ia.* - *ARCH. INTERN. MED.* 124/2 (149-152). 1969.
- 53-Sagild, U. et al.: Glucose tolerance and responsiveness in experimental potassium depletion. *Acta. Med. Scand.* 169:243-251, 1961.

- 54-Sanders, M.J.: The effect of prednisolone on glucose tolerance in respect to age and family history of diabetes mellitus. *Diabetes* 10:41, 1961.
- 55-Saydam, O.: İri Çocuk doğuran anneler ile diabetin ilgisi. *Diabet* 3: 271-285 (1969).
- 56-Schalch, D.S., and Parker M.L.A.: Sensitivite double antibody immunoassay for human growth hormone in plasma. *Nature* 203:1141, 1964.
- 57-Schiff, L. (Çev. Prof. Dr. N.K. Mentek.): *Karaciğer Hastalıkları*, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. Ege Üniv. Matbaası, 1973.
- 58-Schlienger, J.L., Imler, M and Stahl, J.: Study of glucose tolerance of hepatic coma. *Lab. Pathol. Int. Aksp., Clin. B, CHU, Strasbourg. PATH. BIOL. (Paris)* (22/2). 125-130. 1974.
- 59-Schlienger, J.L., Imler, M. and Stahl, J.: *Lab. Pathol. Int. Eksp. Clin. Med. B. CHU. Strasbourg*, -Decrease in glucose tolerance and insulin secretion after intravenous administration of ammonium salts in normal subjects and in patients with fatty liver or cirrhosis. *ARCH. FRANCH. MAL. APPAR. DIG.* 63/3Sup. 101-110. 1974.
- 60-Schriber, W.M. and Conn, H.O.: Glucose Tolerance in Cirrhosis of the liver, abstracted, *Ann. Intern. Med.* 66:1032 (May). 1967.
- 61-Sestoft, L., Rehfeldt, J.F.: İnsülin and glucose metabolism in liver cirrhosis and liver failure. *Scand. J. Gastroenterol. (Suppl. 7)*: 133-136. 1970.
- 62-Sherlock, S.: *Disease of the liver and biliary system*. Blackwell scientific publications. Oxford and Edinburg. Fourth Edition, 1968.
- 63-Steinke, J. et al.: Studies on Serum İnsülin Like Activity (ILA) in Prediabetes and Early Overt Diabetes. *Diabetes* 13:502-507 (Nov-Dec) 1963.
- 64-Streda, M.: Glucose Tolerance in Cirrhosis of the Liver. *Acta. Univ. Carol. Med.* Vol:16 No:3/4 Pag:317-323, 1970.

- 65-Titiz, İ., Oktay, S., Aktan, H. :İç Hastalıkları Semptomatoloji ve Tedavi.II.Cilt.Üçüncü Bası.Ankara,1974.
- 66-Tomizawa, H.H. :Degradation of insülin, in Williams, R.H.(ed).Diabetes, New York, Harper.Row.Publishers, Inc., pp283-291.1960.
- 67-Valejo, C.A. et al: Liver cirrhosis not due to hemochromatosis and diabetes mellitus.III.İnsülin secretion in cirrhosis patients tolerant and intolerant of glucose in the oral testb(Spanish).Serv. Endocrinol.Dept.Med.Int., Clin.La Paz.Univ.Auton., Madrid., Rev.Clin. Esp.135/5 (441-448).1974.
- 68-Wahlberg, F. :Intravenous glucose tolerance in myocardial infarction, angina pectoris and intermittent claudication. Acta.Med.Scand. suppl.453.pp 1-93,1966.
- 69-Weber, B. :İnsülin response to glucagon, Lancet, 1:49 (Jan.6) 1968.
- 70-Weinger, K.F. :The Biological Value of Glucagon. Diabet, 1:80-88. 1969.
- 71-West, K.M. :Response of the blood glucose to glucocorticoids in man. Diabetes 8:22,1959.
- 72-Yalçın, S:Diabetin Nöro-Hormonal Mekanizması.T.D.C.Mec.Diabet, 2:183-203.(1969).
- 73-Yalow, R.A. and Berson S.A. :Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J.Clin. Invest.39:1157-1175 (July).1960.