

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ TANISINDA
KULLANILAN PSİKOMETRİK TESTLERDE YAŞ VE EĞİTİM
DURUMUNA GÖRE TÜRKİYE NORMAL DEĞERLERİNİN
BELİRLENMESİ
VE KOMPANZE SİROZLU HASTALARDA MİNİMAL
HEPATİK ENSEFALOPATİ PREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Burak ÖZBAŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cihan YURDAYDIN**

**Ankara
2015**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr.Burak Özbaş	Sınav tarihi: 30 /07 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Cihan Yurdaydın	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Minimal Hepatik Ensefalopati Tanısında Kullanılan Psikometrik Testlerde Yaş ve Eğitim Durumuna göre Türkiye Normal Değerlerinin Belirlenmesi ve Kompanze Sirozlu Hastalarda Minimal Hepatik Ensefalopati Prevalansının Araştırılması

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Ramazan İDİLMAN

Jüri Üyesi

Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Kubilay ÇINAR

Jüri Üyesi

Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen bütün değerli öğretim üyelerine öncelikle teşekkür ederim.

Bunun yanında hem hekimliği, hem bilim adamlığı, hem de kişiliği ile her zaman örnek aldığım, tez sürecinin her aşamasında tüm açmazlarda sabırla ilgilenen ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Cihan YURDAYDIN'a ayrı bir teşekkürü borç bilirim. Ayrıca hem tez ve uzmanlık sınavı döneminde, hem de bu dönem dışında yaşadığımız sıkıntılarda gösterdiği sabır ve anlayış nedeniyle İç hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Kenan Ateş'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezin belirlenme sürecindeki katkıları nedeniyle Uzm. Dr. Onur KESKİN'e, tez sürecinde yaşadığım sıkıntılarda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Çağdaş KALKAN'a, poliklinikte çalıştıkları dönemde hastalarla iletişime geçmemdeki katkıları nedeniyle hepatoloji poliklinik ekibi ve doktor arkadaşlarıma, istatistiki analiz esnasında benim defalarca gidip gelmelerime rağmen gösterdiği sabır ve destek nedeniyle Zeynep GENÇTÜRK'e, ve asistanlık hayatım boyunca tüm zorlukları beraber aştığımız bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Ayrıca öğrencilik ve asistanlık hayatımın tamamında bana hep destek olan, en zor anımda bile bana daima inanan ve hep arkamda duran aileme teşekkür ediyorum. Son olarak hayatıma girdiği günden itibaren hayata bakışımın değişmesini sağlayan müstakbel eşim Cansu ULTAV'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLO DİZİNİ	viii
ŞEKİL DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KARACİĞER SİROZU	2
2.1.1. Tanım ve genel özellikler	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji ve sınıflandırma	3
2.1.4. Siroz patogenezi	5
2.1.5. Klinik	7
2.1.6. Laboratuvar bulguları	8
2.1.7. Görüntüleme yöntemleri	9
2.1.8. Karaciğer sirozunun tanısı	10
2.1.9. Komplikasyonlar	12
2.1.10. Prognoz	13
2.2. HEPATİK ENSEFALOPATİ	13
2.2.1. Sınıflandırma	14
2.2.2. Hepatik ensefalopati patogenezi	15
2.2.2.1. Portosistemik ensefalopati	15
2.2.2.2. Barsak bakterileri	15
2.2.2.3. Beyin enerji metabolizmasındaki değişiklikler	16
2.2.2.4. Nörotoksinler	16
2.2.2.5. Aminoasitlerin kandan beyine taşınmasında bozulma	17
2.2.2.6. Astrositlerin hücre içi ozmolaritesinde artış	18
2.2.2.7. Nörotransmisyon kusurları	18

2.2.2.8. Kan-beyin bariyerindeki değişiklikler	20
2.2.3. Klinik özellikler.....	20
2.2.4. İncelemeler	21
2.2.4.1. Laboratuvar tetkikleri	21
2.2.4.2. Psikometrik testler	21
2.2.4.3. Elektrofizyolojik testler	22
2.2.4.4. Görüntüleme Yöntemleri	22
2.2.5. Hepatik ensefalopati tedavisi	23
2.2.6. Tedavi sonrası prognoz	26
2.3. MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ.....	26
2.3.1. Tanım	26
2.3.2. Prevalans	26
2.3.3. Klinik.....	27
2.3.4. Tanı testleri.....	27
2.3.5. Tedavi.....	28
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	29
3.1. HASTA VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ SEÇİMİ	29
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	30
3.3. KARACİĞER SİROZUNUN ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ	31
3.4. PSİKOMETRİK TESTLER	31
3.4.1. Dijit sembol testi (DST)	32
3.4.2. Sayı birleştirme testi-A (SBT-A)	33
3.4.3. Sayı birleştirme testi-B (SBT-B).....	34
3.4.4. Seri noktalama testi (SNT).....	34
3.4.5. Çizgi çizme testi (ÇÇT).....	35
3.5. NÖROFİZYOLOJİK TESTLER.....	35
3.6. İSTATİSTİKİ ANALİZ	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	58
6. ÖZET	66
7. SUMMARY	68
8. KAYNAKLAR	70

