



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AŞIKAR HEPATİK ENSEFALOPATİSİ OLMAYAN KARACİĞER
SİROZLU HASTALARDA BAZAL CRİTİCAL FLİCKER
FREQUENCY TESTİ (CFF, EŞİK TİTREŞEN IŞIK FREKANSI)
DEĞERİNİN NORMAL POPULASYONLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ekrem ANIK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Engin ALTINTAŞ

MERSİN – 2014



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

**AŞIKAR HEPATİK ENSEFALOPATİSİ OLMAYAN KARACİĞER
SİROZLU HASTALARDA BAZAL CRİTİCAL FLİCKER
FREQUENCY TESTİ (CFF, EŞİK TİTREŞEN IŞIK FREKANSI)
DEĞERİNİN NORMAL POPULASYONLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ekrem ANIK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Engin ALTINTAŞ

MERSİN – 2014

TEŐEKKÖR

Bu tezin hazırlanmasında yapıcı ve bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, her fırsatta bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Engin ALTINTAŞ'a en içten teŐekkÖrlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkıları nedeniyle İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali ARICAN başta olmak üzere tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teŐekkÖr ederim. Tüm yaşantım ve eğitimim boyunca beni destekleyen ve gönöl veren aileme sonsuz teŐekkÖr ederim.

Dr. Ekrem ANIK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
SUMMARY	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
GEREÇ VE YÖNTEM	35
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
BULGULAR	38
TARTIŞMA	44
SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
ÇİZELGE VE TABLOLAR DİZİNİ	55

ÖZET

Minimal hepatik ensefalopati (MHE), sirotik hastalarda epidemik oranda görülen, test edilen toplulukta %80 kadar yüksek oranda gözlenen, nöro-bilişsel bir bozukluktur. Uyku bozuklukları ve diğer tüm zeka bozukluklarından bağımsız olmak üzere, özgül ve karmaşık bir bilişsel bozuklukla kendini gösterir. Bu çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda bazal CFF değerlerinin normal sağlıklı popülasyonla karşılaştırmak ve ensefalopati varlığı göstermede testin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya, karaciğer sirozlu, açık HE'si olmayan 30 hasta ve 37 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta ve kontrol grubuna Critical Flicker Frequency Test(cff) adlı nörofizyolojik test uygulanmıştır. CFF testinin <39 Hz saptanması durumunda MHE tanısı açısından anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya alınan 30 hastadan 6'sına (%20) MHE tanısı konmuştur. Hasta grubunda MHE oranı ile Child evresi, asit, varis kanama öyküsü ve HE öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (sırası ile $p=0.005$, $p=0.000$, $p=0.001$ ve $p=0.000$). Child evresi ile MELD skoru arasında anlamlı ilişki izlendi ($p=0.000$).

MHE tanısında CFF'nin önemli bir araç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: critical flicker frequency test, minimal hepatik ensefalopati

SUMMARY

The Comparison Of Basal CFF Test Value Of Normal Population And Cirrhosis Patients With Covert Hepatic Encephalopathy

Minimal hepatic encephalopathy is a neuro-cognitive dysfunction which occurs in an epidemic proportion of cirrhotic patients, estimated as high as 80% of the population tested. It is characterized by a specific, complex cognitive dysfunction which is independent of sleep dysfunction or problems with overall intelligence. In our study, we aimed to assess the efficacy of CFF test showing the presence of encephalopathy and to compare basal CFF values of cirrhosis patients with normal healthy population.

In this survey, thirty liver cirrhosis patients without overt HE and thirty-seven healthy people were examined. The neuro-psychological test (critical flicker frequency) applied to patient and controls. CFF test <39 Hz was considered significant for the diagnosis of MHE.

The MHE was determined in the six of the thirty patients. There was a significant relationship between the ratio of the MHE which were performed in the study and Child-Pugh stage, the history of the bleeding of esophageal varices and the history of HE ($p=0.005$, $p=0.000$, $p=0.001$ and $p=0.000$, respectively). There was a significant relationship between the Child-Pugh stage and MELD score ($p=0.000$).

In conclusion, CFF is thought to be an important tool for the diagnosis of MHE.

Key words: critical flicker frequency test, minimal hepatic encephalopathy

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu hastalarında gelişen merkez sinir sisteminin kompleks nöropsikiyatrik bozukluğu hepatik ensefalopati (HE) olarak tanımlanır. Hepatik ensefalopati klinik olarak dört derecede evrelendirilir, mental durum giderek bozularak dördüncü evrede derin bir koma ve uygun tedavi yapılmazsa ölümlü sonuçlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, klinik olarak bariz HE'den önce, subklinik bir ensefalopati döneminin varlığını göstermiştir. Minimal hepatik ensefalopati (MHE) olarak adlandırılan bu evre, karaciğer sirozlu kişilerde beyin fonksiyonlarında normalden anormale geçişin net olarak ayrılamadığı bir dönemi temsil etmektedir. MHE'nin, Child-Pugh skoru ile korele olarak arttığı ve Child-Pugh B-C sirozlu hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızın amacı, karaciğer sirozlu hastalarda MHE varlığını göstermektir. Aşık klinik belirtilerin olmadığı bu dönemde hastalığın bulunması, yani erken tanı, HE'de ortaya çıkacak komplikasyonların azaltılmasına yardım edecektir. MHE tanısında kullanılacak kalem ve kağıt testleri uzun zaman alan, hasta grubunun eğitim düzeyinden etkilenebilen, standardizasyon sorunları olan uygulamalardır. Söz konusu hasta grubunda uygulanması ve standardizasyonun kolay olması açısından nörofizyolojik testlerin uygulanması uygun olabilir. Bu metodlardan birisi olan CFF, bu açıdan iyi bir seçenek olabilir. Yapılan literatür taramasında Türkiye'de yapılmış CFF için standardize edilmiş ve bazal CFF değeri ile ilgili çalışmalara rastlanmadı. Bu çalışma ile, takibimizde olan karaciğer sirozlu hastalarda MHE tanısının konması ve psikometrik tanı testi(CFF) açısından Türkiye için standardize değerler ortaya konması planlanmaktadır. Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniği tarafından izlenen ve tedavileri yapılan, son poliklinik kontrolünde açık HE saptanmayan karaciğer sirozlu hastaların klinik muayeneleri yapıldı, laboratuvar testleri kaydedildi, daha sonra psikometrik test (critical flicker frequency testi, titreşen ışık frekansı testi) yapıldı.

GENEL BİLGİLER

Karaciğer Sirozu

Tanım ve Genel Özellikler Karaciğer sirozu, esas olarak morfolojik bir kavramdır ve tüm kronik aktif karaciğer hastalıklarının son noktasıdır. Morfolojik olarak karaciğer sirozu kısaca, "karaciğerin tümünde yaygın psödonodüler formasyon ile karakterize patolojik bir durum"dur. Sirotik süreçte temel patolojik değişiklikler, hepatik nekroz, bağ dokusunda artma ve hepatositlerin rejenerasyonudur (1). Karaciğer sirozunda, histolojik bulgularla klinik tablo arasındaki korelasyon iyi değildir. Karaciğer sirozlu bazı hastalar tamamen asemptomatiktir ve oldukça normal yaşam süresi vardır. Bazı hastalarda son dönem karaciğer hastalığının en şiddetli semptomları vardır ve yaşam süreleri sınırlıdır.

Etyoloji ve sınıflandırma Karaciğer sirozuna yol açan faktörler Tablo 1'de gösterildiği gibi çok sayıdadır (2). Bunlar içerisinde ilk iki sırayı viral hepatitler ve alkol tüketimi almaktadır. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da ilk sırada alkol yer alır, ülkemizi de içine alan diğer ülkelerde viral hepatitler ilk sırada bulunur. Ülkemizde karaciğer sirozu nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir ve viral hepatitler %60'ında etyolojik faktör olarak görülmektedir (2). Karaciğer sirozu, morfolojik özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve mikst; fonksiyonel durumuna göre aktif ve inaktif; klinik evresine göre kompanse ve dekompanse şeklinde sınıflandırılmaktadır (3).

Tablo 1. Karaciğer sirozunun etyolojisi

A- Nedeni kanıtlanmış olanlar	
Kronik hepatitler Otoimmün hepatitler	Viral hepatitler (B, C, D)
Alkol	
Biliyer hastalıklar	Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Sekonder biliyer siroz
Kalıtsal metabolik hastalıklar	Hemokromatozis Wilson Hastalığı Alfa-1 antitripsin eksikliği Kistik fibrozis Glikojen depo hastalığı Galaktozemi Hereditir tirozinemi Hereditir fruktoz intoleransı Hereditir hemorajik telenjiyektazi Abetalipoproteinemi Porfiriya Byler's hastalığı
İlaç ve toksinler	
Venöz çıkış obstrüksiyonu	Budd-Chiari Sendromu Veno-oklüziv hastalık
Kalp yetmezliği	Kronik sağ kalp yetmezliği Triküspit yetmezliği
İntestinal by-pass cerrahisi	Jejunioileal by-pass Gastroplasti
Diğer sebepler	Sifiliz Sarkoidoz
B- Kanıtlanmamış nedenler	
Viral hepatit G Şistozomiazis Mikotoksinler Malnütrisyon Obezite Diabetes mellitus	
C- Nedeni bilinmeyenler	
Kriptojenik (İdiopatik) siroz Indian çocukluk sirozu	

Tablo 2. Ülkemizde karaciğer sirozunun nedenleri

	(%)
Viral hepatitler (B, C, Delta)*	60
Alkol	11
Alkol+Viral hepatit	4
Diğer nedenler	9
Kriptojenik	16
* Viral hepatitlerde sıklık oranı HBV > HCV > HDV şeklindedir.	

Karaciğer sirozunun kliniği

Karaciğer sirozu veya komplikasyonlarında görülen belirti ve bulguların çoğu nonspesifiktir ve olmamaları sirozu ekarte ettirmez (Tablo 3) (4).

Karaciğer sirozu sıklıkla sessiz bir hastalıktır, hastaların çoğunluğu dekompanseasyona meydana gelinceye kadar asemptomatiktir. Karaciğer sirozuna neden olan risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Alkol tüketim miktarı ve süresi, siroz gelişmesinde önemli bir faktördür. Hepatit B ve C bulaşması (örneğin; endemik bir yerde bulunmak, vertikal geçiş olasılığı, ailede bu hepatitlerin öyküsü, seksüel öykü, intranazal veya intravenöz ilaç kullanımı, piercing veya dövme yaptırmış olmak, kaza sonucu infekte kan veya vücut sıvıları ile karşılaşmak), transfüzyon öyküsü, otoimmün hepatit veya diğer karaciğer hastalığı nedenleri yönünden kişisel veya aile öyküsünün bulunması karaciğer hastalığı varlığına dikkati çekmelidir. Erken ve iyi kompanse karaciğer sirozu, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, osteoporoz ile kendini gösterebilir. Dekompense hastalık, komplikasyonlarla kendisini gösterir, örneğin asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati ve portal hipertansiyona bağlı varis kanaması meydana gelir. Hasta, sarılık, kaşıntı, koagülopati ve mental durumda değişme ile başvurabilir. İlaç metabolizması için gerekli hepatik enzim sentezi bozulduğundan, ilaçlara hassasiyet artar ve ilaç toksisitesi kolay gelişir.

Tablo 3. Karaciğer sirozunda semptomlar

Hafif ateş	Kas krampları
Bulantı ve kusma	Jinekomasti
Ödem Kaşıntı	İştahsızlık
Dispne, takipne	Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük
Kilo kaybı veya kilo artışı	Kıllarda azalma ve dağılımında
Libidoda azalma, impotans	Spontan burun veya diş eti kanaması,
Diğer; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık ekimozlar	

Tablo 4. Karaciğer sirozunda fizik muayene bulguları

Palmar eritem	Hepatosplenomegali
Spider anjioma	Asit
Beyaz tırnak	Karın cildinde kollateraller
Clubbing	Fetor hepatikus
Dupuytren kontraktürü	Sarılık
Hipertrofik osteoartropati	Asteriksis
Jinekomasti	Miyopati
Hipogonadizm	Vücut kıllarında dökülme

Fizik muayenede, kompanse dönemde hepatomegali tek belirti olabilir. Dekompanse dönemde, portal hipertansiyona bağlı splenomegali, asit, kollateral dolaşım gibi belirtiler saptanır. Karaciğer sirozunda görülen fizik muayene bulguları Tablo 4’de görülmektedir (4).

Laboratuvar Bulguları

Karaciğer sirozunda, çeşitli laboratuvar testlerinde değişiklikler olmasına karşın, tanı koydurucu spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur.

Aminotransferazlar: AST ve ALT biraz yüksektir.

Alkalen fosfataz: Hafif yükselmiştir.

GGT: ALP düzeyi ile bağlantılıdır. Alkole bağlı kronik karaciğer hastalıklarında daha yüksektir.

Bilirubin: Dekompansasyon arttıkça yükselir.

Albumin: Siroz ilerlediğinde azalır. Sadece karaciğerde sentezlenir.

Protrombin zamanı: Karaciğerin koagülasyon faktörlerini sentezleyememesi nedeniyle uzar.

Globulinler: Bakteriyel antijenlerin karaciğerden lenfoid dokuya şantındaki artış nedeniyle artar.

Serum sodyum: Yüksek ADH nedeniyle serbest su ekskresyonu azaldığından hiponatremi gelişir.

Trombositopeni: Nadiren 50 000'in altına iner.

Lökopeni ve nötropeni: Hipersplenizm nedeni ile gelişir.

Koagülasyon defektleri: Karaciğerin koagülasyon faktörlerini sentezleyememesi nedeniyle gelişir. Hastalığın ağırlığı ile bağlantılıdır.

