

Acil Serviste Artmış Kan Amonyak Düzeyinin Prognostik Değerliliği

Prognostic Value of Increased Blood Ammonia Levels in Emergency Department

Rabia Birsen Tapkan ©
Utku Murat Kalafat ©
Serkan Doğan ©
Ali Sağlık ©
Alp Yılmaz ©
Doğaç Niyazi Özüçelik ©

öz

Amaç: Kan amonyak düzeyi artışı, karaciğer fonksiyonları bozulan hastalarda ortaya çıkan bir durumdur. Bu çalışmada, acil serviste artmış kan amonyak düzeyi ile bu hastaların prognozu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde 01 Ocak 2016 ve 01 Ocak 2017 tarihleri arasında kan amonyak düzeyinde artış saptanan hastalar retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel analizler için NCSS 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada taranan 88 hastanın %42'si ($n=37$) kadın, %58'i ($n=51$) erkek idi. Ortalama yaş 61.42 ± 15.69 yıl idi. Olguların %70.5'inde ($n=62$) siroz, %23.9'unda ($n=21$) karaciğerde malignite ve %26.1'inde ($n=23$) diğer kronik hastalıklar olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama kan şekeri düzeyi $153,84 \pm 118,44$ mg/dl, ortalama amonyak (NH₃) düzeyi $194,19 \pm 113,42$ idi. Hastaların %37.5'i ($n=33$) taburcu, %54.5'i ($n=48$) yatış ve %8'inin ($n=7$) öldüğü tespit edildi. Hastaların ortalama kan amonyak değerini $194,19 \pm 113,42$ olarak saptadık, %61.4'ünün ($n=54$) altı ay içinde mortalite ile sonuçlanırken, %38.6'sında ($n=34$) altı ay içinde mortalite gelişmediğini gözlemledik.

Sonuç: Acil serviste artmış kan amonyak düzeyinin primer ya da metastatik karaciğer malignitesi olan hastalar dışında prognostik değerliliğinin olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: amonyak, karaciğer yetmezliği, mortalite, prognoz

ABSTRACT

Introduction: An increase in blood ammonia levels, is a condition that occurs in patients with impaired liver function. In this study we aimed to investigate whether there is a relationship between increased ammonia levels and prognosis in these patients.

Methods: In this study, patients with increased ammonia level who applied emergency clinic of Health Science University Kanuni Sultan Suleyman Research and Training Hospital between 01.01.2016 and 01.01.2017 researched retrospectively. NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis. Significance was assessed at $p < 0.05$.

Results: 88 patients were scanned in this study, %42 ($n=37$) of them were female and %58 ($n=51$) of them were male. The mean age was determined as 61.42 ± 15.69 . Cirrhosis was observed in 70.5% ($n=62$) of the cases, malignancy findings in the liver in 23.9% ($n=21$) and other chronic diseases in 26.1% ($n=23$) were observed. The mean blood sugar level was $153,84 \pm 118,44$ mg/dl and the mean blood ammonia level of these cases was $194,19 \pm 113,42$. It was observed that 37.5% ($n=33$) of the cases were discharged, 54.5% ($n=48$) of them was hospitalized and 8% ($n=7$) of them did die. The mean blood ammonia value of the patients was found to be $194,19 \pm 113,42$, 61.4% ($n=54$) resulted in mortality within six months, and 38.6% ($n=34$) had no mortality within six months.

Conclusion: We think that increased blood ammonia levels can not be use as a prognostic value in emergency department, except patients with primary or metastatic liver malignancies.

Keywords: ammonia, liver failure, mortality, prognosis

Alındığı tarih: 16.10.2018

Kabul tarihi: 12.12.2018

Yayın tarihi: 31.01.2019

Rabia Birsen Tapkan
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH
Acil Tıp Kliniği
34303 İstanbul - Türkiye
rabiatapkan@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4242-3178