KISALTMALAR DİZİNİ

HE	:	Hepatik ensefalopati
MHE	:	Minimal hepatik ensefalopati
CFF	:	Kritik titreşim frekansı
CDC	:	Hastalık kontrol merkezi
KHB	:	Kronik hepatit B
KHC	:	Kronik hepatit C
INH	:	İzoniazid
ECM	:	Ekstrasellüler matriks
PDGF	:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TGF-alfa	:	Transforme edici büyüme faktörü-alfa
TGF-b1	:	Transforme edici büyüme faktörü-Beta 1
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ALP	:	Alkalen fosfataz
GGT	:	Gama glutamil transferaz
USG	:	Ultrasonografi
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
APRI	:	Aspartat transferazın trombosit oranı indeksi

FIB-4	:	Fibrozis-4
YKL-40	:	Kitinaz-3 benzeri protein 1
MMP-2	:	Matriks metalloproteinaz-2
TIMP-1	:	Doku metalloproteinaz inhibitörü-1
TIMP-2	:	Doku metalloproteinaz inhibitörü-2
MELD	:	Son evre karaciğer hastalığı modeli
INR	:	Uluslararası normalize edilmiş oran
AASLD	:	Amerikan karaciğer hastalıkları çalışma birliği
EASL	:	Avrupa karaciğer çalışmaları birliği
H. Pylori	:	Helicobacter Pylori
PAG	:	Fosfat aracılı glutaminaz
GABA	:	Gamma aminobütirik asit
PTBR	:	Periferal tip benzodiazepin reseptörü
AMPA	:	Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit
5-HIAA	:	5-Hidroksi indol asetik asit
5HT1A	:	5 Hidroksi triptamin-1A
5HT2	:	5 Hidroksi triptamin-2
EEG	:	Elektroensefalografi
PHES testi	:	Psikometrik hepatik ensefalopati skarlama testi
ICT	:	İnhibitör kontrol test
CDR	:	Bilişsel ilaç araştırma

RBANS	:	Nörofizyolojik durumun değerlendirilmesi için tekrarlanabilir batarya
MRS	:	Manyetik rezonans spektroskopi
LOLA	:	L-ornitin L-aspartat
DST	:	Dijit sembol test
SBT-A	:	Sayı birleştirme testi A
SBT-B	:	Sayı birleştirme testi B
SNT	:	Seri noktalama testi
ÇÇT	:	Çizgi çizme testi
SD	:	Standart sapma
NAYK	:	Nonalkolik yağlı karaciğer

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1. Siroz nedenleri	4
Tablo 2.2. Türkiye’de siroz nedenleri	5
Tablo 2.3. Siroz semptomları	7
Tablo 2.4. Sirozda fizik muayene bulguları	8
Tablo 2.5. Sirozu gösterebilecek direk belirteçler	12
Tablo 2.6. Portal hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonlar	13
Tablo 2.7. Hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflandırılması	14
Tablo 2.8. Hepatik ensefalopati sınıflaması (West Haven kriterleri).....	17
Tablo 2.9. Hepatik ensefalopati semptomları	20
Tablo 2.10. Hepatik ensefalopati gelişimini kolaylaştıran faktörler	23
Tablo 3.1. Child-Pugh sınıflaması	31
Tablo 3.2. Yaş ve eğitim seviyesine göre gruplar	37
Tablo 4.1. Gönüllü grubunda yer alan sağlıklı gönüllülerin demografik verileri	38
Tablo 4.2. Yaş gruplarına göre testlerin ortalama değer ve standart sapmaları	39
Tablo 4.3. Eğitim durumuna göre testlerin ortalama değer ve standart sapmaları	40
Tablo 4.4. Yaş ve eğitim durumuna göre dağılmış olan gruplarda testlerin ortalama değer ve standart sapmaları.....	41
Tablo 4.5. Yaş ile psikometrik testlerin ilişkisi.....	42
Tablo 4.6. Eğitim seviyesi ile psikometrik testlerin ilişkileri	42

