



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE HEPATİK ENSEFALOPATİ İLE  
BAŞVURAN HASTALARDA MORTALİTE İLE  
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ali YÜKSEK**

**TEZ DANIŞMANI  
Uzm. Dr. Selen ACEHAN**

**ADANA, 2022**





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE HEPATİK ENSEFALOPATİ İLE  
BAŞVURAN HASTALARDA MORTALİTE İLE  
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ali YÜKSEK**

**TEZ DANIŞMANI  
Uzm. Dr. Selen ACEHAN**

**ADANA, 2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana zamanını sabırla ayırıp faydalı olabilmek için elinden geleni yapan, bilgi ve birikiminden hep yararlandığım, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, usta-çırak ilişkisiyle öğrenilen hekimlik mesleğinde ustam olarak bildiğim, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Salim Satar'a,

Asistanlık süresi boyunca her zaman desteğini gösteren, tecrübeleri ve fikirleriyle bana her konuda yol gösteren ve tez hazırlama sürecinde büyük emeği geçen değerli tez hocam Başasistan Dr. Selen Acehan'a,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca biz asistan doktorların daha donanımlı bir şekilde yetişmesi için bilgilerini bizlerden esirgemeyen ve her türlü problemimizde yanımızda olan kıymetli hocam Doç. Dr. Müge Gülen'e,

Asistanlığım boyunca eğitimime katkısı olan klinik hocalarım Doç. Dr. Sadiye Yolcu'ya ve Doç. Dr. Akkan Avcı'ye,

Tüm çalışma arkadaşlarım ve özellikle COVID-19 pandemisinde kaybettiğimiz abimiz Dr. Mehmet Ertane'ye,

Hayatım boyunca, bana düzgün bir yolda yürümemde hep yol gösteren ve bu günlere gelmemde haklarını asla ödeyemeyeceğim anne ve babama,

Hayatıma girdiği andan itibaren hep yanımda olan, her zaman huzur veren biricik eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali YÜKSEK

Adana-2022

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ .....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. KARACİĞER SİROZ HASTALIĞI .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji ve Sınıflandırma.....	4
2.1.4. Fizyopatoloji .....	5
2.1.5. Siroz Komplikasyonları .....	6
2.2. HEPATİK ENSEFALOPATİ.....	6
2.2.1. Tanım, Sınıflandırma ve Evreleme .....	6
2.2.2. HE Fizyopatolojisi .....	10
2.2.3. Hepatik Ensefalopatide Presipite Edici Faktörler .....	13
2.2.4. Klinik Bulgular .....	14
2.2.5. Tanı .....	14
2.2.6. Karaciğer Transplantasyonu .....	15
3. MATERYAL ve METOD .....	16
3.1. KATILIMCI SEÇİMİ .....	16
3.2. ÇALIŞMA İÇİN YAPILAN İŞLEMLER .....	16
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA .....	27
6. SONUÇLAR.....	32
7. KAYNAKLAR .....	33

## TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.	Siroz hastalığının etyolojisi .....	4
Tablo 2.	West haven hepatik ensefalopati kriterleri .....	8
Tablo 3.	Child pugh skoru .....	8
Tablo 4.	Acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması .....	20
Tablo 5.	Acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastaların acil servise başvuru şikayetlerinin yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması.....	21
Tablo 6.	Acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastaların acil servis başvuru anında bakılan laboratuvar parametrelerinin yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması .....	22
Tablo 7.	Acil serviste Hepatik Ensefalopati tanısı alan hastalara tespit edilen predispozan hastalıkların yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması .....	23
Tablo 8.	Acil Serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastalarda child pugh, MELD, MELD-Na ve MELD-Lakat skorlarının yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması .....	24
Tablo 9.	MELD-Laktat, MELD-Na, MELD ve Child Pugh skorları ile BNP, Laktat ve Amonyak seviyelerinin mortaliteyi ön görme gücüne ait ROC eğrisinin analizi .....	25
Tablo 10.	Hastaların 30 günlük mortalitelerinin tahmini için yapılan binary logistik regresyon analizi.....	26

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. West hevan kriterlerine göre hepatik ensefalopati evrelerinin dağılımı .....	18
Şekil 2. Acil serviste hepatik ensefalopati ile tanısı alan hastalarda karaciğer sirozunun etyolojik nedenlere göre dağılımları.....	19
Şekil 3. MELD-Laktat, MELD-Na, MELD ve Child pugh skorları ile BNP, Laktat ve amonyak seviyelerinin mortaliteyi ön görme gücüne ait ROC eğrisi .....	25



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>HE</b>	: Hepatik Ensefalopati
<b>MELD</b>	: Son dönem karaciğer hastalığı modeli
<b>CPS</b>	: Child Pugh Skoru
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüsü
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>EASL</b>	: Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
<b>AASLD</b>	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>GABAa</b>	: Alfa gama aminobütirik asit
<b>BNP</b>	: Beyin natriüretik peptid
<b>PHES</b>	: Psikometrik Hepatik Ensefalopati Skoru
<b>CFE</b>	: Kritik Flicker Frekans Testi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRS</b>	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
<b>LOLA</b>	: L Ornitin L aspartat
<b>TIPS</b>	: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>Hsc TnI</b>	: Yüksek duyarlı Troponin I
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>USA</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>OAB</b>	: Ortalama Arteriyel Basınç
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı

## ÖZET

### Acil Servise Hepatik Ensefalopati ile Başvuran Hastalarda Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Araştırılması

**Giriş:** Hepatik ensefalopati (HE), dekompanse sirozlu hastalarda bozulmuş beyin fonksiyonu ile karakterize nörometabolik sendromdur. HE, sirozun ölüme yol açan komplikasyonlarından biridir. Çalışmamız da acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri, predispozan hastalıkları, laboratuvar bulguları ve hastalık şiddet skorları analiz edildi. Bu analizler sonucunda hepatik ensefalopati tanısı alan hastalarda mortalite ve morbiditeyi öngörebilecek faktörlerin saptanması amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Eylül 2018 ve Eylül 2021 tarihleri arasında, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran ve HE tanısı alan 18 yaş üstü karaciğer sirozu olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, predispozan hastalıkları ve sonlanımları veri formuna kaydedildi. HE, West Haven kriterlerine göre sınıflandırıldı. Mevcut karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmek için Child Pugh Skoru (CPS), Son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD), MELD-Na ve MELD-Laktat skorları hesaplandı.

**Bulgular:** HE tanısı alan 254 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %59,1'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması  $65.2 \pm 12.6$  idi. West Heaven kriterlerine göre; hastaların %11,8'i Evre 3 ve %3,9'u Evre 4 idi. Hastaların %52,8'i yaşarken, %47,2'si öldü. Laboratuvar parametrelerinin ve hastalık şiddet skorlarının mortaliteyi prediktif özelliklerini belirleyen ROC analizi incelendiğinde MELD-Laktat skorunun AUC değeri (0,858 %95 GA 0.812-0.904,  $p < 0.001$ ) en yüksek olarak belirlendi. MELD-Laktat skorunun cut-off değerinin 34 alınması durumunda sensitivitenin %79,2 ve spesifitenin %78,4 olduğu tespit edildi. Hastaların 30 günlük mortalitelerinin tahmini için yapılan binary logistik regresyon analizi ise CPS ve MELD-Laktat skorları ile kanda amonyak ve BNP seviyelerinin mortalitenin bağımsız öngörücüleri olduğunu gösterdi.

**Sonuç:** Çalışma verilerine göre acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastalarda MELD-Laktat skoru otuz günlük mortalitenin bağımsız bir belirteçidir.

**Anahtar Kelimeler:** Amonyak, BNP, Child-Pugh Skoru, hepatik ensefalopati, MELD-Laktat, mortalite.

## ABSTRACT

### **Investigation of Factors Associated with Mortality in Patients Presenting to the Emergency Department with Hepatic Encephalopathy**

**Introduction:** Hepatic encephalopathy (HE) is a neurometabolic syndrome characterized by impaired brain function in patients with decompensated cirrhosis. HE is one of the fatal complications of cirrhosis. In our study, demographic and clinical characteristics, predisposing diseases, laboratory findings and disease severity scores of patients diagnosed with hepatic encephalopathy in the emergency department were analyzed. As a result of these analyzes, it is aimed to determine the factors that can predict mortality and morbidity in patients diagnosed with hepatic encephalopathy.

**Materials and Methods:** Patients with liver cirrhosis over the age of 18 who were admitted to the Adana City Training and Research Hospital emergency department and diagnosed with HE between September 2018 and September 2021 were included in the study. Demographic and clinical characteristics, laboratory parameters, predisposing diseases and outcomes of the patients included in the study were recorded in the data form. HE was classified according to the West Haven criteria. Child Pugh Score (CPS), The model for end-stage liver disease (MELD), MELD-Na and MELD-Lactate scores were calculated to assess the severity of existing liver disease.

**Results:** Two hundred and fifty-four patients diagnosed with HE were included in the study. 59.1% of the patients were male. The mean age of the patients was  $65.2 \pm 12.6$ . According to West Heaven criteria; 49.6% of the patients were Stage 1, 34.6% were Stage 2, 11.8% were Stage 3 and 3.9% were Stage 4. While 52.8% of the patients survived, 47.2% died. When the ROC analysis of laboratory parameters and disease severity scores, which determines the predictive properties of mortality, was examined, the AUC value of the MELD-Lactate score (0.858 95% CI 0.812-0.904,  $p < 0.001$ ) was determined as the highest. If the cut-off value of the MELD-Lactate score was 34, the sensitivity was 79.2% and the specificity was 78.4%. Binary logistic regression analysis for the estimation of patients' 30-day mortality; It showed that Child Pugh and MELD-Lactate scores and blood ammonia and BNP levels were independent predictors of mortality.

**Conclusion:** According to study data, the MELD-Lactate score is an independent predictor of 30-day mortality in patients diagnosed with hepatic encephalopathy in the emergency department.

**Keywords:** Ammonia, BNP, Child-Pugh Score, hepatic encephalopathy, MELD-Lactate, mortality.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer sirozu yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir ve dünya çapında yılda bir milyon ölüme yol açmaktadır (1). Dekompanse siroz, sıklıkla gastrointestinal varis kanaması, enfeksiyon, asit ve HE gibi farklı komplikasyonların eşlik ettiği terminal karaciğer hastalıklarından biridir (2-4). HE, ilerlemiş karaciğer yetmezliği ve/veya portosistemik şantın neden olduğu sirozun yıkıcı bir komplikasyonudur. Uyku düzensizliği gibi başlayıp hafif oryantasyon bozukluğundan komaya kadar çok çeşitli nöropsikiyatrik anormalliklere yol açabilmektedir.

Siroz tanısından beş yıl sonra, en az bir hepatik ensefalopati epizodunun gelişme olasılığı %26'dır (5). HE'nin ilk klinik belirtisinden sonra, hastanın prognozu kötüdür: beş yıllık hayatta kalma olasılığı %16 ila %22'dir (5). HE önemli morbidite ve mortaliteye neden olarak hem hastalar hem bakıcılar hem de sağlık sistemi için büyük bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle, mümkün olan en kısa sürede en uygun tedaviyi seçmek ve kritik hastaların prognozunu iyileştirmek için HE olan hastaların ciddiyetini değerlendirmeye yardımcı olabilecek basit ve pratik tahmin yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç vardır. Önceki çalışmalar, CPS, MELD ve MELD-Na skora sistemlerinin etkinliğini göstermiştir [6-9].

CPS, klinikte karaciğer sirozunun ciddiyetini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu skora sistemi, bilirubin seviyesi, albümin seviyesi, protrombin zamanı, HE ve asid varlığını içermektedir [10]. 2001 yılında elektif transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilen hastaların sağkalımını tahmin etmek için geliştirilen MELD skoru (11), karaciğer sirozu olan hastalarda erken mortaliteyi öngörücü bir skora olarak tasarlanmıştır. Son çalışmalarda MELD skoruna serum sodyumun eklenmesinin (MELD-Na), kısa süreli mortaliteyi öngörmede MELD'den daha yüksek spesifite gösterdiği ortaya konmuştur (12). MELD-Laktat, hastaneye yatış sırasında değerlendirilen ve sirozla ilişkili hastaneye yatışlar arasında hastane içi ölüm tahminini tek başına MELD skorunun ötesinde artırdığı gösterilen, yakın zamanda geliştirilmiş objektif bir ölçümdür (13).