U. M. Kalafat 0000-0003-1749-8098

S. Doğan 0000-0001-8923-2489

SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH

Acil Tıp Kliniği

İstanbul - Türkiye

A. Sağlık 0000-0002-3216-0303

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi

Acil Servis Kliniği

Eskişehir - Türkiye

A. Yılmaz 0000-0002-7752-0667

Artvin Devlet Hastanesi

Acil Servis Kliniği

Artvin - Türkiye

D. N. Özüçelik 0000-0002-3357-0451

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri

Enstitüsü, Sosyal Hizmetler Bölümü,

İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Aminoasitlerin dokularda deaminasyon reaksiyonu sonrası amonyak açığa çıkar. Amonyak karaciğerde üre siklusu adı verilen reaksiyonlar sonucunda üre ve glutamine dönüştürülür. Azot içeren metabolizma artıkları vücuttan üre olarak idrar yoluyla atılmaktadır. Bu aminoasitten üre oluşumuna kadar geçen metabolizma basamaklarında herhangi bir yavaşlama sonucunda kanda amonyak düzeyi yükselmesi ile Hepatik Ensefalopati (HE) kliniği ortaya çıkar ⁽¹⁾. HE, karaciğer yetersizliğinin başlıca komplikasyonlarından biridir. Akut, subakut ve kronik karaciğer yetersizliği sonucu gelişen hafif kişilik değişikliği veya entellektüel farklılaşmadan derin komaya kadar değişen nöropsikiyatrik semptomlar ile karakterize metabolik bir ensefalopatidir ^(2,3). Kan amonyak düzeyi artışı, karaciğer fonksiyonları bozulan hastalarda ortaya çıkan bir durumdur ⁽⁴⁾. Ancak kan amonyak düzeylerinin rutin bir tarama testinden çok amonyak düşürücü tedavinin monitörizasyonu için kullanılması önerilmektedir ⁽⁵⁾. Kan amonyak düzeyi karaciğer yetmezliğine bağlı ortaya çıkan koma ve yetmezliğin izleminde kullanılan bir laboratuvar parametresidir ⁽¹⁾. Akut karaciğer yetmezliğinde ölüm oranı yüksektir, hastalığın kötüleşmesi genellikle karaciğer transplantasyonu ve karaciğer replasman tedavileri ile durdurulabilir ⁽⁴⁾. Bu çalışmada, acil serviste karaciğer fonksiyonları artmış olarak saptanan hastalarda kan amonyak düzeyinin prognostik değerliliğinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde 01 Ocak 2016 ve 01 Ocak 2017 tarihleri arasında kan amonyak düzeyinde artış saptanan hastalara ait veriler hastane arşivinde yer alan dosyalarından ve elektronik hastane kayıtlarından elde edilerek retrospektif olarak incelendi. Araştırma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak hazırlandı. Çalışma öncesi İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.08.2017 tarihli ve 2017-09-15 sayılı etik kurul onayı alındı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, başvuru saati vital bulguları, karaciğer hastalığı ve ek kronik hastalığı, kan şekeri, Glasgow Koma Skalası, kan amonyak düzeyi, klinik sonuçlanması ile ilgili bilgiler olgu bildirim formuna kaydedildi. Çalışmamızda altı ay içinde ya da sonunda eksitus, hastaların prognostik göstergesi olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için NCSS 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 01.01.2016-01.01.2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde %47'si (n=37) kadın, %58'i (n=51) erkek 88 olgu taranarak yapıldı. Olguların yaşları 18-89 arasında değişmekte olup ortalama 31.42±15.69 yıldı. Olgulara ait vital bulgular, GKS, kan şekeri ve kan amonyak düzeyi kaydedildi (Tablo 1).

Tablo 1. Vital bulgular, kan amonyak düzeyi ve Glasgow koma skalasının dağılımı.