Tablo 4.7.	DST’de yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar	47
Tablo 4.8.	SBT-A’da yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar	48
Tablo 4.9.	SBT-B’de yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar	48
Tablo 4.10.	SNT’de yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar	49
Tablo 4.11.	ÇÇT’de (zaman) yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar	49
Tablo 4.12.	ÇÇT’de (hata) yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar	50
Tablo 4.13.	Kompanze sirozlu hastaların demografik verileri.....	50
Tablo 4.14.	Kompanze siroz hastalarının etiyojilerine göre dağılımları.....	51
Tablo 4.15.	Kompanze sirozlu hastaların biyokimyasal ve hematolojik değerleri	51
Tablo 4.16.	MELD, FIB-4, APRI skorları (Ortalama ve ortanca değerleri)	52
Tablo 4.17.	Kompanze sirozlu grupta PHES test bataryası ve CFF sonuçları	53

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 3.1.	Dijit sembol test	32
Şekil 3.2.	Sayı birleştirme testi A ve B	33
Şekil 3.3.	Seri noktalama testi (SNT).....	34
Şekil 3.4.	Çizgi çizme testi (ÇÇT)	35
Şekil 4.1.	Eğitim x yaşa göre DST skorları	43
Şekil 4.2.	Eğitim x yaşa göre SBT-A skorları	44
Şekil 4.3.	Eğitim x yaşa göre SBT-B skorları	44
Şekil 4.4.	Eğitim x yaşa göre SNT skorları	45
Şekil 4.5.	Eğitim x yaşa göre ÇÇT (Zaman) skorları	46
Şekil 4.6.	Eğitim x yaşa göre ÇÇT (Hata) skorları	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer sirozu hastalarında siroza bağlı gelişen nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarının tamamı hepatik ensefalopati (HE) başlığı altında incelenmektedir. Önceleri dört klinik evrede incelenen ve derin koma, hatta ölüme kadar gidebilen bir tablo olan HE ile ilgili özellikle son iki dekadda yapılan çalışmalar hepatik ensefalopatide bu dört evrenin öncesinde de bir evrenin olduğunu göstermiştir. Önceleri subklinik hepatik ensefalopati olarak adlandırılan bu evrenin ismi son dönemde minimal hepatik ensefalopati (MHE) olarak değişmiştir. MHE, beyin fonksiyonlarındaki değişikliğin nörolojik muayene ile belirlenemediği, psikometrik veya nörofizyolojik testler ile tespit edildiği bir dönemdir.

Bu çalışmanın amacı kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı ile takip edilen hastalarda minimal hepatik ensefalopati varlığını ortaya çıkarmaktır. Bu amaçla, hepatik ensefalopati ile ilgili çıkan son kılavuzların da önerdiği şekilde nöropsikometrik ve nörofizyolojik testler kullanılacaktır. Ancak bunu yapabilmek için MHE varlığını ortaya çıkarmada kullanılan psikometrik testlerin Türkiye normallerine ihtiyacımız vardır. Daha önce birçok ülkede yapılan validasyon çalışmasının henüz ülkemizde yapılmamış olması nedeni ile ilk önce geniş bir sağlıklı gönüllü grubunda Türkiye normallerine ulaşılabilecek, ardından bu belirlediğimiz değerler ile siroz hastalarındaki MHE oranları bulunacaktır. Bu çalışma ile hem hastanemizde izlenen hastalara MHE tanısı konulabilme imkânı olacak, hem de tüm Türkiye’de kullanılabilecek standardize edilmiş değerlere ulaşılabilecektir. Ayrıca MHE varlığı ile ilişkili olabilecek parametreler araştırılacaktır.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği tarafından izlenen ve tedavileri yapılan, son muayenesinde açık HE saptanmayan karaciğer sirozlu hastaların klinik muayeneleri yapılmış, dosyalarındaki karaciğer ve batın görüntülemeleri (asit, karaciğerde kitle, safra taşı) ve laboratuvar testleri kaydedilmiştir. Bu kayıtların sonrasında hastalara bir klinik psikolog eşliğinde önce psikometrik testler (dijit sembol test, sayı birleştirme testi-A, sayı birleştirme testi-B, seri noktalama testi ve çizgi çizme testi), ardından da nörofizyolojik bir test olan CFF (Critical Flicker Frequency, kritik titreşim frekansı) testi yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER SİROZU

2.1.1. Tanım ve genel özellikler

Karaciğer sirozu tekrarlayan parankimal hasarla karakterize olan tüm kronik karaciğer hastalıklarının uzun dönemde karşılaşılan nihai sonucudur [1]. Aslen morfolojik bir tanı olan siroz tanısının konulabilmesi için histopatolojik inceleme ve evreleme sistemlerine gereksinim duyulmakla birlikte, günlük pratikte hastaların hem patolojik hem de klinik durumunu ifade etmek için kullanılmaktadır.

