

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA MİNİMAL
HEPATİK ENSEFALOPATİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Erdal TÜRE

Samsun – 2007

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA MİNİMAL
HEPATİK ENSEFALOPATİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdal TÜRE

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tülay BAKIR

Samsun - 2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|--|------------|
| TABLO LİSTESİ | III |
| ŞEKİL LİSTESİ | IV |
| ÖZET | V |
| ABSTRACT | VI |
| KISALTMALAR | VII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Karaciğer sirozu | 2 |
| 2.1.1. Tanım ve genel özellikler | 2 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 2 |
| 2.1.3. Etyoloji ve sınıflandırma | 2 |
| 2.1.4. Karaciğer sirozu patogenezi | 4 |
| 2.1.5. Karaciğer sirozunun kliniği | 4 |
| 2.1.6. Laboratuvar bulguları | 6 |
| 2.1.7. Karaciğer sirozunun tanısı | 6 |
| 2.1.8. Komplikasyonlar | 7 |
| 2.1.9. Prognoz | 8 |
| 2.2. Hepatik ensefalopati | 8 |
| 2.2.1. Tarihsel bakış | 8 |
| 2.2.2. Klinik sınıflandırma | 9 |
| 2.2.3. Patogenetik mekanizmalar | 10 |
| 2.2.4. Klinik özellikler | 17 |
| 2.2.5. İncelemeler | 19 |
| 2.2.6. Karaciğer sirozlularda görülen hepatik ensefalopatinin klinik tipleri | 20 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.7. Ayırıcı tanı | 23 |
| 2.2.8. Karaciğer sirozlu hastada hepatik ensefalopatinin tedavisi | 23 |
| 2.2.9. Prognoz | 28 |
| 2.3. Minimal hepatik ensefalopati | 28 |
| 2.3.1. Tanım | 28 |
| 2.3.2. İsimlendirme | 29 |
| 2.3.3. Minimal hepatik ensefalopatinin prevalansı | 29 |
| 2.3.4. Klinik özellikler | 29 |
| 2.3.5. Tanı yöntemleri | 31 |
| 2.3.6. Tedavi | 34 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 35 |
| 3.1. Hastalar | 35 |
| 3.2. Protokol | 36 |
| 3.3. Karaciğer sirozunun şiddetinin belirlenmesi (Skorlama) | 36 |
| 3.4. Nöropsikolojik (psikometrik) testler | 37 |
| 3.4.1. Sayı menzili testi | 37 |
| 3.4.2. Stroop Testi | 38 |
| 3.4.3. Sayı Birleştirme Testi (SBT) | 39 |
| 3.4.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) | 41 |
| 3.5. Elektrofizyolojik testler | 42 |
| 3.5.1. Elektroensefalogram – EEG | 42 |
| 3.6. İstatistiksel analiz | 43 |
| 4. BULGULAR | 44 |
| 5. TARTIŞMA | 52 |
| 6. KAYNAKLAR | 61 |

TABLO LİSTESİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|------------------------|
| Tablo 2.1. Karaciğer sirozunun etyolojisi | 3 |
| Tablo 2.2. Ülkemizde karaciğer sirozunun nedenleri (%) | 3 |
| Tablo 2.3. Karaciğer sirozunda semptomlar | 5 |
| Tablo 2.4. Karaciğer sirozunda fizik muayene bulguları | 5 |
| Tablo 2.5. Hepatik anormallik ile nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflandırması | 9 |
| Tablo 2.6. Hepatik ensefalopatide tutulan nörotransmitterler | 12 |
| Tablo 2.7. Hepatik ensefalopatinin tipleri | 17 |
| Tablo 2.8. Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri | 18 |
| Tablo 2.9. Karaciğer sirozu hastalarında akut hepatik ensefalopatinin tetikleyicileri | 21 |
| Tablo 2.10. Karaciğer sirozlu hastada hepatik ensefalopatinin tedavisi | 24 |
| Tablo 2.11. Hastalık etki profilinin MHE riskini tanımlayan beş durumu | 30 |
| Tablo 3.1. Child-Pugh skorlaması | 36 |
| Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri | 45 |
| Tablo 4.2. Hasta grubunun klinik özellikleri (n=42) | 45 |
| Tablo 4.3. Hastaların çeşitli klinik özellikleri arası korelasyonlar (n=42) | 46 |
| Tablo 4.4. Nöropsikolojik testlerin sonuçları | 48 |
| Tablo 4.5. Kontrol grubunda nöropsikolojik testlerde üç standart deviasyona göre sınır (cut off) değerleri | 49 |
| Tablo 4.6. Hasta grubunda nöropsikolojik test anormalliği ve EEG bozukluğu sıklığı (n=42) | 49 |
| Tablo 4.7. Minimal hepatik ensefalopati, anormal test sayısı ve anormal EEG sonuçları ile hastaların özellikleri arasındaki ilişkiler | 51 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|------------------------|
| Şekil 2.1. Hepatik ensefalopatinin çok faktörlü mekanizması | 16 |
| Şekil 3.1. İleri ve geri sayı menzili testleri | 38 |
| Şekil 3.2. Stroop testlerinde kullanılan kartlar | 39 |
| Şekil 3.3. Sayı birleştirme testleri (solda A testi, sağda B testi) | 40 |
| Şekil 3.4. Wisconsin kart eşleme testinde kullanılan dört referans kartı | 41 |

ÖZET

Giriş ve amaç: Minimal hepatik ensefalopati (MHE), karaciğer sirozlu hastalarda açık hepatik ensefalopati (HE) belirtileri olmamasına karşın, nöropsikolojik ve nörofizyolojik testlerde anormallik olması anlamına gelir. Bu çalışmada, MHE tanısında nöropsikolojik ve nörofizyolojik testlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, karaciğer sirozlu, açık HE'si olmayan 42 hasta ve 42 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta ve kontrol grubuna beş nöropsikolojik test (sayı birleştirme testi-A (SBT-A), sayı birleştirme testi-B (SBT-B), sayı menzili testi, stroop testi ve Wisconsin kart eşleme testi) ve hasta grubuna ek olarak EEG uygulanmıştır. Minimal hepatik ensefalopati tanısı, en az iki nöropsikolojik testte anormallik ve birlikte veya sadece EEG'de anormallik olması durumunda konulmuştur.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 42 hastanın 29'una (%69) MHE tanısı konmuştur. Hastalığın tespitinde en faydalı testin SBT-B olduğu belirlenmiştir. Hasta grubunda, uygulanan 6 testteki (5 nöropsikolojik test ile EEG) anormallik oranı ile Child-Pugh evresi, özofagus varis büyüklüğü (F1, F2, F3 varis), geçirilmiş özofagus varis kanaması öyküsü ve periferik ödem arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla $P=0.02$, $P=0.02$, $P=0.00$, $P=0.04$).

Tartışma: Çalışmamızda, karaciğer sirozlu hastalarda MHE sıklığını yüksek bulmamız, bu hastaların nöropsikolojik testler veya EEG ile değerlendirilmelerinin önemini göstermektedir.

Anahtar kelimeler; minimal hepatik ensefalopati, nöropsikolojik testler.

ABSTRACT

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) can be defined as the abnormality in neuro-psychological and neuro-physiological tests in spite of the absence of the symptoms of overt hepatic encephalopathy in the patients suffering from the liver cirrhosis. This study aims to determine the results of the neuro-psychological and neuro-physiological tests in the diagnosis of the MHE.

In this survey, forty-two liver cirrhosis patients without overt HE and forty-two healthy people were examined. Five neuro-psychological tests applied to the patients and control group. These tests are the number connection test-A (NCT-A), number connection test- B (NCT-B), digit span test, stroop test and Wisconsin card sorting test; moreover, the EEG was differently performed to the patient group. Minimal hepatic encephalopathy was diagnosed with the abnormalities in two neuro-psychological and the EEG tests.

The MHE was determined in the twenty-nine of the forty-two patients. The most beneficial test for diagnosis of the disease was NCT-B. There was a significant relationship between the ratio of the abnormality of the six tests which were performed in the study and Child-Pugh stage, the size of esophageal varices, the history of the bleeding of esophageal varices and periferic oedema. ($P=0.02$, $P=0.02$, $P=0.00$, $P=0.04$, respectively)

In conclusion, this study suggests that neuro-psychological and EEG tests should be performed to the patients with liver cirrhosis because of the high frequency of the MHE in these patients.

Key words; minimal hepatic encephalopathy, neuro-phsychological tests

KISALTMALAR

| | |
|------------------------------|-------|
| Hepatik ensefalopati | HE |
| Minimal hepatik ensefalopati | MHE |
| Sayı birleştirme testi | SBT |
| Sayı birleştirme testi-A | SBT-A |
| Sayı birleştirme testi-B | SBT-B |
| Wisconsin kart eşleme testi | WKET |
| İleri-geri menzil toplamı | İGMT |

1. 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. Bu dönemin prevalansının, Child-Pugh skoru ile korele olarak arttığı ve Child-Pugh B-C sirozlu hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızın amacı, kronik karaciğer hastalığı olanlarda MHE varlığını ortaya çıkarmaktır. Henüz açık klinik belirtilerin olmadığı bu dönemde hastalığın bulunması, yani erken tanı, HE'de gelişecek komplikasyonların azaltılmasına yardım edecektir. MHE konusunda literatürde yapılmış çalışmalar devam etmektedir. İlgili konseptler henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Ülkemizde, literatürde ulaşılabildiğimiz kadarıyla MHE ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma ile, hastanemizde izlenen karaciğer sirozlu hastalarda MHE tanısı konabilecek ve nöropsikiyatrik tanı testleri ülkemiz için standardize edilebilecektir.

Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği tarafından izlenen ve tedavileri yapılan, son muayenesinde açık HE saptanmayan karaciğer sirozlu (alkolik karaciğer hastalığı olmayan) hastaların klinik muayeneleri yapıldı, dosyalarındaki karaciğer ve karın görüntülemeleri (asit, karaciğerde kitle, safra taşı) ve laboratuvar testleri kaydedildi, daha sonra nöropsikolojik testleri (sayı menzili testi, stroop testi, sayı birleştirme testi-A ve B, Wisconsin kart eşleme testi) yapıldı ve EEG için nöroloji polikliniğine gönderildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer sirozu

2.1.1. 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. Karaciğer sirozunda, etyolojiden bağımsız olarak ortak belirti ve bulgular vardır: Karaciğerin sentez fonksiyonlarında azalma (koagulopati gibi), karaciğerin detoksifikasyon yeteneğinde azalma (hepatik ensefalopati gibi) veya portal hipertansiyon (varis kanaması gibi)’dur.

2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik karaciğer hastalığı ve siroz nedeniyle, ABD’de her yıl 35 000 ölüm meydana gelmektedir. Karaciğer sirozu bu ülkede 9. ölüm nedenidir.

2.1.3. Etiyoloji ve sınıflandırma

Karaciğer sirozuna yol açan faktörler Tablo 2.1’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 2.2’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 (2,3).

Tablo 2.1. Karaciğer sirozunun etyolojisi

| A- Nedeni kanıtlanmış olanlar | |
|---|---|
| Kronik hepatitler | Viral hepatitler (B, C, D) Otoimmün hepatitler |
| 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 Hereditör tirozinemi Hereditör fruktoz intoleransı Hereditör hemorajik telenjektazi 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 | Jejunoileal 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 2.2. 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.

2.1.4. Karaciğer sirozu patogenezi

Karaciğer zedelenmelerinin birçoğunda fibrozis belirgindir ve normal karaciğer çatısı yapısal olarak anormal nodüllere dönüşür. Fibrozis, karaciğer içinde hücre dışı matriks komponentlerinin (kollagenler, glikoproteinler, proteoglikanlar) aşırı depolanması anlamını taşır. Karaciğer zedelenmesine verilen fibrozis yanıtı potansiyel olarak reversibldir. Ancak hastaların çoğunda, siroz dönüşümsüz bir süreçtir. Karaciğer zedelenmesinin siroza ilerlemesi, haftalardan yıllara kadar değişen bir dönemde meydana gelir. Hepatit C'li hastalarda kronik hepatitin siroza ilerlemesi için 40 yıl kadar uzun bir süre geçebilir (3).

Hepatik fibrozis, ekstraselüler matriks üretimi ve yıkımı arasındaki normal dengenin bozulmasını yansıtır. Ekstraselüler matriks, kollagen komponentleri (özellikle tip I, III ve IV), glikoproteinler ve proteoglikanlardan oluşur. Ekstraselüler matriksin üretimini sağlayan stellate hücreler, perisinuzoidal mesafede yerleşmiştir. Stellate hücreler, çeşitli parakrin faktörlerle kollojen meydana getiren hücrelere dönüşür. Parakrin faktörler, karaciğer hücre zedelenmesini takiben hepatositler, Kupffer hücreleri ve sinuzoidal endotelden serbestleşir. Bu faktörlerden biri olan transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) sitokininin uyarısıyla, stellate hücreler tip I kollageni üretirler.

Kollagen depolanmasının disse mesafesini (hepatositler ve sinüzoidler arasındaki mesafe) arttırması ve kollagen birikimi nedeniyle endotelial fenestra çapının azalması sinüzoidlerin kapillarizasyonuna yol açar. Aktive olan stellate hücreler, kontraktıl özellik kazanır. Hem kapillarizasyonu ve hem de stellate hücrelerin kasılması portal hipertansiyona neden olur.

2.1.5. Karaciğer sirozunun kliniği

Karaciğer sirozu veya komplikasyonlarında görülen belirti ve bulguların çoğu nonspesifiktir ve olmamaları sirozu ekarte ettirmez (Tablo 2.3) (2).

Karaciğer sirozu sıklıkla sessiz bir hastalıktır, hastaların çoğunluğu dekompanseasyon 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), transfuzyon 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 2.3. 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 bozukluk | Cinsel davranış değişiklikleri ve libidoda azalma, impotans |
| Spontan burun veya diş eti kanaması, ekimozlar | Diğer: Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı |

Tablo 2.4. Karaciğer sirozunda fizik muayene bulguları

| | |
|----------------------------|------------------------------|
| Palmar eritem | Splenomegali |
| Spider anjioma | Asit |
| Beyaz tırnak | Karın cildinde kollateraller |
| Clubbing | Fetor hepatikus |
| Dupuytren kontraktürü | Sarılık |
| Hipertrofik osteoartropati | Asteriksiz |
| Jinokomasti | Miyopati |
| Hipogonadizm | Vücut kıllarında dökülme |
| Karaciğer büyüklüğü | |

Fizik muayenede, kompanse dönemde hepatomegali tek belirti olabilir. Dekompense dönemde, portal hipertansiyona bağlı splenomegali, asit, kollate-

ral dolaşım gibi belirtiler saptanır. Karaciğer sirozunda görülen fizik muayene bulguları Tablo 2.4'de görülmektedir (2).

2.1.6. 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 antigenlerin 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.

2.1.7. Karaciğer sirozunun tanısı

Ultrasonografi

Karaciğerde nodularite, irregularite, ekojenitede artma ve atrofi, sirozun başlıca ultrasonografik belirtilerini meydana getirir. İlerlemiş hastalıkta karaciğer küçük, multinodulerdir ve asit saptanır. Dopplerde, portal dolaşım azalabilir.

Bilgisayarlı tomografi ve MR

Bilgisayarlı tomografi ve MR, erken dönemde morfolojik değişiklikleri yansıtamayabilir. Ancak, karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofik ve hipertrofik değişiklikleri saptar ve ilerlemiş dönemde varisleri belirler. Dinamik

bilgisayarlı tomografi incelemeleri, karaciğerde nodül varlığında, rejeneratif nodüllerin hepatoseller karsinomdan ayrılmasına yardım eder.

