



**T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
HEPATİK ENSEFALOPATİLİ HASTALARDA
MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zahide KARACA

KAYSERİ-2012



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
HEPATİK ENSEFALOPATİLİ HASTALARDA
MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zahide KARACA

**Danışman
Doç. Dr. Mevlüt BAŞKOL**

KAYSERİ – 2012

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında tüm katkı ve desteklerinden dolayı tez hocam Doç. Dr. Mevlüt Başkol'a,

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde ve tezin diğer aşamalarında emeğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Kürşat Gündoğan'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile bizleri yetiştiren saygıdeğer Hocalarımıza,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm Uzmanlarıma ve Asistan Arkadaşlarıma,

Tezin yazılma aşamasında her türlü desteğini ve yardımını esirgemeyen, her zaman yanımda olan en yakın arkadaşım, meslektaşım Dr. Elif Atağ'a

Dosyaları temin etmemde yardımcı olan tüm sekreter arkadaşlara ve arşiv personeline,

Eğitim hayatım boyunca hiç bir fedakarlıktan kaçınmayarak beni bu günlere getiren, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anneme ve babama, asistanlığım boyunca ihmal etmek zorunda kaldığım canımdan çok sevdiğim, sahip olduğum en değerlilerim kızlarım; Ela ve Gül Esmaya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Zahide KARACA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEPATİK ENSEFALOPATİ	3
2.1.1.Tanım, sınıflandırma ve evreleme.....	3
2.1.2.Patogenez	5
2.1.3.Hepatik ensefalopatide kolaylaştırıcı faktörler	9
2.1.4.Klinik bulgular	11
2.1.5.Tanı.....	12
2.1.6.Tedavi	12
2.2.Yoğun bakım skorumlama sistemleri.....	14
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	17
3.1. İstatistiksel değerlendirme	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR	48

EK-1	60
EK-2	62
EK-3	63
EK-4	64
EK-5	65
EK-6	66
ONAY	68

KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AİDS	: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
APACHE II	: Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation II
BFT	: Böbrek fonksiyon testleri
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
CI	: Confidence interval
Cr	: Kreatinin
CTP	: Child-turcot-pugh
D bil	: Direkt bilirubin
dl	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
EEG	: Elektroensefalografi
ES	: Eritrosit süspansiyonu
Eq	: Equvalan
g	: Gram
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GİS	: Gastro intestinal sistem
GKS	: Glaskov Koma Skoru

Hb	: Hemoglobin
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HCO₃	: Bikarbonat
HD	: Hemodiyaliz
HE	: Hepatik ensefalopati
HRS	: Hepatorenal sendrom
HT	: Hipertansiyon
INR	: International Normalized Ratio
İHYBÜ	: İç hastalıkları yoğun bakım ünitesi
İV	: İntra venöz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
K⁺	: Potasyum
KAH	: Koroner arter hastalığı
kg	: Kilogram
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
L	: Litre
LODS	: Logistic organ disfunction system
MARS	: Molecular adsorbent recalculation system
mEq	: miliequivalan
MELD	: Model for end stage liver disease
mg	: Miligram

ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre cıva
MV	: Mekanik ventilasyon
µg	: Mikrogram
Na	: Sodyum
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
O₂	: Oksijen
OR	: Odds ratio
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
Plt	: Platelet
PT	: Protrombin time
PTT	: Parsiyel tromboplastin time
RNA	: Ribonükleik asit
PSS	: Porto sistemik şant
s	: saniye
SpO₂	: Oksijen satürasyonu
SAPS II	: Basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru II
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
SD	: Standart deviasyon
SKB	: Sistolik kan basıncı
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
T bil	: Total bilirübin

TDP	: Taze donmuş plazma
TIPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
U	: Ünite
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
WBC	: White blood cell

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Altta yatan mekanizmaya göre hepatik ensefalopati sınıflaması	3
Tablo 2: Hepatik ensefalopati evrelemesi	5
Tablo 3: Hepatik ensefalopati kolaylaştırıcı faktörler.....	10
Tablo 4: Hastaların genel ve klinik özellikleri	25
Tablo 5: Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulde laboratuvar parametreleri	26
Tablo 6: Yoğun bakım ünitesinde uygulanan tedaviler	27
Tablo 7: Hepatik ensefalopati kolaylaştırıcı faktörlerin mortalite ile ilişkisi.....	29
Tablo 8: Hastaların genel ve klinik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi.....	30
Tablo 9: Yoğun bakım ünitesi takibi ve tedavi uygulamalarının mortalite ile ilişkisi.....	31
Tablo 10: Yaşayan ve ölen hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 11: Tek değişkenli lojistik regresyon analizi	33
Tablo 12: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hiperamonemi sonucu oluşan değişiklikler.....	7
Şekil 2: Kronik karaciğer hastalığı sebepleri	22
Şekil 3: Hepatik ensefalopati kolaylaştırıcı faktörler	23
Şekil 4: Hastalarda tespit edilen enfeksiyon tipleri	23
Şekil 5: Eşlik eden hastalıkların dağılım oranları.....	24
Şekil 6: Hastaların yoğun bakım takip sonuçları	27
Şekil 7: Fiziksel alt hastalık ile mortalite arasındaki ilişki	28

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN HEPATİK ENSEFALOPATİLİ HASTALARDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ÖZET

Amaç: Hepatik ensefalopati (HE) (Hepatik Koma, Portosistemik ensefalopati) sirozun prognostik önem taşıyan, ciddi bir komplikasyonudur. Tüm karaciğer hastalarının %20-60'ında HE gelişmektedir. HE son dönem karaciğer yetmezlikli hastaların yoğun bakım takibini gerektiren komplikasyonlarından biridir. Ülkemizde yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen HE'li hastalarda prognozu belirleyen faktörlerle ilgili birkaç veri vardır. Biz de bu çalışmayla YBÜ'de takip ettiğimiz sirozlu HE'li hastaları değerlendirip mortaliteyi etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık.

Hastalar ve yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2007- Mart 2012 tarihleri arasında iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde (İHYBÜ) takip edilen 100 HE'li hasta alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi ve hastaların mortalite hızı SAPS II, APACHE II, GKS, LODS, CTP ve MELD skorları ile araştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama SAPS II, APACHE II ve ortanca GKS, LODS,CTP ve MELD skorları sırasına göre; 53.01 (\pm 17.58), 24.79 (\pm 8.29), 11 (8-13), LODS 7 (5-9), 10 (8-12), 24.5 (17-30) olarak saptandı. Hastaların % 50'sine böbrek fonksiyon bozukluğu, % 43'üne hipotansiyon, % 46'sına sepsis eşlik ediyordu. Hastalara MV, HD, vasopressör tedavi sırasıyla % 36, % 22 ve % 37 oranında uygulandı. Bizim çalışmamızda YBÜ'si mortalitesi % 63 saptandı. Tek değişkenli analizde GKS, LODS, CTP, MELD, SAPS II, APACHE II skoru, WBC sayısı, BUN, Cre, aPTT, K, HCO₃, T bil, dehidratasyon, hemodiyaliz ihtiyacı, hipotansiyon, sepsis, mekanik ventilasyon ihtiyacı, böbrek fonksiyon bozukluğu; çok değişkenli analizde LODS, APACHE II skoru, HCO₃ ve T bil mortalite ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Bu çalışma HE'li hastalarda YBÜ'si mortalitesinin hala çok yüksek olduğunu ve HE'li hastalarda yoğun bakım skorlama sistemlerinin genel yoğun bakım mortalitesini öngörmeye karaciğere özgü skorlama sistemlerinden daha üstün olduğunu ortaya koydu.

Anahtar Kelime: Hepatik ensefalopati, yoğun bakım, karaciğer yetmezliği, mortalite

AFFECTING FACTORS OF INTENSIVE CARE MORTALITY IN HEPATIC ENCEPHALOPATHY

ABSTRACT

Aim: Hepatic encephalopathy is one of the severe complications of cirrhosis and has prognostic importance. Hepatic encephalopathy occurs in 20-60 % of cirrhotic patients. Cirrhotic patients with hepatic encephalopathy should be hospitalized in intensive care units. There is a few data about prognostic factors of hepatic encephalopathy patients followed in intensive care unit in Turkey. We aimed to reveal the factors affecting the intensive care mortality of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy.

Patients and Methods: One hundred hepatic encephalopathy patients' files that were hospitalized in the period of January 2007 to March 2012 were retrospectively reviewed. Clinical and laboratory data were revised and intensive care mortality rates were investigated by SAPS II, APACHE II, GKS, LODS, CTP and MELD scores.

Results: Patients' mean SAPS II, APACHE II, and median GKS, LODS, CTP and MELDS scores were 53.01(\pm 17.58), 24.79 (\pm 8.29), 11 (8-13), 7 (5-9), 10 (8-12), and 24.5 (17-30) respectively. Renal dysfunction (50%), hypotension (43%) and sepsis (46%) were accompanying disorders. MV, HD and vasopressor treatment was performed in 36%, 22% and 37% of patients respectively. Total intensive care mortality rate of HE patient was 63% in our cohort. GKS, LODS, CTP, MELD, SAPS II, APACHE II scores, T Bil, dehydration, hypotension, sepsis, renal function disorder and need for HD and MV were related with intensive care mortality in univariate logistic regression analysis and LODS, APACHE II, HCO₃ and T bil were related with intensive care mortality in multivariate logistic regression analysis.

Conclusion: This study revealed that intensive care mortality of HE patients is still very high and intensive care score systems were better than liver disease specific scores in predicting the overall intensive care mortality of HE patients.

Key words: Hepatic encephalopathy, intensive care unit, liver failure and mortality.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatik ensefalopati sirozun prognostik önem taşıyan, sık görülen ciddi bir komplikasyonudur. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan, nöropsikiyatrik fonksiyonlarda minimal bir bozukluktan komaya kadar değişen bulgular spektrumunu içeren bir tablodur. HE, sirozlu hastaların yaklaşık % 30-45'inde, transjuguler intrahepatik portosistemik şant uygulanmış (TIPS) hastaların % 10-50'sinde, tüm karaciğer hastalarının da % 20-60'ında gelişmektedir (1). Hepatik ensefalopatinin başlıca klinik özellikleri; kognitif fonksiyonlarda, motor ve şuur durumunda bozukluk meydana gelmesidir. Klinik tablo minimal kişilik ve uyku düzeni değişikliklerinden, derin komaya kadar değişebilir (2).

Yaygın serebral fonksiyon bozukluğuyla seyreden bu sendromun geri dönüşümlü olması, metabolik bir mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir. Fakat HE için tek bir metabolik bozukluğun sorumlu olduğunu söylemek mümkün değildir. Temel mekanizma, hepatosellüler yetmezlik ve/veya şantlar nedeniyle barsak kaynaklı bazı maddelerin hepatic klirensinin yetersizliği ve beraberinde aminoasit metabolizmasındaki bozukluk sonucunda serebral nörotransmisyonunda ortaya çıkan değişikliklerdir (3). Çeşitli nöroaktif toksinlerin (özellikle amonyak) ve nörotransmitter sistemlerin bu süreçte rol oynadığı ve karşılıklı etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir. HE'de oksijen (O₂) ve glukozun serebral metabolik

oranlarının azalmasının da, nöronal aktivitedeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. Özellikle kronik progressif karaciğer hastalığının erken dönemlerinde spontan hepatik ensefalopati atakları nadir olarak görülmekle birlikte hastaların çoğunluğunda bir kolaylaştırıcı faktör saptanır ve bu kolaylaştırıcı faktör patogenezdeki mekanizmaları harekete geçirir. Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, enfeksiyonlar, dehidratasyon, azotemi, aşırı parasentez uygulamaları, sedatif ajan kullanımı en önemli kolaylaştırıcı faktörlerdir (3-7). Bunların bilinmesi ve tanınmasının hastanın tedavisinde yararı vardır.

Siroz önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Siroz olguları gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati, sepsis, septik şok, akut böbrek yetmezliği / hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlar nedeniyle YBÜ'nde takip edilmektedir (8). HE akut yada kronik karaciğer hastalığının komplike bir hal almasına sebep olabilir (9). HE'nin patogenezi kısmen anlaşılmasına rağmen, YBÜ hastalarının prognozuna ilişkin veriler hala net değildir (10,11).

YBÜ'de takip edilen siroz ve/veya HE olgularında yapılan çalışmalarda morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörler; hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg), renal yetmezlik, vasopressör ihtiyacı olması, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), MELD (Model for End Stage Liver Disease), LODS (Logistic Organ Dysfunction Score) ve SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) skorunun yüksek olması, beyaz küre sayısının (WBC) 12.000/mm³'den fazla olması, takipte mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı olması, karaciğer hastalığının ciddiyeti ve sepsis gelişmesi olarak tespit edilmiştir (12-15).

Daha önce yapılan çalışmalar genellikle sirozlu hastaların YBÜ takiplerine ilişkin veriler içermektedir. HE'li hastaların değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu hastaların yüksek mortalite oranları nedeniyle YBÜ'si tedavi yaklaşımları üzerinde net bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmanın amacı YBÜ'ye HE tanısı ile yatırılan hastaların etiyolojik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi, mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi, konu ile ilgili güncel veri elde edilmesi ve elde edilen verilerin literatür ile karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİK ENSEFALOPATİ

2.1.1. Tanım, sınıflandırma ve evreleme

Hepatik ensefalopati; akut, subakut ve kronik karaciğer yetersizliğinde veya portosistemik şanlı (PSS) hastalarda gözlenen, hafif kişilik değişikliği veya entellektüel farklılaşmadan derin komaya kadar değişen, nöropsikiyatrik belirtilerle karakterize, metabolik bir ensefalopatidir (16,17). HE siroz olgularının % 30-45'inde görülebilmektedir (1).

HE için bir kaç farklı sınıflandırma olmakla birlikte terminolojideki karmaşa 1998 yılında Viyana'da gerçekleştirilen XI. Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde alınan kararlar ile ortadan kalkmış ve tek bir terminoloji ve sınıflama kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1) (9).

Tablo 1. Altta yatan mekanizmaya göre Hepatik ensefalopati sınıflaması (9)

Tip A	Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte olan HE
Tip B	Karaciğer hastalığı olmaksızın PSS ile birlikte olan HE
Tip C	Kronik karaciğer hastalığıyla birlikte olan HE

Akut karaciğer yetmezliğiyle birlikte olan HE (Tip A): Son 8 hafta içinde ortaya çıkan, akut hepatoselüler yetmezlik durumudur. Hastalar; kooperasyon güçlüğü, deliryum, konvülsiyonlar döneminden geçerek genellikle 24 saat içinde komaya girerler. Serebral ödem, fulminan hepatik yetmezliğin nörolojik bulgularının ana komponentidir. Prognoz genellikle kötü olmasına karşın spontan veya tedavi sonucu iyileşme mümkündür (18).

Karaciğer hastalığı olmaksızın PSS ile birlikte olan HE (Tip B): Çok ender görülür. Klinik olarak siroza benzer ancak karaciğer hastalığı yoktur (19). Geniş portosistemik bypass uygulananların (örn. portal ven trombozu nedeniyle) büyük bir kısmında görülmemesine karşın, çok az bir kısmında oluşmasının nedeni açık değildir (20).

Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE (Tip C): En sık rastlanan tiptir (17). Kronik karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkar. Sıklıkla presipitan olaylarla ortaya çıkar.

Tip C HE; klinik bulguların süresi, şiddeti ve sıklığı yönünden değerlendirildiğinde 3 kategoride incelenmektedir.

1-Akut form (Epizodik hepatik ensefalopati): Belirgin ensefalopatisi olmayan bir hastada, zaman zaman ciddi atakların ortaya çıkması halidir. Uygun tedaviyle 4 hafta içinde düzelmesi kronik formdan ayırmak için genellikle kullanılan kriterdir (9).

2-Kronik form (Persistan hepatik ensefalopati): Akut formun aksine semptomlar uygun tedaviye rağmen 4 haftadan uzun sürer ve tedavi sonunda mental durum normale dönmez. Bazal bir nöropsikolojik bozukluk düzeyi üzerinde gelişen ve sonuçta tedaviyle ancak bazal bozukluk düzeyine geri dönebilen, akut epizodlarla (kronik remitant) ya da bazal bozukluk düzeyine bile dönmeyen ve dalgalanmalar gösteren (fluctuating) seyir şekilleri mevcuttur (9).

3-Subklinik (minimal) HE: Belirgin mental değişiklikler olmaksızın sadece hassas psikometrik testlerle saptanabilen formdur.

Hepatik ensefalopatide yukarıdaki klinik biçimlerde de ölçüt olarak kullanılan ve hastanın mental durumundaki değişikliklere dayanan bir evreleme mevcuttur (Tablo 2) (3).