Bu çalışmanın amacı acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastaların laboratuvar bulguları ve hastalık şiddet skorlarının kısa dönem mortalitesi n görme gücünün araştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KARACİĞER SİROZ HASTALIĞI

#### 2.1.1. Tanım

Karaciğerin siroz hastalığı, karaciğerin kronik olan bütün hastalıklarının klinik seyri boyunca fibrozis, rejenerasyon nodülleri ve hepatik hücre disfonksiyonu sonucu meydana gelir (14). Siroz, çeşitli sebeplerle meydana gelen hepatik hücrelerin kaybına ikincil olarak, fibrozis ve yenilenme nodüllerinin oluşması ile karakterize uzun dönemli, geri dönüşümsüz ve progresif bir inflamasyon süreci olup hepatik hastalıkların son evresi olarak kabul edilmektedir (15). Sirozun primer özellikleri rejenerasyon nodülleri ve bağ doku artışıdır. Tek başına fibroz hücrelerin çoğalması (konjenital karaciğer nekroz) ya da tek başına rejenerasyon nodüllerinin mevcudiyeti (nodüler rejeneratif hiperplazi) tanı koymada yetersizdir (16). Pratikte karaciğer hücrelerinin fonksiyonel işlevsizliği ve portal venlerdeki basınç artışı sonucu meydana gelen klinik bulgularla karakterize mortal bir süreçtir (17).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik karaciğer hastalığı ve siroz Amerika'da yılda 44.000 ve her yıl dünya çapında 2 milyon ölüme sebep olmaktadır (18). 2017 yılında dünya genelinde kronik karaciğer hastalığına sahip olan 1,5 milyar kişi olup bunların en yaygın sebepleri %60'ı non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, %29'u hepatit B virüsü, %9'u hepatit C virüsü ve %2 oranında alkolik karaciğer hastalığıdır (18). Karaciğer siroz hastaları dekompanse hale gelene kadar belirgin semptom ve bulgu vermeyeceği için sirozon reel prevelans ve insidansının hesaplanması zordur. Sirozun dünyadaki prevelansı yaklaşık olarak 1/1000 kabul edilir (19). Karaciğerin kronik hastalığı ya da safra yollarında tıkanmaya sebep olan ve sirozla sonuçlanan birçok hastalık mevcuttur. Amerika'daki siroz hastalığına en fazla sebep olan ve 2004-2013 arasında karaciğer nakil bekleyen hastaların yüzde 80'ine yakını hepatit C, alkolik ve nonalkolik karaciğer hastalığıdır (20).

### 2.1.3. Etiyoloji ve Sınıflandırma

Siroz hastalığının çok fazla sebebi mevcut olup bunlar bölgeden bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. Türkiye’de bulunan siroz hastaları ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı çok fazla değildir. Beşyüzbeş siroz hastasını içeren geriye dönük yapılmış bir çalışmada siroza sebep olan durumların %72,9’u hepatit B virüsü %8,1’i hepatit C virüsü %2,4’ü alkol, %17,8’i de de hepatit D virüsü süperenfeksiyonu olarak bulunmuştur. Bu hastaların %11,1’i de kriptojenik olarak değerlendirilmiş olup hiçbir sebep bulunamamıştır (21). Japonya’da ülke genelinde siroza en çok sebep olan hepatit C virüsü iken ikinci sırada HBV ve üçüncü sırada ise alkol gelmektedir (22). Amerika’da ülke genelinde yapılan bir çalışmada sirozun en sık sebebi non alkolik karaciğer hastalığı bulunmuştur. Beyaz ırkta en sık sebep alkol iken afro-amerikan halkında ise hepatit C virüsüdür (23). Avrupa’da ise siroz hastalığının sebebi olarak non-alkolik ve alkolik yağlı karaciğer hastalıkları ön plana çıkmaktadır (24). Siroz hastalığının etiyojisinde birçok sebep vardır (Tablo 1) (25).

**Tablo 1. Siroz hastalığının etiyojisi**

<p><b>Viral nedenler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• HBV hepatiti</li><li>• HCV hepatiti</li><li>• HBV ve Delta süperenfeksiyonu</li></ul> <p><b>Otoimmün nedenler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Otoimmün hepatit</li><li>• Primer biliyer kolanjit</li><li>• Primer sklerozan kolanjit</li><li>• IgG4 ilişkili kolanjiyopati</li></ul> <p><b>Yağlı karaciğer hastalıkları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alkol</li><li>• Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı</li></ul> <p><b>Kronik biliyer hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rekürren biliyer kolanjitler</li><li>• Safra kanal stenozu</li></ul>	<p><b>İlaçlar</b></p> <p><b>İnfeksiyonlar</b></p> <p><b>Kardiyovasküler hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Budd-Chiari sendromu</li><li>• Sağ kalp yetmezliğine sekonder</li><li>• Osler hastalığı</li></ul> <p><b>Depo hastalıkları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemokromatoz</li><li>• Wilson hastalığı</li><li>• Alfa-1 antitripsin hastalığı</li></ul> <p><b>Porfiriyalar</b></p>
--	---

#### 2.1.4. Fizyopatoloji

Karaciğer fibrozu süreci, karaciğerdeki hasarlanma sonucu hücre ölümüne uğrayan hepatositlerle başlar. Bu da perisinüzoidal hücre aktivasyonuna yol açarak hücrelerin miyofibroblastlara dönüşümü sonucu ekstraselüler matriksin disse aralığı ve portal yollarda aşırı miktarda birikmesine sebep olur (26). Karaciğer parankimi ve sinüzoidler arasında yoğun madde geçişinin olduğu yerde biriken kollagen sinüzoid içerisinde darlığa sebep olur ve sinüzoid lümenle karaciğer hücresi mesafesini yükseltir, fibroz dokuya dönüşen kollagen karaciğer hücrelerinin yenilenmesini ve damarsal sistem yapılanmasını engeller (16).

Karaciğer hücrelerinin yenilenmesi sonucu oluşan nodüller, granülasyon dokuları ve portal yapılarıdaki inflamasyon damarsal yatağı basıya maruz bırakarak karaciğerde direnç artışı gerçekleşir (27). Karaciğer parankimi ve sinüzoidler arasında yoğun madde geçişinin olduğu yerde yer alan, salgılama ve sinyal iletimi ile karaciğer sirkülasyonunda görevli satellit hücreler, hepatik hasarlanma sonucu değişerek fibroblast benzeri bir hücreye dönüşür ve bunun sonucunda kollagen sentez ve salgılama özelliği olan hücre dışı matriks ve kollagen depolanmasında rol alır (28). Hepatik fibrozis hücre dışı alanın bileşimindeki büyük değişimler ile karakterizedir Karaciğer fibrozisi, ekstraselüler matriksin niceliği ve komponentlerindeki major değişiklikler ile ilişkilidir (29). Son evrelerdeki karaciğer, sağlıklı bir karaciğerden 6 kez daha çok elastin, hiyaluronan, kollagen, laminin, fibronektin ve proteoglikana sahiptir (30). Çoğu kişide hepatik fibrozis gelişme oranı aynıdır. Hepatik fibrozis, viral hepatit sebebi C veya B olan hastaların bazılarında ilerlemeden kalabilir (31). Hepatik fibrozisin gelişmesi, 50 yaşından büyük hastalarda ve erkek hastalarda daha hızlı olmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaç kullanan ya da insan immün yetmezlik virüs ile enfeksiyon gibi durumlar hepatik fibrozis gelişmesini hızlandırır. Çok fazla miktarlarda alkol alımı ile karaciğer sirozunun kötüleşmesi arasında çok kuvvetli bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda karaciğerin yağlanması ve insüline bağlı gelişen direncin, hepatik fibrozisi yüksek oranda hızlandırdığı gösterilmiştir (32).

### **2.1.5. Siroz Komplikasyonları**

Karaciğer sirozu hastalığı süresince büyük çoğunluğu yaşamı kötü etkileyen ve çok kısa sürede tedavisi yapılmadığı zaman hastanın ölümüyle sonuçlanan komplikasyonlar oluşur (33). Bu komplikasyonların başında hepatik ensefalopati, assit, spontan bakteriyel peritonit, portal hipertansiyon ve buna bağlı olarak gelişen splenomegali, pulmoner hipertansiyon, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, hepatosellüler karsinom, hipersplenizm, gastrointestinal komplikasyonlar, varisler ve varis kanamaları, enfeksiyonlar, endokrin ve hematolojik bozukluklar şeklinde sınıflandırılır (34).

## **2.2. HEPATİK ENSEFALOPATİ**

Hepatik ensefalopati (HE), kronik karaciğer hastalığı ve akut karaciğer yetmezliğinin sık görülen ve ciddi bir komplikasyonudur (35). HE, geniş bir nöropsikiyatrik anormalliklere sahip olup subklinik değişikliklerden (hafif bilişsel bozukluk) belirgin oryantasyon bozukluğu, konfüzyon ve komaya kadar olan klinikle kendini gösterebilir. HE'nin ekonomik yükü oldukça fazladır ve bozulmuş yaşam kalitesi, morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunur (36). HE, karaciğerin diğer komplikasyonlarına kıyasla daha fazla sağlık kaynağının kullanılması ve daha yüksek maliyetlerle sonuçlanır (37). HE'nin, yıllık insidansı 100 kişide 11,6'dır (38). HE, siroz tanısı olanlarda %10-14, dekompanse siroz hastalarında %16-21 ve transjuguler intrahepatik portosistemik şanti olan hastalarda %10-50 oranında görülmektedir ve ilk defa HE geçiren hastalarda bir yılda tekrarlama riski %40'tır (39). HE sirotik hastalarda tekrarlayan hastane yatışlarının önde gelen sebeplerinden biridir (40). Ayrıca HE hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir (41).

### **2.2.1. Tanım, Sınıflandırma ve Evreleme**

Karaciğer siroz hastalığının önemli bir komplikasyonu olan HE, karaciğer yetmezliği ve/veya portosistemik şanlı hastalarda bilişsel değişiklikler, kişilik ve zihinsel bozukluklar ile karakterize serebral disfonksiyon sonucu meydana gelir (39).

Başka bir tanıma göre de HE, hepatik disfonksiyon sonucu gelişen, farklı bir sebebe bağlı metabolik ya da nörolojik duruma bağlı hastalık olmadan oluşan nöropsikiyatrik semptomlarla kendini gösteren bir durumdur (42).

Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da HE kliniği oluşmasının bazı sebepleri vardır. Bunlardan biri olan amonyak nörotoksitesisi, serebral hücrelerde gamma-aminobutirik asit nörotransaminasyonu artışı, glutamat nöroeksitasyonunun azalması, nörosteroid ve hücre içi benzodiazepinlerde artış HE'ye sebep olan önem arz eden mekanizmalar arasında yer alır (36). Etiyolojisinde alkol kötüye kullanımı, viral hepatitler, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve primer biliyer kolanjit olan hastalarda hepatik ensefalopati çok fazla meydana gelmektedir (43). HE gelişmesinde katkısı olan diğer durumlar arasında gastrointestinal sistem kanamaları, sepsis, hipopotasemi, vücut sıvısının azalması, azot miktarında artış ve çinko miktarında azalma gibi presipite edici faktörler vardır (44).

Uluslararası topluluklara göre, HE hastalarının bakımı ve yönetimi ve karışıklığı önlemek açısından bir sınıflama yapılmıştır. Buna göre HE hastaları 4 kritere göre sınıflandırılır (45).

### **1. Altta yatan karaciğer hastalığına göre:**

Tip A: Akut karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE

Tip B: Kronik karaciğer hastalığı olmaksızın portosistemik şant ile birlikte olan HE

Tip C: Portosistemik şantlı ve veya şantsız kronik karaciğer yetmezliği ile birlikte olan HE

### **2. Klinik belirtilerin şiddetine göre:**

West Haven kriterleri hepatik ensefalopati şiddetini ölçmek için en yaygın kullanılan ölçektir. Buna göre HE dört sınıfta incelenir (Tablo 2) (46). Evre 1 HE tablosunu tanımlamada, kriterlerin keskin bir netlikte olmayışı tanı ile ilgili güvenilirliği azalttığı için, gizli HE kavramı oluşturulmuştur. Bu nedenle, yeni sınıflandırma altında, aşikâr HE tablosu, evre 2 ve/veya asteriks ve yönelim bozukluğu kanıtıyla başlar (47).

**Tablo 2. West haven hepatik ensefalopati kriterleri**

Evre	Bilinç	Algı ve davranış	Nörolojik bulgular
1	Farkındalıkta hafif bozulma	Dikkat eksikliği, toplama çıkarma işleminde bozukluk	Hafif asteriks veya tremor
2	Letarjik	Uygunsuz davranış, dezoryantasyon	Aşikâr asteriks, telaffuzda bozulma
3	Somnolans	Aşikâr dezoryantasyon	Kas rijiditesi ve klonus, hiperrefleksi
4	Koma	Koma	Deserebre postür

Karaciğer sirozu olan hastaların prognozunu belirlemek için CPS ve MELD, MELD-Na skorları kullanılmaktadır.

CPS, başta siroz olmak üzere kronik karaciğer hastalığının prognozuna tahmin etmek için kullanılır. CPS, karaciğer hastalığının beş klinik ölçüsünü (total bilirubin, serum albümini, protrombin zamanı, asit ve hepatik ensefalopati) kullanarak hesaplanmaktadır (Tablo 3) (48). CPS, 5-6 puan olan A, 7-9 puan olan B ve 10-13 puan olan Child C olarak sınıflandırılır. A, B ve C kategorileri, karaciğer hastalığının artan şiddetini göstermektedir (49). CPS, ilk olarak karaciğer nakli adaylarının prognozunda ve listelenmesinde kullanılmıştır; kullanımı artık değişen şiddette karaciğer hastalığı olan hastalarda da doğrulanmıştır. Child A grubu kompanse sirozlu hastaları içerir. Child skorunda artış olan hastalarda mortalite ve komplikasyon gelişiminde artar. Bir yıllık sağkalım oranı Child A grubu hastalarda etkilenmemiştir. Child B’de %80, Child C’de ise %45 olarak saptanmıştır. Sirozlu hastalarda HE sıklığı, tanı için kullanılan kriterler ve çalışılan popülasyona bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Psikometrik ve elektrofizyolojik testleri kullanan çalışmalarda sirozlu hastalarda HE sıklığı %62,4 bulunmuştur. İyi karaciğer fonksiyonuna sahip siroz hastalarında (Child A) HE prevalansı düşüktür (50).