Magnetik rezonans angiografi, portal hipertansif değişiklikleri ve portal ven trombozunu saptamada yararlıdır, fakat tomografiye göre daha az kullanılmaktadır.

Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi en kesin tanı kriteridir. Ancak, özellikle dekompanse dönemde, portal hipertansiyona bağlı belirtilerin bulunması, karaciğer biyopsisi gereğini azaltır. Karaciğer biyopsisi, perkütan, transjugular, laparoskopik, operatif veya ultrasonografi veya tomografi rehberliğinde alınır.

2.1.8. 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 bilirubinün işlenememesi
- Kaşıntı: Ciltte safra tuzlarının depolanması
- Hepatik ensefalopati
- İlaç metabolizmasının bozulması
- Hepatoselüler kanser
- Portal hipertansiyon
 - Asit
 - Özofagus varisleri
 - Karında kollateraller
 - Hipersplenizm
- İnfeksiyonlara eğilim
- İmpotans
- Hepatorenal sendrom
- Osteoporoz

2.1.9. Prognoz

Karaciğer sirozunun prognozunu esas olarak Child-Pugh skorlaması belirlemektedir. Son zamanlarda transplantasyon merkezlerinde “model of end stage liver disease” (MELD) skoruması sistemi de kullanılmaktadır (4,5,6,7).

Kötü prognoz, uzamış protrombin zamanı, bariz asit, gastrointestinal kanama, ileri yaş, fazla günlük alkol kullanımı, yüksek serum bilirubin ve alkalin fosfataz, düşük albumin ve kötü beslenme ile beraberdir. Kompanse sirozlular yıllık %10 dekompanse hale gelirler. Asit sıklıkla ilk belirtidir. Dekompanse sirozluların beş yıllık yaşam süresi yaklaşık %20'dir. Karaciğer sirozlu hastaların bir yıllık yaşam süresi, ilk spontan bakteriyel peritonit sonrası %30-45, ilk akut hepatik ensefalopati sonrası %40'dır.

2.2. Hepatik ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE) veya porto-sistemik ensefalopati, karaciğer hastalığının neden olduğu nörolojik fonksiyonlardaki reversibl bir azalmayı ifade eder (8,9). En sıklıkla portal hipertansiyonda ve porto-sistemik şant cerrahisi geçirenlerde ortaya çıkar.

Patogenetik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar, 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 (9).

2.2.1. Tarihsel bakış

Karaciğer ile mental fonksiyon ilişkisi eskiden beri bilinmektedir. Babilliler kişilik ve ruh kavramlarının varlığını karaciğere atfetmişlerdir. Çinliler'de karaciğer, ruhu içeren kanın deposu olarak kabul edilmiştir. Hipokrat (MÖ 460-370) hepatitli bir hastayı “köpek gibi havlayan, yardım edilemeyen ve söyledikleri anlaşılamayan bir kişi” olarak tanımlamıştır (9).

Modern hepatolojinin kurucusu kabul edilen Frericks, karaciğer hastalığındaki terminal mental değişiklikleri şu şekilde tanımlamıştır: “Gözlemlediğim

hastalar, uzun zamandan beri karaciğer sirozu olan hastalardı ve birden bire hastalıktan farklı semptomlar gösteriyorlardı. Önce bilinçlerini kaybediyorlar, sonra gürültülü bir deliryum tablosuna giriyorlar ve daha sonra da derin koma tablosu meydana geliyor ve hayatlarını kaybediyorlardı.”

Günümüzde, bütün karaciğer hastalıklarının bir komplikasyonu olarak benzer şekilde bir nöropsikiyatrik sendrom görülebildiği anlaşılmaktadır.

2.2.2. 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 sınıflandırma en son sınıflandırmadır (Tablo 2.5) (10,11,12).

Tablo 2.5. 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-siste-

mik 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, hepatoselüler 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 görülmektedir.

2.2.3. 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 hepatoselüler 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 düşünülmektedir (9).

Porto-sistemik ensefalopati

Hepatik prekoma ve komadaki hastalarda, portal kan karaciğerden metabolize olmadan sistemik dolaşıma ve beyne ulaşmaktadır (9).

Akut hepatit gibi kötü hepatoselüler fonksiyonu olan hastalarda, şant karaciğerin kendisi aracılığı ile dir. Karaciğer sirozunda, portal kan kollaterallerin genişlemesi ile bypass edilir. Karaciğer içinde, nodüllerin etrafında gelişen portal-hepatik ven anastomozları 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. Amonyakın bir kısmı, ince barsak mukozası tarafından glutaminin metabolizması ile türemiş olabilir. İntestinde glutaminaz aktivitesinin arttığı da gösterilmiştir (13).

Nörotransmisyon

Nörotransmisyonda amonyağın önemli bir rol oynadığı düşünülmekte, diğer nörotransmitter sistemleri güçlü şekilde dahil edilmektedir (Tablo 2.6).

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 (14,15).

Tablo 2.6. Hepatik ensefalopatide tutulan nörotransmitterler

| Nörotransmitter sistemi | Normal etki | Hepatik ensefalopati |
|-------------------------|-----------------|---|
| Glutamat | Nöro-eksitasyon | Fonksiyonunda bozukluk <ul style="list-style-type: none">• reseptörlerde azalma• amonyak ile etkileşim |
| GABA*/Benzodiazepin | Nöro-inhibisyon | Artar <ul style="list-style-type: none">• endojen benzodiazepinler• GABA ? |
| Dopamin Noradrenalin | Motor/bilinçsel | İnhibisyon <ul style="list-style-type: none">• false nörotransmitterler (aromatik aminoasitler) |
| Serotonin | Uyanıklık | Fonksiyon bozukluğu ? <ul style="list-style-type: none">• sinaptik kusur ?• artmış serotonin turnover |

*GABA γ -aminobutirik asit

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 eksitator 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 değişiklikler bildirilmiştir (9).

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, eksitator 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. Arteriyel kandaki erimiş amon-

yağın 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 olabileceği fikri, 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 patogenezdaki 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 (16,17,18,19). Astrositlerin manganeze maruz kalması, HE'de görülen Alzheimer tip II değişikliği oluşturur. Günümüzdeki kanıtlar, manganez birikiminin portal-sistemik şanta bağlı olduğunu ve HE'de ana bir rolü olmadığını düşündürmektedir (9).

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 nedeniyledir. 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 önemli düzelme sağlandığını göstermemiştir.

Serotonin

Serotonin, (5-hidroksitriptamin veya 5-HT) kortikal uyanıklığın kontrolünü üstlenir; bunlar, bilinç durumu ve uyku/uyanıklık siklusudur. Hepatik ensefalopatide, serotonini metabolize eden monoaminoksidaz aktivitesi artmıştır ve seratonin 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 spektroskopi 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 reversibldir. 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.

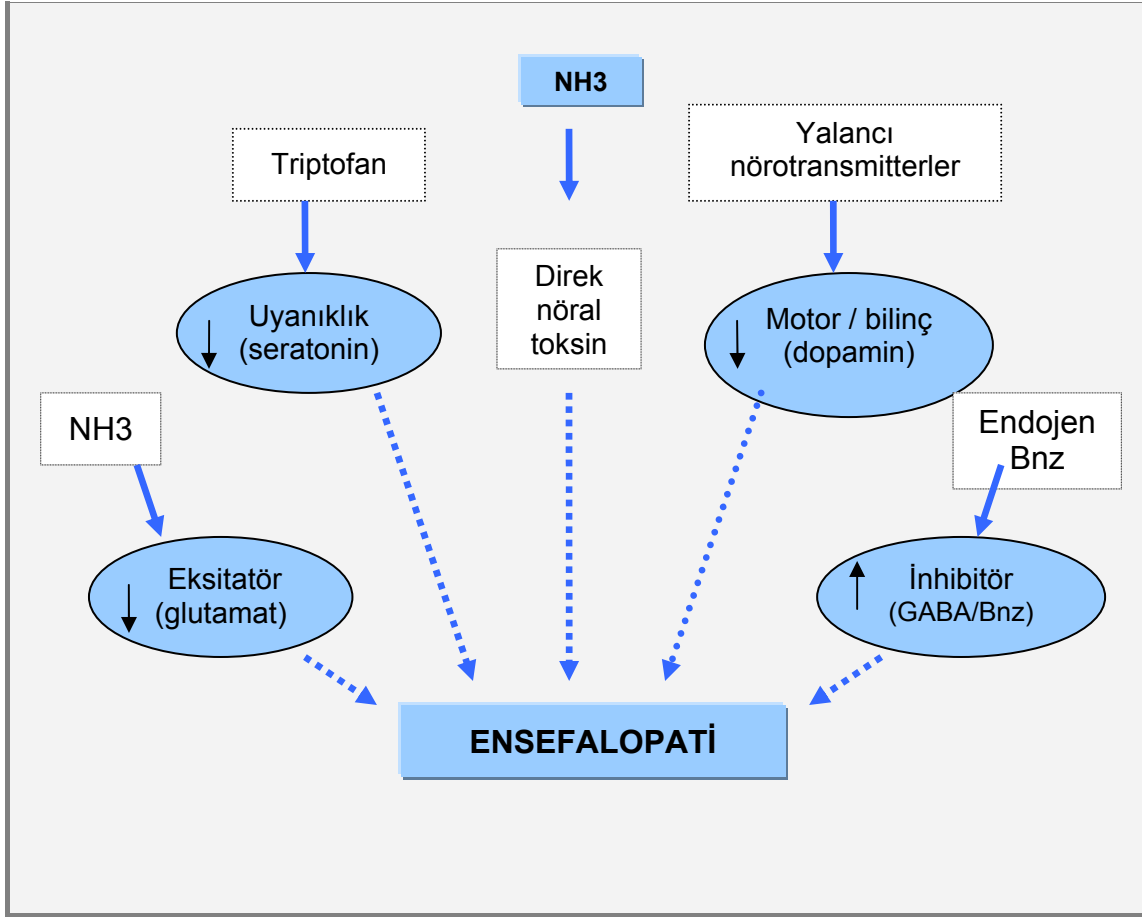
Kan-beyin bariyeri

Deneyisel 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. Çoğu klinik veri, kan-beyin bariyerinde erken değişiklikleri düşündürmemektedir (9).

Sonuçlar

Beyin, çoklu inhibitör ve stimülatör reseptör aracılı yollar itibarıyla, nöropsikiatrik davranışı kontrol eder. Her ne kadar nörotransmitterler lokal olarak üretilse de, üretimleri substratlara bağlıdır ve daha uzak bölgelerden etkilenir.

Karaciğer yetersizliğinde veya porto-sistemik şantta, çoklu nörotransmitter sistemlerini etkileyen değişimlerin kompleks bir modeli vardır (Şekil 2.1).



Bnz benzodiazepin, GABA gama amino bütirik asit)

Şekil 2.1. Hepatik ensefalopatinin çok faktörlü mekanizması

Hiçbir birleştirici mekanizma HE'yi açıklayamaz. Tartışılmış sistemlerden amonyağın etkisi HE'de santral görünmektedir. Glutamatta değişimler ile serotonin ve endojen benzodiazepinler aracılı nörotransmisyon daha ileri araştırmayı bekleyen konulardır. Yalancı nörotransmitterler ve GABA'nın etkisi, başlangıçtaki düşüncelerden daha az ikna edici görünmektedir.

Karaciğer hastalığında beyin metabolizması şüphesiz olarak anormaldir. Kronik vakalarda, beyinde gerçek yapısal değişiklikler ortaya konabilir. Nihai sonuç, anormal nörotransmitter fonksiyonu olan bir beyindir, ki normal hastalarda etkisiz olan durumlara (opiatlar, elektrolit dengesizliği, sepsis, hipotansiyon, hipoksi gibi) lüzumsuzca hassastır.

2.2.4. Klinik özellikler

Hepatik ensefalopatini klinik tablosu komplekstir ve beynin tüm bölgelerini etkiler. Nörolojik ve psikiatrik bileşenleri vardır. Hastalar arasındaki değişiklikler 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 bozulma aniden 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 2.7). Özellikle çocuklar, sıklıkla mani ile, akut bir reaksiyon gösterebilir.

Hepatik ensefalopati nörolojik fonksiyon bozukluğunun derecesinin artmasına göre evrelendirilmiştir (Tablo 2.8) (8).

Tablo 2.7. Hepatik ensefalopatinin tipleri

| Ensefalopati tipi | % Survival | Etyolojik veya tetikleyici faktörler |
|--|------------|---|
| Akut karaciğer yetmezliği | 20 | Viral hepatitler Alkolik hepatit İlaç reaksiyonları ve aşırı doz |
| Karaciğer sirozu (tetikleyici faktör ile) | 70-80 | Diüretikler Kanama Parasentez İshal ve kusma Cerrahi Alkolik aşırılık Sedatifler Enfeksiyonlar Kabızlık |
| Kronik porto-sistemik ensefalopati | 100 | Portal-sistemik şant Diyetsel protein alımı Barsak bakterileri |

Tablo 2.8. Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri

| Klinik evre | Bozukluk | |
|-------------|---|--|
| | Entelektüel fonksiyon | Nöromusküler fonksiyon |
| Minimal | Normal muayene bulguları, ama iş ve araba kullanma bozuk olabilir | Psikometrik veya 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 geveleyerek konuşma, ataksi |
| Evre 3 | Konfüzyon, oryantasyon kaybı, somnolans, amnezi | Hipoaktif refleksler, nistagmus, klonus ve kas rijiditesi |
| Evre 4 | Stupor ve koma | Dilate pupil ve deserebre postür, okulosefalik refleks; ileri evrede uyarıya cevapsızlık |

Evre 1 ensefalopatide yüksek kortikal fonksiyonlar bozular. 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 altta yatan HE için yüksek oranda anlamlıdır. EEG'de çoğunlukla yavaş dalga ve frontal bölgede trifazik dalgalar belirginleşmiştir.

Evre 3'e ilerlediğinde, halen uyandırılabilen 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 komada-

ki 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 hepaticus vardır. Bu, nefeste ekşi bir fekal kokudur, normalde gaytada bakterilerle oluşturulan uçucu maddelere bağlıdır. Mercaptanlar karaciğer tarafından temizlenmezse akciğerden atılır ve nefeste hissedilir. Fetor hepaticus ensefalopatinin süresi ve derecesi ile ilgili değildir ve olmaması HE'yi dışlamaz.

Hepatik ensefalopatinin kliniği dalgalıdır ve genellikle hastanın izlenmesi gereklidir. Klinik evrelendirme, nöropsikiyatrik belirtilerin klinik kayıtlarının bir parçası olarak kullanılmalıdır.

2.2.5. 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. Gözün açılması gibi alarm uyarıları, zemin ritmik aktivitesini düzeltmede yetersizdir. Değişiklikler frontal ve santral bölgeden başlar, arkaya doğru ilerler.

Hepatik ensefalopatide EEG, tanı ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır. EEG trasesi, kalıcı nöronal hasar olan çok kronik vakalarda, yavaş, hızlı veya düz olabilir. Değişiklikler sabit olabilir ve diyetle değişmeyebilir. EEG değişiklikleri, psikolojik ve biyokimyasal bozulmadan çok önce bile ortaya çıkabilir. Spesifik değildirler, üremi, karbondioksit retansiyonu, B12 vitamini eksikliği veya hipo-

glisemi gibi durumlarda da bulunurlar. Bununla birlikte, karaciğer hastalığı olan bir hastada bu değişiklikler tanısaldır.