Tablo 2: Hepatik ensefalopati evrelemesi (3)

Evre	Bilinç Durumu	Entelektüel Durum	Davranış Durumu	Motor Fonksiyon	Psikometrik Testler	EEG değişikliği
0	Normal	Normal	Normal	Normal	Hafif yavaş	Yok
I	Anormal uyku	Azalmış dikkat ve hesap yeteneği	Ruhsal durum değişikliği endişe ve monoton ses	Dizartri, apraksi	Yavaş	Yavaş 5 Hz frekansında trifazik dalgalar
II	Letarji, cevaplarda gecikme	Hafıza kaybı, Zaman dezoryantasyonu, amnezi, rijidite	Uygunsuz davranışlar	Flaping tremor, Ataksi, emme, göz kırpma, yalama refleksi	Zayıf	Yavaş trifazik dalga örneği
III	Konfüzyon, deliryum, stupor, inkontinans	Zaman-mekan dezoryantasyonu	Sinirlilik, paranoya, nöbet	Anormal refleks, (nistagmus, babinski refleksi)	Çok zor veya yapamaz.	Yavaş trifazik dalga örneği
IV a	Koma	Cevapsız	Yok	Ağrılı uyaranlara yönelmemiş yanıt	Yapamaz	Yavaş 2-3 Hz frekansında delta dalga aktivitesi
IV b	Derin koma	Cevapsız	Yok	Dekortike veya deserebre postür, dilate pupil	Yapamaz	Yavaş 2-3 Hz frekansında delta dalga aktivitesi

2.1.2 Patogenez

Şimdiye kadar karaciğer yetersizliği ve/veya portal hipertansiyonu olan hastalarda ve hayvan modellerinde HE patogenezine ilgili yapılan çalışmalarda kanda ve beyin dokusunda çeşitli toksinlerin birikimi üzerine odaklanılmıştır. Sirozlu hastalarda yükselmiş serum düzeyi ve hücrel toksisiteyle bilinen ilişkisi nedeniyle 50 yılı aşkın süredir amonyak, hastalığın patogenezinde anahtar moleküldü (21-26). Fakat

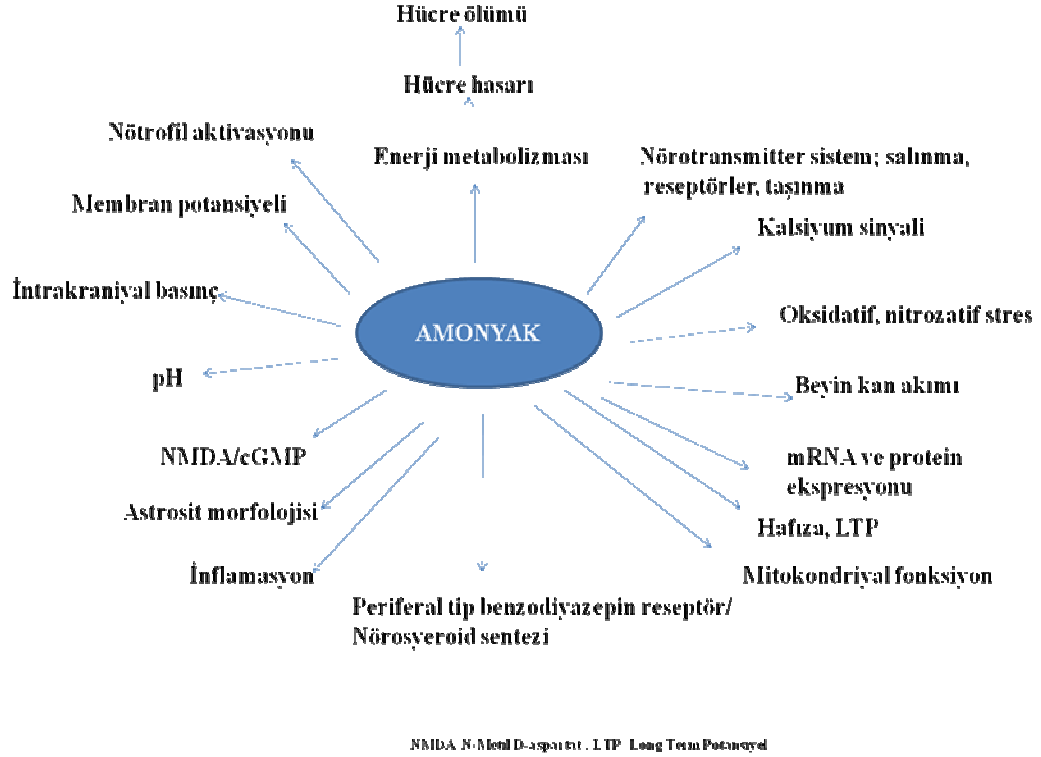
günümüzde serum amonyak yüksekliğinin HE patogenezinde sorumlu pekçok faktörden sadece biri olduğu bilinmektedir (26-31). HE patogenezinde sorumlu tutulan hipotezler genel olarak şunlardır:

- Amonyak, manganez gibi nörotoksinler veya gama amino bütirik asit, endojen veya ekzojen benzodiyazepinler, nörosteroidler gibi nörotansmitterlerin tek başına yada sinerjistik etkisi ile astrositlerde şişme ve sonrasında astrositik fonksiyon bozukluğu oluşturması,
- Artmış GABA'erjik tonus ve azalmış asetilkolin düzeyi,
- Artmış reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türevlerinin bozulmuş mitokondrial enerji üretimi nedeniyle nöronal fonksiyon bozukluğu ve astrositik şişmeye katkıda bulunması,
- Kan beyin bariyeri geçirgenliğinin artması,
- İnflamatuvar sitokinler,
- Manganez toksisitesi

Bunları tek tek ele alacak olursak;

1-Amonyak: Amonyak, nitrojen ve protein metabolizmasının önemli bir ara ürünüdür. Başlıca amonyak sentez yerleri; barsaklar (en çok), kaslar, böbrekler ve karaciğerdir. İnce barsakta mukoza hücrelerinin ana enerji kaynağı olan glutaminin degradasyonundan, kalın barsakta ise intestinal flora tarafından protein ve ürenin parçalanmasından oluşur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve portosistemik bypass sonucunda amonyak detoksifiye edilemeden sistemik dolaşıma geçer ve sonuçta hiperamonemi oluşur. Hiperamonemide astrositlerde değişiklikler Alzheimer type II astrosit benzeridir ve sinir iletiminde bozukluklar olur. Hiperamoneminin nörotoksik etkisi şekil 1'de gösterilmiştir (31).

Amonyak yıkımı için kullanılan döngülerden en önemlisi üre döngüsü ile alfa keto-glutarattan; glutamat ve glutamattan glutamin meydana gelmesidir.



Şekil 1: Hiperamonemi sonucu oluşan değişiklikler.

Karaciğer yetmezliğinde üreye dönüştürülemeyen amonyak, normal şartlarda amonyak üreten organlar olan böbrekler ve kas iskelet sistemi tarafından bir miktar detoksifiye edilir (2). Kas iskelet sistemi büyük kütlesi nedeniyle karaciğer yetmezliğinde amonyağın ana detoksifikasyon yeridir (33). Böylece kas glutamin sentetazın etkinliği beynin metabolik aktivitesi için daha önemli hale gelir. Karaciğer yetmezliğinde düşük protein içerikli beslenme amonyak yükünü azaltacak, fakat malnütrisyonu sebep olarak total vücut kas kitlesini azaltıp amonyağın detoksifikasyon kapasitesinin azalmasına da sebep olacaktır (34). Yapılan çalışmalarda diyetle dalı zincirli aminoasit ilavesinin kas kitlesini artırarak minimal HE'yi azalttığı gösterilmiştir (35).

Normal koşullarda böbrekler ve karaciğer vücudun amonyak dengesini korumak için yakın bir etkileşim içindedir. Böbrekler hem amonyak üretir hem de üretilmiş amonyağın % 30'unu idrarla amonyum iyonu ya da üre şeklinde vücuttan uzaklaştırır. Karaciğer yetmezliğinde ve metabolik asidozda böbrekler üretilmiş amonyağın %70'ini vücuttan uzaklaştıracak kadar eliminasyon kapasitesini artırabilir

(36,37). Karaciğer sirozlu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında artmış kognitif fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (38).

2-Manganez toksisitesi: Manganez (Mn); karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin metabolizması için gerekli olan enzimlerde kofaktör olarak rol alan önemli bir eser elementtir. Plazma da +2 ve +3 değerlikli formlarda bulunur ve reseptör ilişkili endositoz ile (Mn^{+3}) ve tanımlanmamış bir taşıyıcı ile (Mn^{+2}) beyin dokusuna taşınabilir ve burda birikebilir. Buna kan beyin bariyeri ve kan-serebrospinal sıvı bariyeri engel olur (39). Mn; bazı reseptör proteinler üzerine, dopamin gibi nörotransmitterler üzerine (muhtemelen striatal dopamin miktarını azaltarak), N-methyl-D-aspartate (NMDA) miktarını artırarak ya da oksidatif/nitrozatif stres aracılığıyla nörotoksik etki oluşturur. Bunun dışında Mn'in üç temel nörotoksik mekanizması bildirilmiştir (40). Bunlar;

- Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve enerji metabolizması bozulması
- Glial hücrelerde inflamatuvar aktivasyon
- Nöro-glial iletişimde ve sinaptik iletimde bozulma

Mn prooksidan aktiviteye sahiptir ve dopaminerjik nöronlar üzerine direkt toksik etkilidir. Substantia nigra da katalaz ve peroksidaz miktarının azalmasına yol açar. Super oksit hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi aktif oksijen türevlerini ve 6-hidroksi dopamin ya da diğer toksik katekolaminlerin miktarını artırır. Dopaminerjik nörotoksositeyle ilişkili apoptozisde rol oynadığı bildirilmiştir (40,41). Manganezin (+2 değerlikli formu) kronik maruziyette gama amino bütirik asiti (GABA) azalttığı ve globus pallidusda biriktiği gösterilmiştir (42,43). Yapılan araştırmalarda HE patogenezinde amonyakla birlikte rol oynadığı gösterilmiştir (44-46). Mn, barsaklardan portal venöz sisteme emilir ve karaciğerden biliyer sistem yoluyla elimine edilir. Kronik karaciğer hastalığında PSS nedeniyle eliminasyonunda azalmadan dolayı plazma düzeylerinin attığı ve merkezi sinir sisteminde biriktiği düşünülmektedir (47,48). Sirozlu hayvan modellerinde beyinde birikimi gösterilmiştir (49).

3. Glutamin: Astrositlerde glutamin sentetaz enzimi ile glutamat ve amonyak birleşerek glutamin oluşur. Karaciğer yetersizliğinde amonyak artışı, glutamati azaltır, buna bağlı olarak glutamin artar. Glutamin hücre içi osmol gibi davranarak

hücre içine su çeker, astrositin şişmesine ve mitokondriyal oksidatif fonksiyon bozukluğunun artmasına sebep olur. Bunun da beyin ödemi ve intrakraniyal basınç artışı yaparak tip A HE'de ölümcül beyin herniasyonunun sebebi olduğu düşünülmektedir (46-48).

4. Kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin artması: Astrositler kan beyin bariyerinin önemli bir parçasıdır. HE'de ortaya çıkan astrositik değişiklikler bu bariyerin bozulmasına sebep olur. Serebral ödem, vasojenik ödem ve aquaporin reseptörlerinde bozulma astrositik zedelenmenin birkaç sebebidir. Astrositik şişme sonucu oluşan mitokondriyal enerji üretiminin bozulması, Na-K-Cl kotransportunda bozulmaya sebep olup buda serebral ödeme katkıda bulunmaktadır (50-52).

5. NMDA (N-Metil, D-Aspartat): Amonyanın başlattığı astrositik hücre şişmesi sonrası hücre içi NMDA reseptör aktivasyonu ve oksidatif / nitrozatif stres ve ribonükleik asit (RNA) oksidasyonu, gen ekspresyonu ve bunların sonucunda oluşan astrositik / nöronal fonksiyon bozukluğu ile glio-nöronal iletişimde bozulma ve sinaptik plastisite gelişir. Sonuç olarak HE semptomları ortaya çıkar (53).

6. Sitokinler: Amonyanın tetiklediği mekanizma ile ortaya çıkan hücresel zedelenme sonrası mitokodriyal enerji oluşumunun bozulması ve hücresel enerji yetmezliği oluşumu inflamatuvar cevabı başlatarak sitokinlerin artışına yol açar (54). Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin amonyak ile sinerjistik etki oluşturarak akut karaciğer yetmezliğinde beyin ödeme katkıda bulunduğu gösterilmiştir (55-57).

7. Fenoller: Barsakta bakteriyel triptofan metabolizması sonucu oluşan indol ve oksindol bileşikleri sedatif etkilidir ve HE patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (58).

HE patogenezinde suçlanan diğer toksinler merkaptanlar, kısa zincirli yağ asitleri, yalancı nörotransmitterler (oktapamin gibi) ve GABA'dır (48,59-62).

2.1.3. Hepatik ensefalopatide kolaylaştırıcı faktörler

Özellikle kronik progresif karaciğer hastalığının erken dönemlerinde spontan hepatik ensefalopati epizodları nadir olarak görülmekle birlikte hastaların çoğunluğunda bir kolaylaştırıcı faktör saptanır ve bu kolaylaştırıcı faktör patogenezde gördüğümüz mekanizmaları harekete geçirir (Tablo 3).

Tablo 3: Hepatik ensefalopati kolaylaştırıcı faktörler (3)

Nitrojen yükünü artıranlar	GIS kanaması
	Diyette aşırı protein alımı
	Azotemi
	Konstipasyon
Elektrolit ve metabolik imbalans	Hipokalemi
	Alkalozis
	Hipoksi
	Hiponatremi
	Çinko eksikliği
	Hipoglisemi
	Hipovolemi
İlaçlar	Narkotikler
	Tranklizanlar
	Sedatifler
	Diüretikler
Diğerleri	Enfeksiyon
	Cerrahi
	Akut karaciğer hastalığının süperimpoze olması
	İlerleyici karaciğer hastalığı
	Aşırı parasentez
	Portal sistemik şantlar

En sık görülen kolaylaştırıcı faktör enfeksiyondur (4-7). GIS kanaması sık sebeplerdendir. Amonyak ve diğer nitrojenli maddelerin yapımını ve dolayısıyla emilimini artırarak, hipovolemiye ve sekonder azotemiye sebep olarak HE'yi kolaylaştırır. Diyetle aşırı protein alımı da kolonda kolonik bakteriler tarafından nitrojenik maddelerin artmasına yol açar. Hipokalemi renal amonyak yapımını direkt olarak uyarır. Hipovolemi azalmış hepatic ve renal perfüzyona yol açar.

Enfeksiyon HE'de önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Karaciğer yetmezliğindeki enfeksiyon bulguları ile HE prognozu arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir (63).

Karaciğer yetmezlikli hastalarda laktuloz kullanımı ve diüretik kullanımı nedeniyle hastalar dehidratasyona eğilimlidir (64).

Kabızlık varlığında amonyağın ve diğer toksin maddelerin uzamış GIS pasajı nedeniyle artmış emilimi HE'ye yatkınlık oluşturur.

Sirozlu hastalar anksiyete, depresyon, kronik ağrı, uyku bozuklukları ve eşlik eden diğer hastalıkları sebebiyle hayat kalitesini artırmak için sedatif ajan ve opioid analjezik kullanıyor olabilir. Bu sebeplerden tedavi başlanan hastalar HE açısından yakın takip edilmelidir (64).

2.1.4. Klinik

1-Mental değişiklikler: Hafif değişikliklerden komaya kadar değişebilir. En erken değişiklik, uyku düzeninin bozulmasıdır. Şahsiyet değişiklikleri göze çarpan özelliklerdir. Entellektüel bozukluk, organik mental fonksiyonlarda hafif bir zayıflamadan ağır bir konfüzyona kadar değişen bir çeşitlilik gösterir. Hastanın yazısı bozulmaya başlar ve zamanla okunmaz hale gelir. Konuşma yavaş ve bozuk olup monotondur. Derin stuporda konuşma güçlüğü belirgin hale gelir. Koma başlangıçta uykuyu andırır, fakat tam cevapsızlığa kadar ilerler. Bu bozulma süreci herhangi bir seviyede kalabilir. Koma esnasında hastada kas tonusu gevşer ve refleksleri kaybolur. Plantar refleks derin stupor veya komada genellikle ekstensör hale gelir (3).

2. Nöromusküler değişiklikler: Asteriksis, hiperaktif derin tendon refleksleri, hatta geçici deserebre pozisyon görülebilir. Asteriksis (flapping tremor) evre 2 ve evre 3'de ortaya çıkar.

3. Fetor Hepatikus: Özel, küflü bir kokudur. Muhtemelen metioninden aşırı merkaptan üretimine bağlıdır, altta yatan karaciğer hastalığının prognozu ya da ağırlığı ile uyumlu değildir. HE olmadan da sirozlu hastalarda görülebilir.

4- Hiperventilasyon: İleri seviyede HE'de görülebilir.

2.1.5. Tanı

Tanı genellikle klinik ile konur. Yükselmiş serum amonyak düzeyi tanıya ışık tutucu ise de HE'ye spesifik bir karaciğer fonksiyon testi bozukluğu yoktur. Kronik karaciğer hastalığı bulunan ve başka sebeple açıklanamayan şuur değişikliği varlığı HE'yi akla getirmelidir.

Serebrospinal sıvı incelemesi, bilgisayarlı tomografi (BT) ,bazı psikometrik testler ve elektroensefalografi (EEG) tanıda kullanılabilir, fakat özellikle BOS bulguları ve BT evre 3-4 HE gelişmediyse normal saptanır (3).

HE tanısı için diğer organik sebeplerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

2.1.6. Tedavi

HE karaciğer yetmezlikli hastalarda hafif bilinç bozukluğundan komaya kadar değişen geniş nöropsikiyatrik semptomlarla seyreder (46). Ciddi HE, YBÜ' nde takip edilmelidir ve bu hastalarda tedavi yönetimi yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle bilinçli olmayı ve ileri düzeyde uzmanlığı gerektirir (65,66). HE'li hastaların % 15'i karaciğer transplantasyonu beklerken, ciddi HE'li hastaların % 58'i bir yıl içinde ölür (67).

HE'nin öncelikli tedavi prensibi; kolaylaştırıcı faktörlerin tespiti ve düzeltilmesidir. Çünkü akut HE epizodları son dönem karaciğer yetmezliğinin doğal progresyonu sürecinde oluşmasından ziyade kolaylaştırıcı faktörler sebebiyle ortaya çıkar. Spontan olduğuna karar verildiğinde veya kolaylaştırıcı faktörün tedavisine başlandığında, beraberinde amonyak yükünü azaltıcı yöntemler de uygulanmalıdır. HE tedavisinde birinci sıra tercih edilen ilaç sıklıkla oral ya da rektal yoldan uygulanan laktulozdur (68). Laktuloz (beta-galaktosidofruktoz) barsaktan absorbe edilmeyen bir disakkarittir. Barsak hareket sıklığını artırarak gastrointestinal sistemdeki amonyak prekürsörlerini azaltır (69). Buna ek olarak barsak içeriğini asidifiye ederek amonyak emilimini azaltır ve kan amonyak seviyesini düşürür (70). Ayrıca laktuloz barsak florasını üreaz ve proteaz üreten bakterilerden laktobasil lehine değiştirir. Bazı çalışmalarda laktulozun HE tekrarlamasını engellediği fakat sağ kalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (71-73).