**Tablo 3. Child pugh skoru**

	1 puan	2 puan	3 puan
<b>Total bilirubin</b>	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
<b>Albümin</b>	>3.5 g/dl	2.8-3.5 g/dl	<2.8 g/dl
<b>Protrombin zamanında uzama</b>	1-3 sn	4-6 sn	>6 sn
<b>Asit</b>	Yok	Hafif	Dirençli
<b>Ensefalopati</b>	Yok	1.-2. Derece	3.-4. Derece

MELD ilk olarak 2001 yılında Mayo Clinic'teki araştırmacılar tarafından elektif transjuguler intrahepatik intrahepatik portosistemik şant yerleştirilen 231 hastanın sağkalımını tahmin etmek için geliştirildi (11). MELD skoru (11), karaciğer sirozu olan hastalarda erken mortaliteyi öngörücü bir skorlama olarak tasarlanmıştır. Kreatinin, bilirubin düzeyi ve protrombin zamanına bağlı olarak genellikle karaciğer sirozlu hastalarda 30 günlük mortalite ve karaciğer nakli için hangi hastalara öncelik verilmesi gerektiği konusunda yardımcı olur (13). Bu skor CPS ile karşılaştırıldığında prognozu ön görmede daha üstün olarak görölmüştür. Bu nedenle önce Amerika Birleşik Devletleri'nden başlayıp giderek tüm Dünya'da karaciğer transplantasyonu için organ bekleyen hastaların bekleme listesindeki öncelik sıralarının belirlenmesinde kullanılmaya başlandı. Ancak bu skorun o kadar da iyi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (9).

MELD skoru, ' $0,957 \times \text{Loge} (\text{kreatinin mg/dL}) + 0,378 \times \text{Loge} (\text{bilirubin mg/dL}) + 1,120 \times \text{Loge} (\text{INR}) + 0,6431$ ' olarak formölıze edilerek hesaplanmaktadır.

MELD skoru, kreatinin, bilirubin ve uluslararası normalleştirilmiş oranına (INR) serum sodyum seviyeleri eklenerek MELD-Na olarak resmi olarak 2016 yılında güncellendi (51). MELD-Na skoru, kronik karaciğer hastalığının ciddiyetine ve mortaliteyi tahmin etmek için geliştirilmiş skorlama sistemidir (52). Son çalışmalarda MELD skoruna serum sodyumun eklenmesinin (MELD-Na), kısa süreli mortaliteyi öngörmede MELD'den daha yüksek spesifite gösterdiği ortaya konmuş (12) ve tüm dünyada, karaciğer nakli bekleme listesindeki hastaların sıralaması için 2016 itibari ile MELD-Na skoru kullanılmaya başlanmıştır (51).

MELD-Na skoru, ' $MELD + 1,32 \times (137 - Na) - [0,033 \times MELD \times (137 - Na)]$ ' olarak formölıze edilerek hesaplanmaktadır.

MELD-Laktat skoru, hastaneye yatış sırasında değerlendirilen ve sirozla ilişkili hastaneye yatışlar arasında hastane içi ölüm tahminini tek başına MELD ve MELD-Na'dan daha iyi tahmin ettiği gösterilen ve yakın zamanda geliştirilmiş objektif bir skordur (13, 53, 54).

MELD-Laktat skoru, ' $0,251 + 5,5257 \times \text{Loge} (\text{lactate}) + 0,338 \times MELD$ ' olarak formölıze edilerek hesaplanmaktadır.

### **3. Hastalık süresine göre:**

HE epizodik, tekrarlayan (6 ay veya daha kısa sürede olan HE) veya persistan (belli bir derecede ve sürekli olan HE) olabilir (39).

### **4. Presipite eden faktörlere göre:**

Presipite eden durumlar sonrası gelişen HE ve predispozan herhangi bir durum olmadan spontan olan HE olmak üzere ikiye ayrılır (39).

Kronik karaciğer yetmezliği zemininde akut olarak gelişen yetmezlik, kronik karaciğer yetersizliğinin dekompanse hale gelmesi ile organ yetmezliği ve kısa süreli prognazla karakterize olan bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu hastalar, belirgin sistemik inflamasyonla birlikte olup farklı patofizyolojilerle karakterizedir (55). Ayrıca, kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetersizliği ve HE olan hastaların prognozu, kronik üzeri akut yetersizliği olmayan hastalara göre daha kötüdür (56).

### **2.2.2. HE Fizyopatolojisi**

HE, tek bir klinik sonuç olmamakla birlikte karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda devam eden nörolojik bozukluklar tam olarak anlaşılammıştır. HE, karaciğer yetmezliği olan hastalarda beyin çeşitli birçok maddeye maruz kalması ve bu maddelerin normalden daha az metabolize edilmesine bağlı gelişebilir. Bu maddelerden en önemlileri karaciğerden ilk geçiş metabolizması yüksek olanlardır. Ayrıca diğer faktörler de karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaygın olarak bulunmakla birlikte kan beyin bariyerinin geçirgenliğini ve bütünlüğünü bozarak bütün patofizyolojik yolları stimüle edip nörolojik bozuklukların gelişmesine katkıda bulunabilir (57).

### **Sistemik patojenik faktörler**

Nörolojik bozukluk ve bilişsel fonksiyonlardaki gerileme, karaciğer disfonksiyonu sonucu kandaki bazı maddeler tarafından kan beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulması sonucu meydana gelir (58). Sirozda, normalde kan beyin bariyerini ve beyine geçişi engellenen faktörler ile doğal olarak geçen diğer moleküller (amonyak gibi) beyine su geçişini arttırarak patofizyolojik yolları uyarır (59).

EASL (European Association for the Study of Liver) ve AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) yönergeleri amonyağın HE'deki rolü konusunda net değildir. Aşikâr HE olduğu şüphelenilen hastalarda normal amonyak seviyeleri, HE tanısını dışlamada kullanılabilir çünkü, normal bir amonyak konsantrasyonunun negatif prediktif değeri yüksektir (46). HE'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da beyindeki nörotoksik amonyak seviyeleri HE gelişmesinde önemli bir özelliktir. Amonyak esas olarak sindirim sisteminde, bağırsak floraları tarafından proteinlerin parçalanması, aminoasitlerin deaminasyonu ve bakteriyel üreaz aktivitesinin bir son ürünü olarak meydana gelir. Sağlıklı bir üre döngüsü olan sağlam bir karaciğer amonyak konsantrasyonunu düzenler ve amonyak seviyelerini 35-50 mikromol aralığında tutar. Amonyak, HE'nin patogeneğinde merkezi konumdadır; seviyeleri prognozu tanımlar ve önemli bir terapötik hedeftir (36). Amonyak karaciğer, kas, beyin, böbrek dahil birçok organda aktif bir dizi reaksiyon sonucu üretilir ve kullanılır. Karaciğer hastalığı sonucu amonyağın organlar arası konsantrasyonu değişir ve amonyak seviyelerinin yüksek olması sitotoksik etkilere sebep olur. Bu etkilerini, hücre ödemi, inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve buna bağlı hücrel biyoenerji sentezinin bozulması, pH ve membran potansiyelinde değişiklikler dahil olmak üzere birçok yolla gösterir (60). Yapılan çalışmalarda amonyak yüksekliği ile HE'nin derecesi arasında doğrudan bir ilinti saptanmamış olup, amonyak seviyelerinin normal olması hepatic ensefalopati ile uyumlu bulunulmamıştır (61).

İnflamasyon halindeki karaciğer, bağırsaklardaki bakteriyel translokasyon ve bunun üzerine binen enfeksiyon sonucu sistemik infalasyonu şiddetlendirir. Bu da kan beyin bariyerinde disfonksiyon ve serebral hücrelerde inflamasyona neden olur. Oksidatif stres reaktif oksijen türleri lipidler, protein ve DNA ile oldukça reaktif olduğundan kan beyin bariyerinin bütünlüğünü ve geçirgenliğini bozabilir (36).

Safra asitleri, kolesterol metabolizmasının metabolik bir ürünüdür ve karaciğerde hepatositlerde sitokrom p450 aktivitesi yoluyla sentezlenir. Son dönem karaciğer hastalığı olan hastaların kanında, bozulmuş enterohepatik dolaşım nedeniyle safra asitleri yükselir ve kan beyin bariyerini geçerek nöroinflamasyona neden olurlar (62).

Sayırsız enzimatik reaksiyon için kofaktör olarak önemli bir rol oynar. Manganez, gastrointestinal sistemin amonyak giderici enzimatik reaksiyonu için yardımcı bir faktördür. Manganez normalde safra yoluyla atılır, ancak son dönem karaciğer hastalığında bu bozulur ve bazal gangliyonlardaki manganez birikiminin HE ile ilişkili psikomotor bozukluğa neden olacağına inanılmaktadır. Bununla birlikte, beynin belirli bölgelerindeki manganez birikiminin nedeni ve siroz bağlamında manganez nörotoksitesinin altında yatan mekanizmalar henüz aydınlatılmamıştır. Çinko, antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz için kofaktör olarak görev yapar. HE hastalarında çinko eksikliği gözlenmiştir ve oral çinko desteğinin HE'li hastalarda nörobilişsel fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (63).

Sirozlu hastalar sıklıkla dilüsyonel hiponatremi ile karakterize olup HE'nin diğer şüpheli mekanizmaları ile özellikle amonyağın osmotik etkilerinin sebep olduğu düşünülmektedir. Düşük konsantrasyondaki plazma sodyum düzeyleri ile HE arasında doğrudan bir ilişki vardır (64).

### **Nörofizyopatoloji**

Kan ve beyin farklı kompartmanlar olup amonyak bir yana, kanda meydana gelen olaylar mutlaka beyinde de meydana gelmez. Beyin omurilik sıvısı içeriği HE'li siroz hastalarında olamayanlaradan farklı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca açık HE olan hastalarda, plazma örneklerinde metabolik değişiklik gözlenmeyen beyin omurilik sıvısı içerikleri vurgulanmıştır. Son kanıtlar, HE'li hastalarda kusurlu bir beyin lenfatik sistemi olduğunu göstermiştir. Yapılan otopsilerde, HE'li siroz hastalarından alınan beyin dokusunda yüksek konsantrasyonlarda nörosteroidler rapor edilmiş olup GABAa reseptör kompleksi ile pazitif modülasyon sonucu gabaerjik tonusta artış görülmüştür (65).

HE'de, öncelikle astrositlerdeki şişme nedeniyle beyin sıvısında artış gözlenir. Temel olarak altta yatan nedenler, hipertonic birikimine işaret eden glutamin ve laktat artışı hiperamonyeminin bir sonucu olarak görülür (66). Şişmiş bir astrosit, hücre metabolizması ve nörotransmisyonu değiştirerek astrosit ve nöronal hücre iletişimini etkileyebilir. HE sırasında nöron hücrelerindeki azalmış oksidatif metabolizmanın bir sonucu olarak laktat seviyeleri beyinde yükselir ve enerji üretimi

bozular. Son zamanlarda yapılan analizlerde, HE'li hastalarının beyin omurilik sıvısı örneklemelerinde plazmaya göre değişiklikler olduğu ve enerji ile ilgili metabolitlerin konsantrasyonlarında önemli ölçüde artış olduğu görülmüştür (67). Ayrıca, laktat metabolizması ve taşınmasındaki bozukluğun bir sonucu olarak laktat homeostazını etkilenir ve nöranal enerjinin tükenmesine sebep olur (68).

HE'de nöronal hücre ölümü büyük ölçüde gözardı edilmiştir. Fakat artan vakalar ve karaciğer transplantasyonu hastalarında ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar kalıcı beyin hasarının gerçekleştiğini ve HE patojenezinde nöronal hücre ölümünün de olduğunu gösterir (69). Ayrıca amonyak nörotoksitesisi astrosit hücrelerinin yaşlanmasına sebep olur (70).

BNP, aşırı hacim yüklenmesi veya basınç sonrası kalpte ventrikülden salgılanan bir hormondur. Yüksek BNP seviyeleri sol ventrikül disfonksiyonu ve prognoz ile ilişkilidir. Bununla birlikte kalp ve böbrek yetmezliği gibi konjestif durumlarda ve kronik karaciğer hastalığında BNP seviyeleri yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmalar, bazı sirozlu hastalarda plazma BNP konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda BNP düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olup ve eşlik eden kardiyak disfonksiyon ve sirozun progresyonu hakkında öngörücü olduğu gösterilmiştir. BNP konsantrasyonları, özefagus varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit ve HE öyküsü olan sirozlu hastalarda bu komplikasyonları olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak yüksek BNP seviyeleri, sirozun evresi ile korele olup dekompanse sirozlu hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerde mortalite hakkında öngörücü olduğu görülmüştür (71).

### **2.2.3. Hepatik Ensefalopatide Presipite Edici Faktörler**

HE, hastaların çoğunda presipite edici durumlarla birlikte olur. Yaygın presipite edici faktörler arasında gastrointestinal kanama, enfeksiyonlar, hipovolemi, azotemi, kabızlık, elektrolit dengesizliği ve proteinden zengin diyet yer alır. Literatürde bunlardan HE'ye en sık sebep olanlar enfeksiyonlar ve gastrointestinal kanamalar olarak bildirilmiştir (72).