Doku fibrozisi ve normal karaciğer yapısının anormal yapılı nodüller ile yer değiştirmesi ile karakterize olan siroz hastalığının tipik morfolojik özellikleri olarak diffüz fibrozis, lobüler yapının bozulması, rejeneratif nodüller ve karaciğerin afferent (portal ven ve hepatik arter) ve efferent damarları (hepatik ven) arasında oluşan şantlar sayılabilir [2]. Bu özellikler ve bunlara ek olarak görülen sinüzoidal ve perisinüzoidal fibrozis, vasküler trombozlar, portal alan ve hepatik venlerdeki obliterasyonlar ve kanlanma azalmasına bağlı doku hipoksisi oluşumu gibi patolojilerin tamamı portal hipertansiyon ve ilişkili komplikasyonların gelişiminden sorumludur [3, 4].

2.1.2. Epidemiyoloji

Siroz hastalığına bağlı olarak Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık yaklaşık 36500 ölüm meydana gelmektedir ve 2013 CDC verilerine göre en sık ölüm nedenleri arasında 12. sırada yer almaktadır.

2.1.3. Etiyoloji ve sınıflandırma

Tablo 2.1’de de görülebileceği gibi siroz hastalığı birçok farklı nedene bağlı olarak gelişebilmekte ve bu nedenler toplumdan topluma değişmektedir. Endüstrileşmiş toplumlarda kronik alkol kullanımı ve KHC öne çıkarken, obeziteye bağlı nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının da tek başına veya ek faktör olarak önemi giderek artmaktadır [1]. Siroz nedenlerine Türkiye özelinde baktığımızda ise, ülkenin doğu ve batısında farklılıklar olduğunu görmekteyiz [5]. Tüm topluma bakıldığında karşımıza en sık neden olarak viral hepatitler (%60) çıkmaktadır [6], ancak ülkenin doğusuna doğru gidildikçe, KHB’ye bağlı siroz oranlarında (Sırasıyla % 51 ve %73) ciddi artış görmekteyiz [5].

Siroz hastalığı morfolojik, fonksiyonel ve klinik olarak sınıflandırılabilir. Morfolojik olarak sınıflandırması mikronodüler, makronodüler ve mikst şeklindedir. Mikronodüler grupta alkolik karaciğer hastalığı, hemokromatozis, hepatik ven çıkış obstrüksiyonu ve kolestatik patolojiler yer almaktadır. Bu grupta nodül çapı 3 mm’nin altındadır. Çoğunlukla kronik viral hepatite bağlı gelişen makronodüler sirozda ise nodül çapı 3 mm’nin üzerindedir [7]. Ancak tarihsel önemine karşın, günümüzde hem nonspesifik oluşu, hem zamanla nodüllerin görünüm ve büyüklüğünde değişiklikler olabilmesi [8] (mikronodüler sirozun makronodüler siroza ilerlemesi), hem de çok daha spesifik yöntemlerin bulunmuş olması nedeniyle morfolojik sınıflandırma günümüzde artık büyük oranda kullanılmamaktadır. Ayrıca siroz hastalığı fonksiyonel durumuna göre aktif ve inaktif, klinik evresine göre ise kompanze ve dekompanze olarak sınıflandırılmaktadır [9].

Tablo 2.1. Siroz nedenleri

Viral Hepatitler	Otoimmün Hastalıklar
Kronik Hepatit B	Primer bilier siroz
Kronik Hepatit C	Otoimmün hepatit
Kronik Hepatit B + Delta Enfeksiyonu	Primer sklerozan kolanjit
Alkole bağlı karaciğer hastalığı	
Nonalkolik karaciğer yağlanması	
Sekonder Bilier Siroz	Metabolik Bozukluklar
Mekanik obstrüksiyon	Hemokromatozis
Bilier atrezi	Wilson hastalığı
Kistik fibrozis	α 1- Antitripsin eksikliği
Hepatik Venöz Akım Obstrüksiyonu	Glikojen depo hastalıkları
Budd- Chiari sendromu	Abetalipoproteinemi
Veno- oklüzif hastalık	Üre siklusu defektleri (Ornitin karbamoil transferaz eksikliği)
Sağ kalp yetmezliği	
İlaç ve toksinler	İdiopatik
Alfa-Metil Dopa	Hindistan çocukluk çağı sirozu
Amiodaron	Kriptojenik siroz
İzoniazid (INH)	
Metotreksat	
Troglitazon	
Vitamin A	