Net etkinlik verileri yeterli olmamasına rağmen HE’de ikinci basamak tedavi neomisin ve metronidazol tedavisidir. HE gelişiminin önlenmesinde rifaksimin ve laktulozla yapılan kıyaslamalı çalışmaların birkaçında rifaksiminin; kan amonyak düzeyini, BZN benzeri bileşiklerin konsantrasyonunu daha fazla düşürdüğü ve mental durumu iyileştirme yönünde üstünlük saptanmışken en son meta analizlerde birbirlerine üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (74-76). Bununla birlikte HE remisyonunda rifaksimin ve laktulozun, laktuloz ve plasebo ile kıyaslandığında hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir (77).

Bazı HE’ li hastalar yüksek protein içeren diyetle karşı hassas olabilmektedir. Geçmişte, HE atakları bulunan sirozlu hastalara düşük protein içeren diyetler rutin önerilmekteydi. Fakat bu durumda da var olan protein-kalori malnutrisyonu daha da kötüleşebilmektedir. Protein kısıtlaması, HE’ de akut dönemde faydalı olabilir. Çünkü malnutrisyon sirozlu hastaların çoğunda hepatik ensefalopatiden daha ciddi bir problem olabilmektedir. Hafif kronik hepatik ensefalopatili hastalar 60-80 g/gün proteini tolere edebilmektedirler. Mümkün olduğu kadar protein kısıtlaması yapılmadan oral ya da enteral beslenme başlanmalıdır (78).

Probiotikler, akarboz, L-ornitine aspartat ve sodyum benzoat HE tedavisinde kullanılabilir (79-83).

Elektrolit desteği ve sıvı tedavisi hastanın ihtiyacına göre yapılmalıdır. Evre 3-4 HE’de hava yolunu korumak için entübasyon gereklidir (65).

HE tedavi ve takibinde dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda özetlenmiştir (66,84).

- Aspirasyonun önlenmesine ve kolaylaştırıcı faktörlerin saptanıp tedavisine başlamaya odaklanılmalıdır.
- Klinik olarak enfeksiyon şüphesi varlığında enfeksiyonun diğer bulgularının varlığına bakılmaksızın en geç 1 saat içinde tedaviye başlanması önerilmektedir.
- Bu hastalarda sedasyon uygulanmasından kaçınılmalıdır.
- Hastaların kan glukoz düzeyi 140-180 olacak şekilde yakın takip edilmeli ve eğer gerekirse dextroz infüzyonu verilmelidir.
- Akut HE epizodu tedavisinde günde 4-5 kez barsak boşalması sağlanacak şekilde laktuloz oral ya da rektal yoldan uygulanmalıdır.

- Neomisin, metronidazol ya da rifaximin laktuloz refrakter olgularda uygulanabilir.
- HE'li hastalarda mekanik ventilasyon gibi invaziv tedavilerin uygulanması konusunda net bir fikir birliği yoktur. Hastaların GKS (Glaskow koma skalası) ≤ 8 ve aktif GİS kanaması mevcutsa hava yolunun korunması için entübasyon önerilmektedir.
- Bu hastalarda beyin ödeminin görüntüleme yöntemleriyle gösterilmesi halinde mannitol kullanılmalıdır.
- Son olarak; YBÜ'lerinde HE tedavisinde ve önlenmesinde albümin diyalizi olarak bilinen MARS (molecular adsorbent recalculation system) kullanılması maliyet etkinliğinin değerlendirilmesi açısından daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte önerilmektedir.

2.2. Yoğun bakım skorum sistemleri

APACHE II Skoru: Kritik hastalar için kullanılan prognostik skorum sistemlerinden biridir ve en yaygın kullanılan skorum sistemidir (85). APACHE II skoru 1985'de Knaus ve arkadaşları tarafından APACHE I'in basitleştirilmesi ile oluşturulmuştur (86). 12 fizyolojik parametrenin, hasta yaşının ve kronik sağlık durumunun değerlendirilmesi esasına dayanır (Ek 1). Skordaki her bir puan artış, hastane mortalitesinde aşağı yukarı %1'lik artış gösterir (87).

SAPS II: Le Gall ve arkadaşları tarafından 1993 yılında, 12 farklı ülkedeki 137 yoğun bakım ünitesinden elde edilen veriler kullanarak, 37 değişken değerlendirilmiş ve 17 değişkene indirgenmiş, böylece SAPS II geliştirilmiştir (88). Bunlar 12 fizyolojik değişken, yaş, yoğun bakıma kabul tipi (planlı cerrahi, planlı olmayan cerrahi ya da tıbbi) ve altta yatan hastalıkla ilgili üç değişkenden (kronik sağlık durumu: AIDS (erişkin immün yetmezlik sendromu), metastatik kanser ve hematolojik malignite) oluşmaktadır (Ek 2). Her değişkene farklı puanlar verilmektedir (Ek 2).

Fizyolojik değişkenler için, yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerler kullanılır. SAPS II skoru spesifik hasta grupları için kullanmaya uygun değildir. Ayrıca, SAPS II'nin tahmin gücünün doğruluğu yoğun bakımda hastanın yatış süresi boyunca zamanla kaybolabilir. Sadece beş günden az kalan hastalar için mortalite tahmini doğru olarak kalmaktadır.

SAPS puanı ne kadar yüksekse mortalite aynı oranda artar. SAPS II sistemi oluşturulurken yanık hastaları, koroner bakım hastaları, kardiyovasküler cerrahi hastaları çalışmaya ilave edilmemiştir. SAPS II, hastaları gruplayarak mortaliteyi hesaplamayı amaçladığı için kişisel mortalite tayini ve buna göre tedavi planlanması amacıyla kullanılmamalıdır. Verileri toplamak çok basit ve hızlıdır. Klinik araştırmalarda kritik hastaları sınıflamak ve popülasyonları karşılaştırmak için kullanılmaktadır.

MELD Skoru: MELD skorlama sistemi Malinchoc ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (89). Başlangıçta sirozlu olgularda allojenik organ transplantasyonunda önceliği tespit etmek, mortaliteyi tahmin etmek ve hastalığın şiddetini belirlemek için kullanılan bir sistem olarak sunulmuştur (90). Sirozlu hastalarda kısa dönem prognozunu saptamak için kullanılır (91). Bu skor objektif, kolay elde edilebilen INR, total bilirubin ve kreatinin düzeylerine göre hesaplanır (92). MELD skoru standart birleşmiş organ paylaşımı ağı (United Network for Organ Sharing: UNOS) skorlama sistemine göre hesaplanarak kullanılabilir (92). Bu skorun daha sonra hem ayaktan hem de yatırılarak izlenen sirozlu hastalar için güvenilir bir marker olduğu gösterilmiştir (93). Son zamanlarda MELD skoru karaciğer vericilerinin dağıtımında önceliği saptamak için Amerika Birleşik Devletlerinde CTP skorunun yerini almıştır (94).

MELD (UNOS) skoru hesaplama:

$$\text{MELD} = 3,78 \times \log (\text{Bil mg/dl}) + 11,2 \times \log (\text{INR}) + 9,57 \times \log (\text{Cr mg/dl}) + 6,4$$

Glaskow Koma Skalası: Fizyolojik puanlama sistemlerinden birisi olan Glasgow Koma Skalası (GKS), bilinç düzeyinin standart olarak tanımlanmasında, koma derecesinin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesinde sık kullanılan, basit, objektif bir puanlama sistemidir. Burada beyin fonksiyonları hastanın göz hareketleri, sözel cevap ve motor cevabına bakılarak değerlendirilir (Ek 3). Bilinç durumunun en kötü olduğu durum 3 puan, en iyi olduğu durum ise 15 puandır (95).

Child-Turcotte-Pugh Skoru: Child ve Turcotte 1964 yılında sirotik hastaların cerrahi riskini değerlendirmek için karaciğere spesifik prognostik bir sistem tanımlamıştır (96). Bu sonradan Pugh tarafından modifiye edilmiştir (97). CTP skoru sirozlu hastaların risk derecelendirilmesi ve bu hastalara uygulanmış terapötik

işlemlerin etkinliğini değerlendirmek için yaygın şekilde uygulanmıştır (98,99). 30 yıldan beri formüle edilen CTP skoru hala sirozlu olgularda prognozunu değerlendirmek için temel taş olarak göz önünde bulundurulur. Şimdiye kadar hem hastaların klinik değerlendirilmesinde hem de araştırmalarda en sık kullanılan skordur (94). Bu skora sistemi hem subjektif verilerin değerlendirilmesindeki varyasyonlardan hem de ekstrahepatik prognostik verilerin değerlendirilmemiş olmasından dolayı yetersiz kalmıştır (100). CTP skorunun hesaplanmasında asit, ensefalopati, total bilirubin düzeyi, albümin düzeyi ve INR değeri hesaplanarak buna karşılık gelen puan dereceleri toplanır (Ek 4).

Lojistik organ disfonksiyon sistemi (LODS): Lojistik organ disfonksiyon sistemi, yoğun bakım hastalarından oluşan geniş bir veritabanından seçilmiş değişkenlere çoklu lojistik regresyon uygulanarak 1996 yılında geliştirilmiştir. Skoru hesaplamak için, her organ sistemi, o gün içinde o sistem için herhangi bir değişken için en kötü değere göre puan alır. Eğer hiç organ fonksiyon bozukluğu yoksa skor 0, en kötü organ fonksiyon bozukluğu için 5 puan verilir. Organ sistemleri arasında organ fonksiyon bozukluğunun göreceli ciddiyeti farklı olduğundan, LODS skorunda maksimum 5 puan sadece nörolojik, renal ve kardiyovasküler sistemler için kullanılmaktadır. Pulmoner ve koagülasyon sisteminin maksimum puanları için 3 puan verilmekte, karaciğer için maksimum 1 puan verilmektedir. Böylece maksimum skor 22 olmaktadır (Ek 5). LODS skoru tekrarlanan ölçümlerden ziyade yoğun bakıma kabulden sonraki ilk 24 saat içerisindeki organ fonksiyon bozukluğunun sadece tek bir ölçümünü yapmak üzere planlanmıştır. LODS sistemi oldukça karışık ve seyrek olarak kullanılmakla birlikte klinik çalışmalarda organ fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için kullanılmaktadır (101).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2007 ve Mart 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İHYBÜ'ye HE tanısı ile yatırılan hastalar üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesi İç Hastalıkları A.B.D. ve Tıp Fakültesi Dekanlık lokal etik kurul onayı alındı (Etik kurul onay no: 2012/269 tarih:03.04.2012). Hepatik ensefalopati tanısı klinik değerlendirmeye West Haven kriterlerine göre konuldu (Tablo 2). Hastaların dosyaları Başhekimlik izin ve onayı ile hastane arşivinden temin edildi. Toplam 150 dosya tarandı. Olguların 34'ü dosyadaki tıbbi kayıtların yetersiz olması sebebi ile 4'ü şuur değişikliği sebebinin akut serebrovasküler olay olması nedeni ile 12'si HE'nin akut karaciğer yetmezliği zemininde gelişmesi nedeniyle çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük olması
2. Yoğun bakım ünitesinde 24 saatten daha uzun süre takip edilmiş olmak
3. Kronik karaciğer yetmezliği tanısı olması
4. Başka bir sebeple açıklanamayan nörolojik bulguların varlığı

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Yoğun bakımda 24 saatten az süre takip edilmiş olmak
3. Akut hepatik yetmezlik
4. Eşlik eden akut stroke, ciddi hipoglisemi, ilaç zehirlenmesi, kardiyak arrest varlığı

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve dosya numarası, ilk yatış anındaki Glaskow Koma Skoru (GKS), Child-turcotte-pugh skoru (CTP), Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru II (Simplified Acute Physiology Score / SAPS), Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (Logistic Organ Dysfunction Score/ LODS), Apache II skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II= APACHE), MELD (Model for End Stage Liver Disease) skorlaması, ensefalopatinin ilk epizod olup olmadığı, HE kolaylaştırıcı faktörleri, yoğun bakım izleminde hipotansiyon varlığı (ortalama arteriyel basınç<65 mmHg veya sistolik kan basıncı<90 mmHg), asit varlığı, sepsis olup olmadığı kaydedildi. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerinden ikisinin varlığı ve klinik enfeksiyon birlikteliği sepsis olarak kayıt edildi. Dehidratasyon varlığı için hastayı ilk değerlendiren hekimin klinik gözlemi esas alınmıştır.

Hastada böbrek fonksiyonları değerlendirilirken Cre değeri 1,5 mg/dl'nin altında olanlar normal kabul edildi. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar 3 gruba ayrıldı. Bunlar:

- ✓ ABY (akut böbrek yetmezliği) (creatinin>1,5 mg/dl)
- ✓ KBH (kronik böbrek hastalığı) (rutin renal replasman tedavisi alan veya henüz renal replasman tedavisi almayıp KBH sürecinde takip edilen hastalar)
- ✓ HRS (hepatorenal sendrom) olarak belirlendi. (HRS tanısı YBÜ'ne gelmeden önce tanı almış hastalardı.)

Karaciğer sirozu tanısı biyopsi ile ve / veya klinik, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleriyle tanı almış hastalardı.

İzole hepatik encefalopati hasta grubuna karaciğer yetmezliği dışında bilinen organ yetmezliği olmayan (böbrek fonksiyon bozukluğu ya da hipotansiyonu olmayan) hastalar alındı.

Hastaların yoğun bakımda kaç gün takip edildiği, takibinde mekanik ventilatör ihtiyacının olup olmadığı, oldu ise kaç gün mekanik ventilatörde takip edildiği, eritrosit süspansiyonu (ES) ve / veya taze donmuş plazma (TDP) desteği verilip verilmediği, vazopresör tedavi uygulaması ve hemodiyaliz uygulaması, laktuloz tedavisi verilip verilmediği kaydedildi.

Hastaların ek kronik hastalık varlığı, kronik karaciğer hastalığının sebebi hepatik ensefalopatiyi kolaylaştırıcı faktörleri belirlendi.

Kronik karaciğer hastalığı etiyolojisi aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı.

1. Alkolizm
2. Kronik B Hepatiti
3. Kronik C Hepatiti
4. Kronik B+C hepatiti
5. Kronik B+D hepatiti
6. Alkolizm ve kronik B hepatiti
7. Diğer nedenler (otoimmün hepatit, steatohepatit vs.)

Hepatik encefalopati kolaylaştırıcı faktörler aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı.

1. Diüretik kullanımı
2. Sedatif ajan kullanımı
3. Elektrolit imbalansı
4. Dehidratasyon
5. Enfeksiyon varlığı
6. Gastrointestinal kanama

7. Diğer (hipoksi, sebebi bilinmeyen vs.)

Postoperatif dönemde ya da mevcut malignitesi olan hastalar sedatif ajan kullanmaktaydı.

Enfeksiyonlar aşağıdaki gibi sınıflandırıldı ve kaydedildi.

1-Peritonit

- Spontan bakteriyal peritonit (SBP)
- Sekonder peritonit

2- Pnömoni

- a) Toplum kaynaklı pnömoni
- b) Hastane kaynaklı pnömoni
- c) Ventilatör ilişkili pnömoni
- d) Aspirasyon pnömoni

3- İdrar yolu enfeksiyonu

4- Cerrahi alan enfeksiyonu

5- Yumuşak doku enfeksiyonu

6- Diğer

APACHE II, SAPS II ve LODS skoru hastanın dosyasındaki veriler kullanılarak hesaplandı. GKS için hastanın yoğun bakıma yattığı gün değerlendiren doktorun kaydettiği değer esas alındı. CTP skoru YBÜ'ye kabuldeki ilk laboratuvar ve klinik bulguları esas alınarak hesaplandı. MELD skoru da ilk geliş laboratuvar değerlerine göre www.mayoclinic.org/meld adresinden hesaplandı. Yoğun bakım takibinin sonucunda hastalar; servise devir edilenler, yoğun bakımdan taburcu edilenler ve ölen hastalar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. İstatistiksel değerlendirmede servislere devir edilen ve taburcu edilen hastalar iyileşen hasta grubunu oluşturdu ve iyileşen hasta grubu verileri ile ölen hasta grubu verileri karşılaştırıldı.