HE hastalarda presipite edici faktörlerin araştırıldığı 132 kişi ile yapılan bir çalışmada en sık sebepler sırasıyla enfeksiyonlar, elektrolit bozuklukları ve konstipasyon olarak görülmüştür (73).

#### **2.2.4. Klinik Bulgular**

HE, geniş bir nörolojik ve psikiyatrik spektruma sahiptir. HE klinik olarak, dikkat değişikliği, bilişsel fonksiyonlarda azalma, psikomotor yavaşlama ve görsel-uzaysal yeteneklerde azalma ile kendini gösterir. HE ilerledikçe kişilik değişikliği, apati, iritabilite ile belirgin bilinç değişikliği ve motor fonksiyonlarda bozulma meydana geldiği hasta yakınları tarafından bildirilmiştir. Ayrıca sık olarak gündüzleri aşırı uykulu olma eğiliminde olup uyku düzeninde bozulmalar meydana gelir. Daha ciddi vakalarda, ilerleyici oryantasyon bozukluğu, uygunsuz davranış, ajitasyon, stupor ve son olarak koma görülebilir. Bununla birlikte HE’de geçici fokal nörolojik bozukluklar ve nöbetler de bildirilmiştir (39).

#### **2.2.5. Tanı**

HE’nin tanısı için spesifik bir bulgu yoktur. Ancak, düşündürücü semptomlar olup genellikle tanı diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Tanı, klinik değerlendirme ile uyumlu semptomların varlığı, karaciğerdeki predispozan durum ve benzer diğer kliniği olan hastalıkların dışlanması ile konur (38). Bilişsel işlev bozukluğunu teşhis etmek zor değildir. Buradaki zorluk, patognomonik bir bulgu ve spesifik bir tanı yöntemi olmadan bu değişiklikleri HE’ye atfetmekten kaynaklanmaktadır. Bu nedenle HE bir dışlama teşhisi olmaya devam ediyor (39).

Aşikâr HE ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken en yaygın durumlar arasında hipoglisemi, diabetes mellitusun komplikasyonları, alkolle ilgili bozukluklar, Wernicke ensefalopatisi, ilaca bağlı yan etkiler, toksinler, şiddetli elektrolit bozuklukları, sinir sistemi enfeksiyonları, santral psikiyatrik bozukluklar, konvülviz olmayan epilepsi, demans, apne, hiperkapni, intrakraniyal kanama ve inme gibi hastalıklar vardır (36). Belirgin klinik belirtilerin yokluğunda minimal hepatik ensefalopati ve sublinik bilişsel bozukluklar için kullanılan nörofizyolojik testler (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score [PHES], Critical Flicker-Frequency Test [CFF], Stroop Test, electroencephalography [EEG]) vardır. Bunlar, tekrarlayıcı bilişsel değişikliklerin miktarını ölçmeyi mümkün kılar. Ayrıca patofizyolojik testler, karaciğer fonksiyonlarını içeren testler (Child-Pugh, Model for End-Stage Liver Disease [MELD], oral glutamine tolerans testi), portositemik şantın değerlendirilmesini sağlayan araçlar (Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesi) ve beyin

yapısı ve kompozisyonunu değerlendiren araçlar (brain magnetic resonance imaging [MRI] and MR spectroscopy [MRS]) bilişsel bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılır. Bu testler, spesifik ya da mükemmel olmadığından hastalığı geniş bir spektrumunu kapsamaz. Ancak tanısı zor olan hastalarda tedavi seçeneklerini seçmek için genellikle kombine bir şekilde kullanılır ve bu yüzden birbirlerini tamamlarlar (36, 39, 46). Plazma amonyak seviyeleri ve HE evresi arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Bu nedenle plazma amonyak seviyelerinin tanısal değeri sınırlıdır (36). Tanı konulduktan sonra yapılması gereken en önemli şey, altta yatan karaciğer hastalığının tipinin belirlenmesi, klinik bulguları ve süresi, gastrointestinal kanama, enfeksiyonlar, aşırı diüretik kullanımı ve elektrolit bozuklukları gibi presipite edici durumların varlığının araştırılmasıdır. Presipite edici faktörler HE' de önemli bir dayanak noktası olup aktif araştırılma ve sürekli izlem gerektirir. Bunlardan en sık görülenleri inflamasyon, gastrointestinal kanama ve elektrolit bozukluklarıdır. Enfeksiyon ve kanama gibi ciddi presipite edici faktörler, artmış mortalite ile ilişkilidir ve bu durumların etkin yönetimi HE hastalarında prognozu iyileştirebilir (39). Ayrıca kabızlığın ve gastrointestinal sistem kanamalarının hızlı bir şekilde çözülmesi HE hastalarında prognozu iyileştirir (74, 75).

#### **2.2.6. Karaciğer Transplantasyonu**

Aşikâr HE, ileri karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğer nakli için bir gösterge olabilir. Bu yüzden maksimal tedaviye rağmen dirençli aşikâr HE'si olan hastalar, karaciğer transplantasyonu yapılan bir merkeze yönlendirilmelidir (46).

### **3. MATERİYAL ve METOD**

Çalışma üçüncü basamak bir hastanenin acil servisinde geriye dönük gözlemsel vaka serisi olarak yapıldı. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (Toplantı Tarihi: 19.08.2021, Toplantı sayısı: 86, Karar no: 1518). Çalışma Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamalara göre gerçekleştirildi.

#### **3.1. KATILIMCI SEÇİMİ**

Çalışmaya, 01 Eylül 2018 ve 01 Eylül 2021 tarihleri aralığında acil servise hepatik ensefalopati ile başvuran 18 yaş üstü karaciğer sirozu olan ve dosya bilgi formlarına eksiksiz erişilebilen hastalar dahil edildi. 18 yaşından küçük, dosya bilgi formunda eksiklik olan veya ulaşılamayan, gebe olan ve karaciğer transplant öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.2. ÇALIŞMA İÇİN YAPILAN İŞLEMLER**

Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri, vital bulguları, ek hastalıkları (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık vs), başvuru nedenleri (nöbet geçirme, bilinç değişikliği, nefes darlığı, halsizlik, uyku hali, baş ağrısı, ateş vs), laboratuvar parametreleri, tespit edilen predispozan hastalıklar (elektrolit bozukluğu, gastrointestinal kanama, enfeksiyonlar, akut böbrek hasarı vs) ve sonlanımları standart veri formuna kaydedildi.

Hastaların acil servise başvurusunda alınan tam kan sayımı, biyokimya değerleri, C-reaktif protein (CRP) değeri, kardiyak belirteçleri (kreatin kinaz-miyokard bandı, Hs-cTnI), Prokalsitonin (PCT), laktat, albümin ve koagülasyon değerleri veri formuna kaydedildi.

HE, West Haven kriterlerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı. Mevcut karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmek için CPS, MELD, MELD-Na ve MELD-Laktat skoru kullanıldı.

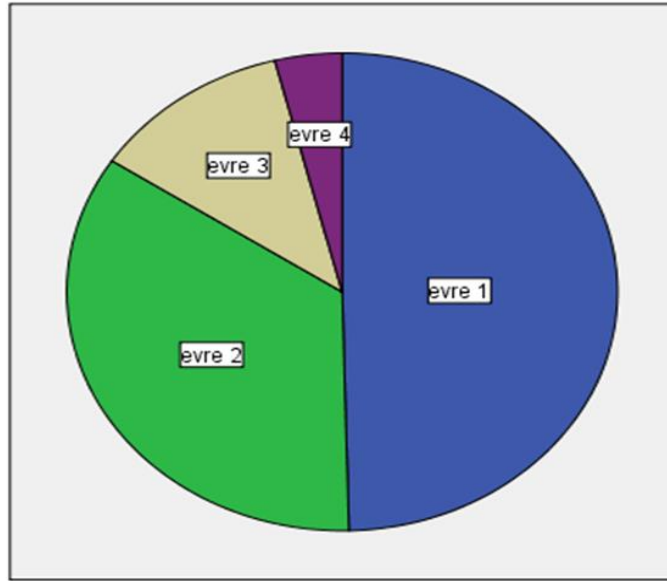
Hastaların hesaplanan skorları ve sonlanımları veri formuna işlendi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ölüm Bildirim Sistemi ile birlikte hastaların acil servise ilk geliş anından sonraki otuz günlük zaman diliminde ölüp ölmedikleri tespit edilerek veri formuna kaydedildi. Elde edilen tüm hasta dosya verilerinden ve hesaplanan skorlar üzerinden acil servise hepatik ensefalopati tanısı alan hastalarda laboratuvar parametreleri ve hastalık şiddet skorları ile mortalite arasındaki ilişki araştırıldı.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlenecek. Kategorik veriler Chi square testi ile karşılaştırıldı. Bakılan parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağıldığı durumlarda iki grup karşılaştırmalarda student t test, normal dağılmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Laboratuvar parametrelerinin ve hastalık şiddet skorlarının (CPS, MELD, MELD-Na ve MELD-Laktat) mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için duyarlılığı %100 yanlış pozitiflik sıfır (1-Özgüllük=0), eğri altında kalan alanın (AUC) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin  $p < 0,05$  olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek duyarlılık ve özgüllük noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. Hastaların 30 günlük mortalitelerinin tahmini için skorların binary logistik regresyon analizi yapıldı. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 25 paket programı kullanıldı. (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  değeri alındı.

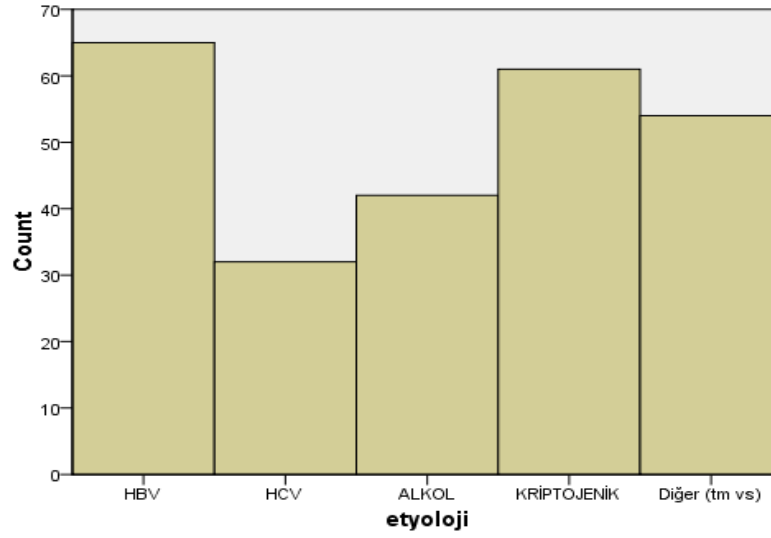
#### 4. BULGULAR

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine Eylül 2018 ve Eylül 2021 tarihleri arasında 18 yaş üstü 678 karaciğer sirozu olan hasta başvurusu oldu. Karaciğer sirozu olan hastalardan 269 hastada hepatik ensefalopati tespit edildi. Çalışmaya Hepatik Ensefalopati tanısı alan ve dosya verilerine tam olarak ulaşılan 254 hasta dahil edildi. Dosya verileri eksik olan ya da verilerine ulaşılamayan 15 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların Hepatik ensefalopati evrelemesi West Heaven kriterlerine göre yapıldı. Yapılan analizde hastaların %49,6'sı (n:126) Evre 1, %34,6'sı (n: 88) Evre 2, %11,8'i (n:30) Evre 3 ve %3,9'u (n:10) ise Evre 4 idi (Şekil 1). Hastaların otuz günlük mortaliteleri incelendiğinde; % 52,8'inin (n:134) yaşadığı, %47,2'sinin (n:120) ise öldüğü tespit edildi.



Şekil 1. West hevan kriterlerine göre hepatik ensefalopati evrelerinin dağılımı

Acil serviste HE ile başvuran hastalarda karaciğer sirozunun etyolojik nedenleri incelendiğinde; hastaların % 25,2'sinde (n:64) HBV, % 11,9'unda (n:29) HCV, %15,7'sinde (n:40) alkol, %23,6'sında (n:60) kriptojenik ve % 21,3'ünde (n:54) diğer nedenler olduğu görüldü (Şekil 2). Alkolik Karaciğer sirozu olan hastaların %92,9'unu erkek hastalar oluşturmaktaydı.



**Şekil 2. Acil serviste hepatik ensefalopati ile tanısı alan hastalarda karaciğer sirozunun etyolojik nedenlere göre dağılımları**

Hastaların %59,1'i (n=150) erkek iken, %40,9'u (n:104) kadın idi. Yaşayan ve ölen hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,702$ ). Hastaların yaş ortalaması ( $65,2\pm 12,6$ ) idi. Yaşayan hastaların yaş ortalaması  $61,34 \pm 12,13$  iken ölen hastaların yaş ortalaması  $60,87\pm 14,36$  idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,778$ ) (Tablo 4).