Tablo 2.2. Türkiye’de siroz nedenleri

Viral hepatitler (B, C, D)*	% 60
Alkol	%11
Alkol + Viral Hepatit	%4
Kriptojenik	%16
Diğer (Otoimmün, herediter vb.)	%9

*KHB > KHC > KHB + Delta

2.1.4. Siroz patogenezi

Normal karaciğer çatısının anormal nodüllere dönüşmesi ile karakterize olan karaciğer sirozundaki en önemli komponentlerin başında fibrozis gelmektedir. Fibrozis, hasarlanmış bölgelerin ekstrasellüler matriks (ECM) veya skar dokusu tarafından çevrelenmesi ile karakterize olan ve doku devamlılığını sağlamayı hedefleyen bir yara iyileşmesi cevabıdır. Bu cevap, hasarın süresi ve kişisel etmenlere bağlı olarak değişken olmakla birlikte kronik karaciğer hasarı olan tüm hastalarda meydana gelmektedir [10, 11]. Fibrozisin en önemli uyararı süregiden nekroinflamasyondur.

Fibrozis ilk olarak hasarın en ciddi olduğu yerde olmaktadır. Buna örnek olarak alkolik hepatitin tipik sonucu olan perisantral fibrozis gösterilebilir. Kronik viral hepatitte ise fibrozis portal alandan santral septaya doğru olmaktadır ve portal sistem ile sistemik dolaşım arasında şant oluşumu mevcuttur. Viral hepatitte hasarın portal alandan başlamasının nedeni virüsün karaciğere portal alandan giriyor olması olabilir. İstisnai durumlar dışında, (Veno-oklüzif hastalık, mekanik bilier obstrüksiyon) fibrozis oluşumuna kadar geçen süre aylar ve yıllar ile ifade edilmektedir. Başlangıç evrelerinde geri dönüşümlü olabilen fibrozisin, sebep olan etmenin progresif olarak devam etmesi halinde siroza gitmesi kaçınılmazdır.

Ekstrasellüler matriksin üretimi perisinüzoidal mesafede yer alan stellat hücreler tarafından yapılmaktadır. Hücre nekrozu, apoptotik cisimler ve açığa çıkan serbest radikaller stellat hücrenin aktif myofibroblastla dönmesine yol açar. Aktifleşmiş miyofibroblastlar da kollajen sentezi yapar. Normal karaciğer dokusunda

Tip I, III, V ve XI kollajen (fibril yapıcı kollajenler) kapsül, büyük damarların çevresi ve portal triadda yer alırken, subendotelyal alanda sadece tip I ve III kollajen yer almaktadır. Ayrıca az miktarda olmakla beraber tip IV, VI, XIV ve XVIII de bulunabilir. Kollajen dışında fibronektin, laminin, tenascin ve von Willebrand faktör gibi glikoproteinler ve matrisellüler proteinler de subendotelyal bölgede yer alabilmektedir. Öncelikli olarak heparan sülfat içeren perlekan, dekorin, biglikan, fibromodulin, agrekan gibi proteoglikanlar normal karaciğer dokusunda yer almaktadır [12].

Karaciğer fibrotik hal aldıkça ekstrasellüler matrikste hem kalitatif hem de kantitatif olarak ciddi değişimler ortaya çıkmaktadır. Hem karaciğerin içerdiği kollajen miktarı 10 kata kadar artmakta, hem de fibril yapıcı (tip I, III ve IV) hem de fibril yapıcı dışı (IV ve VI) kollajenlerde artış olmaktadır. Bunun haricinde birçok glikoprotein (selüler fibronektin, laminin, osteonektin, tenascin ve von Willebrand faktör), proteoglikan ve glikozaminoglikanın (perlekan, dekorin, agrekan, lumikan ve fibromodulin) miktarında artış olmakta, proteoglikanların içeriği heparan sülfattan kondroitin ve dermatan sülfata kaymaktadır.