Laboratuvar parametreleri olarak hastanın yoğun bakıma kabul edildiği gün ölçülen hemoglobin (Hb), hematokrit, beyaz küre sayısı (WBC), platelet (Plt), serum Protrombin Time (PT), Parsiyel Tromboplastin Time (PTT), International Normalized Ratio (INR), total bilirubin (T bil), direkt bilirubin, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K), arteriyel kan gazı değerlerinden

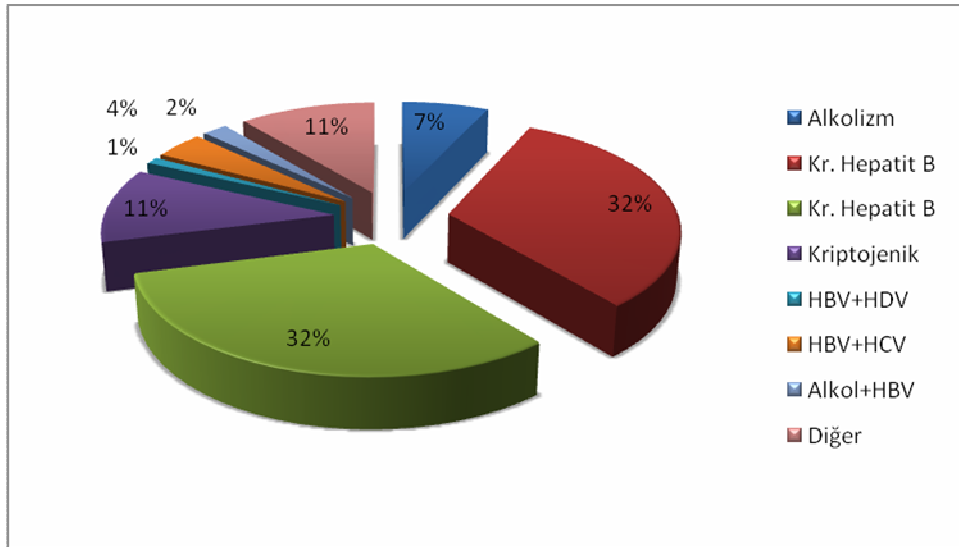
parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PCO₂), arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂), pH ve bikarbonat (HCO₃) değerleri kaydedildi. Laktik asit değeri mevcut ise kaydedildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRME

Veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca, (% 25-75) olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare, numerik değişkenlerin normal dağılan veriler için bağımsız örneklerde T testi, normal dağılmayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Morbidite ve mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesinde univaryant ve multivaryant (model: Backward Wald=geriye elemeli) lojistik regresyon analizi kullanıldı. Her model için binary (ikili lojistik) lojistik regresyon kullanılarak istatistiksel analiz (IBM SPSS STATİSTİKS 20) yapıldı. Odds ratio (OR) ve % 95 confidence interval (CI=güven aralığı) hesaplandı. Anlamlılık derecesi $p < 0.05$ kabul edildi.

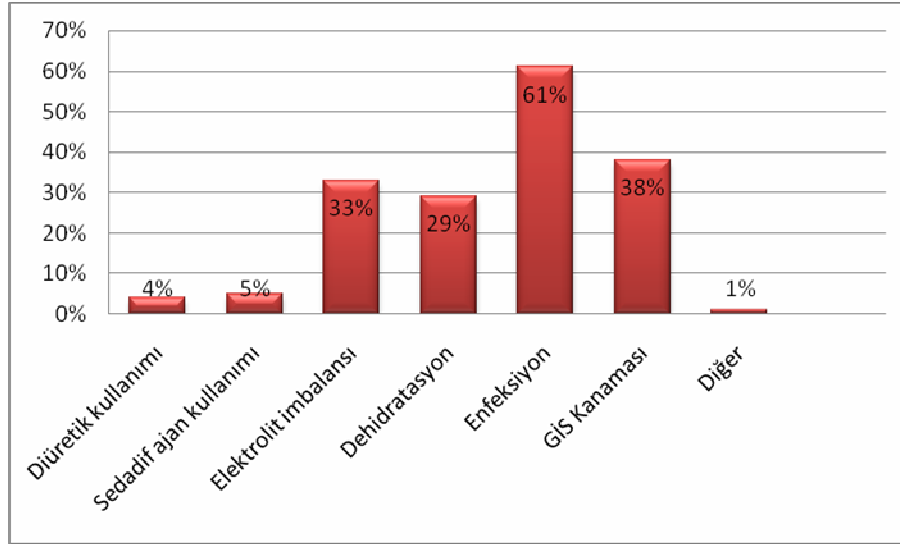
4. BULGULAR

HE tanısı ile İHYBÜ’de izlenen 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 50’si (% 50) kadın, 50’si (% 50) erkekti. Hastaların ortanca yaşı 66 yıl (55-69.5) idi. Kadınların yaş ortalaması 64.9±11.97 yıl (29-87) iken, erkeklerin yaş ortalaması 59.94±11.22 yıl (38-78) idi Kronik karaciğer hastalığının etiyolojisinde 32’si (% 32) kronik B hepatiti, 32’si (% 32) kronik C hepatiti, 1’i (% 1) kronik B+D hepatiti, 4’ü (% 4) kronik B+C hepatiti birlikte, 11’i (%11) kriptojenik, 7’si (% 7) sadece alkole bağlı karaciğer hastalığı, 2’si (% 2) alkole bağlı karaciğer hastalığı ve kronik B hepatiti ve 11’i de (%11) diğer sebeplerdi (Şekil 2).



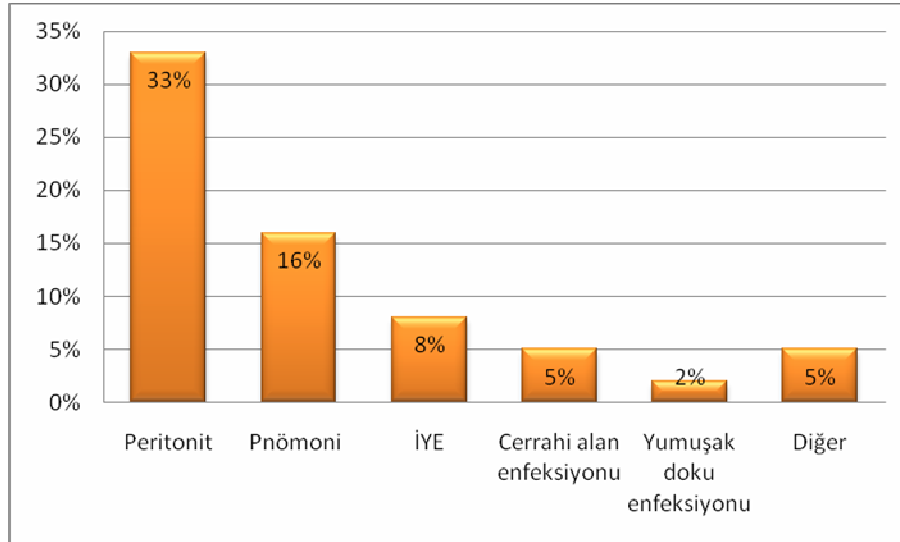
Şekil 2: Kronik karaciğer hastalığı sebepleri

Hastaların hepsinde kolaylaştırıcı faktör saptandı. Bu faktörlerin hastalardaki sıklığı şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 3: Hepatik ensefalopati kolaylaştırıcı faktörler

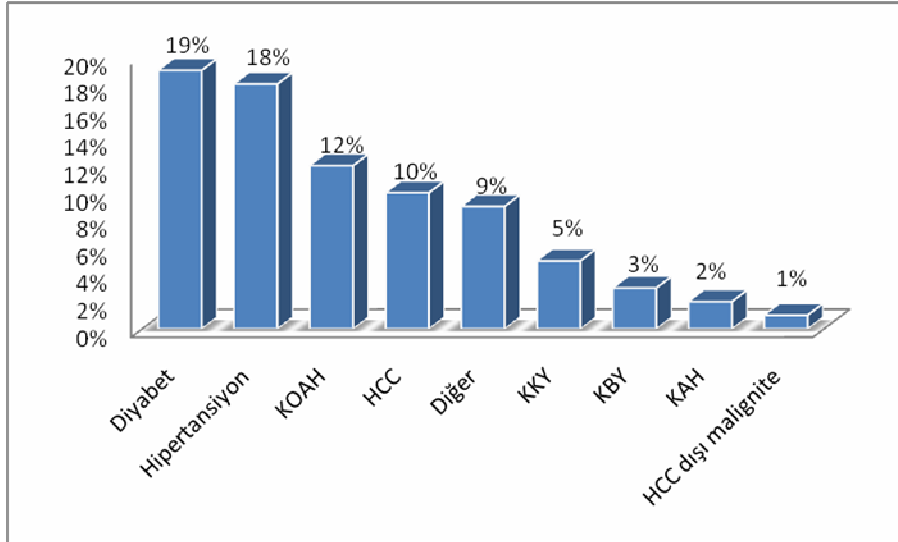
Hastaların 61’inde (% 61) eşlik eden enfeksiyon vardı. Bazı hastalarda aynı anda birden fazla enfeksiyon saptandı. Enfeksiyonların dağılımı şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 4: Hastalarda tespit edilen enfeksiyon tipleri

Peritonitlerin 32'si spontan bakteriyal peritonit, 1'i sekonder bakteriyal peritonit idi. Pnömoniler kendi içine sınıflandırıldı. Bunların 9'u (% 56.25) aspirasyon pnömonisi, 3'ü (% 18.75) hastane kaynaklı pnömoni, 3'ü (% 18.75) toplum kaynaklı pnömoni ve 1 tanesinde (% 6.25) ventilatör ilişkili pnömoniydi.

Hastaların 55'inde (% 55) eşlik eden bir veya birden fazla fiziksel alt hastalık varken 45'inde (% 45) yoktu. Alt hastalıkların dağılımı şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5: Eşlik eden hastalıkların dağılım oranları

Hastaların ilk yatış anındaki ortalama SAPS II skoru 53.01 (± 17.58), APACHE II skoru 24.79 (± 8.29), ortanca LODS skoru 7 (5-9), CTP skoru 10 (8-12), GKS'si 11(8-13), MELD skoru 24,5 (17-30) olarak saptandı. Hastaların 57'sinin (%57) CTP skoru C, 43'ünün (%43) CTP skoru B idi. Hastaların 49'unda (%49) ensefalopati ilk epizoddu. Hastaların 43'ünde (% 43) hipotansiyon, 46'sında (% 46) sepsis, 50'sinde (% 50) böbrek fonksiyon bozukluğu, 89'unda (%89) asit mevcuttu. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların 33'ünde (%66) akut böbrek yetmezliği, 14'ünde (%28) HRS ve 3'ünde (%6) kronik böbrek hastalığı mevcuttu.

Hastaların genel ve klinik özellikleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların genel ve klinik özellikleri

Parametre	Değer
Yaş (yıl) (ortanca,% 25-75)	66 (55-69.5)
Cinsiyet (kadın / erkek) (n, %)	50 (% 50) / 50 (%50)
Komorbid hastalık varlığı (n,%)	55 (% 55)
HE'nin ilk epizod olması (n,%)	49 (% 49)
GKS (ortanca, % 25-75)	11 (8-13)
LOD skoru (ortanca, %25-75)	7 (5-9)
SAPS II skoru (ortalama ±SD)	53.01±17.58
CTP Skoru (ortanca, %25-75)	10 (8-12)
APACHE II skoru (ortalama±SD)	24.79±8.29
MELD skoru (ortanca, %25-75)	24.5 (17-30)
Hipotansiyon varlığı (n,%)	43 (% 43)
Asit varlığı (n,%)	89 (% 89)
Sepsis varlığı (n,%)	46 (% 46)
Renal fonksiyon değerlendirme (n,%)	
Yok	50 (% 50)
ABY	33 (% 33)
KBH	3 (% 3)
HRS	14 (% 14)
İzole HE varlığı (n,%)	45 (% 45)

HE; hepatik ensefalopati, GKS; glaskow koma skalası, LODS; lojistik organ disfonksiyon skoru, CTP; child turcot pugh, SAPS II; basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru, APACHE II; akut fizyoloji, yaş ve kronik sağlık değerlendirme skoru, MELD; son dönem karaciğer yetmezliği modeli, ABY; akut böbrek yetmezliği, KBH; kronik böbrek hastalığı, HRS; hepatorenal sendrom.

Hastaların yoğun bakıma kabulündeki laboratuvar değerleri tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulde laboratuvar parametreleri

Parametre	N	Değer	Referans aralığı
WBC (10^3 hücre/ μ L) (ortanca,%25-75)	100	11.9 (6.8-15)	4.8-10.8
Hb (g/dl) (ortalama \pm SD)	100	10.44 \pm 1.94	E:14.0-18.0 K:12.0-16.0
Htc (%) (ortanca, %25-75)	100	30 (27-35)	E: 42-52 K: 37-47
Plt (10^3 hücre/ μ L) (ortanca, %25-75)	100	108.5 (74.5-152.5)	130-400
BUN (mg/dl) (ortanca, %25-75)	100	37 (25.2-68.5)	8-26
Kreatinin (mg/dl) (ortanca, %25-75)	100	1.5 (1-2.7)	0.7-1.3
Na (mmol/L) (ortalama \pm SD)	100	135.32 \pm 7.25	136-145
K (mmol/L) (ortalama \pm SD)	100	4.68 \pm 1.13	3.5-5.5
Serum Albümin (gr/dl) (ortalama \pm SD)	100	2.18 \pm 0.55	3.5-5.2
Laktik Asit (mmol/L) (ortalama \pm SD)	18	5.35 \pm 4.84	0.4-2.2
Total bilirubin (mg/dl) (ortanca, %25-75)	100	3.4 (1.8-8.6)	0.2-1.2
Direk bilirubin (mg/dl) (ortanca, %25-75)	100	1.5 (0.6-4.2)	0-0.5
PTT (sn) (ortanca, %25-75)	100	37 (32-45.5)	25.1-36.5
PT (sn) (ortanca, %25-75)	100	21(17-28)	9.4-12.5
INR (ortanca, %25-75)	100	1.8 (1.4-2.5)	0.8-1.14
PH (ortanca, %25-75)	100	7.38 (7.30-7.47)	7.35-7.45
PaO2 (mmHg) (ortanca, %25-75)	100	78 (68-105)	80-100
PaCO2 (mmHg)(ortanca, %25-75)	100	28 (24-33)	35-45
HCO3 (mmol/L) (ortalama \pm SD)	100	18.58 \pm 6.00	22-26
SpO2% (ortanca, %25-75)	100	97 (93-99)	90-100

WBC; beyaz küre sayısı, Hg; hemoglobin, Htc; hematokrit, Plt; platelet, BUN; kan üre azotu, Na; sodyum, K; potasyum, PTT; parsiyel tromboplastin zamanı, PT; protrombin zamanı, INR; uluslar arası normalize oranı, PaO2; parsiyel arteriyel oksijen basıncı, PaCO2; parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, HCO3; bikarbonat, SpO2; oksijen satürasyonu.

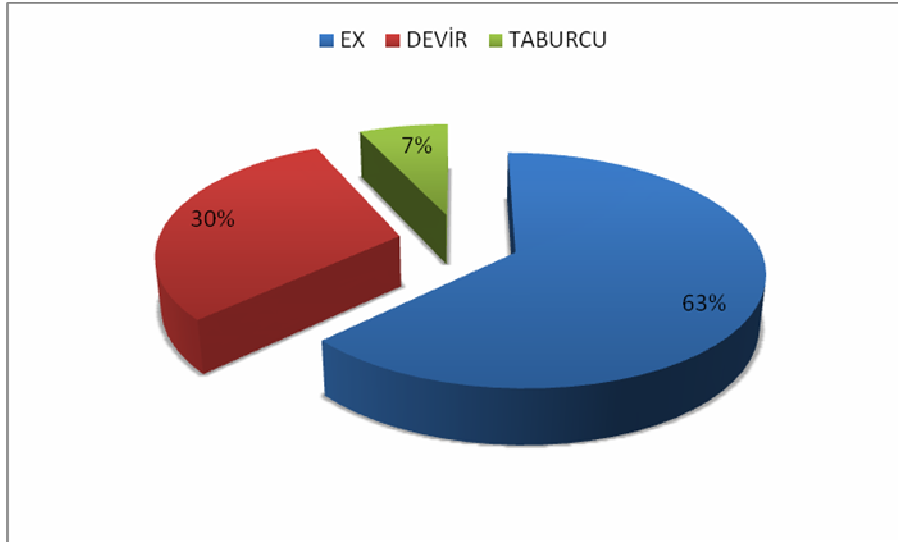
Hastaların yoğun bakımda kalış süresi ortanca 4 (3-6) gün idi. Hastaların yoğun bakımda takipleri sırasında 36'sının (%36) mekanik ventilatör ihtiyacı oldu. Bunlardan 35'i mekanik ventilatör takibi sırasında ex oldu. 1 tanesi de ekstübe edildi. Hastaların mekanik ventilatörde takip edilme süresi ortalama 4.47 \pm 8.13 (1-49 gün) idi. Hastaların takibi sırasında 82'sine (% 82) laktuloz tedavisi, 39'una (% 39) eritrosit süspansiyonu ve 31'ine (% 31) taze donmuş plazma transfüzyonu tedavisi verildi. Hastaların 37'sinin (% 37) vazopressör tedavisine, 22'sinin (% 22) hemodiyaliz tedavisine ihtiyacı oldu (Tablo 6).

Tablo 6: Yoğun bakım ünitesinde uygulanan tedaviler

Parametreler	Değerler
Mekanik ventilasyon uygulaması (n,%)	36 (% 36)
Vasopressör uygulaması (n,%)	37 (% 37)
Hemodiyaliz uygulaması (n,%)	22 (% 22)
Laktuloz tedavisi (n,%)	82 (% 82)
ES transfüzyonu tedavisi (n,%)	39 (% 39)
TDP transfüzyonu tedavisi (n,%)	31 (% 31)

ES; eritrosit süspansiyonu, TDP; taze donmuş plazma

Sonuç olarak takip edilen 100 hastanın 63'ü (% 63) ölüirken, 30'u (% 30) takibine devam edilmek üzere başka servise devredildi, 7'si (% 7) yoğun bakımdan taburcu edildi. Servislere devir edilen hastaların tamamı iyileşerek taburcu edildi (Şekil 6).