Hastalar acil servise ortalama  $37,2\pm 0,8^{\circ}\text{C}$  ateş ile başvurdu. Ölen hastaların ortalama ateş yüksekliği ( $37,5\pm 0,8^{\circ}\text{C}$ ) yaşayan hastaların ortalama ateş değerinden ( $37\pm 0,6^{\circ}\text{C}$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ( $p<0,001$ ). Hastaların acil servis başvurusunda ortalama arter basıncı (OAB)  $75,4 \pm 14,4$  mmHg idi. Yaşayan hastaların OAB'ı  $81,8\pm 13,1$  mmHg iken ölen hastaların OAB'ı  $68,3\pm 12,4$  mmHg idi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,778$ ). Hastaların acil servis başvurusunda ortalama nabız  $113\pm 18,7/\text{dak}$  idi. Ölen hastaların dakikada ortalama nabız sayısı ( $123,6\pm 14,4/\text{dak}$ ) yaşayan hastaların ortalama nabız sayısından ( $103,5\pm 17/\text{dak}$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $p<0,001$ ). Hastaların acil servis başvurusunda ortalama  $\text{O}_2$  saturasyonu ( $\text{SaO}_2$ )  $\%94,9\pm 4,5$  idi. Ölen hastaların ortalama  $\text{SaO}_2$  yüzdesi ( $\%92,7\pm 5,1$ ) yaşayan hastaların ortalama  $\text{SaO}_2$  yüzdesinden ( $\%103,48\pm 16,98$ ) istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 4).

Hastalarda en sık saptanan komorbidite hipertansiyon idi (n=187). Ölen hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) (p=0.004), kronik kalp yetmezliği (p=0,002) ve serebrovasküler hastalık (p=0.010) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti (Tablo 4). Hastaların hastanede ortalama yatış süresi 10±7,8 gün idi. Ölen hastaların ortalama yatış süresi (12±9,9 gün) yaşayan hastaların ortalama yatış süresinden (8,3±4,7 gün) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p<0,001) (Tablo 4).

**Tablo 4. Acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması**

	<b>Total N: 254</b>	<b>Yaşayan Hasta n: 134</b>	<b>Ölen Hasta n:120</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	150 (%59,1)	81 (%60,4)	69 (%57,5)	0,702
Kadın	104 (%40,9)	53 (%39,6)	51 (%42,5)	
<b>Yaş (Yıl)</b>	61,1±13,2	61,3 ±12,1	60,9±14,4	0,778
<b>Vital Bulgular</b>				
Ateş (°C)	37,2±0,8	37±0,6	37,5±0,8	<0,001
Ortalama arter basıncı (mmHg)	75,4 ±14,4	81,8±13,1	68,3±12,4	0,778
Nabız (dak)	113±18,7	103,5±17	123,6±14,4	<0,001
SaO <sub>2</sub> (%)	94,9±4,5	97±2,4	92,7±5,1	<0,001
<b>Eşlik Eden Hastalıklar</b>				
Hipertansiyon	187 (%73,6)	92 (%68,7)	95 (%79,2)	0,065
Diyabetes mellitus	109 (%42,9)	58 (%43,3)	51 (%42,5)	0,237
Koroner arter hastalığı	90 (%35,4)	36 (%26,9)	54 (%45)	0,004
Kronik kalp yetmezliği	40 (%15,7)	12 (%9)	28 (%23,3)	0,002
Kanser	37 (%14,6)	17 (%12,7)	20 (%16,7)	0,380
Serebrovasküler hastalık	20 (%7,9)	5 (%3,7)	15 (%12,5)	0,010
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	13 (%5,1)	4 (%3)	9 (%7,5)	0,153
Kronik böbrek yetmezliği	12 (%4,7)	4 (%3)	8 (%6,7)	1,000
Evde bakım hastası	3 (%1,2)	0	3 (%2,5)	0,104
Diğer hastalık	44 (%17,3)	23 (%17,2)	21 (%17,5)	1,000
<b>Yatış Süresi</b>	10±7,8	8,3±4,7	12±9,9	<0,001

Acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastaların acil servise başvuru şikayetleri incelendiğinde hastaların en sık başvuru sebepleri bilinç değişikliği (%90,2), halsizlik (%89,4) ve bulantı-kusma (%81,9) idi (Tablo 5). Yaşayan ve ölen

hastaların başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında; ölen hastalarda bilinç değişikliği ( $p<0,001$ ), nefes darlığı ( $p<0,001$ ), ateş ( $p=0,002$ ), senkop ( $p=0,005$ ) ve çarpıntı ( $p<0,001$ ) şikâyeti sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek izlendi (Tablo 5).

**Tablo 5. Acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastaların acil servise başvuru şikayetlerinin yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması**

	<b>Total N: 254</b>	<b>Yaşayan Hasta n: 134</b>	<b>Ölen Hasta n:120</b>	<b>p</b>
<b>Acile Başvuru Şikayetleri</b>				
Bilinç değişikliği	229 (%90,2)	113 (%84,3)	116 (%96,7)	<0,001
Halsizlik	227 (%89,4)	125 (%93,3)	102 (%85)	0,030
Bulantı- Kusma	208 (%81,9)	110 (%82,1)	98 (%81,7)	1,000
Karın ağrısı	124 (%48,8)	68 (%50,7)	56 (%46,7)	0,532
Ateş	87 (%34,3)	34 (%25,4)	53 (%44,2)	0,002
Çarpıntı	74 (%29,1)	27 (%20,1)	47 (%39,2)	<0,001
Nefes darlığı	70 (%27,6)	22 (%16,4)	48 (%40)	<0,001
Baş dönmesi	64 (%25,2)	33 (%24,6)	31 (%25,8)	0,885
Senkop	45 (%17,7)	15 (%11,2)	30 (%25)	0,005
Gastrointestinal kanama	43 (%16,9)	19 (%14,2)	24 (%20)	0,243
Nöbet geçirme	6 (%2,4)	2 (%1,5)	4 (%3,3)	0,426

Laboratuvar parametreleri yaşayan ve ölen hastalar arasında karşılaştırıldı (Tablo 6). Hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde; ölen hastalarda lökosit ( $p<0,001$ ) ve nötrofil ( $p<0,001$ ) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü. Yaşayan ve ölen hastalar arasında hemoglobin ( $p=0,872$ ), platelet ( $p=0,109$ ) ve lenfosit ( $p=0,428$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde; yaşayan ve ölen hastalar arasında glukoz ( $p=0,628$ ), sodyum ( $p=0,181$ ), klor ( $p=0,146$ ), potasyum ( $p=0,493$ ), düzeltilmiş kalsiyum ( $p=0,502$ ) ve Hs-Troponin I ( $p=0,061$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hastaların diğer biyokimyasal parametreleri yaşayan ve ölen hastalara arasında istatistiksel olarak anlamlı olup Tablo 6'te sunulmuştur.

Hastaların koagülasyon parametreleri incelendiğinde; ölen hastalarda PTZ ( $<0,001$ ) ve aPTT ( $0,001$ ) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi.

Yaşayan ve ölen hastalar arasında INR (p=0,190) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Hastaların kan gazı parametreleri incelendiğinde; ölen hastalarda kan Ph'ı (<0,001) ve Baz Açığı (<0,001) ve HCO<sub>3</sub> (p=0,040) istatistiksel olarak anlamlı düşük, Laktat (<0,001) değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (Tablo 6).

**Tablo 6. Acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastaların acil servis başvuru anında bakılan laboratuvar parametrelerinin yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması**

	Total N: 254	Yaşayan Hasta n: 134	Ölen Hasta n:120	P
<b>Hemogram Parametreleri</b>				
Lökosit	9,2±6,2	7,7±5,2	10,8±6,9	<0,001
Hemoglobin	10±2,4	9,9±2,5	10±2,3	0,872
Platelet	95,5±42,5	99,6±37,2	90,9±47,2	0,109
Nötrofil	6,3±4,6	5,1±3,8	7,6±5	<0,0001
Lenfosit	1,1±1	1,1±0,9	1,2±1,1	0,428
<b>Biyokimyasal Parametreler</b>				
Glukoz	147,3±86	149,8±75,9	144,5±96,6	0,628
Sodyum	132±7,2	132,5±6,1	131,2±8,3	0,181
Klor	100±7,1	100,4±7,8	98,6±11,7	0,146
Potasyum	4,6±1	5,2±8,2	4,7±1,1	0,493
Kalsiyum (dCa)	8,8±0,9	7,72±0,63	8,10±6,48	0,502
AST	176,7±545,7	86,62±124,74	277,27±772,22	0,009
ALT	103,1±408,3	46,61±87,18	166,25±581,59	0,027
Üre	86,1±56,1	63,97±40,00	110,73±61,10	<0,001
Kreatinin	1,6±1,2	1,19±0,81	2,09±1,40	<0,001
Total protein	60,3±9,6	63,05±8,11	57,22±10,27	<0,001
Albümin	25,4±6,9	26,70±7,38	23,95±5,97	0,001
C-Reaktif Protein	67,2±69,2	47,58±51,31	89,05±79,46	<0,001
Prokalsitonin	5±13,5	2,30±8,33	8,05±17,12	0,001
Amonyak	207,7±132	172,25±111,25	247,30±142,08	<0,001
B-Natriüretik Peptit	3923±6611,8	1568,02±2320,05	6552,70±8585,31	<0,001
Hs-Troponin I	70,3±459,6	16,15±18,96	130,84±664,66	0,061
CK-MB	4,9±6,4	3,48±4,89	6,38±7,46	<0,001
Alkalenfosfataz	182,8±185,2	147,00±96,02	222,80±244,08	0,002
GGT	121±182,1	80,78±105,14	165,82±232,98	<0,001
<b>Koagülasyon Parametreleri</b>				
PTZ	21,6±15,4	17,92±3,70	25,61±21,37	<0,001
APTT	33,8±13,9	29,43±6,02	38,62±17,94	<0,001
INR	3±18,1	1,50±0,33	4,66±26,25	0,190
<b>Kan Gazı Parametreleri</b>				
Ph	7,36±0,10	7,39±0,006	7,33±0,13	<0,001
HCO <sub>3</sub>	21,9±9,8	23,1±11,8	20,6±6,6	0,040
BE	-2,3±7,7	0,8±5,9	-4,8±8,8	<0,001
Laktat	35±27,5	24,8±16,3	46,4±32,7	<0,001

Acil serviste HE tanısı alan hastalarda eşlik eden predispozan hastalıklar incelendiğinde; hastaların %75,6'sına en az bir elektrolit bozukluğu, %68,1'ine en az bir enfeksiyon varlığı, %49,6'sına akut böbrek hasarı, %23,2'sine gastrointestinal

kanama ve %14,2'sine ise kronik anemi eşlik ediyordu (Tablo 7). Tespit edilen predispozan hastalıklar içinde elektrolit bozuklukluğu ( $p=0,770$ ), gastrointestinal kanama ( $p=0,375$ ) ve kronik anemi ( $p=0,478$ ) varlığı yaşayan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ölen hastalarda enfeksiyon varlığı ( $p<0,001$ ) ve akut böbrek hasarı ( $<0,001$ ) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek izlendi (Tablo 7). Enfeksiyon odakları incelendiğinde; %35,8'inde idrar yolu enfeksiyonu, %20,1'inde peritonit, %19,3'ünde pnömoni ve %4,8'inde ise sellülit tespit edildi. Yaşayan ve ölen hastalarda tespit edilen enfeksiyon odakları karşılaştırıldığında; ölen hastalarda peritonit ( $p=0,007$ ) ve pnömoni ( $<0,001$ ) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek izlendi Total hastaların %43,3'ü ve enfeksiyonu olan hastaların ise %37,1'i sepsiste; total hastaların %10,2'si ve enfeksiyonu olan hastaların ise %15'i septik şokta idi. Ölen hastalarda sepsis ( $<0,001$ ) ve septik şok ( $<0,001$ ) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek izlendi (Tablo 7).