Beyin görüntülemeleri

Bilgisayarlı tomografi ve MRI, kompanse sirozlarda bile serebral atrofi ortaya koyar ve sonuçlar karaciğer disfonksiyonu şiddetiyle ilişkilidir. Beyin atrofi, kronik persistan ensefalopatilerde barizdir ve alkolizm ile artabilir. Karaciğer sirozunda, T1 ağırlıklı MRI görüntülerinde bazal ganglionlarda artmış sinyal vardır, manganez depolanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu bulgu, direkt ensefalopati ile ilişkili olmayıp portal ven trombozunda, kavernoöz transformasyonda da görülür. Bunlarda karaciğer hastalığının olmaması, karaciğer fonksiyonu ve HE'den çok şant ile bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

Manyetik rezonans spektroskopi

Manyetik rezonans spektroskopi, HE'li hastalar ve deneysel modellerin beyin hücre içi metabolizma çalışmalarında kullanılmıştır. Hücre içi glutaminde artış ve miyo-inozitol ve kolinde azalma gösterilmiştir (17,20,21,22,23).

2.2.6. Karaciğer sirozlarında görülen hepatik ensefalopatinin klinik tipleri

Minimal hepatik ensefalopati

Bölüm 2.3'de değinilmiştir.

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 2.9). Bu faktörler barsakta nitrojen materyallerini veya portal kollateral akımı arttırarak, karaciğer hücresi veya beyin fonksiyonlarını baskırlarlar.

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 (9,24,25).

Tablo 2.9. Karaciğer sirozlu hastada akut hepatic ensefalopatinin tetikleyicileri

| | |
|-------------------------|-------------------------------------|
| Elektrolit dengesizliği | Diüretikler |
| | Kusma |
| | İshal |
| Kanama | Özofagus ve fundus varisleri |
| | Gastro-düedonal ülser ve erozyonlar |
| | Mallori-Weis yırtığı |
| İlaçlar | |
| Alkolün kesilmesi | |
| Enfeksiyonlar | Spontan bakteriyel peritonit |
| | Üriner sistem |
| | Akciğer |
| 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 (9).

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 anastomozlardan kısa süre sonra (2 hafta-8 ay) bulunur. EEG’de yavaşlama ile “klasik” porto-sistemik ensefalopati genellikle başvuru sırasında vardır. Yapıcı psikiatrik tedaviler, HE tedavisi kadar, gerekli olabilir.

Hepato-serebral dejenerasyon: miyelopati

Daha dirençli nöropsikiatrik sendromlar, muhtemelen santral sinir sisteminde (sadece beyin değil medulla spinaliste de) organik değişikliklere bağlıdır. Progresif parapleji, büyük porto-sistemik şantlar ile sinsice başlayabilir. Ensefalopati şiddetli değildir. Medulla spinalis dejenerasyon gösterir. Parapleji ilerleyicidir ve porto-sistemik ensefalopatinin tedavisi etkisizdir.

Parkinsonizm ile kronik serebellar belirtiler, bazal ganglion belirtileri ve tremor kronik HE’nin birkaç yılından sonra gelişebilir. Kalıcı beyin hasarı muhtemelen vardır, tedavi tremor üzerinde az etkilidir.

Fokal serebral semptomlar, epileptik ataklar ve demans da bildirilmiştir.

2.2.7. Ayırıcı tanı

Sodyum kısıtlı diyet, diüretikler ve abdominal parasentezlerde hiponatremi gelişebilir. Hiponatremide apati, baş ağrısı, bulantı ve hipotansiyon görülür. Tanı, düşük serum sodyumu ile beraber artmış kan üre konsantrasyonları ile doğrulanır. Olay, hepatik koma ile bir arada olabilir.

Akut alkolizm, iki sendromun bir arada olabilmesi nedeniyle özellik gösterir. Porto-sistemik ensefalopatiye bağlı olabilen birçok semptom alkolizme atfedilebilir. Deliryum tremens devamlı motor ve otonomik aşırı aktivite, tam uykusuzluk, korkunç halüsinasyonlar ve daha ince, daha hızlı bir tremor ile ayırt edilir. Hasta, kızarıklık, ajite, ilgisiz ve cevapları formalite icabıdır. Tremor dinlenmede kaybolur, aktivitede kaba ve düzensizdir. Aşırı iştah kaybı ve kusma sıktır.

Alkoliklerde porto-sistemik ensefalopati, rijiditenin olmaması, hiperrefleksi ve periferik nöropatiye bağlı ayak bileği klonusu hariç alkolik olmayanlara benzer. EEG, diyetle protein kısıtlaması ve laktuloza uygun bir cevabın gözlenmesi yönlendirir. Wernicke ensefalopatisi aşırı malnutrisyon ve alkolizm ile sıktır.

Hepato-lentiküler dejenerasyon (Wilson hastalığı) genç hastalarda görülür. Genellikle bir aile hikayesi vardır. Semptomlar dalgalı değildir. Tremor flabbingden çok koreo-atetoidiktir. Korneal Kayser-Fleischer halkası görülür ve bakır metabolizmasındaki bozukluk genellikle gösterilebilir.

Olması yakın hepatik komada latent fonksiyonel psikoz, depresyon ve paranoya gibi durumlar sıklıkla serbest kalır. Reaksiyonun tipi önceki şahsiyete ve şahsi özelliklerin yoğunlaşmasına bağlıdır. Sendromun psikiyatrik önemi, bu hastaların sıklıkla psikiyatri hastanelerine yatmalarından anlaşılabilir. Tersine, karaciğer hastalığı olduğu bilinen birinde, kronik psikiyatrik bir durum, karaciğer disfonksiyonuna bağlı olmayabilir. Bu hastalarda, araştırmalarla kronik sendrom gösterilmelidir, özellikle kontrastlı tomografi ile geniş kollateraller ortaya konmalıdır.

2.2.8. 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 müdahaleler. Bu, diyet proteininin azaltılması ve içeriğinin değişimini, enterik bakteriler ve kolonik çevrenin değişimini (antibiyotikler, laktuloz/laktitol) ve kolon boşalmasının uyarılmasını (lavmanlar, 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 2.10), subklinik, akut veya persistan kronik ensefalopati olması gibi.

Tablo 2.10. 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<ul style="list-style-type: none">Kanamayı durdurmaFosfat 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 diyetsel 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 sevi-

yelere 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 laksatiftir ve diyetsetel 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 5-7gün 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 görölmektedir. 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 kütesinin 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/gündür.

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 (9,26).

Rezidüel hepatik üre siklus aktivitesini uyaran 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 (9,27,28).

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 (9).

Flumazenil

Benzodiazepin reseptör antagonistidir. Fulminan karaciğer yetmezliği veya sirozla beraber olan HE'li hastalarda geçici düzelmeleri uyarabilir (9). Ransomize 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 çalışmaların inceleme 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 kuşkulanılıyor ise uygun antagonist verilmelidir. Hasta kontrol edilemiyor ve biraz sedasyon gerekiyorsa küçük doz tenazepam veya oxazepam verilebilir; morfin ve paraldehit mutlak kontrendikedir. 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. Ama HE'de çinko tedavisi çalışmaları yarar sağlamamıştır.

Şant oklüzyonu

Porto-kaval bir anastamozu 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

Kronik hepatik ensefalopatinin sorunlarına son çözüm olabilir.

2.2.9. 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.

2.3. Minimal hepatik ensefalopati

2.3.1. Tanım

Minimal hepatik ensefalopati terimi, karaciğer sirozlu hastalarda açık HE belirtileri olmamasına karşın, nöropsikolojik ve nörofizyolojik testlerde anormallik olmasını ifade eder (29.30).

2.3.2. İsimlendirme

Daha önce kullanılan “subklinik hepatik ensefalopati” yerine, 1998 Viyana 11. Dünya Gastroenteroloji Kongresi’nde “minimal hepatik ensefalopati” olarak isimlendirilmesi kabul görmüştür. Subklinik teriminin “önemsiz” şeklinde anlaşıldığı, hastalığın ise HE’nin öncüsü olup bilinçle ilgili bazı fonksiyonları ve araba kullanma gibi günlük aktivitelerin bazılarını etkilediği için bu değişikliğe gereksinim duyulmuştur (10).

2.3.3. Minimal hepatik ensefalopatinin prevalansı

Minimal hepatik ensefalopatinin prevalansı, araştırılan hasta popülasyonunun Child-Pugh skoruna ve kullanılan yöntemeye bağlı olarak değişebilmektedir (9). Bu konuda yapılmış ortalama 4 psikometrik tanı testinin kullanıldığı 39 çalışmada MHE sıklığı % 22 ile % 78 arasında (ortalama % 48) bildirilmiştir (6,13, 18,19,21,22,24,25,30-61). Çalışmaların çoğunluğunda, MHE varlığı ile Child-Pugh evresi bağlantılı bulunmuştur (19,30-40). Yapılan çalışmalarda, multivariante analiz ile MHE riskinin; erkek cinsiyet, Child-Pugh skoru (B-C), varis varlığı ve “hastalık etki profili”nden (sickness impact profil) beş durum ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.11) (9,31,32).

2.3.4. 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), nöromusküler 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. He- kim çok dikkat etmez ise gözden kaçırabilir. Minimal hepatik ensefalopatide sözel (verbal) yeteneklerin korunması nedeniyle nörolojik muayene normaldir. Be-

yin fonksiyonlarındaki bozulma rutin klinik muayenede belirlenemez, sadece nöropsikolojik ve nörofizyolojik testlerle ortaya çıkarılabilir.

Tablo 2.11. 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 ensefa-lopatili hastalar özellikle psikomotor hız, görsel algılama ve dikkat gerektiren testleri yapmakta zorlanmaktadır ve bu nedenle yaşam kalitesinde bir miktar bozulma vardır (31,62). Dikkatlerinde azalma vardır (63). 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 (61) diğer çalışmalarda kötü performans göstermişler (47,64,65), 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) (9). 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 (66). 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 (66).

Sedatiflerin kullanımının MHE için presipitan olabileceği ileri sürülmüştür. Üst endoskopi işlemi için sedasyon uygulanmasının MHE olasılığını arttırdığı gözlemlenmiştir (45,67).

Minimal hepatik ensefalopatisi olan hastaların daha sık HE atağı geçirdiği prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (33,38,39,44,50,58,59,68). 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 (40).

2.3.5. Tanı yöntemleri

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 (69). 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 kullanılması 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 (6,13,18,19,21,22,24,25,30-61).

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 kullanıldı.

mış, uygulanması 2-3 saat sürdüğü için 2-3 günde yapılabilmiştir (70-72). En sık kullanılan nöropsikolojik testler; sayı birleştirme testi (SBT), sayı sembol testi, küp desen testi ve ışığa ve sese reaksiyon zamanı testidir (69). Bunlardan SBT-A en yaygın kullanılanıdır.

Minimal hepatik ensefalopatili hastalarda nöropsikolojik testlerin sonuçları, genellikle verbal becerilerin korunduğunu, psikomotor performansın ise bozulduğunu göstermiştir (73).

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 etkilenmektedir (74). Sık tekrarlar sonrası bu testler standartlığını yitirebilir. Bundan dolayı, testin tekrar kullanılması gerektiği zaman, bazı testler için farklı versiyonlar (örneğin SBT-A için 4 değişik uygulama şekli) geliştirilmiştir (28,33,35,38,40,48,59).

Elektrofizyolojik testler

Elektrofizyolojik testlerden EEG'nin, HE tanı ve evrelemesinde yararlı olmasına rağmen (9), MHE tanısında sensitif veya spesifik değerinin olmadığı ileri sürülmektedir (75). Erken ensefalopatideki olağan bulgular teta veya delta dalgası veya yavaş alfa ritminden oluşur, ancak tetkikin bir kere yapılması tanı koyduramayabilir. Bu nedenle EEG'nin tanıdan çok izlemde kullanılması önerilmektedir. Günümüzde, MHE tanısında bilgisayar analizli EEG ve spektral EEG daha doğru sonuç verdiği için daha sık kullanılmaktadır (30,39).

Uyarılmış potansiyel incelemeleri (evoked potentials), dışarıdan verilen bir uyarının nöral yapılarda oluşturduğu elektriksel potansiyellerin kafa derisi üzerine konulan elektrotlar ile kaydedilmesi esasına dayanır. Uyarının verildiği an ile kayıtlama arasında geçen sürenin ve oluşan dalganın amplitüdünün analizi, uyarının işlendiği beyin yapılarının aktivitesini indirekt olarak gösterir. Kullanılan uyarının tipine bağlı olarak işitsel, görsel ve somatosensoryal olmak üzere üç tip uyarılmış potansiyel incelemesi vardır. Bu testlerin tekrar tekrar yapılması, yukarıda belirtilen nöropsikolojik testlerdeki sakıncayı yaratmaz. Ancak, MHE tanısı için nöropsikolojik testlerden daha az duyarlı bulunmuşlardır (75).

Son zamanlarda, MHE tanısında P300 olaya bağlı potansiyeller de (P300 event-related potentials) kullanılmıştır (58,75).

Diğer yöntemler

MHE tanısında manyetik rezonans spektroskopinin değerli olduğu ileri sürülmüştür (20,22,23). Manyetik rezonans spektroskopi, HE'de karakteristik miyo-inositol eksikliğini ve glutamin artışını yansıtılmaktadır. 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 (17,18,21-23).

Minimal hepatik ensefalopatinin değerlendirilmesinde yeni bir yaklaşım bölgesel beyin kan akımı değişikliklerinin incelenmesidir (46,76). 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 (46). 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, istatiksels 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. Karaciğer sirozu hastalarında PET ve SPECT kullanılarak bölgesel beyin kan akımı değişimlerini inceleyen bazı çalışmalarda, karaciğer hastalığı şiddeti ile bazal ganglionlarda ve hipokampus-ta kan akımı azalması arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir.

MHE tanısında "Critical flicker frequency" (50,54) ve "inhibitör kontrol test" ile de bazı çalışmalar yapılmıştır (44).

MHE tanısı için son birkaç dekatta birçok test aracı denenmiştir. Bu testlerden bazılarında daha doğru sonuçlar bulunmuş, ancak hiçbiri altın standart olarak kabul görmemiştir. MHE tanısı için en son 1998 Viyana 11. Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde şunlar önerilmiştir (10):

- Nöropsikolojik testlerden SBT-A, SBT-B, küp desen testi ve sayı sembol testlerinden ikisi kullanılmalıdır (ikisini içermelidir).
- SBT-A, SBT-B, sayı sembol testi, çizgi bölme testi ve seri noktalama testini içeren standart bir test bataryası (psikometrik hepatik ensefalopati skoru) kullanımı tavsiye edilmektedir.
- Olanak varsa nörofizyolojik test (EEG, P300 olaya bağlı potansiyeller) kullanılması önerilmektedir.

Kongredeki bu öneri göz önüne alınarak, çeşitli ülkelerde beş nöropsikolojik test geniş bir kontrol grubuna uygulayarak (Almanya'da 249, İtalya'da 300, İngiltere'de 545 ve İspanya'da 884 kişiye uygulanmıştır), o ülke için standardize edilmiştir (50,65). "Psikometrik hepatik ensefalopati skoru" olarak tanımlanan bu skora, beş psikometrik teste göre hesaplanmıştır (SBT-A, SBT-B, sayı sembol testi, çizgi bölme testi ve seri noktalama) ve eksi 4'ün altı MHE olarak değerlendirilmiştir. İspanya'da bu beş testin tümü 884 sağlıklı kontrole uygulanmış ve multivariate analiz ile yaş ve eğitim için standardize edilerek bilgisayara yüklenmiştir (50). Bu programa hastanın yaş, eğitim ve test değerleri girilmesi halinde, o hasta için psikometrik hepatik ensefalopati skorunu vermektedir. İspanya'daki hepatologların %41'inin karaciğer sirozlu hastalarını MHE yönünden test ettikleri de ifade edilmektedir (50).