Komplikasyonlar

Karaciğer sirozunda, hastalık ilerledikçe komplikasyonlar artar. Bazen ilk tanı

komplikasyonları ile konulur. Komplikasyonlar şunlardır:

- Peteşi, ekimoz ve kanama: Koagülasyon faktörlerinin eksikliği
- Sarılık: Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak bilirubinın işlenememesi
- Kaşıntı: Ciltte safra tuzlarının depolanması
- Hepatik ensefalopati
- İlaç metabolizmasının bozulması
- Hepatoselüler kanser
- Portal hipertansiyon
 - o Asit
 - o Özofagus varisleri
 - o Karında kollateraller
 - o Hipersplenizm
- İnfeksiyonlara eğilim
- İmpotans
- Hepatorenal sendrom
- Osteoporoz

Prognoz

Karaciğer sirozunun prognozunu esas olarak Child-Pugh skorlaması belirlemektedir (Tablo 5).

Karaciğer sirozunun şiddetinin belirlenmesi (Skorlama)

Tablo 5.Child-Pugh skorlaması

	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirubin	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Albümin	>3.5 g/dl	2.8-3.5 g/dl	<2.8 g/dl
Protrombin zamanı (uzama)	1-3 sn	4-6 sn	>6 sn
Asit	yok	hafif	dirençli
Ensefalopati	yok	1.-2. Derece	3.-4. Derece
Toplam puan	5-6 Child A, 7-9 Child B, 10-15 Child C		

Son zamanlarda transplantasyon merkezlerinde “model of end stage liver disease” (MELD) skorlama sistemi de kullanılmaktadır (5). MELD skoru: $[0.957 \times \log_e(\text{creatinine}) + 0.378 \times \log_e(\text{bilirubin}) + 1.12 \times \log_e(\text{INR}) + 0.643] \times 10$ formülü ile hesaplanmaktadır. Kötü prognoz, uzamış protrombin zamanı, belirgin asit, gastrointestinal kanama, ileri yaş, fazla günlük alkol kullanımı, yüksek serum bilirubin ve alkalen fosfataz, düşük albumin ve kötü beslenme ile ilişkilidir.

Hepatik ensefalopati Hepatik ensefalopati (HE) veya porto-sistemik ensefalopati, karaciğer hastalığının neden olduğu nörolojik fonksiyonlardaki reversibl bir azalmayı ifade eder (6,7). En sıklıkla portal hipertansiyonda ve porto-sistemik şant cerrahisi geçirenlerde ortaya çıkar. Patogenetik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalarda çeşitli nörotransmitter sistemlerinin bozulduğunu göstermektedir. Hepatik ensefalopatide ortaya çıkan değişiklikler komplekstir ve patogenetik mekanizmada, tek kusur birleştirici bir açıklama sağlayamaz. Amonyak, nörotransmitterler ve bunların prekürsörlerinin, karaciğerin fonksiyonel yetersizliği ve porto-sistemik kollateraller nedeniyle yetersiz klirensi, beynin bu maddelere fazla miktarda maruz kalmasına yol açmaktadır (7).

Klinik sınıflandırma

Hepatik ensefalopati, farklı karaciğer hastalıklarında değişik seyir ve özelliklerle ortaya çıkmaktadır. Hepatik ensefalopatide nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre, 1998’de, Viyana’daki 11. Dünya Gastroenteroloji Kongresi’nde konuyla ilgili bir çalışma grubu tarafından yapılan sınıflandırmadır (Tablo 6) (8,9,10).

Tablo 6. Hepatik anormallik ile nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflandırması

Karaciğerin durumuna göre <ul style="list-style-type: none">• Akut karaciğer yetmezliği (Tip A, Alfa HE)• Hepatosellüler yetmezlik olmaksızın portal sistemik bypass (Tip B)• Siroz ve portal hipertansiyon (Tip C)
Nörolojik belirtilerin süre/özelliklerine göre <ul style="list-style-type: none">• Epizodik hepatik ensefalopati (presipite veya spontan)• Persistan hepatik ensefalopati (hafif veya ciddi)• Minimal hepatik ensefalopati (subklinik hepatik ensefalopati)

Tip A- akut karaciğer yetmezliği ile birlikte olan HE (alfa HE)'de; son 8 hafta içinde ortaya çıkan bir karaciğer hastalığı ve karaciğerde akut hepatosellüler yetmezliğe bağlı gelişen akut bir klinik tablo vardır. Presipitan faktörler bulunmaz, serebral ödem sıktır, portal kollateral venler çok nadir gelişir ve sağ kalım oranı çok düşüktür.

Tip B- intrinsik karaciğer hastalığı olmaksızın portosistemik by-pass ile birlikte olan HE'de; karaciğerde hepatosellüler bir bozukluk yoktur, porto-sistemik şant söz konusudur. Diğer özellikleri tip C'den belirgin farklılık göstermez. Oldukça az görülen bir hepatik ensefalopati şeklidir.

Tip C- kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan HE; en sık görülen tiptir. Kronik bir karaciğer hastalığı zemininde, hepatosellüler yetmezlik, portal hipertansiyon ve buna bağlı asit ve yaygın kollateraller, kronik veya tekrarlayan bir seyir, sıklıkla presipitan olaydan sonra, beyin ödeminin çok nadir ve sağ kalım oranının oldukça yüksek olması karakteristik özellikleridir. Yine, akut fulminan yetmezlikte rastlanmayan kaşeksi, spider anjioma ve palmar eritem gibi kronik hepatik disfonksiyon bulguları da ayırt edici özelliklerdir. Hepatik ensefalopati klinik bulguların süre, şiddet ve sıklığı yönünden değerlendirildiğinde, Tablo 2.6'da gösterildiği gibi üç kategori görülmektedir: Epizodik ensefalopati, spontan olarak veya presipite edici bazı etkenlere bağlı olarak zaman zaman ciddi atakların ortaya çıkması halidir. Spontan HE görülen hastalar ise cerrahi şanti olan veya ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlardır. Persistan tip HE' de, kalıcı bir algılama bozukluğu

yanında ekstrapiramidal değişiklikler ve uyku bozuklukları gibi algılama dışı bozukluklar görölmektedir.

Patogenetik mekanizmalar

Hepatik ensefalopatide, yaygın serebral değişiklikler ile beraber sendromun esas olarak geri dönebilir özelliği, metabolik bir mekanizmanın rolünü desteklemekle birlikte, tek bir metabolik bozulma sorumlu bulunmamıştır. Temel süreçler; hem hepatoselöler yetmezlik hem de şantlar olması nedeniyle, barsaktan türeyen maddelerin karaciğer tarafından yetersiz temizlenmesi ve amino asitlerin metabolizma farklılıklarıdır. Süreç sonunda, beynin sinir iletimi değişir. Barsakta meydana gelen bazı nöroaktif toksinler (özellikle amonyak) ile nörotransmitter sistemi olumsuz etkilenmektedir. Beyinde, oksijen ve glukozun beyin metabolik hızlarının azalmasının, nöronal aktivitede azalmaya bağlı olduğu düşünölmektedir (7).

Porto-sistemik ensefalopati

Hepatik prekoma ve komadaki hastalarda, portal kan karaciğerden metabolize olmadan sistemik dolaşıma ve beyne ulaşmaktadır (7). Akut hepatit gibi kötü hepatoselöler fonksiyonu olan hastalarda, şant karaciğerin kendisi aracılığı iledir. Karaciğer sirozunda, portal kan kollaterallerin genişlemesi ile bypass edilir. Karaciğer içinde, nodüllerin etrafında gelişen portal-hepatik ven anastamozları internal şant gibi davranabilir. Hepatik komaya giren hastalar, karaciğerin metabolize etmediği azotlu barsak içeriği ile toksik etkiye maruz kalır.

Barsak bakterileri

Hepatik ensefalopati semptomları sıklıkla oral antibiyotiklerle giderilebilir. Bu nedenle, toksik etkiyi oluşturan maddeler, barsak bakterileri tarafından üretiliyor görünmektedir. Kolon florasını azaltan diğer önlemler de (lavmanlar) etkili olabilir. Üstelik, üre yıkıcı bakteriler ve ince barsak florası, karaciğer hastalığı olan hastalarda genelde artmıştır. Amonyanın bir kısmı, ince barsak mukozası tarafından glutaminin metabolizması ile türemiş olabilir. İntestinde glutaminaz aktivitesinin arttığı da gösterilmiştir (11).

Nörotransmisyon

Nörotransmisyonda amonyanın önemli bir rol oynadığı düşünölmekte, diğer nörotransmitter sistemleri güçlü şekilde dahil edilmektedir.

Amonyak ve glutamin

Amonyak HE patogenezinde en çok incelenmiş faktördür ve bu konuda bilgi birikimi fazladır. Amonyak protein, aminoasit, pürin ve pürimidinlerin yıkımından oluşur. Barsaktan gelen amonyağın yaklaşık yarısı bakteriler aracılığı ile sentezlenir, diğer kısmı diyet proteini ve glutaminden kaynaklanır. Helikobakter pilori, üreaz aktivitesi ile üreden amonyak üretir, ancak bunun hiperamonyakemiye ve ensefalopatiye katkısı hakkında fikir birliği yoktur. Helikobakter pilori varlığında, mide sıvısında amonyak seviyesi yükselmekle birlikte, kan amonyak düzeyi ile bağlantı bulunamamıştır (12,13). Karaciğer normalde amonyağı üre siklusunda üre ve glutamine çevirir. Üre siklus bozuklukları (konjenital eksiklikler, Reye sendromu) ensefalopatiye yol açabilir. Beyinde üre siklusu yoktur ve amonyağın temizlenmesi için farklı bir yolu kullanır. Astrositlerde glutamin sentetaz, glutamat ve amonyağı glutamine çevirir. Aşırı amonyak ile glutamat (önemli bir eksitatör nörotransmitter) eksilir ve glutamin birikir. Proton MR spektroskopisi çalışmaları, HE'de serebral glutaminde artışı göstermektedir. Beyin omurilik sıvısı glutamin ve α -ketoglutarat seviyeleri, ensefalopatinin derecesi ile bağlantılı bulunmuştur. Hepatik ensefalopatide, glutamat bağlanma bölgesinde ve astrositlerin glutamat reuptake'inde de değişiklikler bildirilmiştir (7). Hepatik ensefalopatide, hastaların % 90'ında kan amonyak ve beyin amonyak düzeyleri yükselmiştir. Kan-beyin bariyerinin amonyak geçirgenliği ve beyin dokusunda amonyak metabolizması artmıştır. Amonyak artışı, eksitatör nörotransmisyonun azalmasına neden olur. Hepatik ensefalopatide, amonyak, nöron membranları veya postsnaptik bölgede direkt inhibisyonla, glutamat ise indirekt olarak nörotransmisyonu bozmaktadır. Amonyagın HE gelişimine tüm etkisinin değerlendirilmesi, diğer nörotransmitterlerde değişikliklerin katkısı nedeniye zordur. Hepatik ensefalopatili hastaların % 10'unda, kan amonyak seviyelerinin normal sınırlarda olması, diğer mekanizmaların etkisini düşündürmektedir. Arteryel kandaki erimiş amonyağın pH'ya bağlı olarak değişen parsiyel basıncı, total amonyağa kıyasla, HE'de klinik ve EEG değişiklikleri ile daha fazla ilişkilidir. Metionin türevleri, özellikle merkaptanlar, HE'yi uyarır. Bu durum, bazı toksinlerin, özellikle amonyak, merkaptanlar, yağ asitleri ve fenollerin sinerjik etki ettiğini düşündürmektedir.

γ-aminobütirik asit (GABA) ve endojen benzodiazepinler

GABA, beyinde esas inhibitör nörotransmitterdir. Presinaptik nöronlarda glutamattan, glutamat dehidrojenaz ile sentezlenir ve veziküllerde depolanır. Postsinaptik membranda spesifik bir GABA reseptörüne bağlanır. Bu reseptör, benzodiazepin ve barbitüratlar için de bağlanma yeri olan, daha büyük bir reseptör kompleksinin parçasıdır. Bu ligandlardan herhangi birinin bağlanması klor kanallarını açar. Klor girişi sonrası postsinaptik membranın hiperpolarizasyonu ve nöroinhibisyon oluşur. GABA, barsak bakterileri tarafından sentezlenir, portal vene girer ve karaciğerde metabolize olur. Karaciğer yetmezliği veya porto-sistemik şant varlığında sistemik dolaşıma geçer. Karaciğer hastalığı ve HE'de plazmada GABA seviyelerinde artış vardır. Hepatik ensefalopatide GABA'nın tutulmuş olabileceğifikri, ana olarak deneysel akut karaciğer yetmezliği modellerinden gelir, ancak daha sonraki otopsi çalışmaları GABA'nın her durumda tutulmuş olmadığını göstermektedir. GABA-benzodiazepin reseptör kompleksinin sağladığı veriler, HE'li hastalarda reseptör kompleksi ile etkileşebilen ve nöroinhibisyona yol açabilen endojen benzodiazepinlerin varlığını ileri sürmüştür. Benzodiazepin benzeri bileşikler, karaciğer sirozuna bağlı ensefalopatili hastaların beyin omurilik sıvısı ve plazmalarında ve fulminan karaciğer yetmezliği olanların plazmalarında tespit edilmiştir. Karaciğer sirozu hastalarında dışkı, kontrollere göre beş kat fazla benzodiazepin benzeri aktivite içermektedir. Plazma endojen benzodiazepinleri ile ensefalopati arası ilişki çelişkilidir, bazı çalışmalar korelasyon gösterirken diğerlerinde yoktur. Bununla birlikte, kronik karaciğer yetmezliğinde, beyinde hem santral tip hem de periferik tip benzodiazepin reseptörleri artmıştır. Benzodiazepin reseptörlerinin veya endojen ligandların patogenezdeki önemi veya sadece beraber bulunan fenomen mi olduğu bilinmemektedir. Yine de bu nörotransmitter sisteminin tutulumu, sirotik hastaların benzodiazepinlere artmış duyarlılığı ile tutarlıdır. Ayrıca, benzodiazepin antagonisti flumazenil, bazı hastalarda geçici olarak (ilacın kısa bir yarı ömrü var) ensefalopatiyi geri döndürmektedir.