**Tablo 7. Acil serviste Hepatik Ensefalopati tanısı alan hastalara tespit edilen predispozan hastalıkların yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması**

Tespit Edilen Predispozan Hastalıklar	Total N: 254	Yaşayan Hasta n: 134	Ölen Hasta n:120	P
- Elektrolit Bozukluğu	192 (%75,6)	100 (%74,6)	92 (%76,7)	0,770
Hiponatremi	164 (%64,6)	87 (%64,9)	77 (%64,2)	1,000
Hipernatremi	8 (%3,1)	2 (%1,5)	6 (%5)	0,154
Hipokloremi	80 (%31,5)	36 (%26,9)	44 (%36,7)	0,105
Hiperkloremi	35 (%13,8)	20 (%14,9)	15 (%12,5)	0,591
Hipokalemi	27 (%10,6)	11 (%4,3)	16 (%6,3)	0,223
Hiperkalemi	72 (%28,3)	33 (%24,6)	39 (%32,5)	0,209
Hipokalsemi	65 (%25,6)	31 (%23,1)	34 (%28,3)	0,388
Hiperkalsemi	3 (%1,2)	-	3 (%2,5)	0,104
- Enfeksiyon Varlığı	173 (%68,1)	71 (%53)	102 (%85)	<0,001
İdrar Yolu Enfeksiyonu	91 (%35,8)	45 (%33,6)	46 (%38,3)	0,435
Peritonit	51 (%20,1)	18 (%13,4)	33 (%27,5)	0,007
Pnömoni	49 (%19,3)	8 (%6)	41 (%34,2)	<0,001
Sellülit	12 (%4,8)	6 (%4,5)	6 (%5,1)	1,000
- Enfeksiyon Şiddeti				
Sepsis yok	57 (%22,4)	48 (%35,8)	9 (%7,5)	<0,001
Sepsis	116 (%43,3)	20 (%14,9)	90 (%75)	<0,001
Septik Şok	26 (%10,2)	3 (%2,2)	23 (%19,2)	<0,001
- Akut Böbrek Hasarı	126 (%49,6)	46 (%34,3)	80 (%66,7)	<0,001
- Gastrointestinal Kanama	59 (%23,2)	28 (%20,9)	31 (%25,8)	0,375
- Kronik Anemi	36 (%14,2)	17 (%12,7)	19 (%15,8)	0,478

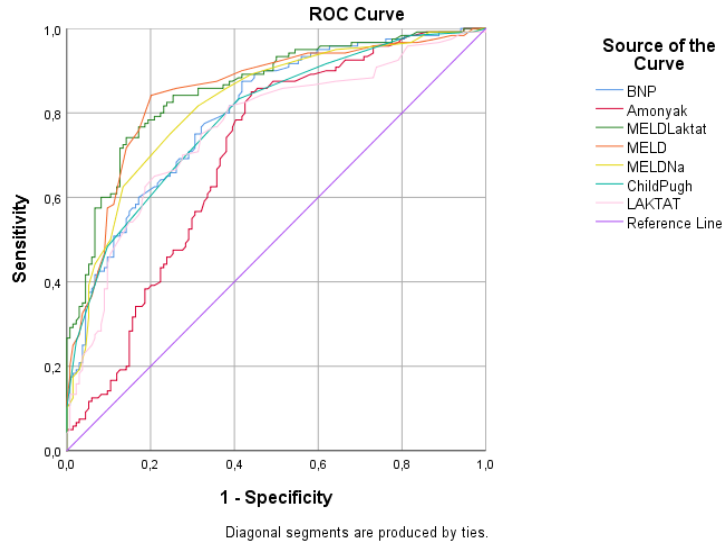
Acil serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastalarda Child Pugh, MELD, MELD-Na ve MELD-Lakat skorlarının yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırıldığı analizler Tablo 8’te sunulmuştur. Hastaların total CPS’si  $11,1\pm 2$  idi. Ölen hastaların Child-Pugh skoru ( $12,2\pm 1,8$ ) yaşayan hastaların skorundan ( $10,2\pm 1,7$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $<0,001$ ). Hastaların total MELD skoru  $21\pm 7,4$  idi. Ölen hastaların MELD skoru ( $25,6\pm 6,5$ ) yaşayan hastaların skorundan ( $16,9\pm 5,5$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $<0,001$ ). Hastaların total MELD-Na skoru  $21,7\pm 6,2$  idi. Ölen hastaların MELD-Na skoru ( $25,2\pm 5,9$ ) yaşayan hastaların skorundan ( $18,6\pm 4,5$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $<0,001$ ). Hastaların total MELD-Laktat skoru  $35\pm 7,2$  idi. Ölen hastaların MELD-Laktat skoru ( $39,7\pm 6,4$ ) yaşayan hastaların skorundan ( $30,9\pm 5$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $<0,001$ ).

**Tablo 8. Acil Serviste hepatik ensefalopati tanısı alan hastalarda child pugh, MELD, MELD-Na ve MELD-Lakat skorlarının yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması**

	<b>Total N: 254</b>	<b>Yaşayan Hasta n: 134</b>	<b>Ölen Hasta n:120</b>	<b>P</b>
<b>Child-Pugh</b>	$11,1\pm 2$	$10,2\pm 1,7$	$12,2\pm 1,8$	$<0,001$
<b>MELD</b>	$21\pm 7,4$	$16,9\pm 5,5$	$25,6\pm 6,5$	$<0,001$
<b>MELD-Na</b>	$21,7\pm 6,2$	$18,6\pm 4,5$	$25,2\pm 5,9$	$<0,001$
<b>MELD-Laktat</b>	$35\pm 7,2$	$30,9\pm 5$	$39,7\pm 6,4$	$<0,001$

Yaşayan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı laboratuvar parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı hastalık şiddet skorlarının mortaliteyi ön görme gücünü tespit etmek için ROC analizi yapıldı. ROC eğrileri Şekil 3’te, bu eğrilere ait yapılan analiz Tablo 9’da özetlendi. Hastaların ROC analizlerine göre mortaliteyi ön görme gücü istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilen ve eğri altındaki alan ile belirlenen prediktif değerleri en yüksek olan 7 parametre Tablo 9’de sunuldu. Yapılan karşılaştırmalarda eğri altındaki alan ile belirlenen prediktif değerler arasında en yüksek öngörme gücünün MELD-Laktat (AUC: ,858, %95 GA 0.812-0.904,  $p<0.001$ ) olduğu belirlendi. MELD-Laktat skorunun cut-off değeri 34 alınması durumunda sensitivitenin %79,2 ve spesifitenin %78,4 olduğu tespit edildi. MELD-Laktat skorundan sonra en yüksek AUC değeri; MELD skorunun (AUC:0,849, %95 GA 0.800-0.898,  $p<0.001$ ) olup, mortaliteyi tahmin etme gücünde cut-off değeri 21,5 alındığında sensitivite %75,8 iken spesifite %82,8 olarak tespit

edildi. Skorlardan sonra laboratuvar parametrelerinde AUC değeri en yüksek olan ise BNP değeri (AUC: 0,801, %95 GA 0.748-0.854) olup, mortaliteyi tahmin etme gücünde cut-off değeri 1492,5 olarak alındığında sensitivite %70,8 spesifite ise %70,9 olarak saptandı.



Şekil 3. MELD-Laktat, MELD-Na, MELD ve Child pugh skorları ile BNP, Laktat ve amonyak seviyelerinin mortaliteyi ön görme gücüne ait ROC eğrisi

Tablo 9. MELD-Laktat, MELD-Na, MELD ve Child Pugh skorları ile BNP, Laktat ve Amonyak seviyelerinin mortaliteyi ön görme gücüne ait ROC eğrisinin analizi

	AUC	SE	%95 GA	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	p
MELD-Laktat	,858	,023	0.812-0.904	34	79,2	78,4	<0.001
MELD	,849	,025	0,800-0,898	21,5	75,8	82,8	<0,001
MELD-Na	,823	,026	0.771-0.874	21,5	75	75,4	<0.001
BNP	,801	,027	0.748-0.854	1492,5	70,8	70,9	<0.001
Child Pugh	,791	,028	0.736-0.846	11,5	67,5	73,9	<0.001
Laktat	,763	,030	0.704-0.823	27,1	70	72,4	<0.001
Amonyak	,702	,033	0.638-0.767	174	66,7	64,2	<0.001

BNP: Beyin natriüretik peptid

Hastaların 30 günlük mortalitelerinin tahmini için yapılan Binary Logistik regresyon Analizi; CPS'nin (OR: 1,367, 95% CI: 1,063-1,744, p=0.015), MELD-Laktat skorunun (OR: 1.284, 95% CI: 1.085-1.519, p=0.004), Amonyak (OR: 1.003, 95% CI: 1.000-1,006, p=0.035) ve BNP seviyelerinin (OR: 1.000, 95% CI: 1.000-

1,000,  $p < 0.001$ ) mortalitenin bağımsız öngörücüleri olduğunu tespit edildi (Tablo 10).

**Tablo 10. Hastaların 30 günlük mortalitelerinin tahmini için yapılan binary logistik regresyon analizi**

	OR	%95 GA		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
<b>Child Pugh</b>	1.361	1,063	1,744	<b>0,015</b>
<b>MELD-Laktat</b>	1,284	1,085	1,519	<b>0.004</b>
<b>Amonyak</b>	1.003	1,000	1,006	<b>0,035</b>
<b>BNP</b>	1.000	1,000	1,000	<b>&lt;0.001</b>
<b>MELD</b>	1,116	,840	1,483	0,448
<b>MELD-Na</b>	0,963	,827	1,120	0,622
<b>Laktat</b>	0,963	,961	1,021	0.533

## 5. TARTIŞMA

HE, önemli derecede morbidite ve mortaliteye yol açan karaciğer sirozunun ciddi bir komplikasyonudur. Çalışmamızda acil serviste HE tanısı alan hastaların laboratuvar parametrelerinin ve hastalık şiddet skorlarının sağkalımı tahmin etmedeki gücünü araştırdık. Mortalite tahmini için yapılan analitik değerlendirmede, eğri altındaki alan ile belirlenen prediktif değerler arasında en yüksek öngörme gücünün MELD-Laktat (AUC: 0,858, %95 GA 0.812-0.904,  $p<0.001$ ) olduğu tespit edildi. Aynı zamanda çalışma verilerine göre; MELD-Laktat ve Child Pugh skoru, BNP ve amonyak seviyeleri mortalitenin bağımsız öngörücüleri idi.

Karaciğer sirozu, birçok kronik karaciğer hastalığının son aşamasını temsil eder ve dünya çapında her yıl 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır. Etiyolojisinde birçok sebep mevcut olup bölgeden bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. Avrupa'da siroz esas olarak alkolle ilişkili iken Asya ve Sahra altı Afrika'da vakaların yarısından fazlası hepatit B ve hepatit C'ye bağlıdır (24, 76) İsveç'te ise baskın nedenler aşırı alkol tüketimi ve hepatit C'dir (77, 78). Ülkemizde veriler çok sınırlı ve seyrek olmasına rağmen kronik HBV ve HCV enfeksiyonları halen sirozun en yaygın nedenleridir [79-81]. Alkol karaciğer siroz hastalığının önemli sebeplerinden biri olup erkeklerde alkol alımı daha fazla olduğundan HE erkeklerde daha fazla görülmektedir ve literatürde de yapılan çalışmalarda erkeklerin sayısı daha fazla bulunmuştur (82). Sethuraman ve ark yaptığı çalışmada da benzer şekilde erkeklerin sayısı daha fazla bulunmuştur (72). Çalışmamızda karaciğer sirozunun en sık nedenleri; HBV, kriptojenik ve alkole bağlı idi. Alkole bağlı karaciğer sirozu olan hastaların ise %92,9'unu literatürle uyumlu olarak erkek hastalar oluşturmaktaydı.

HE, şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda beyin fonksiyonlarındaki değişikliklerdir. Hafif konfüzyondan komaya kadar değişen çok çeşitli nöropsikiyatrik semptomlara yol açar (83). Nöropsikiyatrik klinik bulgular ile oluşturulan West Haven kriterleri hepatik ensefalopati şiddetini ölçmek için en yaygın kullanılan ölçektir (39). Klinik belirtilere göre yapılan sınıflamada Evre 1 HE tablosuna gizli, Evre 2, 3 ve 4 HE aşikâr ensefalopati olarak tanımlanmaktadır. Sirozu olan kişilerin %10 ila %14'ünde karaciğer hastalığı teşhisi konduğunda aşikâr

hepatik ensefalopatisi mevcuttur (84). Yapılan araştırmalarda dekompanse sirozu olan hastalarda başvuru anında aşıkâr hepatik ensefalopati prevalansının yaklaşık %20 ila 30 olduğunu göstermiştir (85-88). Çalışma hastalarımızın %49,6'sı gizli HE (Evre 1) iken %34,6'sı Evre 2, %11,8'i Evre 3 ve %3,9'u ise Evre 4 aşıkâr HE idi.

HE'de kesin patojenik mekanizma henüz tam olarak belirlenmemiş olsa da HE'li hastaların çoğunda, açıkça tanımlanabilen tetikleyici faktörler belirlenebilir ve bu faktörlerin tersine çevrilmesi veya kontrol altına alınması, tedavide anahtar adımdır. Yapılan bir çalışmada HE'yi tetikleyici faktörler arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde gastrointestinal sistem kanamaları, enfeksiyonlar ve elektrolit dengesizliği önemli ölçüde sık görülmüştür (72). Nijerya'da yapılan bir çalışmada da enfeksiyonlar, elektrolit bozuklukları ve gastrointestinal sistem kanamaları bizim çalışmamızda olduğu gibi HE'yi önemli ölçüde presipite edici durum olarak tespit edilmiştir (89). Yapılan bir çalışmada çalışmamızla benzer şekilde peritonit ve pnömoninin HE'li hastalarda en sık predispoze edici durum olduğu da izlenmiştir (90). Hiponatremi HE'de en sık bulunan elektrolit bozukluğudur ve yapılan çalışmalarda HE şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (64-90). Çalışmamızda hiponatremi HE'yi en sık predispoze eden faktör olarak izlendi fakat mortalite ile ilişkisi tespit edilmedi. Dekompense sirozda akut böbrek hasarı, kullanılan diüretikler, ishal, kusma veya gastrointestinal kanama gibi siroz komplikasyonlarına bağlı hipovolemiye sekonder serum kreatinini geçici olarak yükselmesi ile oluşabilir. Fakat genelde bu geri döndürülebilir bir durumdur. Ancak serum kreatinin sürekli veya kademeli olarak yükselmesi veya tam bir iyileşme olmaması 30 günlük mortalite ile ilişkilendirildi (91-93). Çalışmamızda HE'yi predispoze eden faktörler arasında olan akut böbrek hasarı mortalite ile ilişkili bulundu.