Fibrozyste bir yandan kollajen lifler yapılırken, bir yandan da yıkımı gerçekleşmektedir. Bu nedenle sirozun belli bir noktaya kadar geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir. Fibrozis gelişimi sırasında elastinin görülmeye başlaması geri dönüşümsüz safhanın başladığını gösteren önemli bir işarettir [13, 14]. Bu süreçte subendotelyal boşluktaki ekstrasellüler matriksin dansitesi artmakta ve interstisyel tipe değişim göstermektedir [15, 16]. Bu değişimin sonucu olarak ta hepatositlerin, stellat hücrelerin ve endotelyal hücrelerin fonksiyonlarında bozukluk ortaya çıkmaktadır (Stellat hücre aktivasyonu, hepatositlerin mikrovillus kaybı ve endotel fenestrasyon çapında azalma) [17].

Karaciğerin bir diğer hasara yanıt mekanizması da anjiogenezdır [18, 19]. Kronik karaciğer parankim hastalığında anjiogeneze için iki ana yol vardır. Bunlardan birincisi büyüme faktörleri (PDGF, VEGF, TGF- b1), sitokinler ve metalloproteinazların aşırı ekspresyonuna bağlı pro-anjiogenik hareketi iken, ikinci yol ise doku hipoksisine bağlı neo-anjiogenezdır. Anjiogenezin uzamasının fibrozisin geri dönüşümsüz noktaya ulaşmasında da önemli olduğu düşünülmektedir [1].

Sitokin uyarımıyla (TGF-b1) aktive olan stellat hücreler kontraktilite özelliği kazanmakta, ayrıca aktive olarak tip I kollajen sentezini artırmaktadır. Kollajen depolanmasının disse mesafesini artırması ve endotel fenestra çapını azaltması ise sinüzoidal kapillerizasyona yol açmaktadır. Bu kapillerizasyon ve stellat hücre kontraktilitesi de portal hipertansiyona yol açmaktadır.

2.1.5. Klinik

Siroz hastalığının klinik bulguları hastalığın evresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Erken evrede hastalar asemptomatik olarak görülebilirken hastalığın ilerlemesi ve dekompanzasyon gelişmesi ile birlikte asit gelişiminden bilinç kapanmasına kadar çok geniş bir yelpazede semptomlar ortaya çıkabilir.

Erken evre ve kompanze sirozlu hastalarda kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik gibi nonspesifik bulgular ön plandayken, dekompanze dönemde olan hastalarda sarılık, kaşıntı, asite bağlı olarak karında şişlik, kas krampları [20, 21], hepatik ensefalopatiye bağlı bilinç bulanıklığı ve gastrointestinal sistem kanama bulguları görülebilir. Fizik muayene bulgularında ise kompanze dönemde sadece hepatomegali görülebilirken dekompanze dönemde hepatomegali kaybolur ve splenomegali, ödem gibi bulgular saptanır.

Tablo 2.3. Siroz semptomları

Kilo Kaybı	Koyu renkli idrar
İştahsızlık	Kaşıntı
Halsizlik	Sarılık
Kuvvetsizlik	Melena/ Hematemez/ Hematokezya
Kas krampları	Karında şişlik
Kolay morarma	Bacaklarda şişlik
Cinsel istekte azalma	Uyku bozuklukları
İmpotans	Bilinç bozuklukları
İnfertilite	Adet düzensizliği

Tablo 2.4. Sirozda fizik muayene bulguları

Sarılık	Splenomegali
Hepatomegali	Kayser-Fleischer halkası (Wilson)
Spider anjioma/ telenjektazi	Palmar eritem
Çomak parmak	Hipertrofik osteoartropati
Dupuytren kontraktürü	Jinekomasti
Tırnak değişiklikleri	Testiküler atrofi
Göğüs ve aksiller kıllanmada azalma	Kaput medusa
Hipotansiyon	Fetor hepaticus
Cruveilhier-Baumgarten murmur	Asit
Pretibial ödem	

2.1.6. Laboratuvar bulguları

Siroza yönelik herhangi bir spesifik bulgu olmamakla birlikte tanı ve takipte laboratuvar son derece önemlidir. Özellikle erken dönem sirozda ilk bulgu laboratuvar testlerindeki anormallikler olabilir. Bir diğer önemli nokta da laboratuvar testleri ile hastanın kliniği arasında sıklıkla doğrudan bir korelasyon olmayışıdır.

Aminotransferazlar: Karaciğer hücre hasarını gösteren ALT ve AST erken dönemlerde yükselirken tablo ilerlediğinde normal seviyelere geriler. Aminotransferazlarla ilgili bir diğer önemli nokta AST/ ALT oranıdır. Hepatosellüler hasara yol açan birçok patolojide (alkolik hepatitte 2'nin üzerindedir [22]) ALT daha ön planda yükselir ve AST/ ALT oranı 1'in altındadır. Ancak kronik karaciğer hastalığı siroza progrese olduğunda bu oran ters dönebilmektedir.