Manganez

Kronik karaciğer hastalığında, manganezin kan ve beyin konsantrasyonları artmıştır. Manganez birikimi, MRI'daki globus pallidus hiperintensitesi için en uygun açıklamadır (14,15,16,17). Astrositlerin manganeze maruz kalması, HE'de görülen Alzheimer tip II değişikliği oluşturur. Günümüzdeki kanıtlar, manganez

birikiminin portal-sistemik şanta bağı olduğunu ve HE'de ana bir rolü olmadığını düşündürmektedir (7).

Yalancı nörotransmitterler

Karaciğer sirozu hastalarında, dallı zincirli aminoasitlerin (valin, lösin, izolösin) aromatik aminoasitlere (fenilalanin, tirozin, triptofan) oranı azalmıştır (3.5/1'den 1/1'e). Dallı zincirli aminoasitlerde azalma, ana olarak iskelet kasları tarafından aşırı kullanımları nedeniyle. Aromatik aminoasitlerin santral sinir sistemindeki artışının, normal nörotransmitterlerin (dopamin, noradrenalin gibi) kompetitif inhibisyonu ve zayıf, yalancı nörotransmitterlerin (oktapamin gibi) oluşmasına yönelmesi yoluyla fizyolojik nörotransmisyon ile etkileşebileceği ileri sürülmüştür. Buna göre, aminoasit oranının düzeltilmesi HE'yi gidermelidir. Ancak çalışmalar anlamlı düzelmeye sağlandığını göstermemiştir.

Serotonin

Serotonin, (5-hidroksitriptamin veya 5-HT) kortikal uyanıklığın kontrolünü üstlenir; bunlar, bilinç durumu ve uyku/uyanıklık siklusudur. Hepatik ensefalopatide, serotoninin metabolize eden monoaminoksidaz aktivitesi artmıştır ve serotonin metabolitlerinde de artış bulunmuştur. Ayrıca, portal hipertansiyon için ketanserin (serotonin antagonisti) ile tedavi edilen kronik karaciğer hastalarında ensefalopati gözlenmiştir. Bu sistemdeki primer bozukluğunun nerede olduğu ise daha ileri çalışmaları beklemektedir.

Astrosit şişmesi

Magnetik rezonans spektroskopisi kullanılan çalışmalar, miyo-inozitolde azalma ve glutamin/glutamatta (ozmolitler) bir artış gösterir. Astrosit hidrasyonunda genel bir artışın esas patogenetik olay olabileceği düşünülmektedir.

Nöropatolojik değişiklikler

Kabaca beyin normal olabilir. Ama, özellikle uzun süren derin koma ile ölen genç vakalarda olmak üzere, hastaların yarısında beyin ödemi görülür. Mikroskopik olarak, hepatik komadan ölen hastalarda karakteristik değişiklikler nöronlardan çok astrositlerdedir. Astrositlerde proliferasyon, geniş nükleus, belirgin nükleolus, kromatinin kenara itilmesi ve glukojen birikimi gelişir, değişiklikler Alzheimer tip II astrositoz olarak yansır. Bu değişiklikler, özellikle beyin korteksi ve bazal ganglionlarda bulunur ve amonyak yüksekliği ile ilişkilidir. Erken astrosit değişiklikleri muhtemelen reversibildir. Nöronlar küçük değişiklikler gösterir. Çok uzun süren vakalarda yapısal değişiklikler irreversibl olabilir ve hasta tedaviye

cevap vermeyebilir (kronik hepato-serebral dejenerasyon). Astrositik değişimlerden ayrı olarak, korteks, bazal ganglionlar ve serebellumda nöron kaybı ile kortikal kalınlaşma vardır. Piramidal yollardaki dejenerasyon spastik parapleji ile beraberdir.

Kan-beyin bariyeri

Deneysel akut karaciğer yetmezliklerinin bazıları kan-beyin bariyerinde bir değişim gösterirken, diğerleri göstermemektedir. Hayvan modellerinin insanlara uyarlanmasında zorluklar vardır, ayrıca bunların erken primer değişiklik mi veya geç sekonder değişiklikler mi olduğu veya ensefalopatiden çok karaciğer hastalığı ile ilişkili mi olduğu bilinmemektedir (7).

Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz (NNOS)

Ratlarda portosistemik sant uygulanması beyinde nöronal NOS gen ekspresyonunun artmasına neden olur. Yakın zamanda elde edilen sonuçlar bunun amonyagın nöronal L-arginin alımını arttırması sonucu olduğunu düşündürmüştür. Artmış NNOS aktivitesi sonucu artan nitrik oksit, sirozda görülen serebral perfüzyon değisikliklerine katkıda bulunuyor olabilir (18).

Klinik özellikler

Hepatik ensefalopatini klinik tablosu komplekstir ve beynin tüm bölgelerini etkiler. Nörolojik ve psikiatrik bileşenleri vardır. Hastalar arasındaki değişkenlikler göze çarpan bir özelliktir. Tanı, örneğin, siroz olduğu bilinen bir hasta gastrointestinal kanama veya sepsisle başvurduğunda, konfüze ve muayenede flapping tremoru varsa, kolay olabilir. Klinik bilgi temeli ve belirli tetikleyici faktör olmadan erken HE'ye geçiş, sendromun hafif değişiklikleri fark edilmedikçe tanınamayabilir. Bir değişikliği fark eden bir aile üyesinden alınan hikaye değerli olabilir. Bununla birlikte, klinisyen, karaciğer sirozu olanlarda nöropsikiatrik bozulmaandan olduğu zaman, intrakranial kanama, travma, enfeksiyon, tümörler, ilaç uyarısı veya diğer metabolik nedenlere bağlı nörolojik belirtilere karşı uyanık olmalıdır. Hepatik ensefalopatide klinik hikaye ve muayenede farklılıklar, özellikle daha kronik vakalarda genelde vardır. Olay, etyolojik ve tetikleyici faktörlerin tabiatı ve şiddetine bağlıdır (Tablo 7). Özellikle çocuklar, sıklıkla mani ile, akut bir reaksiyon gösterebilir. Hepatik ensefalopati nörolojik fonksiyon bozukluğunun derecesinin artmasına göre evrelendirilmiştir (Tablo 8) (6).

Tablo 7. Hepatik Ensefalopatinin Tipleri

Ensefalopati tipi	Etyolojik/tetikleyici faktörler
Akut karaciğer yetmezliği	Viral hepatitler Alkolik hepatitler İlaç reaksiyonları ve aşırı doz
Karaciğer sirozu (tetikleyici faktör ile)	Diüretikler Kanama Parasentez İshal ve kusma Cerrahi Alkolik aşırılık Sedatifler Enfeksiyonlar Kabızlık
Kronik porto-sistemik ensefalopati	Portosistemik şant Diyetsel protein alımı Barsak bakterileri

Tablo 8. Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri

Klinik evre	Bozukluk	
	Entellektüel fonksiyon	Nöromuskuler fonksiyon
Minimal	Normal muayene bulguları, araba kullanma bozuk olabilir	Psikometrik/sayı birleştirme testinde hafif değişiklikler
Evre 1	Dikkatin bozulması, huzursuzluk, depresyon veya kişilik değişikliği	Tremor, koordinasyon bozukluğu, apraksi
Evre 2	Uyuklama, davranış değişikliği, hafıza ve hesaplamada bozukluk, uyku bozuklukları	Asteriksis, yavaş ve geveler tarzda konuşma, ataksi
Evre 3	Konfüzyon, oryantasyon kaybı, somnolans, amnezi	Hipoaktif refleksler, nistagmus klonus ve kas rijiditesi
Evre 4	Stupor ve koma	Dilate pupil ve deserebra postür, okulosefalik refleks; ileri evrede uyarıya cevapsızlık

Evre 1 ensefalopatide yüksek kortikal fonksiyonlar bozulur. Bunlar, dikkat süresinde azalma, kişilik değişiklikleri, huzursuzluk, hesap yapmanın ve anlam verme yeteneğinin bozulmasıdır. Hastanın uyku alışkanlığı değişir, gece uykusuzluk, gün içinde uyku hali ortaya çıkar. EEG bulguları genellikle normaldir, ancak EEG trasesi ana frekansında yavaşlama gösterebilir. Bu kortikal durumlar abartılı ise evre 2 ensefalopatiye ilerlemiştir. Daha fazla uyku hali ve letarji, desenden retiküler sistem veya diğer nörolojik yapıların artmış tutulumunun bir yansıması olarak hareket bozuklukları (tremor, koordinasyon kaybı ve asteriksis) belirginleşir. Asteriksis, iletişim kurulabilen hastalarda, kollarını kaldırıp ekstensiyona getirmesi ve bileğini dorsifleksiyona getirmesi istenince, karakteristik olarak 2-3 saniyede bir periyodik tarzda ani fleksör tonus kaybı ortaya çıkması ve bileğin düşmesidir. Alternatif olarak, hastanın bileğinden tutup, bilek hafif dorsifleksiyona getirildiği zaman periyodik gevşeme belirgin hale gelir. Bilinç bulanıklığı, uyku hali ve kişilik değişikliği olan bir hastada asteriksis varlığı alta yatan HE için yüksek oranda anlamlıdır. EEG'de çoğunlukla yavaş dalga ve frontal bölgede trifazik dalgalar belirginleşmiştir. Evre 3'e ilerlediğinde, halen

yandırılabilen bir hastada artmış küntlük, cevapsızlık vardır. Evre 4'e ilerlediğinde, hem şiddetli bilateral kortikal bozukluk hem de beyin sapı ve retiküler aktive edici sistem tutulumunu yansıtan komadaki hastalar vardır. Asteriksis kaybolabilir, reflekslerde artış ve kas rijiditesi belirgin olabilir. EEG, teta ve delta oranında artma ile birlikte şiddetli yavaşlama gösterir. Her ne kadar klinik tablo tedavi ile tamamen geri dönebilirse de, bu derecedeki ensefalopati genellikle ileri karaciğer hastalığının sonucudur ve uzun vadede kötü prognozu gösterir. Bazı hastalarda fetor hepatikus vardır. Bu, nefeste ekşi bir fekal kokudur, normalde gaytada bakterilerle oluşturulan uçucu maddelere bağlıdır. Merkaptanlar karaciğer tarafından temizlenmezse akciğerden atılır ve nefeste hissedilir. Fetor hepatikus ensefalopatinin süresi ve derecesi ile ilgili değildir ve olmaması HE'yi dışlamaz. Hepatik ensefalopatinin kliniği dalgalıdır ve genellikle hastanın izlenmesi gereklidir. Klinik evrelendirme, nöropsikiatrik belirtilerin klinik kayıtlarının bir parçası olarak kullanılmalıdır.

İncelemeler

Beyin omurilik sıvısı

Genellikle berrak ve normal basıncın altındadır. Hepatik komada protein konsantrasyonunda artış görülebilir, ancak hücre sayımı normaldir. Glutamik asit ve ayrıca glutamin artmış olabilir.

Elektroensefalogram (EEG)

Dalga frekansında bilateral sinkron, her saniyede 8-13 siklus normal α ritminden, her saniyede 4 siklusun altında δ ritmi oranına kadar düşen yavaşlama (dalganın amplitüd artışı ile beraber) vardır. Bu, en iyi frekans analizi kullanılarak evrelendirilir. Hepatik ensefalopatide EEG, tanı ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır. EEG trasesi, kalıcı nöronal hasar olan çok kronik vakalarda, yavaş, hızlı veya düz olabilir. EEG değişiklikleri spesifik değildirler, üremi, karbondioksit retansiyonu, B12 vitamini eksikliği veya hipoglisemi gibi durumlarda da bulunurlar. Bununla birlikte, karaciğer hastalığı olan bir hastada bu değişiklikler tanısaldır.

Görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri henüz rutin kullanım için uygun değildir ve sadece ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. B.Tomografi, kanama veya apse gibidiger serebral nedenlerin ayırıcı tanısında kullanılır. PET ile HE'de görülen nörotransmisyon ve

astrosit fonksiyonu degisikliklerinin bazal ganglia fonksiyonlarında bozukluk yaptığı gösterilebilir. 11C-flumazenil ile yapılan çalışmalarda ise, benzodiazepin antagonistinin beyinde kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süreli kaldığını göstermiştir. Magnetik rezonans görüntüleme; Serebral atrofiyi göstermek için kullanılabilir. T1 ağırlıklı görüntülerde bazal ganglialarda sinyal yoğunlaşması görülür. Bu özellikle globus pallidusdadır. Bu bulgunun nedeni olarak manganez birikimi olduğu ileri sürülmektedir. MR spektroskopisi ile; interserebral glutamin, glutamat ve aspartat düzeylerinde artma, myoinositol, kolin ve hipotaurin düzeylerinde ise düşme gösterilmiştir (18,19,20).