2.3.6. Tedavi

Minimal hepatik ensefalopatinin tedavisinde laktuloz (52), flumazenil (78,79), dallı zincirli aminoasitler (80), L-ornitin-L-aspartat (27) ve protein kısıtlaması (49) 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.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışma, 01.09.2003 ile 31.03.2007 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda karaciğer sirozu tanısı ile izlenen hastalar ve bu hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleşmiş sağlıklı kişiler üzerinde yapıldı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya alınan kişilere yazılı ve sözel olarak açıklama 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 tersine dönmesi), koordinasyon bozukluğu, el yazısının bozulması ve mental fonksiyonlardaki değişiklikler (hafıza bozukluğu, hafif oryantasyon bozuklukları veya hesap yapamama) ekarte edildi.

Çalışmaya alınacak hastalar ve sağlıklı kontrollerde; bilinci etkileyebilecek ilaç veya alkol kullanımı, bilinci etkileyebilecek diğer bir hastalık ve nöropsikolojik testlerin yapılabilmesi için okuma, yazma, görme ve işitme durumu dikkate alındı.

Hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Açık hepatik ensefalopati
2. Başka bir ciddi kronik hastalık (kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği gibi)
3. Nörolojik veya psikiyatrik diğer bir hastalık
4. Aktif gastrointestinal kanama ve enfeksiyonlar
5. Serum elektrolit anormallikleri
6. Alkolik karaciğer sirozu
7. Son iki hafta içinde alkol kullanma öyküsü
8. Santral sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı
9. Wilson hastalığı

10. Okur-yazarlığının olmaması

11. Görme ve işitme bozukluğunun olması

3.2. Protokol

Hastaların tümünün anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve tam kan sayımı, biyokimya değerleri (glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin), aPTT, PT, INR, tam idrar tetkiki, HBsAg, Anti HBs, Anti HCV, abdominal ultrasonografi (USG), üst gastrointestinal endoskopi sonuçları dosyasından kaydedildi. Child-Pugh skorları hesaplandı. Karaciğer sirozunun nedeni (viral, otoimmün, kriptojenik), tanıdan sonra geçen süre, hastalığı ile ilgili geçirdiği komplikasyonlar, USG'de karaciğer ve dalağın özellikleri dosyasından kaydedildi.

Hastaların tümüne nöropsikolojik testler (sayı birleştirme testi-A ve B, sayı menzili testi, stroop testi, Wisconsin kart eşleme testi) yapıldı ve elektrofizyolojik test (elektroensefalogram-EEG) uygulandı.

3.3. Karaciğer sirozunun şiddetinin belirlenmesi (Skorlama)

Tablo.3.1 Child-Pugh skorlaması

| Klinik ve biyokimyasal ölçümler | Puan | | |
|---|-------------|------------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Hepatik ensefalopati (evre) | yok | 1 ve 2 | 3 ve 4 |
| Asit | yok | hafif | orta- ileri |
| Total bilirubin (mg/dl) | <2 | 2-3 | >3 |
| Albümin (mg/dl) | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| INR veya PT | <1,7 <14 | 1,7-2,3 14-17 | >2,3 >17 |
| Child-Pugh skoru: 5-15 puan arası bir değer | | | |
| Child-Pugh: evre A: 5-6 puan, evre B: 7-9 puan evre C: 10-15 puan | | | |

Hastanın karaciğer sirozu evresini belirlemek için Child-Pugh skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 3.1). Skorlama parametreleri: Ensefalopati ve asit varlığı, total bilirubin, albümin ve INR değerlerini kapsıyordu. Bu beş parametrenin her biri 1, 2 veya 3 puan alabiliyordu. Skorlama sonucu 5-6 puan olanlar hafif

(Child A), 7-9 puan olanlar orta (Child B) ve 10-15 puan olanlar ileri (Child C) evrede değerlendirildi.

3.4. Nöropsikolojik (psikometrik) testler

Çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bilim Dalı'ndan, hangi nöropsikolojik testlerin uygulanacağı konusunda görüş ve öneriler alındı ve testlerin nasıl yapıldığı öğrenildi.

Hastalara ve sağlıklı kontrollere nöropsikolojik testler, iyi ışıklandırılmış, sessiz bir odada uygulandı. Kullanılan testler; sayı menzili testi, stroop testi, sayı birleştirme testi-A (SBT-A), sayı birleştirme testi-B (SBT-B) ve Wisconsin kart eşleme testi (WKET) idi. Bu beş testten ikisinin kontrol grubuna göre belirlenen sınırın (cut-off değeri) dışında kalması durumunda o hasta için anormal kabul edildi ve MHE tanı kriteri olarak kullanıldı.

Nöropsikolojik testlerin toplam uygulama süresi her hasta ya da sağlıklı kontrol için 30 ile 50 dakika arası değişiyordu.

3.4.1. Sayı menzili testi

Sayı menzili testi, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised bataryasının bir testidir. Sık kullanılan bir dikkat ya da anlık bellek (çok kısa süreli bellek) testidir (81-83). İleri ve geri menzil olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. İleri menzil daha çok anlık belleği test etmekte, geri menzil hem anlık belleği hem de dikkati değerlendirmektedir.

Testin uygulanması: Testi uygulayan kişinin elinde kağıt üzerine basılmış rakamlar bulunur (Şekil 3.1). Hastaya önce “şimdi size sırayla bazı rakamlar söyleyeceğim, sizin de benim ardımdan, benim söylediğim sırayla rakamları tekrarlamanızı istiyorum” diye, ne yapılacağı anlatılır. Sayılar birer saniye aralıklarla söylenmelidir. Önce üç rakamlı sayı dizisi tek tek söylenir. Hastadan tekrar etmesi istenir. Hasta sayıları doğru sırayla tekrar ederse, bu kez dört rakamlı sayı dizisi söylenir ve hastadan tekrar etmesi istenir. Hasta doğru bir biçimde tekrar ettiği sürece, her defasında rakam sayısı arttırılır. Hasta ard arda iki sayı dizisini yanlış söyleyinceye kadar teste devam edilir. Hastanın doğru olarak tekrar edebildiği en son rakam sayısı, onun “ileri menzil”ini oluşturur. Ardından geri menzil testine geçilir.

Hastaya önce “şimdi de sizden söyleyeceğim rakamları, ters sırayla geri söylemenizi istiyorum” diye, ne yapılacağı anlatılır. Önce iki rakamlı sayı dizisi ile başlanır. Doğru tekrar ettiği sürece, rakam sayısı giderek artırılır. Ard arda iki kez yanlış söylediğinde test sonlandırılır. Hastanın doğru söyleyebildiği son rakam sayısı onun “geri menzili”ni oluşturur. Bu test ortalama beş dakika sürmektedir.

Bu çalışmada, sayı menzili değeri olarak, hastaların ileri ve geri menzil değerlerinin toplamı (İGMT) kullanılmıştır.

| İleri menzil | | | Geri menzil | | |
|---------------------------|-------------------|---|-------------|-----------------|---|
| 1 | 5-8-2 | √ | 1 | 2-4 | √ |
| | 6-9-4 | √ | | 5-8 | √ |
| 2 | 6-4-3-9 | √ | 2 | 6-2-9 | √ |
| | 7-2-8-6 | ∅ | | 4-1-5 | √ |
| 3 | 4-2-7-3-1 | √ | 3 | 3-2-7-9 | ∅ |
| | 7-5-8-3-6 | ∅ | | 4-9-6-8 | ∅ |
| 4 | 6-1-9-4-7-3 | ∅ | 4 | 1-5-2-8-6 | |
| | 3-9-2-4-8-7 | | | 6-1-8-4-3 | |
| 5 | 5-9-1-7-4-2-8 | | 5 | 5-3-9-4-1-8 | |
| | 4-1-7-9-3-8-6 | | | 7-2-4-8-5-6 | |
| 6 | 5-8-1-9-2-6-4-7 | | 6 | 8-1-2-9-3-6-5 | |
| | 3-8-2-9-5-1-7-4 | | | 4-7-3-9-1-2-8 | |
| 7 | 2-7-5-8-6-2-5-8-4 | | 7 | 9-4-3-7-6-2-5-8 | |
| | 7-1-3-9-4-2-5-6-8 | | | 7-2-8-1-9-6-5-3 | |
| İleri menzil | | 5 | Geri menzil | | 3 |
| İleri + geri sayı menzili | | | | | 8 |

Şekil 3.1. İleri ve geri sayı menzili testleri

3.4.2. Stroop Testi

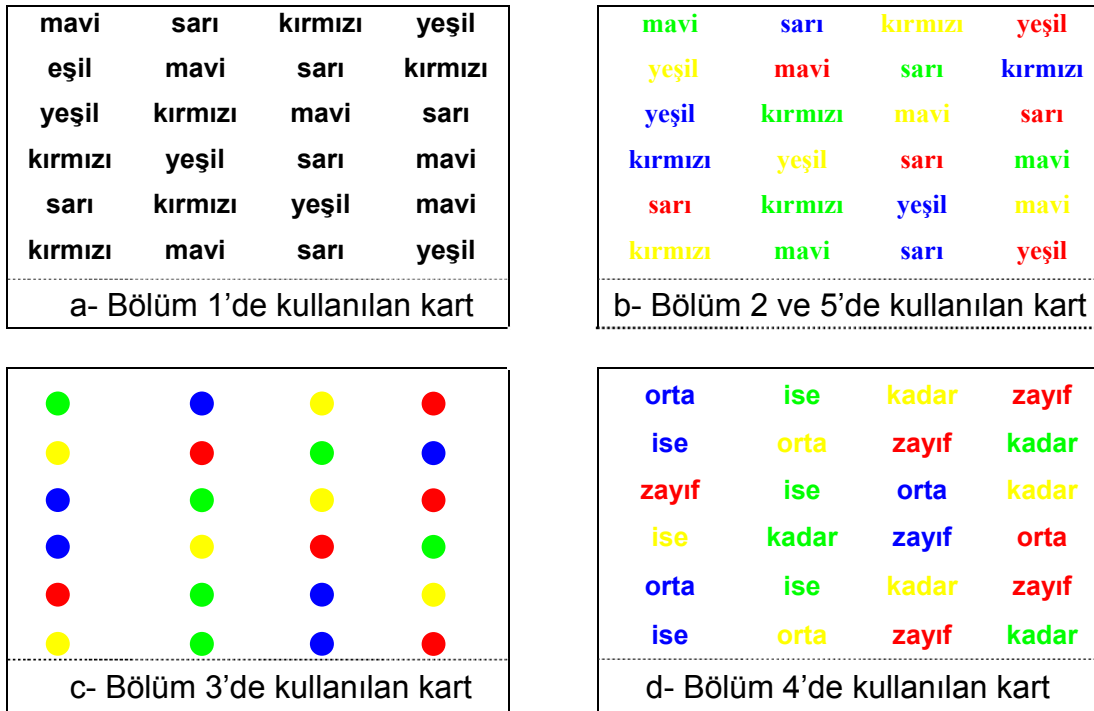
Çalışmamızda, orijinali Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş testin TÜBİTAK Beyin Dinamiği Araştırma Ünitesi tarafından uygulanması standardize edilmiş şekli kullanılmıştır (84).

Stroop testi, konsantrasyon, dikkatin sürdürülebilmesi, sebatlılık (perseverasyon), bozucu etkilere karşı koyabilme, kategori değiştirebilme, amaca yönelik davranışı sürdürülebilme ve uygun olmayan eğilimleri bastırabilme gibi “karışık dikkat” ile ilgili becerileri değerlendiren bir testtir (81,82,84).

Testin uygulanması: Bu testte 4 kart kullanılır (Şekil 3.2). Boyutları 15x10 santimetrelik her kartın üzerinde 4 sütun ve 6 satırdan (24 sözcük veya şekil) oluşan kelime veya şekiller vardır. Test beş bölümden oluşur. Her bölüm

için ayrı ayrı süre tutulur, kişinin yaptığı yanlışlar ve düzeltmeler kaydedilir. Bölüm 1’de siyah renkle yazılmış, renk isimleri vardır. Teste katılan kişiden bunları sırayla, doğru ve hızlı biçimde okuması istenir. Bölüm 2’de farklı renklerle yazılmış renk isimlerini, Bölüm 1’deki gibi okuması istenir, ne kadar sürede okuduğu kaydedilir. Bölüm 3’de değişik renklerle boyanmış, 0,5 cm çapındaki dairelerin renklerini söylemesi istenir. Bölüm 4’de, değişik renkte basılmış, ama renk olmayan sözcüklerin renklerinin söylenmesi istenir. Bölüm 5’de ise , Bölüm 2’de kullanılan karta geri dönülerek; o kartta, farklı renklerde basılmış renk isimlerinin okunmayıp hangi renkle yazıldığının söylenmesi istenir. Testin yaklaşık süresi 10 dakikadır.

Bu testte hasta ve kontrol grupları 54 yaş altı ve 55 yaş üzeri iki gruba ayrılarak sonuçlar değerlendirildi (84).



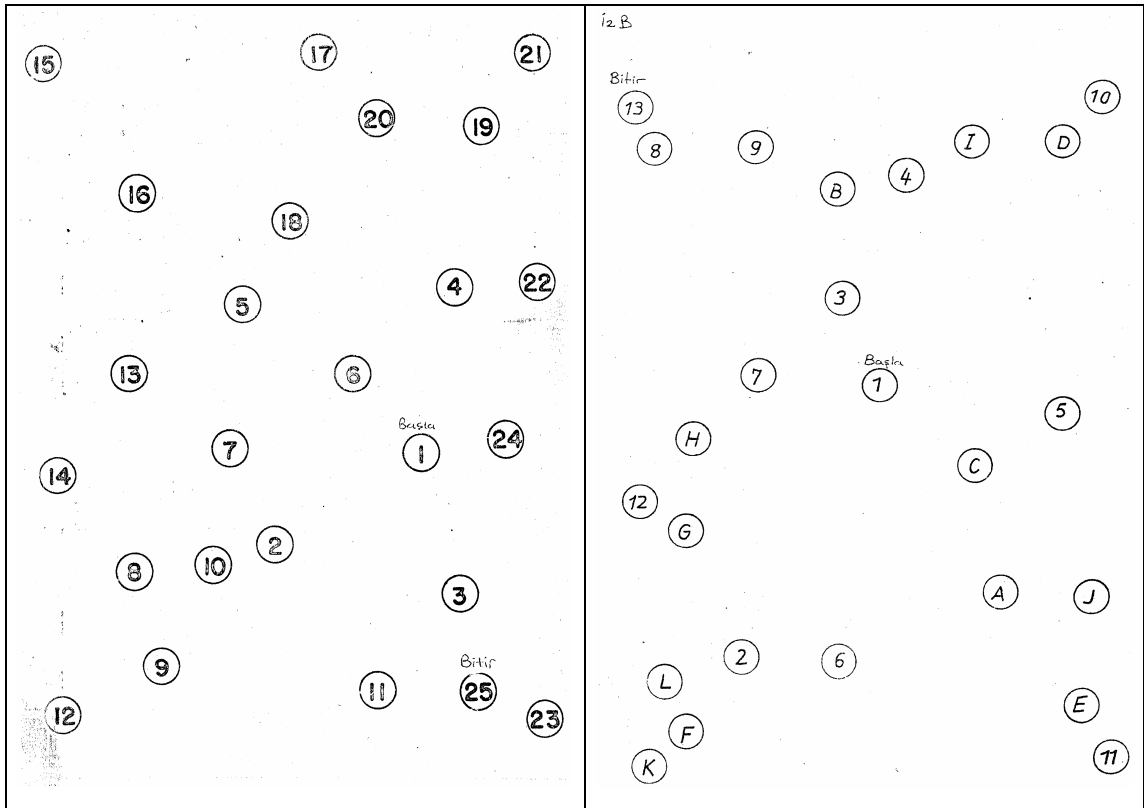
Şekil.3.2 Stroop testlerinde kullanılan kartlar

3.4.3. Sayı Birleştirme Testi (SBT)

Sayı birleştirme testi, bilinçli motor yeteneği ölçen bir testtir. Sayı birleştirme testi-A görsel-uzaysal oryantasyonun ve psikomotor hızın bir testidir. Sayı

birleştirme testi-B de ise bunlara ek olarak dikkatin sürdürülmesi becerisini değerlendirilir (81).