HE ile klasik olarak ilişkilendirilen kan testlerinden biri, yüksek amonyak seviyesidir. Amonyak, gastrointestinal sistemde üretilir ve portal vene salınır; bu noktada normal işleyen bir karaciğer, amonyağın çoğunu kan dolaşımından temizler ancak kronik karaciğer hastalığı olanlarda bu bozulur ve amonyak sistemik dolaşıma geçer (94). Kan amonyak seviyeleri HE'nin ciddiyeti ile ilişkilidir, ancak belirgin HE'si olmayan ve hatta karaciğer hastalığı olmayan hastalarda hiperamonyemi görülebilir (47, 95). Genel olarak, 2014 yılında AASLD ve EASL tarafından ortaya

konan uygulama kılavuzları, tek başına artan kan amonyak seviyesinin HE'nin teşhisine veya prognozuna yardımcı olmadığını belirtmektedir (46). Amonyak ölçümünün güvenilir olarak kabul edilmesinin nedenlerinden biri, hastaların amonyak düzeylerinin yükselmesine neden olabilecek birçok başka nedenin olmasıdır. Örneğin, üreaz üreten organizmaların sebep olduğu idrar yolu enfeksiyonları, gastrointestinal kanama, şok, böbrek hastalığı, portosistemik şant, parenteral beslenme, salisilat zehirlenmesi, ilaçlar ve alkol gibi durumlarda amonyak seviyeleri yükselebilir (96). Bununla birlikte, normal bir kan amonyak seviyesinin negatif prediktif değeri vardır ve sirozu ve deliryumu olan bir hastada normal amonyak seviyesi deliryumun diğer nedenleri için ayırıcı tanısallık çalışmaya teşvik sağlar (47). 2022 EASL kılavuzu plazma amonyak ölçümünün akut ensefalopati ve karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır (47). Son yapılan yeni çalışmalarda aşikâr HE'li hastalarda yüksek amonyak seviyelerinin kötü prognozla ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (97, 98). Bizim çalışmamızda HE'si olan hastalarda yüksek amonyak seviyelerinin mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu tespit edildi.

BNP, aşırı hacim yüklenmesi veya basınç sonrası kalpte ventrikülden salgılanan bir hormondur. Bununla birlikte, kalp ve böbrek yetmezliği gibi konjestif durumlarda ve kronik karaciğer hastalığında BNP seviyeleri yükselir. Yükselmiş BNP veya NT-BNP, ilerlemiş sirozda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak gösterilmiştir (99). Shi ve ark yaptıkları da yaptıkları bir çalışmada kronik karaciğer hastalığına sahip HE'li hastalarda BNP seviyeleri bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek bulmuş ve yüksek BNP seviyelerini mortalite ile ilişkilendirmişlerdir (71). Çalışmamızda HE tanısı alan hastalarda BNP mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak tespit edildi. Yaptığımız analizler HE'de BNP seviyelerinin diğer tüm laboratuvar parametrelerinden (amonyak, laktat, bilirubin, INR vs) prognozla daha güçlü ilişkisi olduğunu tespit etti. Çalışmamız HE'si olan hastalarda BNP seviyeleri ile ilgili daha fazla prospektif çok merkezli validasyon çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda karaciğer siroz hastalarında prognoz ve mortaliteyi tahmin etmek ve uygun tedaviyi belirlemek için CPS, MELD ve MELD-Na gibi skorlar kullanılmıştır (6-9). Geniş bir sistematik derlemede, CPS ve MELD

skoru çoğu vakada karşılaştırılabilir prognostik değerlere sahip olup faydaları bazı özel koşullarda değişiklik göstermektedir (100). Karaciğer siroz hastalarında değişen vasküler hemodinami nedeniyle sıklıkla dilüsyonel hiponatremi gelişir. Bu mekanizmaların aktivasyonu, portal hipertansiyonun derecesi ile ilişkilidir (101). Düşük sodyum değerlerine sahip hiponatremi, kötü prognozla ilişkili olup 3 ve 12 aylık sağkalımın bağımsız bir göstergesidir (102). MELD-Na, MELD skoruna alternatif olarak geliştirilen serum sodyumunu içeren değiştirilmiş bir skordur ve hiponatremi, mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğundan, karaciğer nakli olacak hastaların listelerinin belirlenmesi için kullanılır (103). Bu nedenle CPS, MELD ve MELD-Na skorları son evre karaciğer hastalığı olan hastalarda hastalık şiddetini değerlendirmek ve 3 aylık mortalitenin öngörücüleri olarak karşılaştırmak için çalışmalar yapılmıştır. Fakat bu skorlar, kritik hastalarda azalmış doku perfüzyonu gibi kötü prognozla ilişkili durumları dikkate almadığından yatan hastalarda mortalitenin belirlenmesinde iyi performans göstermez. Çalışmamızda hiponatremi HE'yi predispoze eden en sık elektrolit bozukluğu olarak izlendi. Fakat mortalite ile ilişkili bulunmadı. MELD skoruna Na eklenmesi ile elde edilen MELD-Na mortalite ile ilişkili olmasına rağmen MELD skorundan üstün değildi. Çalışma verilerimiz her HE olan hastada MELD-Na skorunun prognoz tahmininde yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Laktat, travma, pnömoni, dekompanse kalp yetmezliği ve gastrointestinal kanama dahil olmak üzere ilgili hasta alt gruplarında mortaliteyi tahmin eder (104-107). Laktat, dekompanse siroz hastalarında mortalitenin bir belirleyicisidir, ancak genel olarak rolü bilinmemektedir (108). Yüksek serum laktat seviyeleri, karaciğer siroz hastalarında kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ve mortaliteyi tahmin etmeye yardımcı olabilir. Dekompanse sirozlu hastalarda laktat hem kritik hastalardaki doku hipoperfüzyonu hem de ilerlemiş karaciğer ve böbrek hastalığı durumunda azalmış laktat klirensi nedeniyle yükselebilir (109). Bu nedenle, tek başına MELD ve/veya MELD-Na skoru tarafından yakalanamayan bir hastalık şiddeti unsurunu yakalayabilir. Mevcut tahmin modellerine laktat eklenmesi skorun prognostik değerleri iyileştirebilir. MELD-Laktat, son zamanlarda dekompanse siroz hastalarında mortalitenin erken ve objektif bir göstergesi olup risk değerlendirmesi için yeni bir model olarak kullanılmaktadır (13). Sarmast ve ark. Yaptıkları bir

çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde MELD-Laktat skorunun mortalite tahmini üzerine önemli derecede etkili olduğunu vurgulamıştır (13). Çalışmamızda CPS, MELD, MELD-Na ve MELD-Laktat skorlarının HE'li hastalarda mortaliteyi öngörme güçlerini karşılaştırdığımızda; MELD-Laktat skorunu diğerlerinden daha iyi performans gösterdiği tespit edildi. Çalışma verilerimize göre MELD-Laktat skoru HE'li hastalarda mortalitenin bağımsız bir öngörücüsüdür. HE'li hastalarda kullanılması prognoz tahmininde klinisyene yol göstererek hedefe yönelik tedavinin erken belirlenmesine yardımcı olabilir.



## 6. SONUÇLAR

1. Hepatik ensefalopati evrelemesi West Heaven kriterlerine göre hastaların %49,6'sı Evre 1, %34,6'sı Evre 2, %11,8'i Evre 3 ve %3,9'u ise Evre 4 idi.
2. Hastaların otuz günlük mortaliteleri incelendiğinde; %52,8'inin yaşadığı, %47,2'sinin ise öldüğü tespit edildi.
3. Hastalarda karaciğer sirozunun en sık nedenleri; HBV (%25,2), kriptojenik (%23,6) ve alkole bağlı (%15,7) idi.
4. Hastaların %59,1'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması  $65.2 \pm 12.6$  idi.
5. Hastaların acil servise en sık bilinç değişikliği (%90,2), halsizlik (%89,4) ve bulantı-kusma (%81,9) ile başvurdu.
6. Hastaların %75,6'sına en az bir elektrolit bozukluğu, %68,1'ine en az bir enfeksiyon varlığı, %49,6'sına akut böbrek hasarı, %23,2'sine gastrointestinal kanama ve %14,2'sine ise kronik anemi eşlik ediyordu.
7. Ölen hastalarda enfeksiyon varlığı ( $p < 0,001$ ) ve akut böbrek hasarı ( $< 0,001$ ) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek izlendi.
8. Yapılan karşılaştırmalarda eğri altındaki alan ile belirlenen prediktif değerler arasında en yüksek öngörme gücünün MELD-Laktat (AUC: ,858, %95 GA 0.812-0.904,  $p < 0.001$ ) olduğu belirlendi. MELD-Laktat skorunun cut-off değeri 34 alınması durumunda sensitivitenin %79,2 ve spesifitenin %78,4 olduğu tespit edildi.
9. Skorlardan sonra laboratuvar parametrelerinde arasında AUC değeri en yüksek olan ise BNP değeri (AUC: 0,801, %95 GA 0.748-0.854) olup, mortaliteyi tahmin etme gücünde cut-off değeri 1492,5 olarak alındığında sensitivite %70,8 spesifite ise %70,9 olarak saptandı.
10. Hastaların 30 günlük mortalitelerinin tahmini için yapılan Binary Logistik regresyon Analizi; Child Pugh skorunun (OR: 1,367, 95% CI: 1,063-1,744,  $p=0.015$ ), MELD-Laktat skorunun (OR: 1.284, 95% CI: 1.085-1.519,  $p=0.004$ ), Amonyak (OR: 1.003, 95% CI: 1.000-1,006,  $p=0.035$ ) ve BNP seviyelerinin (OR: 1.000, 95% CI: 1.000-1,000,  $p < 0.001$ ) mortalitenin bağımsız öngörücüleri olduğunu gösterdi.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al.** Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *The Lancet*, **2012**; 380(9859):2095-2128.
2. **Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS.** Burden of liver diseases in the world, *Journal of Hepatology*, **2019**; 70 (1):151-171.
3. **Murphy SL, Xu J, Kochanek KD.** Deaths: final data for 2010, *National Vital Statistics Reports*, **2013**; 61(4):1-117.
4. **Wang SB, Wang JH, Chen J, Giri RK, Chen MH.** Natural history of liver cirrhosis in South China based on a large cohort study in one center: a follow-up study for up to 5 years in 920 patients, *Chinese Medical Journal*, **2012**; 125(12):2157-2162.
5. **Ochoa-Sanchez R, Rose CF.** Pathogenesis of hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *JClinExperiment Hepatol*, **2018**; 8(3):262-71.
6. **Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC.** A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts, *Hepatology*, **2000**; 31(4):864-871.
7. **Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, Abraldes JG.** A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding, *Gastroenterology*, **2014**; 146(2):412-419.
8. **Serste T, Gustot T, Rautou PE, Francoz C, Njimi H, Durand F, et al.** Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites, *Journal of Hepatology*, **2012**; 57(2):274-280.
9. **Kamath PS, Kim WR.** Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. **2007**; 45(3):797-805.
10. **Kaplan DE, Dai F, Aytaman A, Baytarian M, Fox R, Hunt K, et al.** VOCAL Study Group. Development and Performance of an Algorithm to Estimate the Child-Turcotte-Pugh Score From a National Electronic Healthcare Database. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **2015**; 13:2333-41.
11. **Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al.** A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. **2001**; 33(2):464-70.
12. **Nagai S, Chau LC, Schilke RE, Safwan M, Rizzari M, Collins K, et al.** Effects of allocating livers for transplantation based on model for end-stage liver disease-sodium scores on patient outcomes. *Gastroenterology*. **2018**; 155:1451-1482.

13. **Sarmast N, Ogola GO, Kouznetsova M, Leise MD, Bahirwani R, Maiwall R, et al.** Model for end-stage liver disease-lactate and prediction of inpatient mortality in patients with chronic liver disease. *Hepatology*, **2020**; 72(5):1747-1757.
14. **Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M.** Liver cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **2011**; 25(2):281-290.
15. **Koyama Y, Brenner DA.** Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest.* **2017**; 127(1):55-64.
16. **Axley P, Mudumbi S, Sarker S, Kuo YF, Singal AK.** Patients with stage 3 compared to stage 4 liver fibrosis have lower frequency of and longer time to liver disease complications. *PLoS One.* **2018**; 13(5):0197117.
17. **Liberal R, Grant CR.** Cirrhosis and autoimmune liver disease: current understanding. *World J Hepatol.* **2016**; 8(28):1157-1168.
18. **Moon AM, Singal AG, Tapper EB.** Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* **2019**.
19. **Guadalupe GT, Joseph L.** Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the department of veterans affairs hepatitis C resource center program and the national hepatitis C program. *Gastroenterol.* **2009**; 104:1802-29.
20. **Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al.** Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*, **2015**; 148:547.
21. **Bayan K, Yilmaz S, Tuzun Y, Yildirim Y.** Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases. *Hepatogastroenterology*, **2007**; 54(80):2198-202.
22. **Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, et al.** Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *Journal of Gastroenterology*, **2010**; 45(1):86-94.
23. **Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, et al.** Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*, **2016**; 64(6):1969-1977.
24. **Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F.** The Burden of The Liver Disease in Europe, **2013**.
25. **Tan Z, Liu Q, Jiang R, Lv L, Shoto SS, Maillet I, Ryffel B, et al.** Interleukin-33 drives hepatic fibrosis through activation of hepatic stellate cells. *Cellular & Molecular Immunology*, **2018**; 15(4):388-398.