Ayırıcı Tanı

Hepatik ensefalopati tanısı düşünülüğünde önce organik bir ensefalopati ekarte edilmeli, sonra da diğer metabolik ensefalopatilerinin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Karaciğer hastalarında öncelikle düşünülmesi gereken organik beyin hastalığı subdural hematomdur. Özellikle alkolik hastalarda ayırıcı tanı çok güç olabilir. Alkolik HE sendromlarının ayırıcı tanısında oftalmopleji, ataksi ve genel konfüzyon ile karakterize Wernike ensefalopatisi, anterograd ve retrograd amnezi ile karakterize Korsakoff sendromu da akla gelmelidir. Metabolik ensefalopatilerin ayırıcı tanısında, hastalardan sedatif ve hipnotik ilaç entoksikasyonları yönünden iyi anamnez alınmalıdır. Hipoglisemi, hiperglisemi ve üremi ekarte edilmelidir (Tablo 9).

Tablo 9. Hepatik ensefalopatide ayırıcı tanı

1- Metabolik Nedenler: Hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi, hiponatremi, azotemi, ketoasidoz, hiperosmolar koma
2- İntrakraniyal Hastalıklar: İntraserebral hemoraji, tromboz, subaraknoidal hemorajiler, intrakraniyal tümörler, subdural hematom, menenjit, ensefalit, serebral apseler, epilepsi
3- Toksinler: Alkol, hipnotikler, trankilizanlar, analjezikler, kursun, manganez, civa

Akut tip hepatik ensefalopati

Karaciğer sirozunda akut HE, asiti ve derin sarılığı olan terminal evredeki hastalarda görülür. Tetikleyici bir faktör olmadan spontan olarak ortaya çıkabilirse de, çoğu vaka tetikleyici bir faktör ile ilişkilidir (Tablo 10). Bu faktörler barsakta nitrojen materyallerini veya portal kollateral akımı artırarak, karaciğer hücresi veya beyin fonksiyonlarını baskırlar. Potent bir diüretiğe aşırı cevap tetikleyici olabilir.

Büyük parasentezler komayı tetikleyebilir, mekanizması açık değildir. Parasentez ile fazla miktarda elektrolit ve suyun alımını takiben elektrolit dengesizliği, karaciğer dolaşımında değişiklikler ve hipotansiyon katkıda bulunabilir. İshal ve kusma gibi diğer sıvı ve elektrolit kaybı nedenleri tetikleyici olabilir. Genellikle özofagus varislerinden kaynaklanan gastrointestinal kanama ortak bir tetikleyici nedendir. Koma, büyük bir protein öğünü (kan olarak) yanında, anemi ve karaciğer kan akımında azalma nedeniyle hepatoselüler fonksiyonların depresyonuna bağlıdır. Cerrahi işlemler aşırı derecede yetersiz tolere edilir. Karaciğer fonksiyonları kan kaybı, anestezi ve şok ile deprese edilir. Akut alkolizm, hem beyin fonksiyonlarını baskılayarak, hem de akut alkolik hepatitle beraberliği ile komayı tetikler. Opiatlar, benzodiazepinler ve barbitüratlar beyin fonksiyonlarını deprese eder ve hepatic detoksifikasyonları uzadığı için etkilerinde bir uzama vardır. Enfeksiyonlar, özellikle bakteriyemi ve spontan bakteriyel peritonit tetikleyici olabilir. Koma nadiren büyük bir protein öğünü veya şiddetli kabızlık tarafından başlatılabilir. Transjuguler intrahepatik porto-sistemik şant (TIPS) % 20-30 vakada HE'yi tetikler veya kötüleştirir (21,22).

Tablo 10. Karaciğer sirozlu hastada akut hepatic ensefalopatinin tetikleyicileri

Elektrolit bozukluğu	Diüretikler Kusma İshal
Kanama	Özofagus ve fundal varisler Gastroduodenal ülser ve erozyonlar Mallory-weiss yırtığı
İlaçlar	
Alkolün kesilmesi	
Enfeksiyonlar	Spontan bakteriyel peritonit Akciğer enfeksiyonu Üriner sistem enfeksiyonları
Kabızlık	
Büyük protein öğünü	

Kronik tip hepatik ensefalopati

Genişlemiş portal-sistemik şantlara bağlıdır. Şantlar, karaciğer sirozu hastalarında gelişen birçok küçük anatomik damardan veya daha sık olarak bir ana kollateral kanaldan (örneğin spleno-renal, gastro-renal, umbilikal veya inferior mezenterik ven) oluşur (7). DiyetSEL proteine bağlı ensefalopatide dalgalanma vardır. Tanı, yüksek proteinli diyet gibi bir tetikleyicinin EEG ve kliniğe etkisinin gözlenmesi veya protein kısıtlaması ile düzelme olması ile doğrulanabilir. Karaciğer hastalığının klinik ve biyokimyasal kanıtları belirsizdir veya olmayabilir ve nöropsikiatrik bozukluk tabloya hakim olabilir. Aralıklarla nöropsikiatrik rahatsızlık uzun yıllardır devam edebilir ve bununla ilgili uzmanlık alanlarının ilgilenmesine çok uygundur. Psikiyatrist nonspesifik organik reaksiyon ile ilgilidir ve altta yatan karaciğer hastalığını göz önünde tutmayabilir. Hepatolog sirozu tanıırken, nörolog, nörolojik özelliklere dikkatini odaklar. Tanıda başarısızlık nedenleri, nörolojik belirti veya tavırlar için hasta şimdi tuhaftır veya bir alkoliktir denmesidir. Akut psikiatrik durumlar, paranoik-şizofrenik tablo veya hipomani şeklinde, porto-kaval anastamozlardan kısa süre sonra (15-240 gün) bulunur. EEG'de yavaşlama ile "klasik" porto-sistemik ensefalopati genellikle başvuru sırasında vardır. Yapıcı psikiatrik tedaviler, HE tedavisi kadar, gerekli olabilir.

Karaciğer sirozlu hastada hepatik ensefalopatinin tedavisi

Tedavi genel olarak 3 bölüme ayrılır.

1. Tetikleyici nedenin tespiti ve tedavisi.
2. Barsaktan türeyen amonyak ve diğer toksinlerin üretim ve absorpsiyonunu azaltmaya yönelik diyet proteininin azaltılması ve içeriğinin değişimini, enterik bakteriler ve kolonik çevrenin değişimini (antibiyotikler, laktuloz/laktitol) ve kolon boşalmasının uyarılmasını (lavman, laktuloz/laktitol) içerir.
3. Nörotransmitter dengesini direkt (bromokriptin, flumazenil) veya indirekt (dallı-zincirli amino asitler) değiştiren ajanlar verilmesi. Bunların günümüzde sınırlı klinik değeri vardır. Tedavinin seçimi klinik tabloya bağlıdır (Tablo 11), subklinik, akut veya persistan kronik ensefalopati olması gibi.

Tablo 11. Karaciğer sirozlu hastada hepatik ensefalopatinin tedavisi

<p>Akut</p> <ul style="list-style-type: none">• Tetikleyici faktörü tanımlamak, tedavi etmek• Nitrojen içeren maddelerden barsağı temizlemek Kanamayı durdurma Fosfat lavman• Protein kısıtlayıcı diyet; (iyileşme ile diyet proteini kademeli arttırılır)• Laktuloz veya laktitol• Neomisin, 1gr, günde 4 kez oral, bir hafta• Kalori, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması• Diüretiklerin kesilmesi, serum elektrolit seviyelerinin kontrol edilmesi
<p>Kronik</p> <ul style="list-style-type: none">• Nitrojen içeren ilaçlardan kaçınmak• Tolerans sınırında, daha çok bitkisel içerikli protein• Günlük iki serbest barsak hareketinin sağlanması• Laktuloz veya laktitol• Semptomlar kötüleşirse rejimin akut komaya uyarlanması

Diyet

Akut atakta diyetssel protein 20 gr/gün'e düşürülür. Kalori alımı oral veya intravenöz 2000 kalori/gün veya daha üzerinde tutulur. İyileşme esnasında protein günaşırı 10 gr artışla eklenir. Herhangi bir yeniden nüksetmede önceki seviyelere dönülür. Komanın akut bir epizodundan sonra normal bir protein alımı kısa zamanda sağlanmalıdır. Hayvansal proteinler iyi tolere edilemez, bitkisel proteinler kullanılabilir. Bitkisel proteinler daha az amonyak oluşturur ve küçük miktarda metionin ve aromatik aminoasit içerir. Ayrıca daha laksatif ve diyetssel lif içeriği fazladır, bundan dolayı fekal bakterilerin içerdiği nitrojenle birleşir ve atılımı artar. Aşırı gaz, ishal ve hacminin büyüklüğü nedeniyle alımı zor olabilir.

Antibiyotikler

Oral verilen neomisin, gastrointestinal amonyum oluşumu azaltılmasında çok etkilidir. Her ne kadar çok az neomisin barsaktan emilse de kan seviyeleri tespit edilmiştir ve uzun dönem kullanımını işitme kusuru ve sağırılık takip edebilir. Bu nedenle, sadece akut vakalarda 5-7 gün için (4-6gr/gün, bölünmüş dozlarda) kullanılmalıdır. Neomisin, böbrek yetmezliği hastalarında özel dikkatle kullanılmalıdır. Akut hepatik komada önce laktuloz verilir ve eğer cevap yavaş ya da kısmi ise neomisin eklenir. Şaşırtıcı şekilde iki ilaç ile sinerjistik etki görülür, bu belki de farklı bakteri topluluğu üzerine etkileri olmasındandır. Metronidazolün

(200 mg, günde 4 kez, oral) neomisin kadar etkili olduğu görülmektedir. Doza bağlı santral sinir sistemi toksisitesi nedeniyle uzun süre kullanılmamalıdır.

Laktuloz ve laktitol

İnsan barsak mukozasının bu sentetik disakkaritleri parçalayan bir enzimi yoktur. Oral verilen laktuloz çekuma ulaşır, bakteriler tarafından ana olarak laktik aside parçalanır. Fekal pH düşer, kolonun ozmotik volümü artar. Laktoz fermente eden organizmaların üremesi ve bakteroides gibi amonyak üreten organizmaların baskılanması amaçlanır. Kanama ile uyarılan HE'de özel değeri olabilir. Çünkü, kolondaki fermentatif bakteriler her ikisi de varsa, kan yerine laktulozu tercih eder. Kan ve protein varlığında oluşan kısa zincirli yağ asitlerini detoksifiye edebilir. Fekal asidite amonyağın iyonizasyonunu azaltarak emilimini azaltabilir (aminler ve diğer toksik bileşiklerin de). Laktuloz, bakteri kütlelerinin ve nitrojenin kolon çıkışını ikiye katlar. Laktulozla tedavideki amaç, diare oluşturmaksızın asidik gayta üretmektir. Doz günde üç kez 10-30 ml'dir ve günlük iki yarı yumuşak gayta oluşturacak şekilde ayarlanır. Yan etkiler, gaz, diare ve karın ağrısını içerir. Laktitol (β -galaktozid sorbitol) ikinci jenerasyon bir disakkariddir, toz olarak hazırlanabilir, kimyasal olarak kolaylıkla üretilebilir. İnce barsakta yıkılmaz veya emilmez, ama kolondaki bakterilerce metabolize edilir. Toz olarak sıvı laktulozdan daha kullanışlıdır. Laktuloz kadar etkilidir ve daha iyi tolere edilebilir. Ancak temin edilmesinde zorluklar olabilir. Dozu 0.3-0.5 gr/kg/gün dür.

Barsak temizliği

Hepatik ensefalopati kabızlığı takip edebilir ve remisyon normal bir barsak aktivitesinin dönmesi ile beraberdir. Hepatik komadaki hastalarda lavmanlar ve magnezyum sülfat ile purgasyonun değeri vurgulanmalıdır. Laktuloz veya laktitollü lavmanlar kullanılabilir ve suya üstündürler. Tüm lavmanlar, amonyak emilimini azaltmak için nötral veya asidik olmalıdır. Magnezyum sülfat lavmanlar tehlikeli hipermagnezemiye yol açabilir. Fosfat lavmanlar güvenlidir.

Sodyum benzoat ve L-ornitin-L-aspartat

Sodyum benzoat amonyağın idrarla atılımını artırır, laktuloz kadar etkilidir ve daha ucuzdur (23). Rezidüel hepatik üre siklus aktivitesini uyarıcı L-ornitin-L-aspartat tedavisi, amonyağın hepatik uzaklaştırılmasını ve özellikle iskelet kaslarında glutamin sentezini destekler. Kontrollü çalışmalar, hem oral hem de intravenöz verilmesinin, sirozlu hastalarda amonyak seviyelerini azalttığını ve ensefalopatiyi düzelttiğini göstermiştir (24,25).

Levodopa ve bromokriptin

Dopamin, kan beyin bariyerini geçemez, prekürsörü levodopa geçer ve akut ensefalopatide geçici uyanıklığa neden olabilir. Bununla beraber çok az sayıda hastada faydalıdır. Bromokriptin, uzun etkili, spesifik bir dopamin reseptör agonistidir. Kronik porto-sistemik ensefalopatide protein kısıtlaması ve laktuloza ek olarak verilmesi, klinik, psikometrik ve EEG düzelmesi sağlamıştır. Dirençli kronik porto-sistemik ensefalopatisi olan, iyi karaciğer fonksiyonlu, protein kısıtlaması ve laktuloza dirençli hastalarda dikkate alınmalıdır (7).

Flumazenil

Benzodiazepin reseptör antagonistidir. Fulminan karaciğer yetmezliği veya sirozla beraber olan HE'li hastalarda geçici düzelmeleri uyurabilir (7). Randomize çift kör bir çalışmada, flumazenil yalnızca şiddetli HE'si olan sirotik hastaların bir alt grubunda yararlı olmuştur. Klinik kullanımı, benzodiazepin türevi ilaçlara bağlı gelişen HE ile sınırlıdır.