ALP: Hafif yükselmekle beraber üst limitin 2-3 katını aşması beklenmez.

GGT: ALP'ye benzer şekilde yükselebilir. Özellikle alkole bağlı sirozda alkolün GGT'yi indüklemesine bağlı olarak daha yüksek seyredebilir.

Bilirubin: Karaciğerin ekskresyon fonksiyonunu yansıtan bilirubin kompanze sirozda ciddi bir artış göstermezken dekompanzasyon gelişmesi ile yükselmeye başlar.

Albümin: Karaciğerin yapım fonksiyonunu yansıtan albümin hastalığın ilerlemesi ile düşmeye başlar.

Protrombin zamanı: Koagülasyon sürecinde yol açan birçok protein (Faktör I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII) karaciğerde sentezlenmektedir. Bu sebepten ötürü hastalığın ilerlemesi ile birlikte protrombin zamanı uzamaktadır.

Sodyum: Anti-diüretik hormon seviyelerinde yüksekliğe bağlı olarak serbest su atımındaki bozukluk siroz hastalarında hiponatremiye yol açmaktadır [23].

Tam kan sayımındaki anormallikler: Üç hücre serisi arasında siroz hastalarında eksikliği en sık görülen seri trombositler seri olmakla birlikte, anemi ve lökopeni ile de sık karşılaşılmaktadır. Siroz hastalarında görülen trombositopeninin nedenleri arasında portal hipertansiyona bağlı splenomegali nedeniyle trombositlerin dalakta sekestrasyonu, oto antikorlara bağlı trombosit yıkımı [24], trombopoetin eksikliği [25] ve altta yatan hastalığa bağlı ortaya çıkan kemik iliği supresyonu sayılabilir. Bir diğer sitopeni olan aneminin nedenleri arasında akut ve kronik gastrointestinal kayıp, folik asit eksikliği, hipersplenizm, alkolün direkt toksik etkisi ve kemik iliği supresyonu sayılabilir. Lökopeni ve nötropeni ise hipersplenizme bağlı ortaya çıkabilmektedir.

2.1.7. Görüntüleme yöntemleri

Abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik yöntemlerle düzensiz, küçülmüş veya nodüler karaciğer görülmesi sirozu düşündürülebilir.

USG: Hem noninvazif, hem kolay erişilebilir, hem de diğer yöntemlere kıyasla ucuz olması nedeniyle ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. USG ile karaciğer küçük ve nodüler görünebilir. Sağ lobda atrofi, sol lob veya kaudat lobda hipertrofi görülmesi siroz için tipiktir. Yapılan çalışmalarda USG'nin sensitivite ve spesifitesinin %90'ın üzerinde olduğu görülmüştür [26]. USG ayrıca HCC için tarama testi olarak kullanılabilir, ancak nodül bulunması durumunda ileri tetkik yapılması gerekir.

BT: Kontrast ve radyasyon maruziyeti nedeniyle siroz tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır. BT Portal ven açıklığını gösterebilir ancak kan akımının yönü ile ilgili bilgi vermez.

MRG: Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, siroz tanısı koyma ve komplikasyonları göstermedeki başarısına [27] karşın, pahalı oluşu ve hastaların düşük toleransı nedeniyle siroz tanısındaki yeri tam olarak netleşmemiştir. Portal venin açıklığını göstermesinin yanında kan akımının yönünü gösterebilmesi yönüyle BT'den üstündür. MRG'nin bir diğer üstün olduğu yönde karaciğerdeki demir birikimini ve tahmini hepatik demir konsantrasyonunu gösterebilmesidir.

2.1.8. Karaciğer sirozunun tanısı

Sirozdan şüphelenilen bir hastada ilk olarak abdominal bir görüntüleme yöntemi ile karaciğer parankimi ve muhtemel komplikasyonları değerlendirilir.

Karaciğer biyopsisi: Sirozun kesin tanısı olan karaciğer biyopsisi aynı zamanda etiyolojiye yönelik te bilgi verebilmektedir. Karaciğer sirozunun temelinde yatmakta olan fibrozisin önceki dönemlerde geri dönüşümsüz olduğu düşünülmekteydi, ancak yeni yapılan çalışmalarda ciddi oranda düzelme sağlanabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle de fibrozisi ve değişimleri ölçebilecek yöntemlere ihtiyaç vardır. Kronik hepatiti değerlendirme sistemleri olan METAVIR [28], Knodell [29] ve ISHAK [30] gibi yöntemler aktiviteyi, fibrozis derecesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmektedir. Bir diğer yöntem olan Laennec skorlama sistemi ise METAVIR skorlama sisteminde F4 olarak belirlenmiş olan sirozu incelemektedir ve prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur [31].