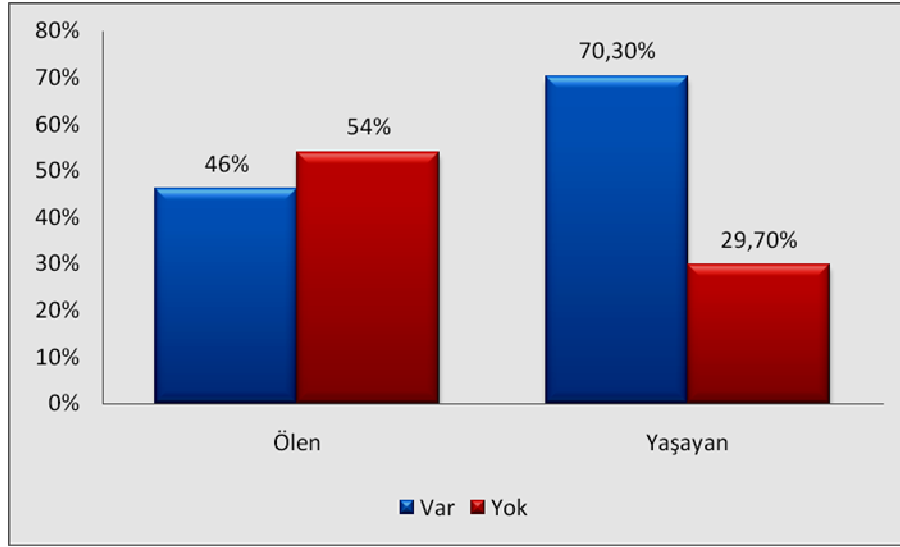


Şekil 6: Hastaların yoğun bakım takip sonuçları

Ölen hastaların yaş ortalaması 62.92 ± 10.48 yıl iken, iyileşen hastaların yaş ortalaması 61.56 ± 13.90 yıl idi. Ölen hastalarla iyileşen hastalar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.583$).

Cinsiyet ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde yaşayan hastaların 17'si (% 45,9) kadın, 20'si (% 54,1) erkekti. Ölen hastaların ise 33'ü (% 52,4) kadın, 30'u (% 47,6) erkekti. Erkeklerle kadınlar arasında mortalite açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.534).

Ölen 63 hastanın 29'unda (% 46) eşlik eden komorbid bir veya birden çok fiziksel alt hastalık varken 34'ünde (% 54) yoktu. Yaşayan 37 hastanın 26'sinde (% 70,3) fiziksel alt hastalık varken 11'inde (% 29,7) yoktu. Yaşayan olgularda fiziksel alt hastalık birlikteliği ölen hastalara göre anlamlı oranda (p=0.019) yüksekti (Şekil 7).



Şekil 7: Fiziksel alt hastalık ile mortalite arasındaki ilişki

Kronik karaciğer hastalığı etyolojisi ölen hastaların 21'inde (% 33,3) kronik hepatit B, 21'inde (%33,3) kronik hepatit C, 4'ünde (% 6,3) alkolik hepatit, 5'inde (% 7,9), kriptojenik, 1'inde (% 1,6) kronik B+D hepatiti, 1'inde (% 1,6) kronik B+C hepatiti, 1'inde (% 1,6) alkolik hepatit+kronik B hepatiti ve 9'unda (% 14,3) diğer sebeplere bağlı kronik karaciğer hastalığıydı. Yaşayan hastaların ise 3'ünde (% 8.1) alkol, 11'inde (% 29.7) kronik hepatit B, 11'inde (% 29.7) kronik hepatit C, 6'sında (% 16.2) kriptojenik, 3'ünde (% 8.1) kronik B+C hepatiti, 1'inde (% 2.7) alkol ve kronik hepatit B, 2'sinde (%5.4) diğer sebeplerdi. Karaciğer sirozunun etiyolojisi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.469).

Ölen hastaların hepsinde bir veya birden fazla HE'yi kolaylaştırıcı faktör saptandı. Ölen 63 hastanın 2'sinde (% 3,2) diüretik kullanımı, 2'sinde (% 3,2) sedatif ajan kullanımı, 25'inde (% 39.7) elektrolit bozukluğu (hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi, hiperkalemi), 25'inde (% 39.7) dehidratasyon, 41'inde (% 65.1) enfeksiyon, 25'inde (% 39.7) GİS kanaması, 1'inde pulmoner tromboemboli mevcuttu. Yaşayan 37 hastanın 2'sinde (% 5.4) diüretik kullanımı, 3'ünde (% 8.1) sedatif kullanımı, 8'inde (% 21.6) elektrolit bozukluğu, 4'ünde (% 10.8) dehidratasyon, 20'sinde (% 54.1) enfeksiyon, 13'ünde (% 35.1) GİS kanaması saptandı. Yaşayan ve ölen hastalar arasında HE kolaylaştırıcı faktörlerin sıklığı karşılaştırıldığında dehidratasyonun görülme sıklığı ölen hastalarda yaşayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.002$). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Tablo 7: Hepatik ensefalopati kolaylaştırıcı faktörlerin mortalite ile ilişkisi

Değişken	Ölen hastalar	Yaşayan hastalar	<i>p</i>
Diüretik kullanımı	2 (%3,2)	2(%5.4)	0.583
Sedatif ajan kullanımı	2 (%3,2)	3 (%8.1)	0.274
Elektrolit bozukluğu	25 (%39,7)	8 (%21,6)	0.064
GİS kanaması	13 (%35.1)	25 (%39.7)	0.651
Dehidratasyon	25 (%39.7)	4 (%10.8)	0.002
Enfeksiyon	20 (%54,1)	41 (%65,1)	0.275
Diğer	0 (%0)	1 (%1.6)	0.441

GİS; gastrointestinal.

Hastaların genel ve klinik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8: Hastaların genel ve klinik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi

Değişken	Yaşayan n:37	Ölen n:63	P
Yaş (yıl) (ortalama±SD)	61.56 (±13,9)	62.92 (±10,48)	0.583
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	17 (% 45,9)	33 (%52,4)	0.534
Erkek	20 (% 54,1)	30 (% 47,6)	
Komorbid hastalık varlığı (n,%)	26 (% 70,3)	29 (% 46,0)	0.019
İlk HE epizodu (n,%)	17 (% 45,9)	32 (% 50,8)	0.640
GKS (ortanca,%25-75)	12(12-13)	10(6-13)	<0.001
LOD skoru (ortanca,%25-75)	4(2-6)	8(7-10)	<0.001
SAPS II skoru (ortalama±SD)	37.59 (±10.02)	62.06 (±14.50)	<0.001
CTP Skoru (ortanca,%25-75)	9(7.5-11)	11(9-12)	<0.001
CTP B (n,%)	23 (% 62,2)	20 (% 31,7)	0.003
CTP C (n,%)	14 (% 37,8)	43 (% 68,3)	
APACHE II skoru (ortalama±SD)	18.24 (±3.52)	28.63 (±7.87)	<0.001
MELD skoru (ortanca,%25-75)	16 (11.5-22)	29 (23-34)	<0.001
Hipotansiyon varlığı (n,%)	2 (% 5,4)	41 (%65,1)	<0.001
Asit varlığı (n,%)	33 (% 89,2)	56 (% 88,9)	0.963
Sepsis varlığı (n,%)	8 (% 21,6)	38 (% 60,3)	<0.001
Böbrek fonksiyon bozukluğu (n,%)			
Yok	33(% 89,2)	17 (% 27)	<0.001
ABY	2 (% 5,4)	31 (% 49,2)	
HRS	1 (% 2,7)	13 (% 20,6)	
KBY	1 (% 2,7)	2 (% 3,2)	
İzole HE varlığı (n,%)	32 (% 86,5)	13 (% 20,6)	<0.001

HE; hepatik ensefalopati, GKS; glaskow koma skalası, LODS; lojistik organ disfonksiyon skoru, CTP; child turcot pugh, SAPS II; basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru, APACHE II; akut fizyoloji, yaş ve kronik sağlık değerlendirme skoru, MELD; son dönem karaciğer yetmezliği modeli, ABY; akut böbrek yetmezliği, KBH; kronik böbrek hastalığı, HRS; hepatorenal sendrom.

Tablo. 9: Yoğun bakım ünitesi takibi ve tedavi uygulamalarının mortalite ile ilişkisi

Değişken	Yaşayan (n=37)	Ölen (n=63)	P
YBÜ' de takip edilen gün sayısı (ortanca, % 25-75)	4 (3-5)	3 (2-6)	0.808
Mekanik ventilasyon (n,%)	1 (%2.7)	35 (% 55.6)	<0.001
Vasopressör ihtiyacı (n,%)	0 (% 0)	37 (% 58.7)	<0.001
Hemodiyaliz ihtiyacı (n,%)	3 (% 8.1)	19 (% 30.2)	0.010
Laktuloz tedavisi (n,%)	35 (% 94.6)	47 (% 74.6)	0.012
ES transfüzyonu tedavisi (n,%)	9 (% 24.3)	30 (% 47.6)	0.021
TDP transfüzyonu tedavisi (n,%)	7 (%18.9)	24 (% 38.1)	0.089

ES; eritrosit süspansiyonu, TDP; taze donmuş plazma

Ölen hastalarla yaşayan hastalar arasında yoğun bakımda takip edildikleri gün sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların bir kısmına takipleri sırasında eşlik eden GİS kanaması, ishal gibi sebeplerle laktuloz tedavisi verilmediği saptandı. Yaşayan hastalarda laktuloz tedavisi uygulaması ölen hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p=0.012). Ölen hastalarda mekanik ventilasyon uygulaması, vasopressör kullanım, hemodiyaliz ihtiyacı, ES transfüzyonu tedavisi yaşayan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastaların YBÜ' nde takipleri sırasında uygulanan tedaviler ve mortalite ile ilişkileri tablo 9' da gösterilmiştir.

Ölen hastalarda WBC sayısı, BUN, Creatinin, K+, Tbil, Dbil, Aptt, PT, INR değerleri yaşayan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HCO₃, pH, spO₂ ise anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Hastaların laboratuvar verileri ile mortaliteleri arasındaki ilişki tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 10: Yaşayan ve ölen hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Yaşayan	Ölen	<i>p</i>
WBC (10^3 hücre/ μ L)(ortanca,%25-75)	8.2 (5.6-12)	13.8 (9.1-17.6)	<0.001
Hb (g/dl) (ortalama \pm SD)	10.45 \pm 1.78	10.43 \pm 2.04	0.962
Htc (%) (ortanca,%25-75)	30.50 (28.3-34.3)	30 (27-36)	0.380
Plt (10^3 hücre/ μ L) (ortanca,%25-75)	109 (68-160)	108 (78-146)	0.915
BUN (mg/dl) (ortanca,%25-75)	28 (18-42)	46 (32-84)	<0.001
Kreatinin (mg/dl) (ortanca,%25-75)	1.04 (1-1.4)	2.2 (1.3-3.4)	<0.001
Na (mmol/L) (ortalama \pm SD)	135.94 \pm 6.74	134.95 \pm 7.56	0.511
K (mmol/L) (ortalama \pm SD)	4.37 \pm 0.845	4.86 \pm 1.25	0.040
Serum Albümin (gr/dl) (ortalama \pm SD)	2.24 \pm 0.47	2.14 \pm 0.59	0.387
Total bilirubin (mg/dl) (ortanca,%25-75)	2.5 (1.4-3.9)	4.3 (2.1-11.4)	0.003
Direk bilirubin (mg/dl) (ortanca,%25-75)	1.0(0.5-1.5)	2.24 (1-6)	<0.001
PTT (sn) (ortanca,%25-75)	33.9 (30-40)	38.2 (34-52)	0.003
PT (sn) (ortanca,%25-75)	17.9 (15-22)	22.2 (18-32)	0.001
INR (ortanca,%25-75)	1.57 (1.4-1.9)	1.98 (1.6-2.9)	<0.001
PH (ortanca,%25-75)	7.45 (7.41-7.53)	7.33 (7.22-7.43)	<0.001
PaO2 (mmHg) (ortanca,%25-75)	82.0 (74-111)	77 (66-97)	0.115
PaCO2 (mmHg) (ortanca,%25-75)	26.1 (23-31)	29.3 (24-34)	0.137
HCO3 (mmol/L) (ortalama \pm SD)	21.72 \pm 5.55	16.73 \pm 5.49	<0.001
SpO2 (%) (ortanca,%25-75)	98 (96-100)	96 (92-98)	0.010

WBC; beyaz küre sayısı, Hg; hemoglobin, Htc; hematokrit, Plt; platelet, BUN; kan üre azotu, Na; sodyum, K; potasyum, PTT; parsiyel tromboplastin zamanı, PT; protrombin zamanı, INR; uluslar arası normalize oranı, PaO2; parsiyel arteriyel oksijen basıncı, PaCO2; parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, HCO3; bikarbonat, SpO2; oksijen saturasyonu.

Tek değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları tablo 11’de verilmiştir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 11: Tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	% 95 CI	p
GKS	0.72	(0.60-0.86)	<0.001
LODS	2.24	(1.65-3.0)	<0.001
CTP Skoru	1.40	(1.2-1.8)	0.001
MELD Skoru	1.2	(1.1- 1.25)	<0.001
SAPS II	1.18	(1.10-1.26)	<0.001
APACHE II	1.35	(1.19-1.53)	<0.001
WBC (10 ³ hücre/ μ L)	1.15	(1.1-1.3)	0.001
BUN (mg/dl)	1.04	(1.02-1.06)	0.001
Cre (mg/dl)	2.35	(1.42-3.88)	0.001
PTT (sn)	1.06	(1.01-1.1)	0.013
INR	1.30	(0.89-1.93)	0.176
K ⁺ (mmol/L)	1.5	(1.01-2.22)	0.045
HCO ₃ (mmol/L)	0.85	(0.78-0.93)	<0.001
T bil (mg/dl)	1.15	(1.04-1.28)	0.007
Dehidratasyon	5.43	(1.72-17.21)	0.004
Hemodiyaliz	4.89	(1.34-17.91)	0.016
Komorbid hastalık	2.77	(1.17-6.56)	0.020
Eşlik eden hipotansiyon	32.61	(7.16-148.55)	<0.001
Sepsis	5.51	(2.17-13.98)	<0.001
Mekanik ventilasyon	45.00	(5.80-348.93)	<0.001
Böbrek fonksiyon bozukluğu	22.32	(6.88-72.46)	<0.001

GKS; glaskow koma skalası, LODS; lojistik organ disfonksiyon skoru, CTP; child turcot pugh, SAPS II; basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru, APACHE II; akut fizyoloji, yaş ve kronik sağlık değerlendirme skoru, MELD; son dönem karaciğer yetmezliği modeli, WBC; beyaz küre sayısı, BUN; kan üre azotu, Cre; kreatin,Tbil; total bilirübin, K; potasyum, PTT; parsiyel tromboplastin zamanı, INR; uluslar arası normalize oranı, HCO₃; bikarbonat,.

Tablo 12: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	% 95 CI	P
LODS	1.56	1.03-2.38	0.037
APACHE II	1.31	1.05-1.62	0.015
HCO ₃ (mmol/L)	0.85	0.73-1.00	0.050
T bil (mg/dl)	1.35	1.14-1.60	0.001

LODS; lojistik organ disfonksiyon skoru, APACHE II; akut fizyoloji, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi, HCO₃; bikorbonat, T bil; total biribübin.

5. TARTIŞMA

HE'nin fizyopatolojisi halen tartışmalıdır ve etkinliği kanıtlanmış özel bir tedavisi yoktur. Ciddi HE'nin tedavisi esas olarak semptomatiktir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu sık olmasına rağmen bu hastaların YBÜ' de takiplerine ilişkin veriler net değildir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar sıklıkla karaciğer sirozlu hastaları içermektedir. Karaciğer sirozu; kesin tedavisi karaciğer transplantasyonu olan ve yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden bir hastalıktır (12,102). Son dönem karaciğer yetmezliği mevcut hastalığa bağlı komplikasyonlar ve araya giren herhangi bir akut hastalık nedeniyle yetmezliğin ciddiyetiyle bağlantılı olarak dekompanse olabilir ve bu dönemde hastaların sıklıkla yoğun bakım şartlarında takip edilmesi gerekmektedir (8,103-106). Karaciğer sirozunda organ yetmezliği gelişimi artmış mortaliteyle ilişkilidir. Sirozlu bir hastada karaciğer dışı iki organ yetmezliği varlığında mortalite % 55 iken üç veya daha fazla organ yetmezliği varlığında mortalite % 100' dür (107,108). Karaciğer transplantasyonu sıklığı artmadığı sürece bu hastalığın tüm dünyada ve ülkemizde yoğun bakım kaynaklarının önemli bir kısmını işgal etmeye devam edeceği de kuşkusuzdur.

Literatürde YBÜ'lerinde karaciğer sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda HE kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (14). Çalışmamızda YBÜ'de takip ettiğimiz HE'li hastalar üzerine odaklandık ve bu hastaların mortalitesini etkileyen faktörlerle beraber klinik ve laboratuvar bulgularını da değerlendirdik.

Bizim çalışmamızda hastaların % 50'si kadın, % 50'si erkekti. Literatüre baktığımızda hastalar daha çok erkeklerden oluşmaktaydı. Bunun sebebi muhtemelen batı toplumlarında karaciğer sirozunun en sık sebebinin alkole bağlı karaciğer sirozu olması ve alkol tüketiminin de erkeklerde daha sık olması olabilir.

Çalışmamızda hastaların ortanca yaşı 66 (55-69.5) yıl idi. Fichet ve arkadaşlarının YBÜ'de takip edilen ciddi HE'li hastalarla ilgili Fransa'da yaptığı çalışmada median yaş 58 yıl (30-80), Benhaddouch ve arkadaşlarının Fas'da İHYBÜ'de HE'li hastalarda yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 59±10 yıl (25-84) idi (12,13). Karaciğer sirozlu hastalarda YBÜ'de yapılan çalışmalarda yaş ortalaması 48.53±11.72 ile 55.2±12 yıl arasında değişmekte idi. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların sadece birinde yaş ≥ 65 olmasının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (91). Yaş; APACHE II skorlamasının bir komponentidir ve çalışmamızda APACHE II mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda kronik karaciğer hastalığının etyolojisinde en sık sebep viral etiyoloji (% 69) idi. İkinci en sık sebep % 11 ile kriptojenik hepatitti. Bunu % 7 ile alkolik karaciğer hastalığı izlemekteydi. Literatüre baktığımızda Fransa'da YBÜ'de HE'li hastalarla yapılan bir çalışmada karaciğer sirozunun etyolojisinde en sık kronik alkolizm (% 76), Fas'da YBÜ'de HE'li hastalarda yapılan bir çalışmada en sık sebep viral etiyoloji (% 44) olarak belirlenmiştir (12,13). Literatürde karaciğer sirozlu hastalarda YBÜ'de yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalığı etyolojisinde en sık sebep genel olarak batı kaynaklı çalışmalarda alkole bağlı karaciğer hastalığı iken (% 39-75), doğu kaynaklı çalışmalarda viral hepatitler (%35-78) olarak saptanmıştır (91). Çalışmamızda yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında karaciğer sirozunun etyolojisi ile mortalite arasında istatistiksel anlam saptanmamıştır (p=0.469). Karaciğer hastalığı etyolojisinin HE'li hastalarda mortaliteye katkısı olmadığı görülmüştür ve bunun nedeni olgularımızın çoğunluğunun viral kökenli olması olabilir. Literatüre baktığımızda sadece du Cheyron ve arkadaşlarının çalışmasında alkolik karaciğer hastalığının mortaliteyle ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğu kronik alkolizme bağlı karaciğer yetmezliği olup, alkol kullanımını devam ettirmesine bağlı akut yetmezlik gelişmiş hastalardan oluşmasının buna sebep olabileceği düşünüldü (109).