Dallı zincirli aminoasitler

Dallı zincirli aminoasitlerin aromatik aminoasitlere oranının azalması, nörotransmitter prekürsörlerinin takviyesinde artış yolu ile, HE gelişimine ilişkilendirilmiştir. Yüksek konsantrasyonda dallı zincirli aminoasit içeren solüsyonların infüzyonu, akut ve kronik HE'nin tedavisinde kullanılmıştır. Kontrollü çalışmalarınıninceleme sonuçları çelişkili olup HE kontrolünde dallı zincirli aminoasitlerin kullanımı konusunda fikir birliği ortaya koyamamıştır.

Diğer

Hastalar, sedatiflere aşırı derecede hassas olup, mümkünse bunlardan kaçınılmalıdır. Aşırı dozdan kuşulanılıyor ise uygun antagonist verilmelidir. Hasta kontrol edilemiyor ve biraz sedasyon gerekiyorsa küçük doz tenazepam veya oxazepam verilebilir; morfin ve paraldehit mutlak kontreendikedir. Klordiazepoksit ve heminevrinin dikkatli kullanımı, hepatik koma beklenen alkoliklerde değerlidir. Hepatik komayı uyardığı bilinen oral aminoasitler ve diüretiklere müsaade edilmemelidir. Potasyum eksikliği meyve suları, efervesan tabletler veya yavaş salınan potasyum klorür ile tedavi edilebilir. Acilse potasyum klorür intravenöz infüzyonlara eklenebilir. Çinko eksikliği varsa yerine konulmalıdır. Teorik olarak çinko eksikliği, bazı enzimlerin çinkoya bağlı olması nedeniyle amonyağın üreye metabolizmasını azaltır. HE'de çinko tedavisi çalışmaları yarar sağlamamıştır.

Şant oklüzyonu

Porto-kaval bir anastomozu izleyen şiddetli porto-sistemik ensefalopatiler, cerrahi veya radyolojik şant oklüzyonu ile geri döndürebilir.

Geçici karaciğer desteği

Geçici karaciğer desteği komplike yöntemleri, sirozdaki hepatik komada uygulanabilir değildir. Böyle hastalar hem terminaldir, hem de bu olmadan da komadan çıkması beklenebilir.

Karaciğer nakli

İnatçı ve sık tekrarlayan HE için nadiren uygulanır. Kronik hepatik ensefalopatinin son ve kesin tedavisi karaciğer naklidir. Belirgin ensefalopati endikasyonu ile transplantasyon yapılan hastalarda oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Karaciğer transplantasyonu sonrası bazı hastalarda HE görülebilir, bu devam eden porto-sistemik şantlar nedeniyledir ve 6 ay kadar sürebilir.

Prognoz

Prognoz, karaciğer hücre yetersizliğine bağlıdır. Nispeten iyi karaciğer fonksiyonu olan, ama artmış barsak nitrojeni ile beraber yaygın kollateral dolaşımı olan kronik grubun en iyi prognozu vardır. Akut hepatitler grubunun prognozu en kötüdür. Hastada, tümü karaciğer yetmezliği göstergesi olan asit, sarılık ve hipoalbuminemi varsa sonuç kötüdür. Yaşam süresi, ilk akut HE atağı sonrası 1 yıl % 42 ve 3 yıl % 23'dür. Tedavinin değerlendirilmesi klinik gidişte dalgalanma olması nedeniyle zorluk yaratır. Kronik ensefalopatili hastalarda (büyük oranda porto-sistemik şantla ilişkili) sonuç iyileşmedir ve iyileşmenin nadir olduğu akut hepatoselüler yetersizlikten ayrılması önemlidir. Yaşlı hastalar, serebrovasküler hastalık eklenmesi sebebiyle dezavantajlıdır.

Minimal hepatik ensefalopati

Minimal hepatik ensefalopati terimi, karaciğer sirozlu hastalarda açık HE belirtileri olmamasına karşın, nöropsikolojik ve nörofizyolojik testlerde anormallik olmasını ifade eder (26,27).

Minimal hepatik ensefalopatinin prevalansı

Minimal hepatik ensefalopatinin prevalansı, ortalama 4 psikometrik tanı testinin kullanıldığı 39 çalışmada MHE sıklığı %22 ile %78 arasında (ortalama % 48) bildirilmiştir (27). Çalışmaların çoğunluğunda, MHE varlığı ile Child-Pugh evresi bağlantılı bulunmuştur (28). Yapılan çalışmalarda, multivarite analiz ile MHE riskinin; erkek cinsiyet, Child-Pugh skoru (B-C), varis varlığı ve "hastalık etki

profilinden (sickness impact profil) beş durum ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Tablo 12)(29,30).

Klinik özellikler

Minimal hepatik ensefalopatide zihinsel fonksiyonlarda bariz bozukluk görünmemektedir. Buna rağmen günlük yaşamın kalitesinde bozulma söz konusudur. Minimal hepatik ensefalopati, açık HE'nin erken evresi olup HE'den ayırt edilmesi gerekir. Hepatik ensefalopati tanısının klinik bir tanı olması sebebiyle, özellikle evre 1'i oluşturan semptom ve bulguların anormal davranış (öfori, depresyon), uyku bozukluğu (aşırı uyku, uykusuzluk, uyku paterninin tersine dönmesi), nöromüsküler bozukluklar (koordinasyon bozukluğu, el yazısının bozulması) ve mental fonksiyonlardaki değişiklikler (hafıza bozukluğu, hafif oryantasyon bozuklukları veya hesap yapamama) ekarte edilmesi önemlidir. Açık HE'nin bu dönemi, hastanın arkadaşları ve yakınları tarafından daha iyi fark edilir. Hekim çok dikkat etmez ise gözden kaçırabilir. Minimal hepatik ensefalopatide sözel(verbal) yetenekler korunur, bu yüzden nörolojik muayene normaldir. Beyin fonksiyonlarındaki bozulma rutin klinik muayenede belirlenemez, sadece nöropsikolojik ve nörofizyolojik testlerle ortaya konabilir.

Tablo 12. Hastalık etki profilinin MHE riskini tanımlayan beş durumu

1- Günümün çoğunu dinlenmek amacı ile uzanarak geçiriyorum (en değerli durum)
2- Kafam karışık, aynı zamanda birkaç işe birden başlıyorum.
3- Çok unutuyorum, örneğin son zamanlarda olan şeyleri, neyi nereye koyduğumu, randevuları.
4- El işleri yapmakta zorlanıyorum, örneğin, musluğu çevirme, mutfak aletlerini kullanma, dikiş, doğrama.
5- Hiçbir surette çalışmıyorum

Minimal hepatik ensefalopatili hastalar özellikle psikomotor hız, görsel algılama ve dikkat gerektiren testleri yapmakta zorlanmaktadır ve bu nedenle yaşam kalitesinde bir miktar bozulma vardır (29). Dikkatlerinde azalma vardır (31). Hastanın MHE'si olmasının araba kullanmasını etkileyebilmesi önemlidir. Yapılan çalışmalar bu hastaların araba kullanmasının etkilendiğini ileri sürmektedir. Bir

çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre araba kullanma performanslarında farklılık bulunmazken (32), diğer çalışmalarda kötü performans göstermişler (33,34,35), bu da MHE konusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Minimal hepatik ensefalopatili karaciğer sirozu hastalarında, düzenli işte çalışma, MHE'si olmayan karaciğer sirozlulara göre daha azdır (% 50'ye karşın bozukluk olmayanlarda % 85) (7). Bir çalışmada mavi ve beyaz yakalı çalışanlar (white and blue collar workers) iki ayrı grupta değerlendirilmiştir (örneğin mavi yakalı işçiler zanaatkar, endüstri işçisi ve çiftçi; beyaz yakalı işçiler doktor, öğretmen, sekreter veya yönetim personeli), bu iki grupta aynı derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olmasına karşın, beyaz yakalı işçilerin % 40'ı araba sürmeye ve sadece % 20'si çalışmaya uygun değil iken, mavi yakalıların % 55'i araba kullanmaya ve % 60'ı çalışmaya uygun bulunmamıştır (36). İki grup arası bu fark, MHE konusunda yapılan çalışmaların genel sonuçları ile açıklanabilir: Sözel-verbal zeka (verbal IQ) değişmezken, performans zekası (performans IQ) belirgin azalmaktadır. Böylece, örneğin karaciğer sirozlu bir hasta konferans verebilirken, üretim hattında çalışmamaktadır (36). Sedatiflerin kullanımının MHE için presipitan olabileceği ileri sürülmüştür. Üst endoskopi işlemi için sedasyon uygulanmasının MHE olasılığını arttırdığı gözlemlenmiştir (37,38). Minimal hepatik ensefalopatisi olan hastaların daha sık HE atağı geçirdiği prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (39,40). Bu da, MHE'nin HE'den farklı bir antite değil, onun bir evresi olduğunu ortaya koymaktadır. Hepatik ensefalopati ortaya çıktıktan sonra yaşam süresinin kısalması, MHE'nin erken tanı ve tedavisinin önemli olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada MHE ile yaşam süresi arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (28).

Tanı yöntemleri

En son konsensusa göre MHE tanısı, normal bir mental durum muayenesi ile birlikte sonuçları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı, yaş ve eğitim düzeyine göre düzeltilmiş en az iki psikometrik testin bozuk olmasını gerektirir (41). En sık kullanılan kriterler şunlardır: (a) sayı birleştirme testini de içeren psikometrik testler ve Wechsler Erişkin Zeka Testi (Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS) nin iki alt bileşeni (rakam sembol testi ve blok oluşturma testi) ; (b) Bir psikometrik test (temel olarak SBT) ile elektroensefalografi veya uyarılmış potansiyeller ile nörofizyolojik değerlendirme; (c) SBT-A ve SBT-B'yi içeren PHES adındaki, seri olarak noktalama ve çizgi çizme testi. Bir çok açıdan kullanışsızlıkları bu tanısız araçların yaygın olarak kullanılmalarını kısıtlamaktadır. Blok oluşturma testi gibi

psikometrik testler kolay taşınabilir özellikte değildir; ahşap küpler kullanılmaktadır. InPHES gibi kalem ve kağıt testleri çok zaman alır ve yaş ve eğitim düzeyine göre normal sınırları belirlemek için çok sayıda sağlıklı kontrol örneklerine gereksinim duyulur. Son olarak, nörofizyolojik değerlendirmeler pahalıdır, uygulama için eğitilmiş personele ve standardizasyona ihtiyaç duyulur. Buna karşın, MHE'nin tanımlanması ve değerlendirilmesi için geliştirilen her yeni metod, sirotik bireylerle sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasını, aşikar hepatik ensefalopati gelişmesi riski ve hatta yaşam beklentisi üzerindeki etkilerinin gösterilmesini gerektirir. Tanı testi olarak elektrofizyolojik ve diğer yeni yöntemlerin kullanılmadığı dönemlerde erken HE, el yazısı ve asteriks varlığı ile değerlendiriliyordu. Minimal hepatik ensefalopatisi kavramı ortaya konduktan sonra, literatürdeki çalışmalarda tanı için 61 farklı tanısal test ve 8 test bataryasının (çeşitli testlerin bir arada uygulanması) kullanıldığı bildirilmektedir (42). Minimal hepatik ensefalopatisi için kullanılan tanısal testler genel olarak iki gruba ayrılabilir: Nöropsikolojik testler ve elektrofizyolojik testler.

Nöropsikolojik testler

Mental işlevler; dikkat, bellek, dil, görsel uzaysal oryantasyon, yürütücü işlevler gibi bir dizi işlevden oluşur. Nöropsikolojik testler uygulanarak, bu işlevlerin her birinin etkinliği değerlendirilebilir. Minimal hepatik ensefalopatili hastalarda nöropsikolojik testlerin kullanılma amacı, olası mental bozukluğu ve bu bozukluğun derecesini gösterebilmektir. Rutin nörolojik muayene normal olduğundan, MHE'li hastalarda nöropsikolojik testler oldukça bilgi vericidir, hatta tanı koydurucudur (27,43). Nöropsikolojik testler, MHE tespitinde spesifik olarak kullanılan ilk testlerdir. Çalışmanın amacına göre, birçok nöropsikolojik test tipi kullanılabilir. Literatürde yayınlanmış üç çalışmada, 20'nin üzerinde nöropsikolojik test kullanılmış, uygulanması 2-3 saat sürdüğü için 2-3 günde yapılabilmektedir (44,45,46). Minimal hepatik ensefalopatili hastalarda nöropsikolojik testlerin sonuçları, genellikle verbal becerilerin korunduğunu, psikomotor performansın ise bozulduğunu göstermiştir (26). Nöropsikolojik testler duyarlı olmalarına rağmen bazı handikaplar da taşımaktadırlar. Nöropsikolojik testleri hastanın yaşı, eğitim düzeyi etkilemektedir; bu nedenle bazı testler farklı alt gruplarda standardize edilerek düzeltilmektedir. Aynı test hastalarda sık tekrarlanırsa, hasta testi öğrenmekte ve sonuçlar etkilenebilmektedir (47). Sık tekrarlar sonrası bu testler standartlığını yitirebilir.