Testin uygulanması: Sayı birleştirme testi, A ve B olarak iki bölümden oluşur. Sayı birleştirme testi-A'nın ilk aşamasında 1'den 8'e, ikinci aşamasında 1'den 25'e kadar olan (Şekil 3.3), rasgele dağıtılmış sayılar bulunur. Birinci aşama, testin nasıl yapılacağına hastaya öğretilme aşamasını oluşturur. Değerlendirme için ikinci aşama kullanılır. Kişiden, her biri daire içine alınmış olan bu sayıları, kalemle çizerek birleştirmesi istenir. Başlangıç ve bitiş süreleri kaydedilir. Yanlış yapması durumunda uyarılarak, yanlış olan yerden düzelterek devam etmesi istenir, fakat bu da süreye dahil edilir. Sayı birleştirme testi-B de iki aşamadan oluşur. İlk aşama öğrenme aşamasıdır. Burada dört sayı dört harf bulunur. Burada, kişiden harf ve sayıları alfabetik sıra ve sayı sırasını göz önüne alarak bir sayı bir harf, bir sayı, bir harf şeklinde sırayla birleştirmesi istenir.



Sayı birleştirme testi-B'nin ikinci aşamasında 13 sayı ve 12 harf vardır. Kişiden bunları bir sayı bir harf olacak biçimde sıra ile birleştirmesi istenir. Süre kaydedilir. Testin her iki bölümünün tamamlanması yaklaşık 15 dakika sürer.

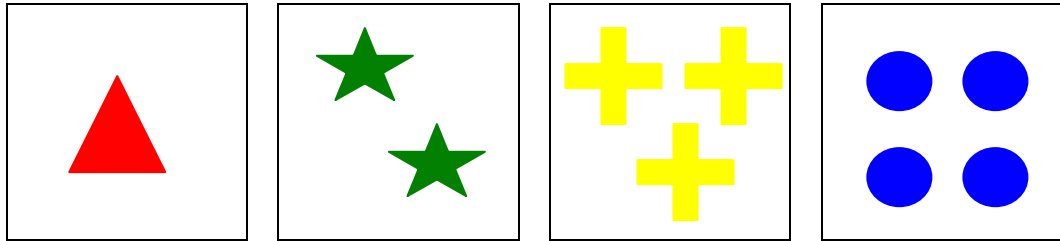
Çalışmamızda SBT-A ve SBT-B'nin sonuçları değerlendirilirken, hasta ve kontrol gruplarımızın sayısı göz önüne alınarak, 18-34 yaş, 35-54 yaş ve 55 yaş üzeri üç yaş grubuna ayrılarak karşılaştırıldı.

3.4.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Wisconsin kart eşleme testi, Berg tarafından 1948'de geliştirilmiş, teste son şeklini ise 1981'de Heaton vermiştir (83,85). Ülkemizde standardizasyonu TÜBİTAK Beyin Dinamiği Araştırma Ünitesi tarafından tamamlanmış testlerdendir.

Yürütücü işlevleri ölçen bu test soyutlama, kavramsallaştırma, problemi çözebilme, strateji oluşturabilme, davranışı ve dikkati sürdürülebilirlik, uygunsuz cevabın inhibisyonu hakkında bilgi vermektedir (83,85).

Testte 4 tane referans kartı (Şekil 3.4), 128 tane uygulama kartı olmak üzere toplam 132 kart bulunmaktadır. Boyutları 5,5 x 5.0 santimetrelik kartların üzerinde adedi bir, iki, üç veya dört tane olabilen; üçgen, yıldız, artı veya daire biçimindeki dört şekilden biri vardır. Bu şekiller kırmızı, yeşil, sarı veya mavi dört renkten biri ile renklendirilmektedir.



Şekil 3.4. Wisconsin kart eşleme testinde kullanılan dört referans kartı

Testin uygulanması: Kişinin önüne 4 referans kartı açık olarak (Şekil 3.4), 128 kart ise ters çevrilerek, kapalı biçimde konulur. Hastaya testin nasıl yapılacağını anlatılır; “Kapalı duran kartları tek tek alarak bakmanızı ve açık olan kartlardan birinin altına koymanızı istiyorum. Ben size, kartı doğru yere koyup koymadığınızı söyleyeceğim. Fakat, testin kuralı gereği, neye göre doğru neye göre yanlış olduğunu söyleme hakkım yok. Sizden, yanıtlarımdan yola çıkarak, kartları hep doğru yerlere koymanızı istiyorum”. Teste başladıktan sonra kişinin önce renk ilişkisini, sonra şekil ilişkisini sonra da bir kart üzerindeki şekil miktarı ilişkisini bulması beklenir. Ard arda 10 doğru yanıt verdiğinde kural

değiştirilir. Kişiden 6 tane 10'luk kategori oluşturması beklenir. Altı kategori oluşturduğunda teste son verilir.

Wisconsin kart eşleme testinde elde edilen yanıtlar, toplam 13 parametreye olacak biçimde bilgisayar ortamında değerlendirildi:

1. Toplam cevap sayısı
2. Toplam yanlış sayısı
3. Toplam doğru sayısı
4. Tamamlanan kategori sayısı
5. Perseveratif tepki sayısı
6. Perseveratif hata sayısı
7. Perseveratif olmayan hata sayısı
8. Perseveratif hata yüzdesi
9. İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı
10. Kavramsal düzey tepki sayısı
11. Kavramsal düzey tepki yüzdesi
12. Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı
13. Öğrenmeyi öğrenme puanı

Çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları 54 yaş altı ve 55 yaş üzeri iki yaş grubuna ayrılarak sonuçlar değerlendirildi (83).

3.5. Elektrofizyolojik testler

3.5.1. Elektroensefalogram – EEG

Elektrofizyolojik test olarak uygulamak için seçtiğimiz EEG, spektral veya otomatik EEG olmadığı için, konvansiyonel olarak yapıldı. Hasta sessiz bir odada, gözleri kapalı, rahat yatar pozisyonda iken, standart teknik kullanılarak kayıt yapıldı. Uluslar arası "10-20 sistemi"ne göre beş elektrot T3, T4, O1, O2 ve Cz pozisyonlarında kafaderisine yapıştırıldı. Elektrot empedansı 5 k Ω 'un altında tutuldu. Değerlendirme için artefaktsız kayıtlar seçildi.

EEG, normalde olması gereken 8-13 Hz α -ritmi zemin aktivitesinin yerini daha yavaş frekansta (<8Hz) dalgaların oluşturması halinde anormal kabul edildi (8).

3.6. İstatistiki analiz

İstatistiki analiz için "SPSS for Windows, 15.0 versiyon" paket programı kullanıldı. Değişik özelliklerle ilgili ortalamalar belirtilirken ortalama±standart deviasyon şeklinde tanımlandı. Hastalar ile kontrol grubu arasında, ortalama değerlerin farklılıklarını bulmak için Student's t-test kullanıldı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark olan nöropsikolojik testler veya testlerin alt gruplarında, General linear model'in univariate analizi kullanılarak, kontrol grubunda sınır (cut-off) değerleri (estimate marginal mean) belirlendi. Buna göre de hasta ve kontrol grubunda nöropsikolojik testi anormal olanlar belirlendi. Sonuçlar arası iki özellik arasındaki ilişki olup olmadığı Pearson's chi-square testi ile karşılaştırıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 44 hasta alındı. Bu sayının üç katı kadar hasta gözden geçirildi, ancak dahil etme kriterlerine uymadığından çalışmaya alınmadı ve kayıtları tutulmadı. Çalışmaya alınamayanların büyük çoğunluğu okuma yazma bilmeyen 45 yaş üzerindeki hastalardı, daha sonra ensefalopatisi olanlar, aktif özofagus varis kanaması olanlar, enfeksiyonu olanlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler geliyordu. Çalışmaya alınan iki hasta, testleri tamamlanamadığı için çalışma dışına alındı (bir hasta karaciğer nakli için başka merkeze gitti, diğeri sonradan testleri tamamlamak istemedi). Çalışması tamamlanan 42 hastanın 27'si erkek, 15'i kadın idi. Hastalarda ortalama yaş 46.4 ± 13.8 idi. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerin hiçbirinde yeni yapılmış veya son 6 ayda yapılmış karaciğer fonksiyon testleri anormal değildi. Kontrol grubunun 21'i kadın 21'i erkekti, ortalama yaş 47.2 ± 14.8 idi. Hastaların öğrenim durumları ortalama 6.07 ± 1.87 yıl, kontrol grubunun 6.05 ± 1.92 yıl idi. Karaciğer sirozunun nedeni, hastaların 28'inde (%67) viral hepatitler (19 hepatit B ve 9 hepatit C), 11'inde (%26) kriptojenik siroz, 3'ünde (%7) otoimmün hepatit idi. Hastaların 20'si (%47.6) Child A, 15'i (%35.7) Child B ve 7'si (% 16.6) Child C evredeydi. Üst endoskopisi yapılmış 32 hastanın 24'ünde (% 75) özofagus varisi vardı, bunların 11'i daha önceden özofagus varis kanaması geçirenlerdi. Abdominal ultrasonografide 42 hastanın 19'unda dalak büyüklüğü (141mm üzeri) vardı. Bir hasta önceden trafik kazası nedeniyle splenektomi geçirmişti. Karaciğer sirozu tanısından sonra geçen süre 24 hastada 12 ayın altında, 5 hastada 13-24 ay, 6 hastada 25-48 ay arasında, 7 hastada ise 49 ayın üzerindeydi. Hasta ve kontrol gruplarındaki her kişiye, psikometrik testlerin tümü aynı seansta yapıldı. Hastaların EEG'leri genellikle aynı gün veya bir iki gün içinde, en geç ise 1 hafta içinde çekildi. Hastaların hiçbirisi son 1 ay içinde HE geçirmemişti. Daha önce HE geçiren hasta sayısı 6 (%14) idi.

Hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri ve hasta grubunun biyokimyasal özellikleri Tablo 4.1 'de verilmiştir. Hasta grubunun klinik özellikleri ise Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri

| | Hasta grubu (n=42) | Kontrol grubu (n=42) | |
|-------------------------|--------------------|----------------------|--------------|
| Yaş | 46.4 ± 13.8 | 47.2 ± 14.8 | P=0,814 (AD) |
| Erkek / Kadın | 27 / 15 | 21 / 21 | P=0,190 (AD) |
| Eğitim (yıl) | 6.1 ± 1.9 | 6.0 ± 1.9 | P=0,954 (AD) |
| • 5 yıl | 29 | 30 | |
| • 6-8 yıl | 9 | 8 | |
| • 9-11 yıl | 4 | 4 | |
| Total bilirubin (mg/dL) | 2.56 ± 4.22 | | |
| AST (U/L) | 61 ± 44 | | |
| ALT (U/L) | 55 ± 67 | | |
| Albümin (gr/dL) | 3.33 ± 0.76 | | |
| PT (sn) | 16.2 ± 4.3 | | |
| INR | 1.38 ± 0.40 | | |

*AD anlamlı değil

Tablo 4.2. Hasta grubunun klinik özellikleri (n=42)

| | sayı | % |
|------------------------------------|------|----|
| Karaciğer sirozunun etyolojisi | | |
| • viral | 28 | 67 |
| • kriptojenik | 11 | 26 |
| • otoimmün | 3 | 7 |
| Karaciğer disfonksiyonunun şiddeti | | |
| • Child-Pugh evre A | 20 | 48 |
| • Child-Pugh evre B | 15 | 36 |
| • Child-Pugh evre C | 7 | 16 |
| Asit | 15 | 36 |
| Ödem | 9 | 21 |
| Hepatik ensefalopati öyküsü | 6 | 14 |
| Özofagus-fundus varisi (n=32)* | 24 | 75 |
| Özofagus varis kanaması öyküsü | 11 | 26 |
| Ultrasonografide splenomegali | 19 | 45 |
| Tanıdan sonra geçen süre | | |
| • 0-12 ay | 24 | 57 |
| • 13-24 ay | 5 | 12 |
| • 25-48 ay | 6 | 14 |
| • 49 ay üzeri | 7 | 17 |

*Özofagus-fundus varisi, endoskopisi yapılan 32 hastadaki orandır

Hastalar klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, bazı klinik özelliklerin birbirleriyle korelasyon gösterdiği belirlendi. Bu değerlendirme yapılırken hastalar üç yaş grubuna ayrıldı (18-39 yaş, 40-54 yaş ve 55 yaş ve üzeri). Hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.3’de verildi. Karaciğer hastalığının nedeni ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki vardı (P<0.01). Karaciğer hastalığının nedeni ile geçirilmiş varis kanaması arasında da anlamlı ilişki vardı (P<0.05). Varis kanaması geçirenlerde splenomegali daha sıklıkla (P<0.05). Ödem ve Child-Pugh evresi arasında anlamlı ilişki vardı (P<0.01). İkterli hastaların hemen tamamı Child-Pugh B veya C evredeydi (P<0.05). Asit 55 yaş üzeri hastalarda daha sıklıkla (P<0.01). Yine, Child-Pugh evre B hastaların % 53’ünde ve Child-Pugh evre C olan hastaların hepsinde asit vardı (P<0.01). Hastaların tamamına yakınında ödem varsa asit vardı; asitli hastaların ise % 53’ünde ödem vardı (P<0.01). İkter ile asit arasında anlamlı bağlantı vardı (P<0.05). Daha önce HE geçirmiş hastalarda karaciğer bozukluğunun şiddeti daha fazlaydı ve bu öyküyü veren altı hastada Child-Pugh evre A/B/C’de sırasıyla 1/2/3 hasta vardı (P<0.05).