	Min-Maks (Medyan)	Ortalama±SS	Hastane referans değerleri
Sitolik Kan Basıncı	50-162 (100)	103.52±16.95	120
Nabız	50-155 (85)	88.27±16.03	60-100
SpO ₂	60-100 (96)	94.06±6.15	90-100
AKŞ	25-721 (120)	153.84±118.44	105
GKS	3-15 (14)	12.83±2.98	15
NH ₃	38-702 (149)	194.19±113.42	35

SPO₂; Oksijen saturasyonu, AKŞ; Açlık kan şekeri, GKS; Glasgow koma skalası; NH₃; Kan amonyak düzeyi

Olguların %80'inde (n=80) primer karaciğer hastalığı, %70.5'inde (n=62) siroz, %23.9'unda (n=21) karaciğer-

de malignite ve %26.1'inde (n=23) karaciğer dışı kronik hastalıkların olduğu belirlendi. Tüm olguların %37.5'i (n=33) taburcu, %54,5'i (n=48) yatış ve %8'inin (n=7) eksitus olduğu belirlendi. Tüm olguların altı aylık prognoz sonuçları incelendiğinde %61.4'ünün (n=7) hasta acil servis başvurusunda, n=47 hasta sonraki günlerde olmak üzere, toplan n=54) altı ay içinde eksitus olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların klinik sonuçlanması ve altı aylık prognoz sonuçları.

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

Cinsiyetlere göre olguların prognoz sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Prognoz sonucu altı ay içinde eksitus olan olguların yaşları (ortalama 64.7 ± 12.57 yıl), altı ay içinde eksitus olmayan olgulara (ortalama 56.21 ± 18.7 yıl) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0.023$).

Tablo 3. Prognoza göre vital bulgular, Glasgow Koma Skalası, kan şekeri ve kan amonyak düzeylerinin dağılımı.

		Altı ay içinde eksitus (n=54)	Altı ay içinde eksitus değil (n=34)	p
Sistolik kan basıncı	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	50-162 (100) 101.39±18.86	70-130 (110) 106.91±12.91	Z=-1,810 ^c0.070
Nabız	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	50-155 (86) 90.87±18.98	65-100 (85) 84.15±8.4	Z=-2,077 ^c0.038*
SPO ₂	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	60-100 (95,5) 92.98±7.17	85-99 (98) 95.76±3.52	Z=-2,492 ^c0.013*
AKŞ	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	25-721 (120) 154.81±139.56	73-376 (121) 152.32±76.56	Z=-1,018 ^c0.309
GKS	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	3-15 (13) 11.93±3.33	10-15 (15) 14.26±1.44	Z=-3,891 ^c0.001**
NH ₃	Min-Maks (Medyan) Ort±Ss	38-702 (150,5) 197.54±119.18	90-469 (147) 188.88±105.15	Z=-0,549 ^c0.583

^cMannWhitney U Test, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

SPO₂: Oksijen saturasyonu, AKŞ: Açlık kan şekeri, GKS: Glaskow koma skalası; NH₃: Kan amonyak düzeyi

Olguların prognoz sonuçları ile vital bulgular, GKS, kan şekeri ve kan amonyak düzeyi karşılaştırıldı (Tablo 3).

Olgulardaki hastalıklara göre altı aylık prognoz değerlendirildiğinde, malignite gözlenen olguların altı ay içinde eksitus olması oranı, malignite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastalıklara göre prognozun değerlendirilmesi.

	Prognoz		p
	Altı ay içinde eksitus (n=54) n (%)	Altı ay içinde eksitus değil (n=34) n (%)	
Siroz			
Var	35 (56,5)	27 (43,5)	$\chi^2=2,136$ ^b0.144
Yok	19 (73,1)	7 (26,9)	
Malignite			
Var	20 (95,2)	1 (4,8)	$\chi^2=13,349$ ^b0.001**
Yok	34 (50,7)	33 (49,3)	
Ek Hastalık			
Var	16 (69,6)	7 (30,4)	$\chi^2=0,883$ ^b0.347
Yok	38 (58,5)	27 (41,5)	

^bPearsonChi-Square Test, ** $p<0,01$

TARTIŞMA

Bir yıl boyunca kliniğimizde kan amonyak düzeyi yük-

sek olan hastaların incelendiği çalışmamızda, olguların %58'ini erkek cinsiyet oluşturmaktadır. Bhatia ve ark. ⁽⁶⁾ yaptığı çalışmada bu oran %36, Niranshan-Azadi ve ark. ⁽⁷⁾ yaptığı çalışmada ise oranın %58 olması kadın ve erkek popülasyonu arasında belirgin fark görülmediğini göstermektedir.