Çalışmamızda hastalarımızın % 61'ine enfeksiyon eşlik etmekteydi. Benhaddouch ve arkadaşlarının Fas'da YBÜ'de HE'li olgularda yaptığı bir çalışmada hastaların % 65.6'sında enfeksiyon saptanmıştı (13). Sonucumuz literatür ile uyumlu idi.

Çalışmamızda HE için hastaların hepsinde bir veya birden fazla kolaylaştırıcı faktör mevcuttu. En sık kolaylaştırıcı faktörler % 61 oranında enfeksiyon, % 38 oranında GİS kanaması idi. Literatürde YBÜ'de HE'li hastalarda yapılan iki çalışmadan birinde en sık kolaylaştırıcı faktör sepsis, diğerinde ise çalışmamızla uyumlu şekilde enfeksiyon olarak tespit edilmiştir (12,13).

HE kolaylaştırıcı faktörlerden biri olan dehidratasyon, vücudun toplam su hacminin azalmasıdır. HE'li hastalarda şuur değişikliği nedeniyle hastaların oral alımı bozulmuştur. Azalmış oral alım nedeniyle bir süre sonra dehidratasyon gelişebilir. Karaciğer sirozlu hastalarda HE, GİS kanaması, enfeksiyon, aşırı diüretik kullanımı, aşırı parasentez uygulamaları gibi sebeplerle dehidratasyon gelişebilir. Dehidratasyon HE'nin hem sebebi hem sonucu olabilir. Çalışmamızda dehidratasyon sıklığı ölen hastalarda yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.004$). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fichet ve arkadaşlarının HE'li hastalarda yaptığı çalışmada sepsis kolaylaştırıcı faktörler arasında değerlendirilmiş ve tek değişkenli analizde 1 yıllık mortalite ile ilişkili tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada HE kolaylaştırıcı faktörü bilinmeyen grupta da (en fazla hasta sayısına sahipti) artmış mortalite saptanmadığı belirtilmiştir (12).

Çalışmamızda ölen hastaların 29'unda (% 46) eşlik eden bir veya birden çok fiziksel alt hastalık varken 34'ünde (% 54) yoktu. Yaşayan hastaların 26'sinde (% 70,3) fiziksel alt hastalık varken 11'inde (% 29,7) yoktu. Yaşayan hastalarda fiziksel alt hastalık birlikteliği ölen hastalara göre anlamlı oranda ($p=0.019$) yüksekti. Alt hastalığı olan hastaların daha sık kontrol altında tutulması ve bu sebeple ortaya çıkan ek problemlerin daha erken farkına varılması sebebiyle mortalite bu hastalarda daha düşük saptanmış olabilir.

Fichet ve arkadaşlarının çalışmasında eşlik eden asit % 21 iken bizim çalışmamızda bu oran % 89 idi (12). Bizim hastalarımızın kontrolünün düzenli yapılmaması veya ilaçlarını yeterli kullanmamalarının bu sonuca katkıda bulunmuş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda yoğun bakım mortalitesini % 63 olarak saptadık. Literatüre baktığımızda HE'li hastalarda yapılan çalışmalarda bu oran % 33.3-35 idi (12,13). Karaciğer sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda mortalite % 36-100 arasında değişmekteydi (10,11,91,110-113). Çalışmamızda mortalite oranının en son yapılan çalışmalardan daha yüksek saptanmasının bir nedeni de ancak ileri evre, komplike ve son dönem hastaların yoğun bakıma alınması olabilir.

Fichet ve arkadaşlarının YBÜ'de takip edilen HE'li hastalarda yaptığı çalışmada yoğun bakım mortalitesi % 35 olarak saptanmıştır. Bu oran başka sebeplerle YBÜ'ye yatırılan hastalardan çok düşük bir orandır. Bu çalışmada mekanik ventilasyon ihtiyacı sadece hava yolunu korumak amacıyla yapılmış, hastaların genelde başka sebeple mekanik ventilasyon ihtiyacı olmamıştır. Karaciğer sirozlu birçok hastada daha önce de bildirildiği gibi ölümlerin bir çoğu akut renal yetmezlik ve şok sebebiyle olmuştur. Bu çalışmada izole HE % 63.3 iken bizim çalışmamızda % 45 bulunmuştur (12). Bu çalışmada organ yetmezliği sadece % 36.6 idi. Bizim çalışmamızda yoğun bakıma kabul edilen hastaların HE kolaylaştırıcı faktörlerinin en sık sebebin enfeksiyon ve bunun takibinde gelişen sepsis olması, ikinci en sık sebebin GİS kanaması olması, ABY'nin daha sık olması gibi sebepler mortaliteyi artırmış olabilir.

Benhaddouch ve arkadaşlarının YBÜ'de HE'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada YB mortalitesi % 33.3 olarak saptanmıştır. Fakat bu çalışmaya alınan hastaların karakteristikleri çok farklıydı. Mesela, sadece hastaların % 10'unda mekanik ventilasyona gerek duyulmuş olup hastaların GKS'si yüksekti (11 ± 2.8). Bu çalışmanın çok uzun zaman periyodunda yapılması (Ocak 1995-Aralık 2004) ve hastaların karakteristik özellikleri YBÜ'ye yatan HE'li hastalara ilişkin verilerin eksikliğini göstermektedir (13). Bizim çalışmamızda hastaların kliniği ve karaciğer hastalıklarının ciddiyeti daha ağır olduğu için bizim mortalite oranımızın bu çalışmadakinden daha yüksek bulunmuş olabilir.

Rabe ve arkadaşlarının Almanya'da mekanik ventilatörde takip edilen 76 sirotik hasta ile yaptığı çalışmada yoğun bakım mortalitesi % 59 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastalardaki kronik karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmek için kullanılan CTP skorunun mortaliteyle ilişkili olduğu fakat akut hastalığın ciddiyetini

değerlendirmek için kullanılan APS ve APACHE II skorunun çok değişkenli analizde mortaliteyle ilişkili olmadığı bulunmuştur (114).

Fernandez ve arkadaşlarının septik şoktaki karaciğer sirozlu hastalarda septik şokta steroide yanıtın değerlendirildiği çalışmada steroid verilmeyen grupta mortalite % 62 bulunmuştur (p=0.003). Bu sonuç çalışmamızdaki mortalite oranı ile uyumlu idi (115).

Çalışmamızda mortalite için bağımlı risk faktörlerini GKS, LODS, CTP, MELD, SAPS II ve APACHE II skoru, WBC sayısı, BUN, Cre, aPTT, K, HCO₃, Tbil, dehidratasyon, hemodiyaliz ihtiyacı, hipotansiyon, sepsis, mekanik ventilasyon ihtiyacı, böbrek fonksiyon bozukluğu; bağımsız risk faktörlerini LODS, APACHE II skoru, HCO₃ ve T bil olarak saptadık.

GKS YBÜ'lerde kolayca yatakbaşı hesaplanabilecek bir skorlama sistemidir. Hastaların nörolojik durumunu değerlendirmek için kullanılır ve şuur durumu bozuldukça solunum yolunun korunamaması, aspirasyonun artması gibi sebeplerle GKS'nin azaldıkça artmış mekanik ventilasyon ihtiyacı ve aspirasyona ikincil gelişebilecek pnömoni, sepsis gibi sebeplerle artmış mortalite söz konusu olabilir (115,116). Çalışmamızda ilk yatış anındaki ortalama GKS'yi 10.05 (±3.32) olarak saptadık. Fichet ve arkadaşlarının sadece ciddi HE'li hastaları değerlendirmeye aldığı çalışmasında ortalama GKS 7.7±4 olarak saptanmıştır. Biraz önce de belirttiğimiz gibi bu çalışmada sadece evre III-IV HE'li hastalar değerlendirmeye alındığı için GKS daha düşük bulunmuş olabilir (12). Benhaddouch ve arkadaşlarının çalışmasında ise olguların GKS ortalama 11±2.8 bulunmuştur (13).

Çalışmamızda ölen hastalarla GKS yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı. Tek değişkenli risk analizinde GKS azaldıkça mortalitenin arttığı tespit edildi (p<0.001). Literatürde diğer çalışmalarda GKS diğer yoğun bakım skorlama sistemlerinin içerisinde değerlendirilmiş olup tek başına değerlendirmeye alınmamıştır.

Serum kreatinin değeri böbrek yetmezliği ve protein katabolizmasının belirteçidir ve kısa dönem mortaliteyle ilişkilidir. Karaciğer sirozlu hastalarda böbrek yetmezliği gelişimi yaşam beklentisi üzerinde katastrofik etkilidir. Son dönem karaciğer yetmezliğinin predominant belirleyicisi olduğu söylenebilir (116).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın % 50'sinde böbrek fonksiyon bozukluğu vardı. Bunların % 33'ü ABY, % 14'ü HRS, % 3'ü KBH idi. Fichet ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 26.7'sinde ABY, % 4.22'sinde HRS mevcuttu. Hastaların ne kadarında KBH olduğu ile ilgili veriler eksikti (12). Colongitas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların % 40,7'sinde böbrek yetmezliği mevcuttu (116). Çalışmamızla uyumlu olarak yine Hindistan'da yapılan bir çalışmada böbrek fonksiyon bozukluğu % 53.9 saptanmıştır (117).

Böbrek fonksiyon bozukluğu sirozlu hastalarda artmış mortalite ile ilişkisi bilinen bir risk faktörüdür (111,118,119). Ayrıca siroz olgularında splenik arteriyal vazodilatasyonun sebep olduğu arteriyal dolum defekti sebebiyle dolaşım fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler ve ek olarak ortaya çıkabilecek SBP, varis kanaması gibi akut komplikasyonlar hastalarda ABY gelişimini kolaylaştırabilir (104,106,118,119). HRS gelişimi de yüksek mortalite sebebidir (120-123). Son dönem karaciğer yetmezliği komplikasyonlarına maruz kalan ve bu sebeple tedavi edilen hastalarda, artmış böbrek yetmezliği riski vardır (124-126). Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan sirozlu hastalarda doğru bir değerlendirme ve erken tanı; tedavi kararı almak ve prognozu değerlendirmek için önemlidir (127).

Cholongitas ve arkadaşlarının YBÜ'de takip edilen sirozlu hastaların 6 haftalık mortalitesinde ABY'nin etkisini değerlendirdiği bir kohort çalışmada yoğun bakıma kabulde ABY olan ya da takibi sırasında ABY gelişen 128 hasta ile ABY'si olmayan hastalar karşılaştırılmış; çalışmada 6 haftalık mortalite % 65.1 iken; ABY'li grupta % 91, ABY'si olmayan grupta % 47 olarak saptanmıştır (103). Daha önce ABY'li sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarla benzer şekilde son dönem karaciğer yetmezliği komplikasyonları sebebiyle yoğun bakıma kabul edilen sirozlu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun prognoz üzerinde büyük bir etkisi olduğu gösterilmiştir (109,128,129). Ayrıca bu çalışmada YBÜ'ye kabulü sırasında ABY'si olan ve takip sırasında ABY gelişen hastalar kıyaslandığında mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.9). Bizim çalışmamızda da ölen hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu yaşayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.001).

Ayrıca çalışmamızda böbrek fonksiyon bozukluğunun laboratuvar göstergelerinden BUN ve Cre değerleri de ölen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.001/p=0.001$).

Potasyum düşüklüğü ve yüksekliği sebebiyle ciddi kardiyak aritmilere sebep olan bir elektrolittir. Karaciğer sirozunda tedavide kullanılan spironalakton nedeniyle ya da böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle hiperpotasemi gelişebilir. Çalışmamızda ölen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla K değeri istatistiksel oranda anlamlı oranda yüksekti ($p=0.045$).

Olgularımızın % 22'sine hemodiyaliz uygulanmıştı. Ölen hastalarla yaşayan hastalar karşılaştırıldığında ölen hastalarda HD uygulanması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.010$). Bu sonuç HD uygulamasının mortaliteye sebep olduğundan ziyade HD uygulamasını gerektiren ve zaten mortaliteyi arttırdığı bilinen böbrek yetmezliğinin ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı oranda fazla olmasına bağlı olabilir. Cholongitas ve arkadaşlarının karaciğer sirozlu hastalarda yaptığı bir çalışmada HD uygulaması % 17.94 saptanmışken bu çalışmada da ölen hastalarda HD uygulaması yaşayan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.001$) (116). Levesque ve arkadaşlarının karaciğer sirozlu hastalarda yaptığı bir çalışmada hastaların % 10.34'ünde HD ihtiyacı olmuş ve HD uygulanması ölenlerde yaşayanlara oranla daha yüksek belirlenmiştir ($p<0.0001$) (14). Hindistan'da karaciğer sirozlu hastalarda yapılan bir çalışmada renal replasman tedavisi ihtiyacı % 25 olarak bulunmuş ve ölenlerde bu ihtiyaç yaşayanlardan anlamlı oranda yüksek tespit edilmiştir ($p=0.001$) (117).

Mekanik ventilasyon yoğun bakımda takip edilen sirozlu hastalarda % 83-95 arasında değişen oranda mortaliteyle ilişkilidir (10,110,130). Bizim çalışmamızda hastaların %36'sının mekanik ventilatör ihtiyacı oldu. Bunlardan 35'i (% 97.2) mekanik ventilatör takibi sırasında öldü. Çalışmamızla uyumlu şekilde Juneja ve arkadaşlarının karaciğer sirozlu hastalarda yaptığı çalışmada MV ihtiyacı olan 54 (% 51.9) hastanın sadece 3'ü hayatta kalmış, % 94.4'ü MV takibi sırasında ölmüştür. (117). Bu çalışmada MV uygulaması artmış mortaliteyle ilişkili bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Fichet ve arkadaşlarının YBÜ'de HE'li hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların % 81.7'sine MV uygulanmış olup mekanik ventilatörde takip edilen hastaların % 57'si ekstübe edilebilmiştir (12). Bu oran bizim çalışmamızda

mekanik ventilatörde takip edilen hastaların sadece % 2.8'i idi. Fichet ve arkadaşlarının çalışmasında entübasyon sıklıkla havayolunu korumak amaçlı yapıldığı için ekstübasyon oranı daha yüksek saptanmış olabilir. Çalışmamızda entübasyon ihtiyacı hastaların hemodinamik olarak stabil olmamaları, ARDS, solunum yetmezliği gibi ciddi sebeplerle gerçekleştirildiği için ekstübasyon oranı düşük saptanmış olabilir. Levesque ve arkadaşlarının YBÜ'de takip edilen 377 sirozlu hastada yaptığı bir çalışmada MV uygulaması yoğun bakım mortalitesi üzerine bağımsız etkili risk faktörü olarak saptanmıştır (14). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mekanik ventilatör uygulanmasının mortaliteyi anlamlı derecede artırdığı tespit edildi ($p<0.001$).

Çalışmamızda hastaların mekanik ventilatörde takip edilme süresi ortalama 4.47 ± 8.13 idi. Fichet ve arkadaşlarının çalışmasında bu süre çalışmamızla benzer şekilde 5 (2-8) gündü (12).

Çalışmamızda hastaların % 43'ünde hipotansiyon mevcuttu. Fichet ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların sadece % 8'inde eşlik eden hipotansiyon mevcuttu. Bu sonuç çalışmamızda hastaların önemli bir kısmında GİS kanaması, enfeksiyon, sepsis gibi çoklu organ yetmezliğini ve şoku kolaylaştırıcı faktörlerin var olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda hastalarda eşlik eden hipotansiyon ölen hastalarda yaşayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). Fichet ve arkadaşlarının çalışmasında hipotansiyonun mortalite için bağımlı risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12). Benhaddouch ve arkadaşlarının çalışmasında arteriyel sistolik basınç < 90 mmHg olması mortaliteyi artıran bağımsız değişken olarak tespit edilmiştir (13). Yine Tsai ve arkadaşlarının yaptığı iki farklı çalışmada da hipotansiyon bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (131,132).

Çalışmamızda ölen hastalarda WBC sayısı yaşayan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Benhaddouch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WBC >12000 hücre/ μ L olması mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (13).

Child ve Turcotte sınıflandırması ve Pugh's modifikasyonu ile ortaya çıkan CTP skoru karaciğer yetmezliğinin ciddiyetini değerlendirmek için kullanılır (96,97). Bu skora sistemi hastalarda cerrahi tedavi, skleroterapi ve TIPS için risk değerlendirilmesinde faydalıdır. Fakat skora sisteminin subjektif komponentler

içermesi ve diğer organ fonksiyon bozukluklarını değerlendirmede yetersizliği nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde kullanımı uygun değildir (99,133-135). Fichet ve arkadaşlarının çalışmasında CTP skoru 11 ± 2 , Benhaddouch ve arkadaşlarının çalışmasında 9.1 ± 1.9 bulunmuştur (12,13). Karaciğer sirozlu hastaları YBÜ'de değerlendiren çalışmalarda 9.6-12 arasında değişmektedir (11,100,114,116,128,131,132,136,137). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların CTP skoru ortalama $10.04 (\pm 2.16)$ idi.