Critical flicker frequency test (eşik titreşen ışık frekansı, CFF)

MHE tanısı için “critical flicker frequency ” (CFF) (eşik titreşen ışık frekansı) olarak adlandırılan tanısal bir yöntem geliştirilmiştir. Sharma ve arkadaşları CFF ölçümünün MHE tanısındaki kullanılabilirliğini göstermişlerdir. CFF, P300 işitsel uyarılmış potansiyeller, amonyak düzeyleri ve karaciğer işlevleri ile kuvvetli korelasyon göstermiştir ve yaş ve eğitim düzeyinden etkilenmemiştir. Uygulanmasının kolay olduğu ve zaman kaybettirici olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, MHE tanısında kuvvetle önerilebilir olmasını sağlamaktadır. Dahası, son çalışmalardan birinde, CFF'nin bağımsız olarak, aşikar ensefalopati gelişimi riskinde yükselme ile bağlantılı olduğu saptanmıştır(41). Sharma ve arkadaşlarının MHE tanısında CFF kullanılabilirliğini araştıran çalışmasında, çalışma grubunda MHE prevalansı %54,5 saptanmıştır. Diğer tanısal metodlar olmaksızın CFF yöntemi ile hastaların %73ünde MHE saptanmış olup, CFF metodunun, MHE düzelmesinin değerlendirilmesinde %80 tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir. CFF, santral sinir sisteminin doğrudan kortikal aktivite ile ilişkili olarak titreşen ışığı algılama yeteneğini ölçen, iyi anlaşılabilir bir nörofizyolojik testtir. CFF, görsel sinyal işlemlerinden(retinal gliopati), bilişsel işlevlere kadar uzanan geniş bir spektruma sahip olan nörofizyolojik anormallikleri saptıyor gibi görünmektedir. CFF, basit, göreceli olarak güvenilir ve doğru, yaş ve okur-yazarlık değişkenlerinden etkilenmeyen, MHE tanısını ve iyileşmesini belirleyebilen bir test olarak bulunmuştur (48).

Elektrofizyolojik testler

Elektrofizyolojik testlerden EEG'nin, HE tanı ve evrelemesinde yararlı olmasına rağmen, MHE tanısında sensitif veya spesifik değerinin olmadığı ileri sürülmektedir (49). Günümüzde, MHE tanısında bilgisayar analizli EEG ve spektral EEG daha doğru sonuç verdiği için daha sık kullanılmaktadır (50). Ancak, MHE tanısı için nöropsikolojik testlerden daha az duyarlı bulunmuşlardır (49). Son zamanlarda, MHE tanısında P300 olaya bağlı potansiyeller de (P300 event-related potentials) kullanılmıştır (39).

Diğer yöntemler

MHE tanısında manyetik rezonans spektroskopinin değerli olduğu ileri sürülmüştür (19). Manyetik rezonans spektroskopisi, HE'de karakteristik miyo-inositol eksikliğini ve glutamin artışını yansıtmaktadır. Manyetik rezonans spektroskopinin açık HE ve

MHE'yi tanımlayabileceği ve nöropsikolojik testlerden daha duyarlı olabileceği ileri sürülmekle birlikte, bu konuda daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir (16). Minimal hepatik ensefalopatinin değerlendirilmesinde yeni bir yaklaşım bölgesel beyin kan akımı değişikliklerinin incelenmesidir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, ensefalopatinin klinik kanıtları olmayan siroz hastalarında ve kronik hepatitlerde, bölgesel beyin kan akımları beynin 14 farklı bölgesinde single foton emisyon computerize tomografi-SPECT kullanarak ölçülmüştür (51). Karaciğer sirozlu hastalarda beynin bazı bölgelerinde yüksek kan akımı bulunmuştur. MHE tanısını nöropsikolojik testlerle belirledikleri hastalarda MHE'si olmayan sirozlulara göre bölgesel beyin kan akımını birçok bölgede düşük olduğunu bildirilmiştir. Ancak, istatistiksel anlamlılık sağ ve sol talamusta bulunmuştur. Bu çalışmada, bölgesel beyin kan akımı değişiklikleri ile psikometrik testlerdeki anormalliğin derecesi arasında bağlantı bildirmişlerdir. MHE tanısı için bölgesel beyin kan akımı değişikliklerinin değerlendirmesi ile objektif kriterler ve sınır (cut off) değer bildirmemişlerdir.

Tedavi

Minimal hepatik ensefalopatinin tedavisinde laktuloz (52), flumazenil (53,54), dallı zincirli aminoasitler (55), L-ornitin-L-aspartat (24) ve protein kısıtlaması (56) gibi tedavi yöntemlerini içeren çalışmalar yararlı bulunmuştur. Ancak, bu tedavinin hastanın yaşam süresine, açık HE'nin gelişimine, yaşam kalitesi ve araba kullanma gibi günlük yaşam aktivitelerine etkisini değerlendiren çalışmalar halen yapılmamıştır. Bu nedenle de kesin bir tedavi programı belirlenmemiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 01.09.2013 ile 31.11.2013 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda karaciğer sirozu tanısı ile izlenen hastalar ve bu hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşlenmiş sağlıklı kişiler üzerinde yapıldı. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı 29/08/2013 tarihinde 2013/286 sayı numarası ile alındı. Çalışmaya alınan kişilere yazılı ve sözel olarak açıklamada bulunuldu ve onayları alındı. Karaciğer sirozunun tanısı; anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları, endoskopi, görüntüleme yöntemleri ve bazı hastalarda karaciğer biyopsisi ile konuldu. Hastaların hepatik ensefalopati açısından evre 0 olmasına, özellikle dikkat edildi. Bunun için evre 1'i düşündüren semptomlar; anormal davranış (öfori, depresyon), uyku bozukluğu (aşırı uyku, uykusuzluk, uyku paterninin tersinedönmesi), koordinasyon bozukluğu, el yazısının bozulması ve mental fonksiyonlardakideğişiklikler (hafıza bozukluğu, hafif oryantasyon bozuklukları veya hesapyapamama) ekarte edildi. Çalışmaya alınacak hastalar ve sağlıklı kontrollerde; bilinci etkileyebilecekilaç veya alkol kullanımı, bilinci etkileyebilecek diğer bir hastalık ve nöropsikolojiktestlerin yapılabilmesi için görme ve işitme durumu dikkate alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri

1. >18 yaş olan karaciğer sirozu tanılı hastalar
2. HE açısından evre 0 olması

Kontrol(sağlıklı popülasyon) grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1.>18 yaş olması
2. komorbid hastalığı öyküsü olmaması

Hasta ve kontrol grubunun çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Bir hafta önce gis kanama öyküsü olması
2. Aşırı diüretik kullanımı sonrası dehidratasyon öyküsü olması
3. Böbrek yetmezliği olması (serum kreatinin>3 mg/dl, kan üre azotu>100 mg/dl)
4. Serebral Manyetik Rezonans' ta patolojik bulgu varlığı (stroke, atrofi, tümör)
5. Bilinen nörolojik hastalık öyküsü olması (Parkinson, polinöropati, periferel vestibüler nörit, alt ekstremitede parezi)
6. Santral sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı

7. <18 yaşında olması
8. Görme ve işitme bozukluğu öyküsü olması
9. Aşikar HE olan hastalar
10. Serum sodyum<120 mEq/L olan hastalar

Hastaların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı, tam kan sayımı, biyokimya değerleri (kreatinin, AST/ALT, GGT, ALP, Na, K, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, tiroid fonksiyon testi, aPTT, PT, INR) değerleri kaydedildi. Child-Pugh ve MELD skorları hesaplandı. Karaciğer sirozunun etyolojisi kaydedildi. Hastaların tümüne psikometrik test (critical flicker frequency test, titreşen ışık frekans testi) yapıldı ve kaydedildi. Çalışmada, hastalara ve sağlıklı kontrollere psikometrik test, iyi ışıklandırılmış, sessiz bir odada uygulandı. Kullanılan test Critical Flicker Frequency Test(CFF) idi. Bu test her hasta için toplam 8 kez uygulandı ve saptanan değerlerin ortalaması alındı, ortalama değer <39 Hz olan hasta için test anormal kabul edildi. Bu testin toplam uygulama süresi her hasta ya da sağlıklı kontrol için 10-15 dakika civarında idi. CFF eşiği görsel ayırıştırma ve genel uyanıklık halinin ölçülmesi için kullanılmıştır. CFF klinikte yatak başında bir hepatonorm analizörü ile değerlendirilmiştir. Hastalar öncelikle test işlemi konusunda bilgilendirilmişlerdir. Titreşen ışık (=Flicker) frekansları 8 kez ölçülmüş ve her bir hasta için ortalama değer hesaplanmıştır. CFF eşiği bir luminöz diyotla intrafoveal stimülasyon uygulanarak ölçülmüştür. Işığın frekansının 60 Hzden aşağı doğru azaltılmasıyla, sabit olarak algılanan ışığın titreşen ışık olarak algılandığı frekans CFF eşiği olarak kararlaştırılmıştır. Sharma ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada CFF eşiği ile psikometrik test ölçümleri aynı hastaya aynı günde uygulanmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Gruplara ait parametrelerinin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilks testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan gruplarda sürekli yapıdaki veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, uymayan gruplarda ise medyan ve yüzdelik değerleri verilmiştir. Kategorik yapıdaki parametreler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. İki grup arasında ortalama farklılıkların testinde Student t testi kullanılmıştır. Üç alt grup (child=1,2,3) karşılaştırmasında ANOVA testi, grupların ikiyeşerli karşılaştırılmasında da TUKEY testi kullanılmıştır. Gruplar ile kategorik yapıdaki parametreler arasındaki ilişkilere ki kare analizi ile bakılmıştır. İstatistik anlamlılıkta $p < 0.05$ alınmıştır. İstatistik analizlerde SPSS 11. paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 30 hasta ve 37 sağlıklı birey alındı. 30 hastanın 15'i erkek, 15'i kadın idi. Hastalarda ortalama yaş 55.1 ± 10.5 idi. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerin hiçbirinde yeni yapılmış veya son 6 ayda yapılmış karaciğer fonksiyon testleri anormal değildi. Kontrol grubunun 14'ü erkek, 23'ü kadın idi. Kontrol grubunda ortalama yaş 54.2 ± 9.6 idi. Hastaların öğrenim durumları ortalama 5.13 ± 4.23 yıl, kontrol grubunun 6.64 ± 4.09 yıl idi. Hasta grubunda ortalama CFF değeri 43.09 ± 4.44 , kontrol grubunun 46.16 ± 3.04 idi. Karaciğer sirozunun nedeni, hastaların 13'ünde (%43.3) viral hepatitler (7 hepatit B ve 6 hepatit C), 7'sinde (%23.3) kriptojenik siroz, 1'inde (%3.3) otoimmün hepatit ve 9'unda (%30) diğer nedenler (2 alkol, 2 PBS, 1 OHA, 1 Budd-chiari, 2 portal ven trombozu ve 1 NASH) idi. Hastaların 16'si (%53.3) Child A, 10'u (%33.3) Child B ve 4'ü (% 13.3) Child C evrede idi. Hasta ve kontrol gruplarındaki her kişiye, psikometrik test aynı seansta yapıldı. Child A olan hasta grubunda ortalama CFF değeri 44.7 ± 3.11 , Child B de 42.8 ± 5.01 ve Child C de 37.1 ± 2.15 idi. Child A olan hasta grubunda ortalama MELD skoru 8.5 ± 2.1 , Child B de 13.2 ± 3.42 ve Child C de 18.25 ± 6.89 idi. Hastaların 17'sinde (%56.7) yapılan üst gis endoskopisinde özefagus varisleri vardı, bunların 6'sı daha önce özefagus varis kanaması geçirenlerdi. Abdomen ultrasonografide 30 hastanın 21'inde (%70) splenomegali vardı. Daha önce HE geçiren hasta sayısı 6 (%20) idi. Hasta grubunda ortalama albümin değeri 3.71 ± 0.71 idi.

Hastaların 6'sında (%20) CFF değeri < 39 Hz izlendi ve MHE için anlamlı kabul edildi. Hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri ve hasta grubunun biyokimyasal özellikleri çizelge 1'de verilmiştir. Hasta grubunun klinik özellikleri ise çizelge 2'de verilmiştir.

Çizelge 1.Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri

	Hasta grubu(n=30)	Kontrol grubu(n=37)	
Yaş	55.1±10.5	54.2±9.6	p:0.729(AD)
Erkek/kadın	15/15	14/23	p:0.318(AD)
Eğitim(yıl)	5.13±4.23	6.64±4.09	p:0.142(AD)
Eğitim			
• Okur-yazar değil	3	1	
• Okur-yazar	4	4	
• İlkokul mezunu	18	18	
• Ortaokul mezunu	1	2	
• Lise mezunu	1	10	
• Üniversite mezunu	3	2	
Total bilirubin(mg/dl)	1.29(0.6-3)		
ALT(U/L)	25.5(17.75-40.5)		
AST(U/L)	34.5(22.75-56)		
Kreatinin(mg/dl)	0.63(0.5-0.9)		
Albümin(gr/dl)	3.71±0.71		
INR	1.2(1.1-1.5)		

*AD anlamlı değil

Çizelge 2. Hasta grubunun klinik özellikleri(n=30)

	sayı	yüzde
Karaciğer sirozunun etyolojisi		
• Viral	13	43.3
• Kriptojenik	7	23.3
• Otoimmün	1	3.3
• Diğer	9	30.0
Karaciğer disfonksiyonunun şiddeti		
• Child-pugh Evre A	16	53.3
• Child-pugh Evre B	10	33.3
• Child-pugh Evre C	4	13.3
MELD skoruna göre		
• MELD<10 olanlar	13	43.3
• MELD 10-20 arası	15	50.0
• MELD>20 olanlar	2	6.7
Hepatik ensefalopati öyküsü	6	20.0
Asit	8	26.7
Özefagus-fundal varis	17	56.7
Özefagus varis kanama öyküsü	6	20.0
USG de splenomegali	21	70.0
İkter	6	20.0
Hipotiroidi	1	3.3