26. **Perez IC, Bolte FJ, Bigelow W, Dickson Z, Shah NL.** Step by Step: Managing the Complications of Cirrhosis. *Hepat Med.* **2021**; 13:45-57.
27. **Giacomo G, Prodromos H, Anastasia F, Andrew K, Burroughs, Amar P.** Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies. *Semin Liver Dis,* **2011**; 31(1):82-90.
28. **Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A.** Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol,* **2012**; 47(6):702-9.
29. **Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M.** Hepatic fibrosis: concept to treatment. *J Hepatol.* **2015**; 62(1):15-24.
30. **Koyama Y, Brenner DA.** Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest.* **2017**; 127(1):55-64.
31. **Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ.** Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* **2015**; 21(41):11567-11583.
32. **Acar M.** Sirozda doku ve lezyon karakterizasyonu. İstanbul medeniyet üniversitesi göztepe eğitim ve araştırma hastanesi radyoloji anabilim dalı. [www.tnrd.org.tr/2013mr/sunumlar/murat\\_acar\\_2.pdf](http://www.tnrd.org.tr/2013mr/sunumlar/murat_acar_2.pdf)
33. **Garcia TG.** Siroz ve komplikasyonları. (çeviri: S.ÜNAL). Cecil medicine. 23. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevleri, **2011**: 1140-2.
34. 2022 Indian National Association for Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology,* **2022**; 12(4):1150-1174.
35. **Elsaid MI, Rustgi VK.** Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* **2020**; 24(2):157-174.
36. **Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al.** Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* **2020**; 73(6):1526-47.
37. **Garciadiaz Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, Ioannou GN, Lok AS.** Incidence of and risk factors for hepatic encephalopathy in a population-based cohort of Americans with cirrhosis. *Hepatol Commun,* **2019**; 3:1510-1519.
38. **Amodio P, Montagnese S.** Lights and shadows in hepatic encephalopathy diagnosis. *J Clin Med* **2021**; 10:341.
39. **García-Martínez R, Díaz-Ruiz R, Poncela M.** Management of hepatic encephalopathy associated with advanced liver disease. *Clinical Drug Investigation,* **2022**; 1-9.

40. **Hirode G, Vittinghoff E, Wong RJ.** Increasing burden of hepatic encephalopathy among hospitalized adults: an analysis of the 2010-2014 National Inpatient Sample. *Dig Dis Sci.* **2019;** 64:1448-57.
41. **Künzler-Heule P, Beckmann S, Mahrer-Imhof R, Semela D, Händler-Schuster D.** Being an informal caregiver for a relative with liver cirrhosis and overt hepatic encephalopathy: a phenomenological study. *J Clin Nurs.* **2016;** 25:2559-68.
42. **Amodio P.** Current Diagnosis and Classification of Hepatic Encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* **2018.**
43. **Balzano T, Forteza J, Borreda I, Molina P, Giner J, Leone P, et al.** Histological features of cerebellar neuropathology in patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* **2018;** 77(9):837-45.
44. **Krishnarao A, Gordon FD.** Prognosis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* **2020;** 24(2):219-29.
45. **American Association for the Study of Liver Diseases.** European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* **2014;** 61(3):642-59.
46. **Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al.** Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology,* **2014;** 60:715-735.
47. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* **2022;** 77(3):807-824.
48. **Child CG, Turcotte JG.** Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders **1964:**50-64.
49. **Potosek J, Curry M, Buss M, Chittenden E.** Integration of palliative care in end-stage liver disease and liver transplantation. *J Palliat Med.* **2014;** 17(11):1271-7.
50. **Bajaj JS.** Expert Rev. Gastroenterol Hepatol, **2008;** 2(6):785-790.
51. **Liver and Intestinal Organ Transplantation.** Policy proposals: proposal to add serum sodium to the MELD score. February 8, 2016. [http://optn.transplant.hrsa.gov/PublicComment/pubcommentPropSub\\_317.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/PublicComment/pubcommentPropSub_317.pdf).
52. **Puentes JCP, Rocha H, Nicolau S, Ferrão G.** Effectiveness of the MELD/Na Score and the Child-Pugh Score for the Identification of Palliative Care Needs in Patients with Cirrhosis of the Liver. *Indian J Palliat Care.* **2018;** 24(4):526-528.

53. **Mahmud N, Asrani SK, Kaplan DE, et al.** The Predictive Role of MELD-Lactate and Lactate Clearance for In-Hospital Mortality among a National Cirrhosis Cohort. *Liver Transpl.* **2020**.
54. **Horvatits T, Mahmud N, Serper M, Seiz O, Reher D, Drolz A, et al.** MELD-Lactate Predicts Poor Outcome in Variceal Bleeding in Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* **2022**:14.
55. **Arroyo V, Moreau R, Jalan R.** Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med.* **2020**; 382:2137-45.
56. **Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, et al.** CANONIC Study Investigators of EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol.* **2014**; 60(2):275-81.
57. **EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy** Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001> Published Print: 2022-09
58. **Bjerring PN, Gluud LL, Larsen FS.** Cerebral blood flow and metabolism in hepatic encephalopathy-a meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol.* **2018**; 8:286- 293.
59. **Haj M, Rockey DC.** Ammonia levels do not guide clinical management of patients with hepatic encephalopathy caused by cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* **2020**; 115:723-728.
60. **Dasarathy S, Mookerjee RP, Rackayova V, Rangroo Thrane V, Vairappan B, Ott P, et al.** Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis.* **2017**; 32:529-538.
61. **Davuluri G, Allawy A, Thapaliya S, Rennison JH, Singh D, Kumar A, et al.** Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *J Physiol (Lond).* **2016**; 594:7341-7360.
62. **McMillin M, Frampton G, Grant S, Khan S, Diocares J, Petrescu A, et al.** Bile acid-mediated Sphingosine-1-Phosphate receptor 2 signaling promotes neuroinflammation during hepatic encephalopathy in mice. *Front Cell Neurosci.* **2017**; 11:191.
63. **Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H.** Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* **2010**; 32:1080-1090.
64. **Bossen L, Ginès P, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P.** Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. *J Gastroenterol Hepatol.* **2019**; 34:914-920.
65. **Butterworth RF.** Neurosteroids in hepatic encephalopathy: novel insights and new therapeutic opportunities. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **2016**; 160:94-97.

66. **Dabrowska K, Skowronska K, Poppek M, Obara-Michlewska M, Albrecht J, Zielinska M.** Roles of glutamate and glutamine transport in ammonia neurotoxicity: state of the art and question marks. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, **2018**; 18:306-315.
67. **Llansola M, Montoliu C, Agusti A, Hernandez-Rabaza V, Cabrera-Pastor A, Gomez-Gimenez B, et al.** Interplay between glutamatergic and GABAergic neurotransmission alterations in cognitive and motor impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* **2015**; 88:15-19,
68. **Bosoi CR, Zwingmann C, Marin H, Parent-Robitaille C, Huynh J, Tremblay M, et al.** Increased brain lactate is central to the development of brain edema in rats with chronic liver disease. *J Hepatol*, **2014**; 60:554-560.
69. **Rai R, Ahuja CK, Agrawal S, Kalra N, Duseja A, Khandelwal N, et al.** Reversal of low-grade cerebral edema after lactulose/rifaximin therapy in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *Clin Trans Gastroenterol*, **2015**; 6:111.
70. **Görg B, Karababa A, Häussinger D.** Hepatic encephalopathy and astrocyte senescence. *J Clin Exp Hepatol*, **2018**; 8:294-300.
71. **Shi LY, Jin R, Lin CJ, Wu JS, Chen XW, Yu Z, Zhang PC.** B-type natriuretic peptide and cirrhosis progression. *Genet Mol Res*. **2015**; 14(2):5188-96.
72. **Sethuraman VK, Balasubramanian K.** Clinical spectrum of precipitating factors of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver and its relation to prognosis in a tertiary care hospital - a retrospective study. *International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology*. **2019**; 4(2):65- 70.
73. **Poudyal NS, Chaudhary S, KC S.** Precipitating Factors and Treatment Outcomes of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *Cureus*, **2019**; 11(4):4363.
74. **Naderian M, Akbari H, Saeedi M, Sohrabpour AA.** Polyethylene glycol and lactulose versus lactulose alone in the treatment of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A Noninferiority randomized controlled trial. *Middle East J Dig Dis*. **2017**; 9:12-29.
75. **Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC.** Lactulose vs polyethylene glycol 3350-electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. **2014**; 174:1727-33.
76. **Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S.** Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. **2014**; 12:145.
77. **Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H.** Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. **2016**; 43:1330- 1339.

78. **Gunnarsdottir SA, Olsson R, Ólafsson S.** Liver cirrhosis in Iceland and Sweden: incidence, aetiology and outcomes. *Scand J Gastroenterol.* **2009**; 44:984- 993.
79. **Gürakar M, Malik M, Keskin O, Idilman R.** Public awareness of hepatitis B infection in Turkey as a model of universal effectiveness in health care policy. *Turk J Gastroenterol.* **2014**; 25(3):304-8.
80. **Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, et al.** Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect,* **2015**; 11:1020-1026.
81. **Tabak F, Yurdaydin C, Kaymakoglu S.** Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 clinical practice guidelines. *Turk J Gastroenterol,* **2017**; 28:73-83.
82. **Bawankule S, Kumar S, Gaidhane A, Quazi M, Singh AP.** Clinical profile of patients with hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ,* **2019**; 14:130-6.
83. **Green EW, Mitra A.** Diagnosis and management of hepatic encephalopathy: A summary for patients. *Clin Liver Dis (Hoboken).* **2022**; 20(3):90-92.
84. **Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A.** A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ,* **1981**; 282(6260):263-266.
85. **D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E.** Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci,* **1986**; 31(5):468-475.
86. **de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M.** Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology,* **1992**; 103(5):1630-1635.
87. **Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM.** Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int,* **2012**; 32 (9):1407-1414.
88. **Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P, Donato D, Gatta A, Angeli P, et al.** Hospitalizations due to cirrhosis: clinical aspects in a large cohort of Italian patients and cost analysis report. *Dig Dis,* **2017**; 35(5):433-438.
89. **Onyekwere C, Hameed L, Ogbera A.** Chronic liver disease and hepatic encephalopathy: clinical profile and outcomes, *Nigerian Journal of Clinical Practice,* **2011**; 14(2):181-185.
90. **Poudyal NS, Chaudhary S, Kc S.** Precipitating Factors and Treatment Outcomes of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *Cureus,* **2019**; 11(4):4363.

91. **Wong F, O'Leary JG, Reddy KR.** New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology*. **2013**; 145:1280-8.
92. **Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al.** Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. **2013**; 59:482-9.
93. **Kumar U, Kumar R, Jha SK.** Short-term mortality in patients with cirrhosis of the liver and acute kidney injury: A prospective observational study. *Indian J Gastroenterol* **2020**; 39:457-464.
94. **Ferenci P.** Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, **2017**; 5(2):138-147.
95. **Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, Attili AF, Riggio O.** Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. **2003**; 38:441-446.
96. **Karanfilian BV, Cheung M, Dellatore P, Park T, Rustgi VK.** Laboratory Abnormalities of Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*, **2020**; 1089-326.
97. **Verma N, Dhiman RK, Choudhury A.** Dynamic assessments of hepatic encephalopathy and ammonia levels predict mortality in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* **2021**; 15:970-982.
98. **Shalimar Sheikh MF, Mookerjee RP, Agarwal B, Acharya SK, Jalan R.** Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. **2019**; 70(3):982-994.
99. **Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD.** Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int*. **2014**; 8(4):588-94.
100. **Peng Y, Qi X, Guo X.** Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. **2016**; 95(8):2877.
101. **John S, Thuluvath PJ.** Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol*. **2015**; 21(11): 3197-205.
102. **Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al.** Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. **2008**; 359(10):1018-26.
103. **Kalra A, Wedd JP, Biggins SW.** Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant*. **2016**; 21(2):120-6.

- 104. Raux M, Le Manach Y, Gauss T, Baumgarten R, Hamada S, Harrois A, Riou B, et al.** Comparison of the Prognostic Significance of Initial Blood Lactate and Base Deficit in Trauma Patients. *Anesthesiology*, **2017**; 126:522-533.
- 105. Gwak MH, Jo S, Jeong T, Lee JB, Jin YH, Yoon J, Park B.** Initial serum lactate level is associated with inpatient mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*, **2015**; 33:685-690.
- 106. Kawase T, Toyofuku M, Higashihara T, Okubo Y, Takahashi L, Kagawa Y, Yamane K, et al.** Validation of lactate level as a predictor of early mortality in acute decompensated heart failure patients who entered intensive care unit. *J Cardiol*, **2015**; 65:164-170.
- 107. Shah A, Chisolm-Straker M, Alexander A, Rattu M, Dikdan S, Manini AF.** Prognostic use of lactate to predict inpatient mortality in acute gastrointestinal hemorrhage. *Am J Emerg Med*, **2014**; 32:752-755.
- 108. Drolz A, Horvatits T, Rutter K, Landahl F, Roedl K, Meersseman P, Wilmer A, et al.** Lactate improves prediction of short-term mortality in critically ill cirrhosis patients: a multinational study. *Hepatology*, **2018**.
- 109. Edmark C, McPhail MJ, Bell M, Whitehouse T, Wendon J, Christopher KB.** LiFe: a liver injury score to predict outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med*, **2016**; 42:361- 369.