Bizim çalışmamızda CTP skoru ölen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.001$). Literatür incelendiğinde sadece 3 çalışmada CTP skoru mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (10,114,132). Bu çalışmalarda hastaların aynı zamanda T bil ve PT gibi CTP parametrelerinin de mortalite için bağımlı risk faktörü olması ve bu laboratuvar değerlerinin septik şok gibi çoklu organ yetmezliğine sebep olabilecek durumlarda da yüksek tespit edilip hastaların CTP skorunu etkilemiş olabileceği düşünüldü.

MELD skorunu çalışmamızda 24.5 (17-30) olarak saptadık. Cholongitas ve arkadaşlarının 312 karaciğer sirozlu hasta ile YBÜ'de yaptıkları kohort çalışmada MELD skoru 24 (6-40) olarak saptanmıştır (123). Yüksek MELD skoru ciddi sepsis (artmış bilirübin ve uzamış INR), hemoliz (artmış bilirübin) ve intrinsik böbrek ve kalp yetmezliği (artmış Cre) sebebiyle de olabilir. Yoğun bakım skorlama sistemleri ile karşılaştırmalı bir çalışmada MELD skorunun mortalite değerlendirme yeteneğinin APACHE II ve CTP skorundan üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun muhtemel sebebi bu skorlama sisteminde CTP skorundan farklı olarak kreatinin de değerlendirmeye alınmasıdır (103).

Literatür incelendiğinde YBÜ'de yapılan çalışmalarda karaciğer sirozlu hastaların SAPS II skoru 30.1-56 arasında değişmekteydi (12-14,138). Bizim çalışmamızda median SAPS II skoru 51 (40-66) olup literatürle uyumluydu. Çalışmamızda SAPS II ölen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Çalışmamızda hastaların böbrek fonksiyon bozukluğu oranının yüksek olması, beraberinde eşlik eden enfeksiyonların varlığı, sepsis birlikteliği ve yaş ortalamasının yüksek olmasının artmış mortaliteyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Literatürde YBÜ'de karaciğer sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda APACHE II skoru 16.5-28.1 arasında değişmekteydi (11,100,109,114,116,128,137,138). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak APACHE II skorunu ortalama 24.79 (± 8.29) olarak saptadık. Benhaddouch ve arkadaşlarının HE'li hastalarda yaptığı çalışmada APACHE II skoru ortalama 16.5 ± 5.3 saptanmıştır (13). Bu çalışmadaki hastalar GKS, yaş ortalaması, CTP skoru ve laboratuvar değerleri incelendiğinde genel olarak çalışmamıza kıyasla klinik durumu daha iyi olan hastalardı. Bu parametreler APACHE II'yi oluşturan parametreler olduğundan skor çalışmamıza kıyasla daha düşük saptanmış olabilir.

Çalışmamızda APACHE II mortalite ile ilişkili bağımsız değişken olarak saptanmıştır. Ek 6'da literatürde yapılan bazı çalışmalar ve mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenleri gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda organ yetmezliğini değerlendirmek için LODS skorunu kullandık. Hastaların ortalama LODS skoru 7 (5-9) olarak hesaplandı. Literatüre bakıldığında bu skorlamayı değerlendiren tek çalışma olan Fichet ve arkadaşlarının çalışmasında LODS skoru 6 (4-9) idi (12) ve çalışmamız ile uyumluydu. Çalışmamızda da LODS mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

HCO₃ düşüklüğü metabolik asidozun bir göstergesidir. Azalmış bikarbonat düzeyi böbrek yetmezliğinin bir sonucudur. Çalışmamızda HCO₃ ölen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır ($p < 0.001$). Ölen hastalarda yaşayanlara kıyasla böbrek fonksiyon bozukluğunun anlamlı oranda yüksek olması bununla ilişkili olabilir.

Karaciğer sirozunda bilirubin seviyesi yetmezliğin derecesini belirlemede kullanılan bir parametredir (96,97). Ayrıca bilirubin serum düzeyi sepsis, hemoliz gibi ekstra hepatik sebeplerle de yükselebilir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak bilirubin düzeyi ölen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.001$) ve yine literatürle uyumlu olarak bilirubin düzeyinin yüksekliğini mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak belirledik (14, 103,116,131,139).

Çalışmamızda izole HE oranı % 45 olup Gildea ve arkadaşlarının çalışmasında % 11.8, Fichet ve arkadaşlarının çalışmasında % 63.3 saptanmıştır (12,15).

İzole HE kavramını karaciğer yetmezliği ile birlikte şuur değişikliği olup bununda karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopati olması ve diğer organ / sistemlerde fonksiyon bozukluğu olmaması olarak değerlendirdik. Çalışmamızda izole HE'yi, yaşayan hastalarda ölen hastalardan istatistiksel anlamlı derecede yüksek saptadık ($p<0.001$). Bu sonuç hastanın böbrek yetmezliği ve kardiyak fonksiyon bozukluğu yoksa sadece ensefalopati nedeniyle yoğun bakımda takip ediliyorsa yoğun bakımdan fayda görme ihtimali diğer organ yetmezliği olan hasta grubuna göre daha yüksek olacağını desteklemektedir (116).

Çalışmamızda sadece 18 hastada değerlendirilen laktat ortalaması 5.35 ± 4.84 idi. Bizim çalışmamızda yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.266$). Şimdiye kadar kurulmuş mortalite belirleyici modellerde akut fizyolojik değişkenler ve kötü prognozla ilişkili istatistiksel ağırlıklı değişkenler modele alınmıştır (SAPS II, APACHE I, II, III vs.). Laktat fulminant karaciğer yetmezliğinin prognostik modelinin bir komponentidir (140). Sirozlu hastalarda da artmış konsantrasyonu gösterilmiştir (141). Literatürde iki çalışmada laktat mortaliteyle ilişkili bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (116,139). Çalışmamızda verilerin yetersizliği sebebiyle mortalite ile ilişkisinin net değerlendirilemediği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

İHYBÜ’de takip edilen HE’li olguların; bireysel ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve mortalite/morbiditeyi etkileyen faktörlerin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar ele edilmiştir.

1. Hastaların yaş ortalaması 62.42 ± 11.81 (29-87 yıl) ve K/E oranı erkekleri % 50-% 50 idi. Kadınların yaş ortalaması 64.9 ± 11.97 yıl (29-87) iken, erkeklerin yaş ortalaması 59.94 ± 11.22 yıl (38-78) idi.
2. Kronik karaciğer hastalığının etiyolojisinde en sık nedenler sırası ile % 69 viral hepatitler, % 11 kriptojenik, % 7 alkolik hepatit idi.
3. HE kolaylaştırıcı faktör
4. olarak en sık belirlenen sebep % 61 ile enfeksiyondu. Sıklık sırasına göre diğer sebepler; % 38 ile GİS kanaması, % 33 ile elektrolit bozukluğu, % 29 ile dehidratasyon, % 5 sedatif ajan kullanımı, % 4 diüretik kullanımı idi.
5. En sık enfeksiyon tipi % 33 ile peritonit idi. İkinci en sık enfeksiyon tipi pnömoni (% 16), daha sonra İYE (% 8) idi.
6. Hastaların % 55’inde bir veya birden fazla eşlik eden fiziksel alt hastalık mevcuttu.
7. Hastaların % 49’unda başvuruda HE ilk epizoddu.
8. Hastaların % 89’unda asit, % 43’ünde hipotansiyon, % 46’sında sepsis, % 50’sinde böbrek fonksiyon bozukluğu mevcuttu.

9. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların % 33'ü ABY, % 14'ü HRS ve % 3'ü KBH idi.
10. Hastaların başvuru anında ortalama SAPS II skoru 53.01 ± 17.58 , APACHE II skoru 24.79 ± 8.29 , ortanca (%25-75) CTP skoru 10 (8-12), GKS 11 (8-13), LODS 7 (5-9), MELD skoru 24.5 (17-30) idi.
11. Hastaların % 45'inde izole HE mevcuttu.
12. Hastaların YBÜ'de kalış süresi ortanca (%25-75) 4 (3-6) gün idi.
13. Hastaların % 36'sına MV, % 37'sine vasopressör tedavisi, % 22'sine HD tedavisi, % 82'sine laktuloz tedavisi, % 39'una ES transfüzyonu ve % 31'ine TDP transfüzyon tedavisi uygulanmıştı.
14. Mekanik ventilatörde takip edilen hastaların MV'de takip edildiği süre ortalama $4.47 (\pm 8.13)$ gündü.
15. HE'li hastaların yoğun bakım mortalitesi % 63 saptandı.
16. Hastaların yaş ve cinsiyeti ile mortalite arasında ilişki saptanmadı.
17. Yaşayan hastalarda fiziksel alt hastalık birlikteliği ölen hastalardan anlamlı oranda yüksekti.
18. Karaciğer sirozunun etiyojisi ile mortalite arasında ilişki saptanmadı.
19. Yaşayan ve ölen hastalar arasında HE kolaylaştırıcı faktörlerin sıklığı karşılaştırıldığında dehidratasyonun görülme sıklığı ölen hastalarda anlamlı oranda yüksek bulundu.
20. Hipotansiyonu olanlarda, sepsisi olanlarda, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, MV uygulanan, HD ihtiyacı olan, vasopressör ve ES transfüzyonu tedavisi verilen hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede yüksekti.
21. İzole HE'si olan ve laktuloz tedavisi verilen hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede düşüktü.
22. Hastaların yoğun bakıma kabulünde bakılan laboratuvar değerlerinden WBC sayısı, BUN, Cre, K, T bil, D bil, aPTT, PT, INR ölen hastalarda anlamlı derecede yüksek, HCO₃, pH, spO₂ ise anlamlı derecede düşük saptandı.
23. Başvuruda değerlendirilen GKS ölen hastalarda anlamlı oranda düşük, CTP skoru, MELD skoru, SAPS II, APACHE II ve LODS anlamlı oranda yüksek saptandı.
24. Hipotansiyon, sepsis, böbrek fonksiyon bozukluğu, dehidratasyon, GKS düşüklüğü, CTP, SAPS II, MELD, APACHE II ve LODS skorunun yüksekliği, yoğun bakıma kabul edildiği gün değerlendirilen WBC sayısı,

BUN, Cre, aPTT, INR, K, T bil yüksekliği ve HCO₃ dūşüklüđü, HD ihtiyacı olması, MV ihtiyacı olması mortalite için bağımlı risk faktörleriydi.

25. Hastaların YBÜ'ye kabul edildiđi ilk 24 saatte deđerlendirilen LODS ve APACHE II skoru yüksekliđi, T bil yüksekliđi ve HCO₃ dūşüklüđü mortalite için bađımsız risk faktörleriydi.

KAYNAKLAR

1. Poordad FF. The burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3-9.
2. Perazzo J.C, Tallis S, Delfante A, et al. Hepatic encephalopathy: An approach to its multiple pathophysiological features. *World J Hepatol* 2012; 4: 50-65.
3. Bacon B.R. Cirrhosis and Its Complications. In: Harrison T.R, Braunwald E, Isselbacher K.J (eds). *Harrison's Principle of Internal Medicine* (17th ed), McGraw-Hill Medical Publisher, New York 2008, pp.1971-1980.
4. Strauss E, da Costa MF. The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:900-904.
5. Mumtaz K, Ahmed US, Abid S, et al. Precipitating factors and the outcome of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20:514-518.
6. Devrajani BR, Shah SZ, Devrajani T, et al. Precipitating factors of hepatic encephalopathy at a tertiary care hospital Jamshoro, Hyderabad. *J Pak Med Assoc* 2009;59:683-686.
7. Strauss E, Gomes de Sa Ribeiro Mde F. Bacterial infections associated with hepatic encephalopathy: prevalence and outcome. *Ann Hepatol* 2003;2:41-45.
8. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-25.

9. Peter Ferenci AL, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
10. Shellman RG, Fulkerson WJ, DeLong E, et al. Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1988; 16: 671-8.
11. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, et al. Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: prospective assessment of predictors of mortality. *J Gastroenterol* 1998; 33: 73-9.
12. Fichet J, Mercier E, Genée O, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *Journal of Critical Care* 2009;24:364-370.
13. Benhaddouch Z, Abidi K, Naoufel M, et al. Mortality and prognostic factors of the cirrhotic patients with hepatic encephalopathy admitted to medical intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26: 490-5.
14. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an Intensive Care Unit. *Journal of Hepatology* 2012;56:95-102.
15. Gildea T.R, Cook W.C, Nelson D.R, et al. Predictors of Long-term Mortality in Patients With Cirrhosis of the Liver Admitted to a Medical ICU. *Chest* 2004; 126: 1598-1603.
16. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2295-304.
17. Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:464-74.
18. Donovan JP, Shaw BW Jr, Langnas AN, et al. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intracranial pressure monitoring. *Hepatology* 1992;16: 267-8.

19. Aiba N, Okita H, Yata Y. Development of non-cirrhotic hepatic encephalopathy due to enormous portal systemic shunt. *Hepatology* 1997;26: 470A.
20. Mohapatra MK, Acharya SK. Encephalopathy in patients with extrahepatic obstruction after lienorenal shunts. *Br J Surgery* 1992; 79: 1103-1105.
21. Phear EA, Sherlock S, Summerskill WH. Blood-ammonium levels in liver disease and hepatic coma. *Lancet* 1955;268:836-840.
22. Butterworth RF, Giguère JF, Michaud J, et al. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987;6:1-12.
23. Matthews SA. Ammonia, a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs. *Am J Physiol* 1922; 59: 459-460.
24. Gabuzda GJ Jr, Phillips GB, Davidson CS. Reversible toxic manifestations in patients with cirrhosis of the liver given cation-exchange resins. *N Engl J Med* 1952; 246: 124-130.
25. Phillips GB, Schwartz R, Gabuzda GJ Jr, et al. The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *N Engl J Med* 1952; 247: 239-246.
26. Phear EA, Sherlock S, Summerskill WH. Blood-ammonium levels in liver disease and hepatic coma. *Lancet* 1955; 268: 836-840.
27. Odeh M, Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor- α theory. *Eur J Clin Invest* 2007;37(4):291-304.
28. Ehrlich M, Plum F, Duffy TE. Blood and brain ammonia concentrations after portacaval anastomosis. Effects of acute ammonia loading. *J Neurochem* 1980; 34: 1538-1542.
29. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 337-341.
30. Arora S, Martin CL, Herbert M. Myth: interpretation of a single ammonia level in patients with chronic liver disease can confirm or rule out hepatic encephalopathy. *CJEM* 2006; 8: 433-435.
31. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114: 188-193.
32. Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 95-102.

33. Desjardins P, Rao KV, Michalak A, et al. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase protein and gene expression in brain, liver and skeletal muscle. *Metab Brain Dis* 1999; 14: 273-280.
34. He Y, Hakvoort TB, Köhler SE, et al. Glutamine synthetase in muscle is required for glutamine production during fasting and extrahepatic ammonia detoxification. *J Biol Chem* 2010; 285: 9516-9524.
35. Les I, Doval E, García-Martínez R, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1081-1088.
36. Olde Damink SW, Jalan R, Dejong CH. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 169-181.
37. Wright G, Noiret L, Olde Damink SW, et al. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int* 2011; 31: 163-175.
38. Kalaitzakis E, Björnsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1238-1244.
39. Aschner M, Vrana KE, Zheng W. Manganese uptake and distribution in the central nervous system (CNS). *Neurotoxicology* 1999; 20: 173-180.
40. Takeda A. Manganese action in brain function. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 41: 79-87.
41. Desole MS, Sciola L, Delogu MR, et al. Manganese and 1-methyl-4-(2'-ethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine induce apoptosis in PC12 cells. *Neurosci Lett* 1996; 209: 193-196.
42. Bonilla E, Arrieta A, Castro F, et al. Manganese toxicity: free amino acids in the striatum and olfactory bulb of the mouse. *Invest Clin* 1994; 35: 175-181.
43. Takeda A, Sotogaku N, Oku N. Manganese influences the levels of neurotransmitters in synapses in rat brain. *Neuroscience* 2002; 114: 669-674.
44. Krieger D, Krieger S, Jansen O, et al. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995; 346: 270-274.
45. Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, et al. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology* 1996; 24: 1116-1120.

46. Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32: 171-180.
47. Papavasiliou PS, Miller ST, Cotzias GC. Role of liver in regulating distribution and excretion of manganese. *Am J Physiol* 1966; 211: 211-216.
48. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999;117:640-644.
49. Siger-Zajdel M, Selmaj K. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted magnetic resonance images in a patient with common variable immunodeficiency associated with elevated serum manganese. *J Neuroimaging* 2002; 12: 84-86.
50. Chrispeels MJ, Agre P. Aquaporins: water channel proteins of plant and animal cells. *Trends Biochem Sci* 1994; 19: 421-425.
51. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 991-1001.
52. Badaut J, Regli L. Distribution and possible roles of aquaporin 9 in the brain. *Neuroscience* 2004; 129: 971-981.
53. Häussinger D, Görg B. Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 87-92.
54. Norenberg MD, Rama Rao KV, Jayakumar AR. Signaling factors in the mechanism of ammonia neurotoxicity. *Metab Brain Dis* 2009;24:103-117.
55. Vaquero J, Chung C, Blei AT. Brain edema in acute liver failure. A window to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2003;2:12-22.
56. Blei AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol* 2004;40:327-330.
57. Pedersen HR, Ring-Larsen H, Olsen NV, et al. Hyperammonemia acts synergistically with lipopolysaccharide in inducing changes in cerebral hemodynamics in rats anaesthetised with pentobarbital. *J Hepatol* 2007;47:245-252.
58. Riggio O, Mannaioni G, Ridola L, et al. Peripheral and splanchnic indole and oxindole levels in cirrhotic patients: a study on the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1374-1381.
59. McClain CJ, Zieve L, Doizaki WM, et al. Blood methanethiol in alcoholic liver disease with and without hepatic encephalopathy. *Gut* 1980;21:318-323.