Klinik özellikleri açısından hastalar değerlendirildiğinde, bazı klinik özelliklerin birbirleriyle korelasyon gösterdiği belirlendi. Hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişkiler çizelge 3'te verildi. Child-Pugh evre B hastaların % 40'ında ve Child-Pugh evre C olan hastaların hepsinde asit vardı ($p<0.01$). İkter ile asit arasında anlamlı bağlantı vardı ($p<0.05$). İkterli hastaların tamamı Child-Pugh B veya C evredeydi ($p<0.05$) Daha önce HE geçirmiş hastalarda karaciğer bozukluğunun şiddeti daha fazlaydı ve bu öyküyü veren 6 hastada Child-Pugh evre B/C'de sırasıyla 3/3 hasta vardı ($p<0.05$). Hasta grubunda 1 hastada hipotiroidi mevcuttu, kontrol grubunda hipotiroidi saptanmadı. Hipotiroidi ile CFF arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Çizelge 3.Hastaların çeşitli klinik özellikleri arasındaki ilişkiler(n=30)

		n	Cinsiyet		HE öyküsü	Asit	İkter	Varis kanama öyküsü	Splenomegali
			Kadın	Erkek					
		n	15	15	6	8	6	6	21
Etyoloji	viral	13	6	7				4	11
	kriptojenik	7	3	4				1	7
	otoimmün	1	1	0				0	1
	diğer	9	5	4				1	2
Child-Pugh	evre A	16			0	0	0	1	10
	evre B	10			3	4	2	3	7
	evre C	4			3	4	4	2	4
Asit		8					4		
Varis		17						6/17	
Splenomegali		21						5	

Hasta ve kontrol grubuna ilişkin CFF testi ile ilgili verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması ile elde edilen sonuçlar çizelge 4'te görülmektedir. Kontrol grubunda ortalama cff testi <39 Hz saptanan hasta olmadı. Cff<39 Hz saptanan 2 hasta Child-B ve 4 hasta Child-C evresinde idi, bu hastaların 5'i daha önce HE geçirmişti. MELD skoru>20 olan 2 hastanın da cff<39 Hz saptandı. MELD skoru ile CFF arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). Child evresi ile CFF arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). Child A olan hasta grubunda ortalama CFF değeri 44.7±3.11, Child B de 42.8±5.01 ve Child C de 37.1±2.15 idi. Child-A ile Child-B arasında CFF değeri açısından ilişki saptanmadı (p:0.448). Child-A ile Child-C arasında CFF değeri açısından anlamlı ilişki izlendi (p<0.05). Child-B ile Child-C arasında CFF değeri açısından anlamlı ilişki izlendi (p<0.05). Daha önceki çalışmalardan da bilindiği gibi Child evresi ile MELD skoru arasında anlamlı ilişki izlendi (p<0.01). Hasta ve kontrol grubu arasında CFF değeri açısından anlamlı farklılık izlendi (p<0.01). Hipotiroidi ile CFF arasında, splenomegali ile CFF

arasında ve varis öyküsü ile CFF arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Varis kanaması öyküsü ile CFF arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.001$). Çizelge 5'te gösterildiği üzere varis kanama öyküsü olan hastalarda ortalama CFF değeri 38.65 ± 4.46 idi; buna karşılık olmayanlarda ise 44.20 ± 3.76 bulundu. Assit ile CFF arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$). Assiti olan hastalarda ortalama CFF değeri 37.85 ± 2.00 iken olmayanlarda 44.99 ± 3.42 saptandı. HE öyküsü ile CFF arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$). HE öyküsü olan hastalarda ortalama CFF değeri 37.24 ± 1.95 idi oysa HE olmayanlarda 44.55 ± 3.59 idi.

Çizelge 4. CFF testi sonuçları

	Hasta	Kontrol	P**
CFF ortalaması(Hz)	43.09 ± 4.44	46.16 ± 3.04	0.001
Child-A CFF ortalaması	44.7 ± 3.11		0.200
Child-B CFF ortalaması	42.8 ± 5.01		0.200
Child-C CFF ortalaması	37.1 ± 2.15		<0.001
CFF<39 Hz olan kişi sayısı	6	0	<0.001
Child-A MELD skoru	8.5 ± 2.1		0.006
Child-B MELD skoru	13.2 ± 3.42		0.049
Child-C MELD skoru	18.25 ± 6.89		0.000

Çizelge 5. Hasta grubunda CFF değerlerinin karşılaştırılması

		CFF değeri
Varis kanama öyküsü	var	38.65±4.46
	yok	44.20±3.76
Assit	var	37.85±2.00
	yok	44.99±3.42
HE öyküsü	var	37.24 ±1.95
	yok	44.55±3.59

TARTIŞMA

Child-Pugh evre B hastaların % 40'ında ve Child-Pugh evre C olan hastaların hepsinde asit vardı ($p<0.01$). İktek ile asit arasında anlamlı bağlantı vardı ($p<0.05$). CFF<39 Hz saptanan 2 hasta Child-B ve 4 hasta Child-C evresinde idi, bu hastaların 5'i daha önce HE geçirmişti. MELD skoru>20 olan 2 hastanın da CFF<39 Hz saptandı. Child evresi ile CFF arasında anlamlı ilişki saptandı, karaciğer işlev bozukluğunun şiddeti ile CCF skoru düşüyordu ($p<0.05$). (Sırasıyla Child A olan hasta grubunda ortalama CFF değeri 44.7 ± 3.11 , Child B de 42.8 ± 5.01 ve Child C de 37.1 ± 2.15 idi). Hasta ve kontrol grubu arasında CFF değeri açısından anlamlı farklılık izlendi ($p<0.01$). Varis kanaması öyküsü, HE öyküsü ve asit ile CFF arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=<0.001$ ve $p<0.001$). Varis kanama öyküsü olan hastalarda ortalama CFF değeri 38.65 ± 4.46 idi; buna karşılık olmayanlarda ise 44.20 ± 3.76 bulundu. Assiti olan hastalarda ortalama CFF değeri 37.85 ± 2.00 iken olmayanlarda 44.99 ± 3.42 saptandı. HE öyküsü olan hastalarda ortalama CFF değeri 37.24 ± 1.95 idi oysa HE olmayanlarda 44.55 ± 3.59 idi. Çalışmaya alınan 30 hastadan 6'sına (%20) MHE tanısı kondu.

Minimal hepatik ensefalopati 3-4 dekad önce tanımlanmasına rağmen, günümüze kadar tümüyle çözülmüş bir problem değildir. Tanı testlerinin kesinleşmemesi nedeniyle, çalışmaların tümünde aynı testlerin kullanılmamasına bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmektedir. Tanıda "psikometrik hepatik ensefalopati skoru" oldukça standart bir test bataryası olarak kabul edilmekte ve sonuçların ümit verici olduğu bildirilmektedir (57). Bu skorun kullanılabilmesi için kapsadığı beş testin (SBT-A, SBT-B, sayı sembol testi, çizgi bölme testi ve seri noktalama testi) geniş bir kontrol grubunda standardize edilmesi gerekmektedir. Ülkemizde bu skorun standardizasyonu ile ilgili bir çalışma olmadığı için biz, çalışmamızda CFF testini kullandık.

Minimal hepatik ensefalopatinin yaşam kalitesine etkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (29,58). Bu evredeki ensefalopatinin araba kullanmayı etkilediği gösterilmiştir (33), yapılan başka bir çalışmada ise etkili olmadığı bildirilmiştir (32). Bu çalışmalardan birinde, MHE'si olanlarda trafikte ihlal ve kaza sıklıklarının daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (59). Yapılan prospektif çalışmalar, bu evredeki ensefalopatinin, zamanla açık HE'ye ilerlediğini göstermiştir (60). Yaşam süresini

etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (28), ancak farklı çalışmalarda da etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür (50). Bu evredeki ensefalopatinin klinik önemi netleşmediğinden, tedavi ile düzelme sağlanabilmesine rağmen (56) henüz tedavi önerilmemektedir (8). Minimal hepatik ensefalopati konusunda yapılan bir çalışmada, Üstündağ ve arkadaşları SBT-A, EEG ve görsel uyarılmış potansiyeller ile 13 karaciğer sirozu hastasını ve 60 sağlıklı kişiyi karşılaştırmışlardır (61). Bu çalışmada, MHE sıklığını %53 olarak bulmuşlar ve SBT-A ile görsel uyarılmış potansiyeller veya EEG anormallikleri arasında bir bağlantı olmadığını bildirmişlerdir. Maldonado ve arkadaşlarının psikometrik hepatik ensefalopati skoru sistemi(PHES) ve CFF ile 104 karaciğer sirozlu hastayı değerlendirdikleri çalışmada MHE prevalansı %55.8 bulunmuştur, CFF ile saptanan MHE insidansı, eğitim düzeyi ile ilişkisiz iken yaşla anlamlı ilişki saptanmıştır($r=-0.93, p= 0.049$) (62). Sharma ve arkadaşları CFF ölçümünün MHE tanısındaki kullanılabilirliğini göstermişlerdir (48). CFF, P300 işitsel uyarılmış potansiyeller, amonyak düzeyleri ve karaciğer işlevleri ile kuvvetli korelasyon göstermiştir ve yaş ve eğitim düzeyinden etkilenmemiştir. Uygulanmasının kolay olduğu ve zaman kaybettirici olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, MHE tanısında kuvvetle önerilebilir olmasını sağlamaktadır. Dahası, son çalışmalardan birinde, CFF'nin bağımsız olarak, aşikar ensefalopati gelişimi riskinde yükselme ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. (41).Sharma ve arkadaşlarının MHE tanısında CFF kullanılabilirliğini araştıran çalışmasında, çalışma grubunda MHE prevalansı %54,5 saptanmıştır. Diğer tanısal metodlar olmaksızın CFF yöntemi ile hastaların %73ünde MHE saptanmış olup, CFF metodunun, MHE düzelmesinin değerlendirilmesinde %80 tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir. CFF, santral sinir sisteminin doğrudan kortikal aktivite ile ilişkili olarak titreşen ışığı algılama yeteneğini ölçen, iyi anlaşılabilir bir nörofizyolojik testtir. CFF, görsel sinyal işlemlerinden(retinal gliopati), bilişsel işlevlere kadar uzanan geniş bir spektruma sahip olan nörofizyolojik anormallikleri saptıyor gibi görünmektedir. CFF, basit, göreceli olarak güvenilir ve doğru, yaş ve okur-yazarlık değişkenlerinden etkilenmeyen, MHE tanısını ve iyileşmesini belirleyebilen bir test olarak bulunmuştur (48). Sharma ve Kumar'ın 2009 yılında 91 karaciğer sirozlu hastayı CFF ve psikometrik testlerle değerlendirdikleri çalışmada CFF ile MHE prevalansı %47 bulunmuştur (63). Manuel Romero-Gomez ve arkadaşlarının İspanyada PHES ve CFF testi 114 karaciğer sirozlu hastayı değerlendirdikleri çalışmada CFF(<38 Hz anormal kabul

edilmiş) ile MHE prevalansı %42 (48/114) bulunmuştur. Bu çalışmada İspanyol kontrol grubunda ortalama CFF değeri 42.7 ± 3.6 Hz olarak bulunmuştur(64).Lauridsen ve arkadaşlarının 2007-2010 tarihleri arasında 154 karaciğer sirozlu hastayı CFF ve Continuous Reaction Times(CRT) ile değerlendirdikleri çalışmada, CFF ile MHE prevalansı %32 (50/154) bulunmuştur (65).Bizim çalışmamızda CFF testi <39 Hz olan hasta sayısı 6 olup MHE prevalansı %20 olarak bulundu, kontrol grubunda ortalama CFF değeri 46.16 ± 3.04 Hz bulunmuştur. Çalışmamızda MHE sıklığı daha düşük bulunmuştur, bunun nedeni MHE tanısı için sadece CFF testinin uygulanması olabileceği gibi, MHE sıklığının toplumlar arası farklılık göstermesiyle de ilişkili olabilir. Bizim çalışmaya alınan hastaların tümü laktuloz alırken 2 hasta L-ornitin L-aspartat tedavisi alıyordu.

Farklı çalışmalarda CFF değerinin sedatif, psikoaktif, seratonin geri alım inhibitörü ilaç kullanımı, kafein alımı ve egzersiz durumundan etkilendiği gösterilmiştir (67). Bu yüzden CFF testi değerlendirilirken bu durumlar göz önünde tutulmalıdır. Bizim çalışmamızda psikoaktif ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştı, CFF testi uygulanmadan önce hastalar 30 dakika dinlendirilerek CFF testinin etkilenmesi engellendi. Oftalmolojik hastalığı olanlar da CFF testini olumsuz etkileyebileceği için çalışma dışı bırakılmıştı.

Minimal hepatik ensefalopati, klinik olarak stabil sirozlu, nispeten iyi karaciğer fonksiyonlu hasta grubunda daha seyrek görülmektedir. Çalışmamızda stabil ve dekompanse hastalarda MHE sıklığını karşılaştırmak için, Child-Pugh evre A hasta sayısı ile evre B+C hasta sayısını yaklaşık eşit oranda aldık (Child-A/Child-B+C 16/14). MHE özellikle ilerlemiş karaciğer sirozlu(Child-B ve C) hastalarda sık görülen asemptomatik bir tablodur (64). Bizim yaptığımız çalışmada 6 hastada $CFF < 39$ Hz saptanmış olup hastaların 2'si Child-B ve 4'ü Child-C evresinde idi. Çalışmamızda Child evresi ile MHE arasında korelasyon bulundu ($p < 0.05$).