Tablo 4.3. Hastaların çeşitli klinik özellikleri arası ilişkiler (n=42)

| | n | Yaş grupları | | | Cins | | Splenomegali | Varis kanaması öyküsü | HE* öyküsü | İkter | Asit | Ödem |
|--------------|-------------|--------------|-------|-------|-------|-------|--------------|-----------------------|------------|-------|-------|-------|
| | | 18-39 | 40-54 | 55-69 | Kadın | Erkek | | | | | | |
| | n | 13 | 14 | 15 | 15 | 27 | 19 | 11 | 6 | 8 | 15 | 9 |
| Etyoloji | viral | 28 | 4 | 13 | 11 | 6 | 22 | 10 | 4 | | | |
| | kriptojenik | 11 | 6 | 1 | 4 | 6 | 5 | 9 | 6 | | | |
| | otoimmün | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | | | |
| | | | P<.01 | | | P<.01 | | P=.05 | P<.05 | | | |
| Child-Pugh | evre A | 20 | | | | | | | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | evre B | 15 | | | | | | | 2 | 3 | 8 | 3 |
| | evre C | 7 | | | | | | | 3 | 4 | 7 | 5 |
| | | | | | | | | | P<.05 | P<.01 | P<.01 | P<.01 |
| Asit | 15 | 3 | 2 | 10 | | | | | | 6 | | 8 |
| | | | P<.01 | | | | | | | P<.05 | | P<.01 |
| Varis | 24/32 | | | | | | | 11/24 | | | | |
| | | | | | | | | P<.05 | | | | |
| Splenomegali | 19 | | | | | | | 8 | | | | |
| | | | | | | | | P<.05 | | | | |

*HE: hepatik ensefalopati

Hasta ve kontrol grubuna ilişkin nöropsikolojik test verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması ile elde edilen sonuçlar Tablo 4.4'de görülmektedir. Tabloda gösterilen testlerden, çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arası anlamlı fark olanlar ($P < 0.05$) MHE'nin belirlenmesinde kullanıldı, diğerleri dikkate alınmadı. Bu testlerden stroop testinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olan stroop bölüm 5 ve stroop düzeltme sayısı, kontrol grubunda belirlenenlere göre 3 standart deviasyon sınırının dışında kalmışsa test anormal kabul edildi. Wisconsin kart eşleme testinde ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olan 8 sonuç kategorisi değerlendirmeye alındı ve iki veya üzeri kategorinin 3 standart deviasyon sınır değerini aşması halinde WKET anormal olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol gruplarında nöropsikolojik testlerden elde edilen sonuçlar karşılaştırılırken, klinik özellikler açısından; ileri ve geri menzil toplamında (İGMT) test sonuçları yaş yönünden karşılaştırılmadı, stroop testi ve WKET için ise çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu 54 yaş altı ve 55 yaş üzeri iki gruba ayrılarak, SBT-A ve SBT-B testleri de 18-34, 35-54 ve 55 yaş üzeri olmak üzere üç yaş grubuna ayrılarak değerlendirildi. Kontrol grubunda testlerin 3 standart deviasyon alt ve üst sınırları belirlendi (Tablo 4.5). Nöropsikolojik testlerde değerin düşük olması iyi anlamına geliyor ise üst sınırın üzerinde kalanlar için, yüksek olması iyi anlamına geliyor ise alt sınırın altında kalanlar için o test anormal kabul edildi.

Nöropsikolojik testlerin anormal denmesi için elde edilen değerin, kontrol grubunda belirlenen üç standart deviasyonun dışında bulunması gerekliydi. Ancak, kontrol grubundaki kişilerde de bazı testlerde sonuçların anormal olduğu gözlemlendi. Anormal test sonuçları kontrol grubundaki 14 kişide beş testten birinde, 4 kişide beş testten ikisinde bulundu. Kontrol grubunda anormal psikometrik test dağılımı değerlendirildiğinde, stroop testi 4 kişide, SBT-A 8 kişide, SBT-B 1 kişide ve WKET 9 kişide anormaldi. Hasta grubumuzda kontrol grubumuzdaki anormal sonuçların elenmesi için, kullandığımız beş psikometrik testten en az ikisinin anormal olması durumunda MHE'yi pozitif kabul ettik. Minimal hepatik ensefalopati varlığını belirlemede, EEG'de saptanan bozukluklar ise tek başına pozitif kriter olarak kabul edildi.

Tablo 4.4. Nöropsikolojik testlerin sonuçları

| | Hasta* | Kontrol* | P** |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Sayı menzili testi | | | |
| İleri menzil | 4.2 ± 0.9 | 5.0 ± 0.9 | 0,000 |
| Geri menzil | 2.8 ± 0.7 | 3.3 ± 0.7 | 0,002 |
| İleri-geri menzil toplamı | 7.0 ± 1.3 | 8.3 ± 1.3 | 0,000 |
| Stroop testi | | | |
| Stroop 1 (saniye) | 15.9 ± 5.3 | 14.4 ± 3.6 | 0,133 |
| Stroop 2 (saniye) | 17.5 ± 5.5 | 16.8 ± 3.8 | 0,521 |
| Stroop 3 (saniye) | 22.5 ± 8.1 | 21.1 ± 6.7 | 0,396 |
| Stroop 4 (saniye) | 32.6 ± 12.0 | 28.4 ± 8.0 | 0,063 |
| Stroop 5 (saniye) | 46.6 ± 20.7 | 37.5 ± 9.4 | 0,011 |
| Stroop düzeltme | 3.1 ± 2.4 | 1.8 ± 1.4 | 0,003 |
| Stroop hata | 0.8 ± 1.5 | 0.7 ± 0.8 | 0,715 |
| Sayı birleştirme testi | | | |
| Sayı birleştirme A (saniye) | 74.7 ± 28.2 | 54.5 ± 24.9 | 0,001 |
| Sayı birleştirme B (saniye) | 210.4 ± 89.0 | 123.2 ± 32.6 | 0,000 |
| Wisconsin kart eşleme testi | | | |
| Toplam cevap sayısı | 123.3 ± 12.0 | 120.9 ± 14.9 | 0,413 |
| Toplam yanlış sayısı | 52.8 ± 17.6 | 44.5 ± 13.2 | 0,017 |
| Toplam doğru sayısı | 70.5 ± 11.7 | 76.4 ± 5.8 | 0,005 |
| Tamamlanan kategori sayısı | 3.4 ± 1.5 | 3.9 ± 1.3 | 0,104 |
| Perseveratif tepki sayısı | 40.3 ± 20.4 | 32.7 ± 11.4 | 0,038 |
| Perseveratif hata sayısı | 33,9 ± 15.6 | 27,5 ± 9.2 | 0,025 |
| Perseveratif olmayan hata sayısı | 18,9 ± 7.4 | 17,0 ± 6.1 | 0,206 |
| Perseveratif hata yüzdesi | 26,9 ± 11.7 | 22,2 ± 6.2 | 0,025 |
| İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı | 21,4 ± 16.1 | 16,6 ± 8.9 | 0,091 |
| Kavramsal düzey tepki sayısı | 55,8 ± 14.3 | 64,1 ± 7.2 | 0,001 |
| Kavramsal düzey tepki yüzdesi | 46,3 ± 15.3 | 54,0 ± 11.0 | 0,010 |
| Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı | 1,4 ± 1.3 | 1,8 ± 1.3 | 0,193 |
| Öğrenmeyi öğrenme puanı | -9,2 ± 10.2 | -4,7 ± 4.3 | 0,012 |

*değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir. ** koyu renkli değerler P<0,05'dir

Tablo 4.5. Kontrol grubunda nöropsikolojik testlerin üç standart deviasyona göre sınır (cut off) değerleri

| | sınır değerleri* | | | | | |
|-----------------|------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | alt | üst | alt | üst | | |
| İGMT | 6,96 | 8,55 | | | | |
| | 54 yaş altı | | 55 yaş üzeri | | | |
| | alt | üst | alt | üst | | |
| Stroop 5 (sn)** | 26,20 | 43,70 | 32,10 | 52,20 | | |
| Stroop düzeltme | 0,50 | 2,60 | 1,04 | 3,60 | | |
| WKET 2 | 36,20 | 54,10 | 34,80 | 52,20 | | |
| WKET 3 | 71,40 | 81,50 | 70,60 | 81,80 | | |
| WKET 5 | 24,70 | 42,30 | 19,80 | 42,60 | | |
| WKET 6 | 20,80 | 34,90 | 18,50 | 34,80 | | |
| WKET 8 | 17,40 | 27,60 | 15,70 | 27,80 | | |
| WKET 10 | 57,10 | 69,01 | 58,40 | 73,70 | | |
| WKET 11 | 45,50 | 60,80 | 48,00 | 62,80 | | |
| WKET 13 | -9,28 | -0,51 | -9,33 | 0,45 | | |
| | 34 yaş altı | | 35-54 yaş | | 55 yaş üzeri | |
| | alt | üst | alt | üst | alt | üst |
| SBT-A (sn) | 17,00 | 53,10 | 36,90 | 71,20 | 47,20 | 86,20 |
| SBT-B (sn) | 37,80 | 150,40 | 72,50 | 167,20 | 99,80 | 189,70 |

*Koyu sayılar, o test için kullanılan sınır (üst veya alt) değerini göstermektedir. **sn, saniye.
İGMT: ileri-geri menzil toplamı, SBT-A: sayı birleştirme testi-A, SBT-B: sayı birleştirme testi-B,
WKET: Wisconsin kart eşleme testi

Tablo 4.6. Hasta grubunda nöropsikolojik test anormalliği ve EEG bozukluğu sıklığı (n=42)

| | sayı | % |
|-----------------------|------|----|
| Tek testte anormallik | | |
| İGMT | 16 | 38 |
| Stroop | 16 | 38 |
| SBT-A | 19 | 45 |
| SBT-B | 25 | 59 |
| WKET | 25 | 59 |
| EEG | 10 | 24 |
| İki testte anormallik | | |
| SBT-B ve SBT-A | 19 | 45 |
| SBT-B ve İGMT | 16 | 38 |
| SBT-B ve WKET | 16 | 38 |
| SBT-B ve Stroop | 14 | 33 |
| SBT-A ve İGMT | 12 | 28 |
| SBT-A ve Stroop | 9 | 21 |
| SBT-A ve WKET | 10 | 24 |
| Stroop ve İGMT | 6 | 14 |
| Stroop ve WKET | 6 | 14 |
| İGMT ve WKET | 9 | 21 |

İGMT: ileri-geri menzil toplamı, SBT-A: sayı birleştirme testi-A, SBT-B: sayı birleştirme testi-B,
WKET: Wisconsin kart eşleme testi

Hasta grubunda nöropsikolojik test anormalliği ve EEG bozukluğu sıklığı Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Hasta grubunda en az iki nöropsikolojik testte ve/veya EEG anormallik olması halinde MHE tanısı kondu. Bu kritere göre, çalışmaya alınan 42 hastanın 29'unda (%69) MHE olduğu belirlendi. Kullanılan nöropsikolojik testlerde, diğer testlerle beraber en sık anormal olan test SBT-B idi.

Çalışmamızda hastaların 10'unda EEG anormallikleri vardı. EEG anormalliği tek başına MHE olması için kriter kabul edilmesine rağmen, EEG'si anormal olan her hastada bir veya daha fazla nöropsikolojik testte bozukluk gösterdi. Belirgin EEG anormalliği olan 10 hastadan başka 10 hastada da diğer hafif EEG değişiklikleri olduğu belirlendi. Ancak, EEG bu durumdaki hastalarda, MHE tanısı için pozitif kabul edilmedi (8).

Nöropsikolojik testler ve EEG toplam olarak değerlendirildiğinde, MHE'si olan 29 hastadan 4'ünde 2 testin, 9'unda 3 testin, 12'sinde 4 testin ve 4'ünde 5 testin anormal olduğu bulundu.

Minimal hepatik ensefalopati ile yaş ($P=0.6$), cinsiyet ($P=0.3$), eğitim düzeyi ($P=0.3$), karaciğer hastalığının etyolojisi ($P=0.12$) ve tanıdan sonra geçen süre ($P=0.4$) arasında ilişki bulunmadı.

Minimal hepatik ensefalopati ile Child-Pugh skoru arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($P=0.012$). Minimal hepatik ensefalopati Child-Pugh evre A hastalarının % 60'ında, evre B hastalarının % 67'sinde ve evre C hastalarının tümünde belirlendi ($P=0.14$). Minimal hepatik ensefalopati ile ödem arasında bir korelasyon bulundu ($P=0.02$). Minimal hepatik ensefalopati ile splenomegali arasında ilişki olmamasına rağmen, splenomegali saptanan 19 hastanın 16'sında (% 84) MHE vardı ($P=0.05$). Varis varlığı, geçirilmiş özefagus varis kanaması, geçirilmiş spontan bakteriyel peritonit ve geçirilmiş HE atağı ile MHE arasında anlamlı bağlantı yoktu; özofagus varis kanaması geçirenlerin % 91'inde MHE olduğu ($P=0.07$), önceden HE geçiren 6 hastanın hepsinde ($P=0.08$) MHE olduğu belirlendi.

Minimal hepatik ensefalopati tanısı almış 29 hastadan 10'unda EEG anormallikleri vardı. EEG bozukluğu ile Child-Pugh evresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($P<0.05$). Daha önce HE geçiren 6 hastanın 5'inde EEG anormalliği gözlemlendi ve anlamlı ilişki bulundu ($P<0.01$). Minimal hepatik ensefalopati tanısı için pozitif kabul edilmeyen hafif EEG anormallikleri 10 hastada vardı ve bunun

belirleyicilerinin Child-Pugh evresi (P=0.002), asit (P=0.04) ve ikter (P=0.03) olduğu bulundu.

Nöropsikolojik testler ve EEG'de saptanan anormalliklerin sayısı ile Child-Pugh evresi (P<0.05), varis derecesi (F1, F2 ve F3 varis olmasına göre; P<0.05), daha önce geçirilmiş özofagus varis kanaması (P<0.01) ve ödem (P<0.05) arasında bağlantı bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Minimal hepatik ensefalopati, anormal test sayısı ve anormal EEG sonuçları ile hastaların özellikleri arasındaki ilişkiler

| n=42 | Minimal hepatik ensefalopati | | Anormal test sayısı | EEG |
|------------------------------|------------------------------|-------------|---------------------|-------------|
| | sayı | P | P | P |
| Yaş | | 0.6 | 0.3 | 0.7 |
| Cins | | 0.34 | 0.4 | 0.7 |
| Eğitim düzeyi | | 0.3 | 0.8 | 0.5 |
| Hastalığın etyolojisi | | 0.12 | 0.3 | 0.6 |
| Hastalığın süresi | | 0.38 | 0.23 | 0.9 |
| Child(A/B/C:20/15/7) | (12/10/7) | 0.01 | 0.02 | 0.00 |
| Varis (n=24) | 18 | 0.18 | 0.15 | 0.6 |
| Varis derecesi | | 0.69 | 0.02 | 0.2 |
| Varis kanaması öyküsü (n=11) | 10 | 0.07 | 0.00 | 0.6 |
| Splenomegali (n=19) | 16 | 0.05 | 0.3 | 0.7 |
| Asit (n=15) | 12 | 0.25 | 0.5 | 0.06 |
| Ödem (n=9) | 9 | 0.02 | 0.04 | 0.1 |
| İkter (n=8) | 5 | 0.65 | 0.3 | 0.05 |
| HE* öyküsü (n=6) | 6 | 0.07 | 0.6 | 0.00 |
| SBP** öyküsü (n=3) | 3 | 0.23 | 0.2 | 0.7 |

HE: hepatik ensefalopati, SBP: spontan bakteriyel peritonit

5. TARTIŞMA

Hepatik ensefalopati, mental ve motor fonksiyonlardaki bozuklukların geniş bir spektrumunu kapsayan nöropsikiyatrik bir sendromdur (86). Hepatik ensefalopatinin tanısı, karaciğer hastalığı olduğu bilinen bir kişide, diğer bilinen nörolojik hastalıklarının dışlanması ve dikkatli bir nöropsikiyatrik değerlendirme ile konulur (10). Hepatik ensefalopatide, mental durumda ortaya çıkan değişiklikler, hafif kognitif disfonksiyondan şiddetli komaya kadar değişmektedir.