Çalışmamıza katılan olguların yaşları 18 ile 89 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş 61.42 ± 15.69 olarak saptanmıştır. Literatürde Bhatia ve ark. ⁽⁶⁾ ve Niranshan-Azadi ve ark. ⁽⁷⁾ yaptığı çalışmalarda sırasıyla yaş ortalaması 25 ve 42 olduğu saptanmıştır. Bhatia ve ark. ⁽⁶⁾ yaptığı çalışmada 14-72 yaş aralığındaki hastaların alınması yaş ortalamasını düşürmüştür. Bizim çalışmamıza 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Bu farkın çalışmamızın hem yetişkin hastalarda yapılması hem de kronik karaciğer hastalıkları ve malignitelerin bölgesel farklılıklar göstermesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Olguların yaşları ile prognoz karşılaştırıldığında altı ay içinde ölen hastaların yaşlarının, ölmeyen hastalara göre istatistiksel olarak yüksek saptandığı; cinsiyetler arasında ise prognoz açısından anlamlı bir fark saptanmadığını belirledik. İleri yaşta mortalite oranının yüksek olmasının hastalığın daha ileri evrede olmasına ve hastalarda daha çok malignite tanısı olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Akut karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati gibi durumlarda kan glukoz konsantrasyonu sürekli deks-troz infüzyonu gerektirecek şekilde düşük saptanabilir ⁽⁸⁾. Çalışmamızda hastaların ortalama kan şekeri düzeyi 153 mg/dL olup hastaların prognozları ile istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Literatür incelendiğinde kan şekeri düzeyi ile karaciğer yetmezliğinin prognozu arasındaki ilişkiye yönelik bir araştırmaya rastlamadık.

Akut karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopati durumunda kan amonyak düzeyi yüksekliğine bağlı olarak gelişen beyin ödemi neticesinde bilinç bozukluğu gelişebilir ⁽⁹⁻¹¹⁾. Çalışmamızda olguların GKS değerini ortalama 12 saptadık. Bu hastaların altı ay

içindeki prognozu değerlendirildiğinde altı ay içinde eksitus olan olguların GKS değerleri, altı ay içinde eksitus olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Altı ay içinde eksitus olan hastaların acil servise gelişlerinde GKS değerlerinin daha kötü olmasını, hastalığın daha ileri seviyesinde veya ek hastalıklara bağlı olarak kritik hasta halinde acile başvurmalarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların ortalama kan amonyak değerini 194.19 ± 113.42 olarak saptadık, %61.4'ünün ($n=54$) altı ay içinde mortalite ile sonuçlanırken, %38.6'sının ($n=34$) altı ay içinde mortalite gelişmediğini gözlemledik. Prognoza göre olguların kan amonyak değeri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0.05$). Niranshan-Azadi ve ark. ⁽⁷⁾ tarafından yapılan çalışmada ise yüksek kan amonyak düzeylerini yüksek mortalite oranlarıyla korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızdaki 6 ay içinde eksitus olan hastaların ortalama amonyak düzeyleri mortalite gelişmeyen hastaların kan amonyak değerlerinden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (197.54 ± 119.18 , 188.88 ± 105.15 , sırasıyla). Bunun nedeninin ek komorbid hastalıklara ve çalışmadaki hasta sayısının azlığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada acil serviste kan amonyak düzeyi yüksekliği saptanan hastaların %70.5'inde ($n=62$) siroz olduğu gözlenirken, %23.9'unda ($n=21$) hepatoselüler karsinom ya da karaciğer metastazı saptanmış, %26.1'inde de ($n=23$) diğer ek hastalıkların olduğu gözlenmiştir. Bunların arasında karaciğer malignitesi bulunan hastaların prognozları istatistiksel olarak anlamlı biçimde kötü olup malignitesi olan hastaların %94'ü altı ay içinde kaybedilmiştir. Hepatoselüler karsinom tek başına mortalitesi yüksek bir kanser türü olmakla beraber diğer kanserlerin varlığında karaciğer metastazı olması da mortalitye ciddi oranda arttırmaktadır ⁽¹³⁾. Bununla ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda da karaciğerde malignitesi olan hastaların prognozlarının kötü olması literatür ile uyumludur.