MHE varlığının, karaciğer sirozu hastasında yaşam kalitesini, günlük işlerini, araba kullanmasını ve mesleğini yürütebilmesini ve dolayısıyla gelirini etkileyebildiği ileri sürülmektedir (59). Gelecekte yapılacak çalışmaların geniş hasta popülasyonunda ve kanıta dayalı tıp temelinde yürütülmesi ile MHE'nin kesin tanı kriterleri, yaşam kalitesine etkisine araba kullanma gibi günlük yaşam aktiviteleriyle ilişkisinin kesinleştirilmesi ve bu hastalara MHE evresinde

uygulanacak tedavi şemalarının morbidite ve mortaliteye uzun dönemde etkisi ortaya konabilecektir. Bu durumda başkayaptırımlar bile gündeme gelebilecektir (örneğin dikkatli çalışmayı gerektiren işler, şoför, iş makinesi operatörleri vb için). Bu durumun, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 Yol Güvenliği Raporu'na göre trafik kazalarında ölüm oranının en yüksek olduğu bölgeler içinde Türkiye'nin yer aldığı gerçeği gözönüne alındığında bu konunun dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Minimal hepatik ensefalopati konusunda şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları Child B-C evrede, özofagus varisi olan ve daha önce HE geçiren karaciğer sirozlu hastalarının bu ensefalopati için risk taşıdığını göstermektedir (7,17,27). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde MHE ile özofagus varis kanama öyküsü, HE öyküsü olanlarda anlamlı ilişki saptandı. Bu hastalarda, öncelikle HE'nin evre 1'e ait belirti ve bulgularının daha dikkatli irdelenmesi, olmadığının saptanmasından sonra MHE'nin araştırılması veya hiç değilse doğrudan hasta ve yakınlarına ensefalopati konusunda bilgi verilmesi uygun olacaktır. Minimal hepatik ensefalopati saptanan ya da MHE riski yüksek olan hastaların araba kullanmamaları ve zorunlu olarak kullanmaları durumunda uzun yolculuklardan kaçınmaları önerilmelidir. Benzer öneriler dikkat gerektiren diğer işlerde çalışan bireyler için de geçerlidir. Minimal hepatik ensefalopati tanısında kullanılan nöropsikolojik testlerin ülkemiz için standart hale getirilmesi gerekmektedir. Biz çalışmamızda CFF testi üzerinde yaptığımız çalışmamızla bu testin Türkiye için standardize edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. CFF, basit, göreceli olarak güvenilir ve doğru, dil, yaş ve okur-yazarlık değişkenlerinden etkilenmeyen bir test olması nedeni ile diğer psikometrik testlere göre daha kullanılabilir gibi görünmektedir. Bu test, geniş hasta popülasyonunda ve kontrol grubunda uygulanarak standardize edildiğinde MHE için daha güvenilir ve daha somut verilere dayalı sonuçlar elde edilebilecek ve tek hasta için bu testler kullanılabilir duruma gelebilecektir. Ek olarak diğer psikometrik testlerin de hastalara uygulanması ile şimdiye kadar gözardı edilen ve MHE tanısı konmamış karaciğer sirozlu hastalara MHE tanısından şüphe edebilecek ve MHE saptanan hastalara tedavi yaklaşımını gözden geçirerek hastaların yaşam kalitesinde farkedilebilir artışlar sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak kronik karaciğer hastalığı siroz evresinde olan hastalar, aşikar hepatik ensefalopati için risk altındadır. Minimal hepatik ensefalopati bu komplikasyona öncülük edebilir. Minimal hepatik ensefalopatinin fizik muayene bulguları ile saptanması çoğu zaman güç hatta imkansız olabilmektedir. Minimal hepatik ensefalopatinin tanısında kullanılabilecek kalem ve kağıt testleri uzun zaman alan, hasta grubunun eğitim düzeyinden etkilenebilen, standardizasyon sorunları olan uygulamalardır. Söz konusu hasta grubunda uygulanması ve standardizasyonun kolay olması açısından nörofizyolojik testlerin uygulanması uygun olabilir. Bu metodlardan birisi olan CFF, bu açıdan değerlendirildiğinde iyi bir seçenek olabilir.

KAYNAKLAR

1. Okudaira M, Atari E, Oubu M. Liver cirrhosis, its definition and classification-from a morbid anatomical point of view. (Abstract) -Nippon Rinsho 1994;52(1):5-10
2. Dolar E. Karaciğer sirozu. Klinik Gastroenteroloji. Editör: Memik F. Nobel-Güneş Tıp Kitabevi 2005;627-633
3. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. Sherlock S, Dooley J (eds). Disease of liver and biliary system, eleventh edition. Oxford: Blackwell scientific; 2002:365-378
4. Henry L, Angel M, Joseph T, et al. Evaluation of model for end-stage liver disease for prediction of mortality in decompensated chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 2006;101:1516–1523
5. Mishra P, Desai N, Alexander J, et al. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: An Indian experience. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2007;10:1440-1746
6. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, and other complication of liver disease. Sleisenger and Fordtrans, Gastrointestinal and Liver Disease, 8th edition copyright 2006;1965-1989
7. Sherlock S, Dooley J. Hepatic encephalopathy. Sherlock S, Dooley J (eds), Disease of liver and biliary system, eleventh edition. Oxford: Blackwell Scientific; 2002:93-107
8. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathydefinition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology 2002;35(3):716-721
9. Dişibeyaz S. Hepatik ensefalopati. Güncel Gastroenteroloji 2002;6(1)9-19
10. Akın P, Erden B. Hepatik ensefalopati. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları. Sempozyum Dizisi 2002;28:111-120
11. Gomez MR, Guerrero RR, Grande L, et al. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. Journal of Hepatology 2004;41:49-54

12. Chakrabarti P, Zullo A, et al. Helicobacter pylori, gastric juice, and arterial ammonia levels in patient with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(5):578-581
13. Vasconez C, Elizalde JI, Liach J, et al. Helicobacter pylori, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effect of eradication. *Journal of Hepatology* 1999;30:260-264
14. Skehan S, Norris S, Hegarty J, et al. Brain MRI changes in chronic liver disease. *European Radiology* 1997;7:905-909
15. Pujol J, Kulisevsky J, Moreno A, et al. Neurospectroscopic alteration and globus pallidus hyperintensity as related magnetic resonance markers of reversible hepatic encephalopathy. *Neurology* 1996;47:1526-1530
16. Geissler A, Lock G, Fründ R, et al. Cerebral abnormalities in patient with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatology* 1997;48-54
17. Kriger S, Jaub M, Jansen O, et al. Neuropsychiatric profile hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:147-155
18. Raghavendra Rao VL, Butterworth RF. Neuronal nitric oxide synthase and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;12:175-18
19. Huda A, Guze BH, Thomas MA, et al. Clinical correlation of neuropsychological tests with H1 magnetic resonance spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Psychosomatic Medicine* 1998;60:550-556
20. Spahr L, Vingerhoets F, Lazeyras F, et al. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;119:774-781
21. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patient with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28(5):1215-1225
22. Jalan R, Gooday R, O'Carroll RE, et al. A prospective evaluation of changes in neuropsychological and liver function tests following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. *J Hepatology* 1995;23:697-705

23. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. Abstract. *Hepatology*. 1992;16(1):138-44
24. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornitine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *Journal of Hepatology* 1998;28:856-864
25. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornitine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebocontrolled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25(6):1351-1360
26. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. (Abstract). *J Hepatol*. 1986;3(1):75-82
27. Quero JC, Hartmann IJC, Meultstee J, et al. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patient with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996;24(3):556-560
28. Amodio P, Picollo FD, Marchetti P, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patient with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29(6):1662-1667
29. Groeneweg M, Wendy M, Juan C, et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2000;32:748-753
30. Groeneweg M, Quero JC, Bruijn ID, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28(1):45-49
31. Weissenborn K, Heidenreich S, Ennen J, et al. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2001;16:13-18
32. Srivastava A, Mehta R, et al. Fitness to drive in patient with cirrhosis and portalsystemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *Journal of Hepatology* 1994;21:1023-1028
33. Wein C, Koch H, Popp B, et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39, 739-745

34. Schomerus H, Hamster W, Blunck H, et al. Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. (abstract). *Dig Dis Sci*. 1981;26(7):622-630
35. Watanabe A, Tuchida T, Yata Y, Kuwabara Y. Evaluation of neuropsychological function in patients with liver cirrhosis with special reference to their driving ability. (abstract). *Metabolic Brain Disease* 1995;10(3)239-248
36. Weissenborn K. Diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy. Review Article. *Med Sci Monit* 1999;5(3):568-575
37. Vasudevan A.E., M.B.B.S., Med M.. Impairment of psychomotor responses after conscious sedation in cirrhotic patients undergoing therapeutic upper GI endoscopy. *The American J of Gastroenterology* 2002;97(7):1717-1721
38. Assy N, Rosser BG, Grahame GR, et al. Risk of sedation for upper GI endoscopy exacerbating subclinical hepatic encephalopathy in patient with cirrhosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999;49:6:690-694
39. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, et al. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver* 2002;22:190-197
40. Romero-Gomez M, Boza F, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predict development of overt hepatic encephalopathy. *The American J of Gastroenterology* 2001; 96:9:2719-2723
41. Go´mez MR. Editorial, Critical flicker frequency: It is time to break down barriers surrounding minimal hepatic encephalopathy, *Journal of Hepatology* 47 (2007) 10–11
42. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. Review. *Seminars in Liver Disease* 1996;16(3):321-328
43. Jalan R, Gooday R, O'Carroll RE, et al. A prospective evaluation of changes in neuropsychological and liver function tests following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. *J Hepatology* 1995;23:697-705
44. McCrea M, Cordoba J, Vessy G, et al. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol*. 1996;53:758-763

45. Tarter RE, Switala J, Arria A, et al. Subclinical hepatic encephalopathy comparison before and after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*; 50 (4) 632-637
46. Bernthal P, Hays A, Tarter RE, et al. Cerebral CT scan abnormalities in cholestatic and hepatocellular disease and their relationship to neuropsychologic test performance. *Hepatology* 1987; 7(1):107-114
47. Bruijn KM, Blendis LM, Zilm DH, et al. Effect of dietary protein manipulations in subclinical portal-systemic encephalopathy. *Gut* 1983;24:53-60
48. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 27-32
49. Kharbanda PS, Prabhakar S. Subclinical hepatic encephalopathy: Elusive "gold Standard". Editorial. *Journal of Hepatology* 2004;19:1-364
50. Hartmann IJC, M.D., Michael Groeneweg, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *The American J of Gastroenterology* 2000;95(8):2029-2034
51. Yazgan Y, Narin Y, Demirtürk L, et al. Value of regional cerebral blood flow in the evaluation of chronic liver disease and subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;18:1162–1167
52. Watanabe A, Sakai T, Sato S, et al. Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997;26(6):1410-1414
53. Amodio P, Marchetti P, et al. The effect of flumazenil on subclinical psychometric or neurophysiological alteration in cirrhotic patient: a double-blind placebo controlled study. *Clinical Physiology* 1997; 17:533-539
54. Dursun M, Caliskan M, Canoruc F, et al. The efficacy of flumazenil in subclinical to mild hepatic encephalopathic ambulatory patients. *Swiss Med Wkly* 2003;133:118–123
55. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, et al. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985;88:887-895
56. Ridders L, Jenko P, Rudman D, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: Detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75 (3):462-469

57. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *The UCL Institute of Hepatology* 2007;69–75
58. Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, et al. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2007;13(21):3003-3008
59. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, et al. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):1903-9
60. Yen CL; Liaw YF. Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology.* 1990;37(3):332-334
61. Üstündağ Y, Boyacı S, Üstün İ, Ak F, et al. Cerebral magnetic resonance imaging findings in stable cirrhotic patients without clinical signs of hepatic encephalopathy. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2001;12(3):196-202
62. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. Maldonado-Garza HJ, Vázquez-Elizondo G, Gaytán-Torres JO, Flores-Rendón AR, Cárdenas-Sandoval MG, Bosques-Padilla FJ. *Ann Hepatol.* 2011 Jun;10 Suppl 2:S40-4
63. Minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by measuring liver stiffness and hepatic venous pressure gradient. Sharma P, Kumar A. *Saudi J Gastroenterol.* 2012 Sep-Oct;18(5):316-21.
64. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
65. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. A comparative study of 154 patients with liver disease. Mette Munk Lauridsen & Peter Jepsen & Hendrik Vilstrup. *Metab Brain Dis* (2011) 26:135–139
66. Roback GS, Krasno LR, Ivy AC. Effect of analeptic drugs on the somnifacient effect of seconal and antihistaminics as measured by the flicker fusion threshold. *J Appl Physiol* 1952;4:566–574.
67. Smith JM, Misiak H. Critical flicker frequency (CFF) and psychotropic drugs in normal human subjects – a review. *Psychopharmacologia* 1976;47:175–182.

ÇİZELGE VE TABLOLAR DİZİNİ

Çizelge 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri

Çizelge 2. Hasta grubunun klinik özellikleri (n=30)

Çizelge 3. Hastaların çeşitli klinik özellikleri arasındaki ilişkiler (n=30)

Çizelge 4. CFF testi sonuçları

Çizelge 5. Hasta grubunda CFF değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 1. Karaciğer sirozunun etyolojisi

Tablo 2. Ülkemizde karaciğer sirozunun nedenleri

Tablo 3. Karaciğer sirozunda semptomlar

Tablo 4. Karaciğer sirozunda fizik muayene bulguları

Tablo 5. Child-Pugh skorlaması

Tablo 6. Hepatik anormallik ile nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflandırması

Tablo 7. Hepatik Ensefalopatinin Tipleri

Tablo 8. Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri

Tablo 9. Hepatik ensefalopatide ayırıcı tanı

Tablo 10. Karaciğer sirozlu hastada akut hepatik ensefalopatinin tetikleyicileri

Tablo 11. Karaciğer sirozlu hastada hepatik ensefalopatinin tedavisi

Tablo 12. Hastalık etki profilinin MHE riskini tanımlayan beş durumu