60. Zieve FJ, Zieve L, Doizaki WM, Gilsdorf RB. Synergism between ammonia and fatty acids in the production of coma: implications for hepatic coma. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;191:10-16.
61. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75-80.
62. Baraldi M, Zeneroli ZL. Experimental hepatic encephalopathy: changes in the binding of gamma-aminobutyric acid. *Science* 1982;216:427-429.
63. Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United Kingdom. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 227-238.
64. Frederick R. T. Current Concepts in the Pathophysiology and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 7: 222-233.
65. Han MK, Hyzy R. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 2006; 34: 225-31.
66. Al-Khafaji A, Huang DT, Critical care management of patients with end-stage liver disease. *Crit Care Med* 2011; 39: 1157-66.
67. Childers JW, Arnold RM. Hepatic encephalopathy in end-stage liver disease. *J Palliat Med* 2008; 11: 1341-2.
68. Uribe M, Campollo O, Vargas F, et al: Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: A doubleblind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987; 7: 639-643.
69. Mortensen PB: The effect of oral-administered lactulose on colonic nitrogen metabolism and excretion. *Hepatology* 1992; 16: 1350-1356.
70. Riggio O, Varriale M, Testore GP, et al: Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 433-436.
71. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C: Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: Systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 1046.
72. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, et al: Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-559.

73. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: An open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137:885– 891.
74. Bucci L, Palmieri GC: Double-blind, double- dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993; 13: 109–118
75. Venturini I, Ferrieri A, Farina F, et al. Evaluation of rifaximin, placebo and lactulose in reducing the levels of benzodiazepine-like compounds in patients with liver cirrhosis: A pilot study. *Drugs Exp Clin Res* 2005; 31: 161–168.
76. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al: Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1064–1070.
77. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071–1081.
78. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al: Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41: 38–43.
79. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al: Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1707–1715.
80. Gentile S, Guarino G, Romano M, et al: A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 184–191.
81. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al: Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebocontrolled, double-blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351–1360.
82. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al: Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 28: 856–864.
83. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et al: Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: A double-blind randomized trial. *Hepatology* 1992; 16: 138–144.

84. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ et al: Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 1864-72.
85. Karabıyık L. Yoğun Bakımda Skorum Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010; 9: 129-143.
86. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985; 13:818-829.
87. Kalaycıoğlu N, Kaplan Me, Ünsel M. Yoğun Bakımda Prognostik Faktörler ve Skorum Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006; 6:147-159.
88. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
89. Sherck JP, Shatney CH. ICU scoring systems do not allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance. *Crit Care Clin* 1996; 12: 515-523.
90. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864-871.
91. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D. et al. Burroughs Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 453-464.
92. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in Patients With Cirrhosis. *Chest* 2005; 242: 244-251.
93. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with endstage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
94. Gennaro D'Amico¹, Guadalupe Garcia-Tsao, Luigi Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006;44: 217-231.
95. Marino PL (ed). *The ICU Book* (2nd ed). Williams & Wilkins, USA 1998, p. 784.
96. Child C, Turcotte J. The liver and portal hypertension. In: Child CI (ed). *Surgery and Portal Hypertension*. Philadelphia, PA: Saunders, 1964: 50-8.
97. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.

98. Gines, A, Escorsell, A, Gines, P, et al. Incidence, predictive factors, and treatment of the hepatorenal syndrome with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229-236.
99. Garrison RN, Gryer HM, Howard DA, et al. Classification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199:648-655.
100. Ho YP, Chen YC, Yang C, et al. Outcome Prediction for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of APACHE II and Child-Pugh Scoring Systems. *Journal of Intensive Care Medicine* 2004; 19: 105-110.
101. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The logistic organ dysfunction system: a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 1996;276:802-10.
102. Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, et al. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS liver transplant registry. In: Cecka JM, Terasaki PI, editors. *Clinical transplants 1998*, vol. 14. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1999. P. 17-37.
103. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. Cirrhotics admitted to intensive care unit: the impact of acute renal failure on mortality. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 744-50
104. Terra C, Cuevara M, Torre A, et al. Renal Failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129:1944–1953.
105. Moreau R, Lebrec D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 111–123.
106. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133:818–824.
107. Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, et al. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: The basis of the definition, prognosis, and pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2006;44:371A-372A.
108. Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol* 2009; 51: 426-429.

109. du Cheyron D, Bouchet B, Parienti JJ, et al. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1693–9.
110. Goldfarb G, Nouel O, Poynard T, et al. Efficiency of respiratory assistance in cirrhotic patients with liver failure. *Intensive Care Med* 1983;9: 271-273.
111. Moreau R, Hadengue A, Soupison T, et al. Septic shock in patients with cirrhosis: hemodynamic and metabolic characteristics and intensive care unit outcome. *Crit Care Med* 1992;20: 746-750.
112. Zimmerman JE, Wagner DP, Seneff MG, et al. Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival. *Hepatology* 1996; 23: 1393-1401.
113. Zauner C, Schneeweiss B, Schneider B, et al. Short-term prognosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an evaluation of a new scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 2: 517-522.
114. Rabe C, Schmitz V, Paashauss M, et al. Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004;30: 1564-71.
115. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006; 44: 1288-95.
116. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. Risk Factors, SOFA and MELD scores for predicting short term mortality in cirrhotics admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 883–93.
117. Juneja D, Gopal PB, Kapoor D, et al. Outcome of patients with liver cirrhosis admitted to a specialty liver intensive care unit in India. *J Crit Care* 2009; 24: 387-93.
118. Cardenas A, Gines P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671–676.
119. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, et al. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 518–524.
120. Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819–1827.

121. Arroyo V, Terra C, Gines P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2006;26:254–264.
122. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923–930.
123. Pham PT, Pham PC, Rastogi A, et al. Review article: current management of renal dysfunction in the cirrhotic patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 949–961.
124. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223–229.
125. Moller S, Henriksen JH. Review article: pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome – is there scope for prevention? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 31–41.
126. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403–409.
127. Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis-difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 969–978.
128. Chen YC, Tsai MH, Ho YP, et al. Comparison of the severity of illness scoring systems for critically ill cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 2004; 61: 111–118.
129. Jenq C, Tsai M, Tian Y, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1921–1930.
130. Lee KC, Chiang AA. The outcome of terminal liver cirrhosis patients requiring mechanical ventilation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997; 59: 88-94.
131. Tsai MH, Peng YS, Lien JM, et al. Multiple organ system failure in critically ill cirrhotic patients. A comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems. *Digestion* 2004; 69: 190–200.

132. Tsai MH, Chen YC, Ho YP, et al. Organ system failure scoring system can predict hospital mortality in critically ill cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 251–7.
133. Conn HO. A peek at the Child–Turcotte classification. *Hepatology* 1981; 1: 673–6.
134. Ferro D, Saliola M, Quintarelli C, et al. 1-year survey of patients with advanced liver cirrhosis. Prognostic value of clinical and laboratory indexes identified by the Cox regression model. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:852–6.
135. van Buuren HR, Cheng KH, Pieterman H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Requiem for the surgical portosystemic shunt? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 200: 48–52.
136. Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, et al. Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2001; 119: 1489–97.
137. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, et al. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology* 2001; 34: 255–61.
138. Arabi Y, Ahmed QA, Haddad S, et al. Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 333–9.
139. Zauner CA, Apsner RC, Kranz A, et al. Outcome prediction for patients with cirrhosis of the liver in a medical ICU: a comparison of the APACHE scores and liver-specific scoring systems. *Intensive Care Med* 1996; 22: 559–63.
140. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 558–63.
141. Almenoff PL, Leavy J, Weil MH, et al. Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 1989; 17: 870–3.

EK-1: APACHE II SKORLAMA SİSTEMİ

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	Yüksek anormal aralık					Düşük anormal aralık			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenizasyon FiO2≥0.5 ise DO2 FiO2<0.5 ise PaO2	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Venöz HCO3* (venöz-mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Serum sodyum (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Serum potasyum (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2
Serum kreatinin** (mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit (/mm3x1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Puan: 15-GKS									

*Eğer arteriyel kan gazı ölçümü yok ise kullanılır. **Akut renal yetmezlikte puan 2 ile çarpılır

Skorlama sistemi 3 aşamadan oluşur.

A-Akut Fizyoloji Skoru (APS): Yukarıda belirtilen 12 klinik parametreden alınan puanların toplamıdır. APS kısmı hesaplanırken bakılan parametrelerin son 24 saatteki en kötü değeri alınır. Bakılan parametre o gün ölçülmemişse 0 puan verilir.

B-Yaş puanı: Yaş < 44= 0 puan

45-54=2 puan

55-64=3 puan

65-74=5 puan

≥75=6 puan verilir.

C-Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüresyon varsa*

a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta =5 puan

b) Elektif post operatif hasta=2 puan

Toplam Apache II scoru =A+B+C puanları toplanarak hesaplanır (95).

***Hepatik:** Biyopsi ile kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma.

Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar.

Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obsrükatif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon.

Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi.

İmmüsupresyon: İmmüsupresör, kemoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

EK-2: SAPS II

Giriş tipi		Kronik hastalık		GKS	
Cerrahi planlanmamış	8	Yok	0	<6	26
Medikal	6	Metastatik karsinom	9	6-8	13
Cerrahi planlanmış	0	Hematolojik malignite	10	9-10	7
		AIDS	17	11-13	5
				14-15	0
Yaş		Sistolik kan basıncı mm/Hg		Kalp hızı atım/dk	
<40	0	<70	13	<40	11
	7	70-99	5	40-69	4
40-59	12	100-199	0	70-119	0
60-69	15	≥200	2	120-159	2
70-74	16			≥160	7
75-79	18				
≥80					
Vücut ısısı C⁰		PaO₂/FiO₂ mmHg		İdrar debisi L/24 saat	
<39	0	<100	11	<0.5	11
≥39	3	100-199	9	0.5-0.999	4
		≥200	6	≥1	0
BUN mg/dl		Beyaz küre hücre/mm³		Potasyum	
<28	0	<1000	12	<3	3
28-83	6	1000-19000	0	3-4.9	0
≥84	10	≥20000	3	≥5	3
Sodyum		HCO₃ mEq/L		Bilirubin mg/dL	
≥145	1	<15	6	<4	0
125-144	0	15-19	3	4-5.9	4
<125	5	≥20	0	≥6	9

EK-3: GLASKOW KOMA SKALASI VE SKORU

Göz açma	Sözel cevap	Motor cevap	PUAN
Yok	Yok	Hareket yok	1
Ağrılı uyararla	Anlaşılmaz sesler	Anormal ekstansiyon (deserebre yanıt)	2
Sözel uyararla	Anlamsız ama anlaşılabilir kelimeler	Anormal fleksiyon (dekortike yanıt)	3
Spontan	Konfüze konuşma	Ağrıdan kaçıyor	4
	Oryante	Ağrıyı lokalize ediyor	5
		Emirlere uyuyor	6

Glaskow Koma Skoru 3 skalanın toplamıdır.

En kötü skor 3, en iyi skor 15 puandır. Endotrekeal tüple en yüksek puan 11'dir (98).

EK 4:CTP SKORU

Parametreler	1	2	3
Total serum bilirubin düzeyi	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Serum albümin düzeyi	>3.5 g/dl	2.8-3.5 g/dl	<2.8 g/dl
INR	<1.70	1.71-2.20	>2.20
Belirtiler			
Asit	Yok	Kontrol altında	Zayıf kontrollü
Ensefalopati	Yok	Kontrol altında	Zayıf kontrollü

*Total puana göre sirozlu hasta üç gruptan birinde kabul edilir.

Child sınıf A: 5-6 puan

Child sınıf B: 7-9 puan

Child sınıf C: 10-15 puan

EK 5: LODS SKORU

	5	3	1	0	1	3	5
Nörolojik • GKS	3-5	6-8	9-13	13-15			
Kardiyovasküler • Kalp hızı • Sistolik kan basıncı	<30 <40	40-69	70-89	30-139 90-239	≥140 240-269	≥270	
Renal • Serum üresi g/L • BUN g/dl • Cre mg/dl • İdrar debisi L/24 saat	<0.5	0.5-0.74		<6 <0.16 <11.9 0.75-9.9	6-9.9 0.17-0.27	10-19.9 Veya 12-15.9	≥20 0.28-0.55 ≥16 veya ≥10
Pulmoner • PaO₂/FiO₂ mmHg MV varlığında		<150	≥150	CPAP IPAP MV YOK			
Hematolojik • Beyaz küre • Trombosit		<1	1.0-2.4 veya <50	2.5-49.9	≥50.0		
Hepatik • Bilirubin mg/dl • Protrombin zamanı Standart zamandan sapma sn				<0.19 ≥3	≥0.2 <3		

Ek 6: Yoğun bakım ünitesinde sirotik hastaların değerlendirildiği çalışmalar

Çalışma	Hasta sayısı	Skorlar (mean)	Mortalite (%)	Multivaryant analiz (OR/HR)
Zauner ve ark. (113)	196	APA III:74	52	Bilirubin Kolesterol Cr klirensi Laktik asit
Cholongitas ve ark. (116)	312	CTP: 11.2 APA II: 19.4 MELD: 25.3 SOFA:10.8	65.3	FiO2:22.8 Laktik asit:1.32 Üre:1.06 Bilirubin:1.04 Organ yetmezliği
Shellman ve ark. (10)	100	CT (A:22%, B:25%, C:53%)	54 (YBÜ) 64 (hastane)	CT Mekanik ventilasyon Cr >1.3
Zauner ve ark.(139)	198	APA III:73.5 APA II:20.9	52	
Tsai ve ark. (131)	160	CTP:11.5 OSF:2.9 SOFA:10.7	65(hastane)	OSF:0.16 Bil:0.9 Hipotansiyon:1.05
Singh ve ark. (11)	54	CTP:12 APA II:16.5	43(YBÜ)	Akciğer infiltrasyonu Cr >1.5 mg/dl
Rabe ve ark. (114)	76	CTP:11 APA II:16.7	59(YBÜ)	CTP:1.69 Enfeksiyon :19.8
Arabi ve ark. (138)	129	APA II:27.2 SAPS II:54.2 MPM II:67	56.6(YBÜ) 73.6(hastane)	GKS:7.17 Böbrek yetmezliği
Zimmerman ve ark (112).	117	APA III:97	63(hastane)	
Aggrawal ve ark. (136)	420	CTP:9.6 APA III: 90.1	36.6 (YBÜ) 49 (Hastane)	Model I: APA III/MV/ hipotansiyon Model II:APA III/ hipotansiyon/ böbrek yetmezliği
Gildea ve ark. (15)	420	CTP:10 APA III:84	44(Hastane)	APA III:2.2 Hipotansiyon:2.5 Sarılık :1.7
Tsai ve ark. (132)	111	CTP:11 OSF:2.9	64.9 (Hastane)	OSF:5.15 Hipotansiyon: 0.95 CTP:1.49
Wehler ve ark. (137)	143	CTP:10 APA II:20.6 SOFA:8.6	36 (YBÜ) 46 (Hastane)	

Çalışma	Hasta sayısı	Skorlar (mean)	Mortalite (%)	Multivaryant analiz (OR/HR)
Chen ve ark. (128)	67	CTP:11.4 APA III:118.5 APA II:28.1 SOFA :12.5	86.6	
Ho ve ark. (100)	135	CTP:11.5 APA II:24.3	67(Hastane)	
du Cheyron ve ark. (109)	186	APA II:18	41(YBÜ) 45(Hastane)	Alkolik kc hastalığı:4.8 Sepsis:3.6 Böbrek yetmezliği:4.1 Yaş :1.5
Cholongitas ve ark. (103)	Grup1:128 Grup2:184	CTP:11 (5-15) APA II:18 (0-44) MELD:24(6-40) SOFA:11(0-21) FOS:2(0-3)	Toplam :65.1 (YBÜ) G1:91 G2:47	FiO2:0.01 Bil:0.9 Cre :1.0 ABY:13.1
Fichet ve ark. (12)	71	GKS:7.7 CTP:11 SAPS II:56 LODS:6(4-9)	35(YBÜ) 39.5(Hastane)	Vasopressör : 7.67 ABY/HRS:7.32 SAPS II:1.03
Benhaddouch ve ark. (13)	180	GKS:11 CTP:9.1 SAPS II:30.1 APA II:16.5	33.3(YBÜ)	WBC>12000:3.1 Arteryal sistolik basınç<90 mmHg:4 MV:3.1
Levesque ve ark. (14)	377	CTP:10.5 SAPS II:45.6 SOFA:9.4 MELD:24.9	34.7(YBÜ) 43 (Hastane)	MV:50.3 Vasopresör :11.9 Enfeksiyon:3.51 Bil:1.006
Juneja ve ark. (117)	104	APA II:24 (7-51) SOFA:10(2-20)	42.3(YBÜ)	Böbrek yetmezliği:7.7 MV:277.6
Bizim çalışmamız	100	GKS:11 (8-13) CTP:10 (8-12) MELD:24.5 (17-30) SAPS II:53.01±17.58 APA II:24.79±8.29 LODS:7(5-9)	63(YBÜ)	APA II:1.31 LODS:1.56 HCO3:0.85 Bil:1.35

APA II: APACHE II, MV: Mekanik ventilasyon, OSF: organ system failure $[0.37 + (0.073 \cdot \text{bilirubin}) + (0.0084 \cdot \text{cholesterol}) + (0.0155 \cdot \text{creatinine clearance}) + (0.1351 \cdot \text{lactate})]$

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Zahide Karaca'ya ait **YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN HEPATİK ENSEFALOPATİLİ HASTALARIDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER** adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza:

Başkan Prof. Dr. Kadri GÜVEN

Üye Prof. Dr. Murat SUNGUR

Üye Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ

Üye Doç. Dr. Mevlüt BAŞKOL

Üye Doç. Dr. Fatih TARNRIVERDİ