Karaciğer yetmezliğinde koma tablosunu ve hastalığın izleminde ayrıca yenidoğan döneminde üre siklus defektlerinin araştırılmasında kan amonyak düzeyi kullanılır ⁽¹⁾. Çalışmamız pediatrik vakaları kapsadığından üre siklus defekti gibi amonyak yüksekliği nedeni olan metabolik hastalıklara çalışmamızda yer verilmemiştir. Akut karaciğer yetmezliğinde ölüm oranı yüksektir, hastalığın kötüleşmesi genellikle karaciğer transplantasyonu ve karaciğer replasman tedavileri ile durdurulabilir. Bu nedenle, amonyak gibi tek bir faktörün rolünün araştırılması zordur. Moleküler seviyedeki etkileyici ilerlemeye rağmen, amonyak seviyelerinin serebral disfonksiyon veya prognoz ile ilişkili olup olmadığı hala bilinmemektedir. Bugüne kadar yalnızca bir insan çalışması, akut karaciğer yetmezliği olan hastalar arasındaki yüksek amonyak düzeylerinin, sonraki serebral herniasyon ile ilişkili olduğunu bildirmiştir ⁽¹⁴⁾.

Çalışmamıza alınan hastaların hastalıklarının evrelerine göre kan amonyak düzeyi ayrı ayrı ele alınmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Ayrıca yine çalışmanın bir yıllık bir süreci kapsaması ve retrospektif olarak bilgisayar ve dosya kayıtları incelemek kısıtlı hasta sayısı ile yapılmasının diğer kısıtlılık sebepleri olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular ışığında, kan amonyak düzeyinin primer ya da metastatik karaciğer malignitesi olan hastalar dışında prognostik değerliliğinin olmadığı sonucuna vardık. Ancak bu hasta gurubunda prognoz göstergesi olarak kan amonyak düzeyinin belirleyiciliğinin araştırılması için daha geniş olgu serilerini içeren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med. 2016;375(17):1660-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600561>
2. Donovan JP, Shaw BW, et al. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intrakraniyal presure monitoring. Hepatology 1992;16:267. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160138>
3. Brusilow S, Hyperammonemic encephalopathy. Medicine 2002;3:240-9. <https://doi.org/10.1097/00005792-200205000-00007>
4. Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. Hepatology 2000;31:30-4. <https://doi.org/10.1002/hep.510310107>
5. Yamanel L. Hepatik ensefalopati. Yoğun Bakım Dergisi 2008;8(3):111-20.
6. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. Gut 2006;55:98-104. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.061754>
7. Ashwini M, Niranjana-Azadi, Araz F, Patel YA, Alachkar N, Alqahtani S, Cameron AM, et al. Ammonia level and mortality in acute liver failure: a single-center experience. Ann Transplant. 2016;21:479-83. <https://doi.org/10.12659/AOT.898901>
8. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation inpatients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. Hepatology 1999;29:648-53. <https://doi.org/10.1002/hep.510290309>
9. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2013;369:2525-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208937>
10. Rodrigo R, Cauli O, Boix J, ElMilili N, Agusti A, Felipe V. Role of NMDA receptors in acute liver failure and ammonia toxicity: therapeutical implications. Neurochem Int. 2009;55:113-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.01.007>
11. Lichter-Konecki U, Mangin JM, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, Gallo V. Gene eksitpression profiling of astrocytes from hyperammonemic mice reveals altered pathways for water and potassium homeostasis in vivo. Glia 2008; 56: 365-77. <https://doi.org/10.1002/glia.20624>
12. Panickar KS, Jayakumar AR, Rao KV, Norenberg MD. Ammonia-induced activation of p53 in cultured astrocytes: role in cell swelling and glutamate uptake. Neurochem Int. 2009;55:98-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.12.022>
13. Akyıldız Ü, Yalçın KS, Türkay FC. Hepatosellüler karsinom tedavisi. Güncel Gastroenteroloji 2011;15:184-9.
14. Liu Q, Duan ZP, Ha da K, et al. Synbiotic modulation of gut flora: Effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Hepatology 2004;39:1441-9. <https://doi.org/10.1002/hep.20194>