Hepatik ensefalopatinin henüz klinik kanıtları olmayan karaciğer sirozu hastalarını değerlendiren Parson-Smith ve arkadaşları (1957), hastaların %43'ünde belirgin EEG anormalliklerinin varlığını belirlemişlerdir (86). Porto-sistemik şant cerrahisi geçiren hastaları inceleyen Zeegen ve arkadaşları (1970), mental fonksiyonları normal olan hastaların %62'sinin, "trail making test" A ve B'de (sonradan sayı birleştirme testi-A ve B adı verilmiştir) kötü performans gösterdiklerini gözlemlemişlerdir (86).

Subklinik hepatik ensefalopati terimi ilk kez 1978'de Ridders ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (86). Subklinik hepatik ensefalopati günümüzde minimal hepatik ensefalopati (MHE) olarak adlandırılmaktadır ve klinik olarak mental ve nörolojik muayene normal olduğu halde nöropsikolojik veya nörofizyolojik testlerle ortaya konan hafif kognitif disfonksiyonu tanımlamaktadır (87).

Açık ensefalopatinin aksine, MHE'si olan hastalarda, tanımlanabilir beyin disfonksiyonunun klinik semptomları yoktur ve MHE tanısı için açık HE'nin dışlanması gereklidir (10). Bu durumda, nöropsikiyatrik değerlendirme yapılarak, HE'nin evre 0-1 arası belirleyicileri olan ve evre 1'i düşündüren semptomların olmadığı gösterilmelidir. Bu semptomlar: Anormal davranış (öfori, depresyon), uyku bozuklukları (aşırı uyku, uykusuzluk, uyku paterninin tersine dönmesi), nöromüsküler bozukluklar (koordinasyon bozukluğu, el yazısının bozulması) ve mental fonksiyonlardaki değişiklikleri (hafıza bozukluğu, hafif oryantasyon bozuklukları veya hesap yapamama)'dır (86).

Minimal hepatik ensefalopatinin yaşam kalitesine etkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (31,62). Bu evredeki ensefalopatinin araba kullanmayı etkilediği üç çalışma ile gösterilmiştir (47,64,65,88), yapılan başka bir çalışmada ise etkili olmadığı bildirilmiştir (61). Bu çalışmalardan birinde, MHE'si olanlarda tra-

fikte ihlal ve kaza sıklıklarının daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (88). Yapılan prospektif çalışmalar, bu evredeki ensefalopatinin, zamanla açık HE'ye ilerlediğini göstermiştir (33,38,39,44,50,58,59,68). Yaşam süresini etkilediği bir çalışmada bildirilmiş (40), ancak diğer bir çalışmada etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür (39). Bu evredeki ensefalopatinin klinik önemi netleşmediğinden, tedavi ile düzelme sağlanabilmesine rağmen (27,52,78-80) henüz tedavi önerilmemektedir (8-10).

Minimal hepatik ensefalopati 3-4 dekad önce tanımlanmasına rağmen, günümüze kadar tümüyle çözülmüş bir problem değildir. Tanı testlerinin kesinleşmemesi nedeniyle (8-10), 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 (86,89). 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 yapılmadığı için, biz, çalışmamızda SBT-A, SBT-B, sayı menzili testi, stroop testi ve WKET'nden oluşan kendi test bataryamızı oluşturduk.

Minimal hepatik ensefalopati tanısı için çalışmamızda kullandığımız SBT-A, SBT-B ve EEG, bu konuda yapılan çalışmalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testlerden SBT-A hemen tüm çalışmalarda kullanılmış olup, seriden seriye oldukça farklı sonuçlar bildirilmekle beraber, incelediğimiz 23 çalışmada hastaların %7-65'inde anormal sonuç elde edilmiştir (21,24,30,33-35,37-42,45,48,49,51-54,56-59). Bu test, çalışmamızda hastaların % 45'inde anormal bulunmuştur. Sayı birleştirme testi-B, yapılmış 9 çalışmada, hastaların %7-60'ında anormal sonuç vermiştir (21,24,33,35,43,49,53-55). Çalışmamızda ise, hastaların %59'unda anormal bulunmuştur. Minimal hepatik ensefalopati tanısında, spektral ve bilgisayar analizli EEG'nin daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Konvansiyonel EEG kullanılarak yapılmış altı çalışmada anormallik %0-33 arasında belirlenmiştir. Bu altı çalışmadan ikisinde MHE tanısı için patolojik kabul edilmeyen diğer hafif EEG anormallikleri de bildirilmiştir. EEG anormalliği %13 olarak bildirilmiş bir çalışmada diğer hafif EEG anormallikleri %33 ve EEG anormalliği %19 olarak bildirilmiş başka bir çalışmada ise diğer hafif

EEG anormallikleri %32 olarak belirlenmiştir. (31,46,49,56-58). Çalışmamızda, MHE tanısını koyduran anormallik (zemin aktivitesi <8Hz) hastaların %24'ünde, diğer hafif EEG anormallikleri de (zemin aktivitesi 8-13 Hz, ancak zaman zaman düşük frekanslı dalgalar ortaya çıkması) hastaların %24'ünde bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda EEG kontrol grubuna uygulanmamış olup bizim çalışmamızda da uygulanmamıştır. Minimal hepatik ensefalopati tanısında diğer hafif EEG anormalliklerinin önemi, daha geniş hasta popülasyonunda ve kontrol grubuna da uygulanarak ortaya konabilecektir. Minimal hepatik ensefalopati tanısında sayı menzili testi ve stroop testi literatürde birkaç çalışmada kullanılmış, ancak bu testlerde elde edilen sonuçlar detaylı olarak tartışılmamıştır. Çalışmamızda, stroop testi ve sayı menzili testinin her ikisi de hastalarımızın %38'inde anormal bulunmuştur. Minimal hepatik ensefalopati tanısı için WKET ise daha önce hiç kullanılmamıştır. Bizim çalışmamızda bu test %59 oranında anormal olup bu testin MHE tanısındaki önemi yapılacak çalışmalarla daha netleşecektir.

Çalışmamızda, MHE tanısı için kullandığımız beş nöropsikolojik testte anormallik oranı %38 ile %59 arasında değişmektedir. Bu testlerin temelde dikkati ölçmesi, MHE'li hastaların dikkatinin azaldığını düşündürmektedir. Beynin dikkat fonksiyonu; oryantasyon, uyanıklık ve yürütücü dikkat alt başlıklarına ayrılabilir ve bu fonksiyonlar girus singula, orbito-frontal ile dorsolateral frontal korteks, parietal korteks, süperior temporal korteks ve talamus tarafından yürütülmektedir (90). Yapılan çalışmalarda MHE'li hastalarda girus singula, frontal korteks ve daha az oranda parieto-okspital kortekste pozitron emisyon tomografisi ile glukoz kullanımında farklılıklar bulunmuştur. Çalışmamızda SBT-B'de saptadığımız %59 oranında anormallik, bu testte dikkat yükünün daha fazla olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda kullandığımız WKET en karmaşık testtir ve asıl olarak perseverasyonu ölçmektedir. Çalışmamızdaki hastalarımızda %59 gibi yüksek bir sıklıkta anormallik bulunması, bu testin dikkat yükünün de fazla olduğunu düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızda bu testteki anormalliğin, SBT-B'nin tersine diğer testler ile fazla korele olmadığını belirledik.

Minimal hepatik ensefalopati tanısında kullanılan psikometrik testler arasında, en hassas testler olarak SBT-A ve sayı sembol testinin olduğu ileri sürülmektedir (30,33,35,41,68,73,91). Bazı otörler, harflerin eklenmesinin dikkat yükünü daha fazla arttırdığından, SBT-B'yi SBT-A'dan daha hassas bulmaktadır

(30,40,49,91). Çalışmamızda, en hassas test %59 anormallik bulduğumuz SBT-B olup kullandığımız diğer dört test ile en fazla ilişkili bulunmuştur.

Minimal hepatik ensefalopatinin tanısı, kullanılan test sayısına ve test için seçilen anormal kabul etme kriterlerine (1, 2 veya 3 standart deviasyonun anormal kabul edilmesi; iki testin anormalliğinin MHE kabul edilmesi gibi) göre değişmektedir. Literatürde incelediğimiz 39 çalışmada kullanılan test sayısı 1-11 arası değişmekte olup ortalama 4'dür (6,13,18,19,21,22,24,25,30-61). Bu çalışmaların birinde kullanılan 3 testten 3'ünde de anormallik olması durumunda MHE tanısı konmuş (52); dört çalışmada 5 ile 9 test kullanılmış ve bunlardan 2'sinde anormallik olması tanı kriteri olarak alınmış (6,33,53,61); diğer 34 çalışmada ise, tek testin anormal olması bile MHE olarak değerlendirilmiştir. Konvansiyonel EEG kullanılan altı çalışmada, EEG anormallikleri tek başına MHE kriteri olarak kabul edilmiştir.

Minimal hepatik ensefalopati konusunda, Dhiman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 40 karaciğer sirozu hastasını altı nöropsikolojik test ile değerlendirilmiştir. Çalışmada, iki testin anormalliğini tanı için pozitif kabul edilmiş ve MHE sıklığını %65 bulunmuştur. Çalışmada, SBT-B'nin SBT-A'dan daha hassas olduğu bildirilmiştir (53). Srivastava ve arkadaşları, çalışmalarında SBT-A ve B'yi içeren toplam beş nöropsikolojik test kullanmış, iki testin anormalliğini tanı için pozitif kabul etmiş ve hastalarında MHE sıklığını %60 bulmuşlardır (61). Yoo ve arkadaşları, MHE tanı kriteri olarak EEG'de veya SBT-A ve B'yi içeren altı nöropsikolojik testin ikisinde anormallik olmasını kabul etmişler ve 44 hastanın 28'inde (%63.6) MHE saptamışlardır (6). Sood ve arkadaşları altı nöropsikolojik test kullanmışlar, bir testin anormalliğini MHE kriteri kabul etmişler ve hastaların %75'inde MHE varlığı belirlemişler. Bu çalışmada, hastaların %65'inde iki ya da daha fazla testte anormallik bulunmuştur (41). Çalışmamızda, konvansiyonel EEG veya beş psikometrik testten ikisinde anormallik olmasını kriter kabul ederek MHE sıklığını %69 bulmamız, bu dört çalışma ile uyumludur. Shiota ve arkadaşları, SBT-A ve SBT-B'yi içeren altı nöropsikolojik test kullanmıştır. Bir testin anormalliğini pozitif kabul etmişler ve MHE sıklığını %37 olarak bildirmişler, ayrıca MHE olanların %63'ünde SBT-A, %42'nde SBT-B'yi anormal bulmuşlardır (35). Bizim çalışmamızda, hastalarımızdaki MHE sıklığı bu çalışmaya göre daha yüksektir ve SBT-B'yi SBT-A'dan daha hassas bulunmuştur.

Minimal hepatik ensefalopatinin tanısında, literatürde genellikle test değerlerinin 2 standart deviasyonu aşması anormal kabul edilmektedir. Çalışmamızda, her test için sınır (cut off) değerini 3 standart deviasyon olarak belirledik; bunun nedeni, hastalarımızda eğitim düzeyinin düşük olması ve hasta ve kontrol grubundaki sonuçların daha net ayırt edilmesi içindir.

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. Literatürde MHE ile karaciğer fonksiyon testleri arasında genellikle korelasyon bildirmekle beraber (19,30-40), bazı çalışmalarda bu korelasyon bulunmamıştır (41-43). Minimal hepatik ensefalopati prelinik bir HE dönemini yansıtır ise, teorik olarak, nöropsikolojik tanı testleri ile karaciğer fonksiyonlarının ve karaciğer sirozu tanısından sonra geçen sürenin bağlantılı olması beklenebilir. Çalışmamızda Child-Pugh skoru ile MHE arasında korelasyon bulundu ($P<0.05$), ancak, MHE ile hastanın yaşı ve siroz tanısından sonra geçen süre arasında korelasyon bulunmadı.

Minimal hepatik ensefalopati tanısında EEG'nin sensitif ve spesifik değerinin olmadığı ileri sürülmektedir (9). Bir çalışmada, spektral EEG'de bulunan anormalliklerin nöropsikolojik test anormallikleri ile kötü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (30). Bizim çalışmamızda da, EEG ile nöropsikolojik test anormallikleri arasında paralellik bulunmadı. Bunun, psikometrik testler ve EEG'nin beyin farklı fonksiyonlarını değerlendirmesine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda EEG anormalliklerinin Child-Pugh evresi ve daha önce geçirilmiş HE ile bağlantılı olduğunu bulduk ($P<0.05$); çalışmamızda EEG anormallikleri ile ikter arasında sınır değerinde bağlantı vardı ($P=0.05$). Çalışmamızda, EEG'de saptanan diğer hafif anormallikler de göz önüne alındığında Child-Pugh evresi, asit ve ikter ile bağlantı olduğunu gözlemledik.

Minimal hepatik ensefalopati tanısında kullandığımız ileri sayı menzili, kısa dönem hafızayı değerlendirmektedir, bu fonksiyon temporal lob ve frontal lobun işlevleriyle ilişkilidir ve demansı olan hastalarda düşük skorlar karakteristiktir (81-83,91). Geri sayı menzilinin düşük olması ise, kısa dönem hafıza yanında dikkat kapasitesinin de azaldığını ve karaciğer sirozlu hastalarda ana

kognitif parametrelerin bozulduğunu işaret eder. Bu nedenle, çalışmamızda sayı menzili testinde bulduğumuz anormallik, işitsel dikkat eksikliğini ve anlık bilgi saklama kapasitesinin azaldığını, adeta bir demans geliştiğini düşündürmektedir. Karaciğer nakli sonrası izlenen hastalarda, diğer psikometrik testlerde düzelme gözlemlendiği halde sayı menzili testinde tam düzelme olmaması, sirozun beyinde geçici metabolik etkisinin yanında yapısal etki ettiğini ve bu test ile ilgili beyin bölgelerinde daha fazla bir etkilenmenin olduğunu düşündürmektedir (91). Karaciğer naklinden altı ay sonra yapılan MRI incelemelerinde bazal ganglionlarda sinyal yoğunluğunun tam düzelmemesi de hastalığın beyni yapısal olarak etkilediği görüşünü desteklemektedir (92).

Minimal hepatik ensefalopati tanısında kullanılan SBT, bilinçli motor yeteneği ölçen bir test olup, hastanın yaşı ve eğitim düzeyinden etkilenebilmektedir. Ancak, çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında hem yaş gruplarına ayrılarak değerlendirme yapılmış hem de bu yaş gruplarında eğitim düzeyleri eşleştirilmiş olduğu için, bu faktörlerden etkilenmediğini düşünüyoruz. Çalışmamızda SBT-A ve SBT-B arasında fark bulunması, SBT-B’de gerekli olan bilginin bilinçli detaylandırılması, dikkatin sürdürülmesi ve otomatik cevabın baskılanmasında gereken prefrontal kortekste seçici bir bozukluk olmasına bağlı olabilir. Bu iki test, sadece içerdikleri dikkat bileşenleri yönünden farklılık göstermektedir.

Minimal hepatik ensefalopati tanısında kullanılan stroop testi, genel olarak seçici dikkati test etmektedir, bu nedenle tanı için kullanılabileceği düşünülmektedir. Test, literatürde birkaç çalışmada kullanılmış, ama sonuçları ayrıca yorumlanmamıştır. Çalışmamızda, stroop testini, kullandığımız diğer testlere oranla göre daha az hassas bulduk. Tanıda yararlı olduğunu ileri sürmek için, testin daha geniş hasta populasyonunda yapılmasının uygun olduğu düşüncesindeyiz.

Minimal hepatik ensefalopati tanısında kullandığımız WKET, literatürde incelediğimiz kadarıyla daha önce kullanılmamış olup yürütücü işlevleri değerlendirmektedir. Ancak, çalışmamızda düşük eğitim düzeyinde hasta ve kontrol grubuna hem uygulama, hem de sonuçlarının değerlendirmesi zor olmuştur. Bu test, SBT-B gibi yüksek sıklıkta anormal bulunmuş, fakat diğer testlerle düşük korelasyon göstermiştir. Prefrontal korteksin bilateral tutulumu durumunda dikkat ve bir faaliyeti sürdürme güçleşmekte ve bu hastalarda, WKET’nin asıl ola-

rak yansıttığı perseverasyona, yani sürekli olarak aynı konudan bahsetme veya aynı komutları sürekli tekrarlamaya neden olmaktadır. Perseverasyon bozukluğu açık HE'li hastalarda da görülmektedir. Çalışmamızda WKET sonuçları bizi, açık HE'li hastalarda olduğu gibi MHE'si olan hastalarda da perseverasyonun bozulduğu düşüncesine götürmektedir.

Minimal hepatik ensefalopati tanısında psikometrik hepatik ensefalopati skorunu kullanan, bu skoru oluşturan SBT-A, SBT-B, sayı sembol testi, çizgi bölme testi ve seri noktalama testini 884 sağlıklı kişiden elde edilen değerlere göre yaş ve eğitim için standardize edilmiş verilerden yararlanan Gomez ve arkadaşları, 114 hastanın 35'inde (%30.7) MHE bulmuşlardır (50). Bu çalışmada, MHE ile Child-Pugh evresi arasında ilişki bulunmuş ve altı aylık izlemde, MHE tanısı konan hastalarda açık HE gelişiminin daha sık olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da MHE ile Child-Pugh skoru arası ilişki vardır, ancak MHE sıklığı bu çalışmaya göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, gerek kontrol grubunun geniş bir grupta standardize edilmemesinden, gerekse kullanılan testlerin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Gomez ve arkadaşları, çalışmalarında kontrol grubundaki 884 kişide anormal sonuç olup olmadığını bildirmemekle beraber, bizim çalışmamızda kontrol grubumuzda dört kişide anormal test sonucu elde edilmiştir. Kontrol grubumuzdaki anormal sonuçlar, ülkemizde psikometrik testlerin geniş bir kontrol grubunda standardize edilmemesi, bu nedenle de kendi kontrol grubumuzu oluşturmamızdan kaynaklanmış olabilir. Daha önceki çalışmalarda kontrol grubunda anormal sonuçlar olduğu bildirilmiş, fakat bunlar iyi irdelenmemiş, bazı çalışmalarda eğitim düzeyinin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda, anormal sonuç olan dört kontrolün eğitim düzeyi beş yıl olmakla beraber, hasta ve kontrol grubunda anormal sonuçlar ile eğitim düzeyi arası bir ilişki bulunmamıştır. Gomez ve arkadaşlarının çalışmasında, hasta ve kontrollerin eğitim düzeyi belirtilmemiştir. Bu konuda yapılacak çalışmalarda, kontrol grubundaki kişi sayısı artırıldığında, anormal test sonucu oranının da belirgin şekilde azalacağını düşünürüz.

Minimal hepatik ensefalopate beyin kanlanması değerlendirilmek için yapılan bir çalışmada, Yazgan ve arkadaşları görsel uyarılmış potansiyeller, psikometrik testlerden minimental test ve organizite testi (Benton ve Bender test) yapmışlar ve 20 karaciğer hastası ve 9 sağlıklı kişiyi değerlendirmişlerdir (46).

Hastalarının 12'sinde (%60) MHE tanısı koymuşlar ve Child-Pugh skoru ile bu ensefalopati arasında korelasyon bildirmişlerdir; bu sonuçlar çalışmamız ile uyumludur. Yazgan ve arkadaşları, konvansiyonel EEG kullanarak altı hastada (%30) anormallik bulmuşlar, ancak bunu MHE kriteri olarak almamışlardır. Bizim çalışmamızda %24 oranında EEG anormalliği vardır.

Minimal hepatik ensefalopati prevalansı çalışması Yafta ve arkadaşları tarafından 75 hasta ve 75 kontrolde yapılmıştır (51). Uyguladıkları testlerden SBT'ni %23, somatosensoryal uyarılmış potansiyelleri %44, beyin sapı uyarılmış potansiyelleri %2.7, görsel uyarılmış potansiyelleri %2.7 ve EEG'yi %5.3 oranında anormal bulmuşlardır. Kontrol grubunda SBT-A için 2 standart deviasyon kullanarak bulunan üst sınırı 70.1 saniye bulmuşlar, buna göre hastaların 45'inde, kontrollerin ise 28'inde anormal sonuç elde etmişlerdir. Bu araştırmacılar, MHE prevalansını hesaplarken iki grup arasındaki farkı değerlendirmişler ve prevalansı %23 olarak belirlemişlerdir. Minimal hepatik ensefalopati prevalansı için sadece SBT sonuçlarını göz önüne almışlar, diğer testleri kullanmamışlardır. Yine çalışmada tüm testlerde anormallik olan hasta sayısını belirtmemişlerdir. Çalışmada yaş göz önüne alınmamıştır ve Child-Pugh B-C evredeki hasta oranı çalışmamıza göre daha fazladır.

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 (93). Bu çalışmada, MHE sıklığını %53 olarak bulmuşlar ve SBT-A ile görsel uyarılmış potansiyeller veya EEG anormallikleri arasında bir bağlantı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda MHE sıklığı daha yüksek bulunmuştur, ancak SBT-A (%38) ve EEG (%23) anormalliği sıklığı ve yine nöropsikolojik testler ve EEG arasında bağlantı olmaması çalışmamızla uyumludur.

Minimal hepatik ensefalopati varlığının, karaciğer sirozu hastasında yaşam kalitesini, günlük işlerini, araba kullanmasını ve mesleğini yürütebilmesini ve dolayısıyla gelirini etkileyebildiği ileri sürülmektedir (9,31,47,62,64-66,88). Gelecekte yapılacak çalışmaların geniş hasta popülasyonunda ve kanıta dayalı tıp temelinde yürütülmesi ile MHE'nin kesin tanı kriterleri, yaşam kalitesine etkisi ve 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 belki başka yaptırımlar bile gündeme gelebilecektir (örneğin dikkat gerektiren işler, mesleği şoförlük olanlar, iş makinesi kullananlar vb için). Bu durumun, trafik kazalarının ve buna bağlı ölüm oranının yüksek olduğu ülkemizde, dikkate alınması gereken bir konu olduğunu 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 (9,19,30-40). 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 çalışanlar için de geçerlidir.

Minimal hepatik ensefalopati tanısında kullanılan nöropsikolojik testlerin ülkemiz için standart hale getirilmesi gerekmektedir. Tanı için "psikometrik hepatik ensefalopati skoru" standardize edilebilir (86,89). Bu skorlamayı kullanan İspanya, İtalya, Almanya ve ABD'nin modelleri örnek alınarak skorlamayı kapsayan beş nöropsikolojik testin, popülasyonu yansıtan, istatistiksel olarak seçilmiş geniş bir sağlıklı kontrol grubuna uygulanarak, yaş ve eğitim düzeylerine göre uyarlanması gerekmektedir. Bu testler, 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.

6. 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. Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory Model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1167-1174.
5. 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
6. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ, et al. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98(6):1395-1399
7. 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
8. 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
9. 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
10. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3):716-721
11. Dişibeyaz S. Hepatik ensefalopati. *Güncel Gastroenteroloji* 2002;6(1)9-19
12. Akin P, Erden B. Hepatik ensefalopati. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları. Sempozyum Dizisi* 2002;28:111-120
13. 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
14. 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
15. Vasconez C, Elizalde JI, Liach J, et al. Helicobacter pylory, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effect of eradication. *Journal of Hepatology* 1999;30:260-264
16. Skehan S, Norris S, Hegarty J, et al. Brain MRI changes in chronic liver disease. *European Radiology* 1997;7:905-909
17. 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
18. 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

19. Kriger S, Jaub M, Jansen O, et al. Neuropsychiatric profil hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:147-155
20. 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
21. 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
22. Ross BD, Jacobson S, Villamil F, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: Proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology* 1994;193(2):457-463
23. Laubenberger J, Haussinger D, Bater S, Gufler H, Hennig J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patient with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1610-1616
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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 placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25(6):1351-1360
29. 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
30. 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
31. Groeneweg M, Wendy M, Juan C, Quero, et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2000;32:748-753
32. Groeneweg M, Quero JC, Bruijn ID, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28(1):45-49
33. Ananya Das, Radha K Dhiman, et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001;16:531-535
34. Nie YQ, Li WH, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in patient with cirrhosis determined by psychometric tests. *Chin J Dig* 2001;21:677-679.
35. Shiota T. Quantitative psychometric testing and subclinical hepatic encephalopathy-comparative study between encephalopathic and non-encephalopathic patients with liver cirrhosis. *Acta Medica Okayama* 1984;38(2):193-205
36. Saxena N, Bhatia M, Yoshi YK, et al. Utility of P300 auditory event related potential in detecting cognitive dysfunction in patients with cirrhosis of the liver. *Neurol India* 2001;49:350-354
37. Li YY, Nie YQ, Sha WH, Zeng Z, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2004;10(16):2397-2401

- 38.** Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, et al. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patient with cirrhosis of the liver: A follow-up study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001;16:322-327
- 39.** 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
- 40.** 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
- 41.** Sood GK, Sarin SK, Mahaptra J, et al. Comparative efficacy of psychometric tests in detection of subclinical hepatic encephalopathy in nonalcoholic cirrhotics: Search for a rational approach. *The Am J of Gast* 1989;2:156-160
- 42.** Yang SS, Wu CH, et al. Somatosensory evoked potentials in subclinical portosystemic encephalopathy: A comparison with psychometric tests. *Hepatology* 1998;27(2):357-361
- 43.** Shawcross DL, Wright G, Damink SWM, et al. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22:125–138
- 44.** Jasmohan S, Kia Saeian, Matthew D, et al. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:754–760
- 45.** 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
- 46.** 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
- 47.** Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39, 739-745
- 48.** Giger-Mateeva VI, Riemsdag FCC, Reits D, et al. Visual event related potentials in cirrhotic patients without overt encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2000;15(3)179-191
- 49.** Rikkers L, Jenko P, Rudman D, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: Detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75(3):462-469
- 50.** Gomez M, Cordoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45(4):879-885
- 51.** Yafta A, Bozdemir H, Çolakoğlu S, Sarıca Y. Sirozlu hastalarda subklinik hepatik ensefalopati sıklığı ve klinik önemi. *Akademik Gastroenteroloji dergisi* 2002;1(1)8-13
- 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.** Dhiman RK, Sawhney IM, Chawla YK, et al. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Digestive Disease and Sciences* 2000; 45 (8)1549-1552
- 54.** Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357-366
- 55.** Kato A, Kato M, Ishii H, Ichimiya Y, Suzuki K. Development of quantitative neuropsychological tests for diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients and establishment of diagnostic criteria—multicenter collaborative study in Japanese. (abstract). *Hepatology Research* 2004;30(2):71-78

- 56.** Amodio P, Pellegrini A, Amista P, Luise S, et al. Neuropsychological-neurophysiological alterations and brain atrophy in cirrhotic patient. *Metabolic Brain Disease* 2003;18:63-78
- 57.** Piccolo FD, Sacerdoti D, Amodio P, Bombonato G, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: The role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metabolic Brain Disease* 2003;18(1):51-62
- 58.** 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
- 59.** 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
- 60.** Mehndiratta MM, Sood GK, Sarin SK, et al. Comparative evaluation of visual, somatosensory, and auditory evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in patient with nonalkolic cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology* 1990;85 (7)799-803
- 61.** Srivastava A, Mehta R, et al. Fitness to drive in patient with cirrhosis and portal-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *Journal of Hepatology* 1994;21:1023-1028
- 62.** Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, Fan ZP, Zhang GS, et al. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2007;13(21):3003-3008
- 63.** Weissenborn K, Heidenreich S, Ennen J, et al. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2001;16:13-18
- 64.** 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
- 65.** 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
- 66.** Weissenborn K. Diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy. Review Article. *Med Sci Monit* 1999;5(3):568-575
- 67.** 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
- 68.** Yen CL; Liaw YF. Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology.* 1990;37(3):332-334
- 69.** Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. Review. *Seminars in Liver Disease* 1996;16(3):321-328
- 70.** McCrea M, Cordoba J, Vessy G, et al. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1996;53:758-763
- 71.** Tarter RE, Switala J, Arria A, et al. Subclinical hepatic encephalopathy comparison before and after orthotopic liver transplantation. *Transplantation;* 50 (4) 632-637
- 72.** 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
- 73.** 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
- 74.** Bruijn KM, Blendis LM, Zilm DH, et al. Effect of dietary protein manipulations in subclinical portal-systemic encephalopathy. *Gut* 1983;24:53-60
- 75.** Kharbanda PS, Prabhakar S. Subclinical hepatic encephalopathy: Elusive "gold Standard". Editorial. *Journal of Hepatology* 2004;19:1-3

- 76.** Catafau AM, Kulisevsky J, Berna L, et al. Relationship between cerebral perfusion in frontal-limbic-basal ganglia circuits and neuropsychologic impairment in patient with subclinical hepatic encephalopathy. *The Journal of Nuclear Medicine* 2000;41(3):405-410
- 77.** Romero Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo J, et al. Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Med Clin (Barc)* 2006;127(7):246-249
- 78.** 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
- 79.** Dursun M, Caliskan M, Canoruc F, Aluclu U, Canoruc N, et al. The efficacy of flumazenil in subclinical to mild hepatic encephalopathic ambulatory patients. *Swiss Med Wkly* 2003;133:118–123.
- 80.** Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985;88:887-895
- 81.** Kandemir M. İnfratentoriyal inmelerde kognitif etkilenme. Uzmanlık tezi. Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul 2006, 61 s.
- 82.** Şahin HA. Sağ hemisfer öğrenme bozukluğu olarak sosyal fobi. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı. İstanbul 1999, 63 s.
- 83.** Karakaş S. Orijinal testlerin tanıtımı. Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları; Dizayn ofset 2004:11-50
- 84.** Karakaş S. Stroop testi. Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları; Dizayn ofset 2004:125-127
- 85.** Aynur Şahin. Zeka testi ve nöropsikolojik testlerin oluşturdukları faktör yapılarının incelenmesi. *Klinik Psikiatri* 2002; 5:160-168
- 86.** Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. Review Article. *Metabolic Brain Disease* 2004;19(3/4):253-267
- 87.** Collie A. Cognition in liver disease. Review article. *Liver International* 2005;25:1-8.
- 88.** Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):1903-9.
- 89.** Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *The UCL Institute of Hepatology* 2007;69–75
- 90.** Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005;19:93–98
- 91.** Pantiga C, Rodrigo LR, Cuesta M, Lopez L, Arias J. Cognitive deficits in patient with liver cirrhosis and in liver transplant recipients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15(1):84-89.
- 92.** Mattarozzi K, Stracciari A, Vignatelli L. Minimal hepatic encephalopathy. Longitudinal effects of liver transplantation. *Arch Neurol.* 2004;61:242-247
- 93.** Üstündağ Y, Boyacı S, Üstün İ, Ak F, Köseoğlu T, Eskiöglü E. 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