Non-invaziv testler: Karaciğer biyopsisi altın standart yöntem olmakla birlikte invaziflik, komplikasyon riski ve küçük bir alanı gösterme gibi dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle daha az invazif yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Non-invaziv yöntemler serolojik ve radyolojik olarak iki başlıkta toplanabilir.

Serolojik testler direkt ve indirekt belirteçler olarak ikiye ayrılabilir. İndirekt belirteçler karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğu yansıtırken direkt belirteçler ise ekstrasellüler matriks döngüsünü yansıtmaktadır.

İndirekt belirteçler arasında serum aminotransferaz seviyeleri, trombosit ölçümleri, kogülasyon parametreleri, gamma glutamil transferaz, total bilirubin, alfa-2-makroglobulin ve alfa-2-globulin bulunmaktadır. Bu ölçümlerin kombinasyonu ile APRI, FibroTest, ActiTest, HepaScore, FIB-4 indeks gibi paneller oluşturulmuştur.

APRI: Aspartat aminotransferaz ve trombosit sayısı kullanılarak yapılan bir ölçümdür. APRI için eşik değeri 0,7 alındığında aşikâr fibrozisi (F2'den F4'e) predikte etmede sensitive ve spesifitesi sırasıyla %77 ve % 72 iken, eşik değeri olarak 1 alındığında sirozu predikte etmedeki sensitive ve spesifitesi sırasıyla % 76 ve % 72 bulunmuştur [32].

FibroTest: Alfa-2-makroglobulin, alfa-2-globulin (haptoglobin), gamma globulin, apolipoprotein A1, GGT, total bilirubine ek olarak hastanın yaşı ve cinsiyeti kullanılarak hesaplanan bir testtir [33]. Çeşitli çalışmalarda aşikâr fibrozisi belirlemede sensitivite % 75, spesifite ise % 90'a kadar çıkmaktadır [34, 35].

HepaScore: Bilirubin, GGT, hyaluronik asit, Alfa-2-makroglobuline ek olarak hastanın yaşı ve cinsiyeti kullanılarak hesaplanmaktadır [36].

FİB-4 indeks: Trombosit sayısı, ALT, AST ve yaşı kombine ederek ölçüm yapan bir indekstir. Kronik hepatit C ve nonalkolik yağlı karaciğere bağlı fibrozis gelişen hastalarda prediktif değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [37, 38]. Ayrıca yapılan retrospektif incelemelerde karaciğer ilişkili morbiditeleri ve ölümü predikte edebildiği görülmüştür [39].

Tablo 2.5'te görüldüğü gibi direk belirteçler matriks birikimini gösterenler, matriks yıkımını gösterenler ve fibrogenezle ilişkili kemokinler olarak üç grupta incelenmektedir.

Tablo 2.5. Sirozu gösterebilecek direk belirteçler

Matriks Birikimi	Matriks yıkımı	Sitokin ve kemokinler
Prokollajen I peptid	MMP-2	TGF-beta
Prokollajen III peptid	TIMP-1	TGF-alfa
Tip I kollajen	TIMP-2	PDGF
Tip IV kollajen		
YKL-40 (chondrex)		
Laminin		
Hyaluronik asit		

Biyolojik metodlar dışında, başta transien elastografi olmak üzere çeşitli fiziksel yöntemler de karaciğerin sertliğini ölçerek karaciğer sirozu tanı ve evrelemesinde kullanılmaktadır. Diğer yöntemler arasında ARFI, SWE ve MR elastografi yer almaktadır. Bu yöntemlerin önemli bir avantajı ARFI ve SWE'nin USG cihazına, MR elastografinin de MR cihazına eklenebilir oluşudur. Ancak bu yöntemlerle ilgili olarak dikkate alınması gereken önemli bir nokta hastanın kan volümü, karaciğer perfüzyonu, karaciğer yağlanması ve kolestaz gibi durumlar karaciğer sertliğini etkileyebilmektedir. Ayrıca bu yöntemlerin halen ayrıntılı validasyona ihtiyacı bulunmaktadır.

2.1.9. Komplikasyonlar

Karaciğer sirozunda hastalık ilerledikçe komplikasyon riski de artmaktadır. Hatta kimi zaman hastalara komplikasyonlar ile tanı konulmaktadır. Siroz komplikasyonlarının büyük çoğunluğu portal hipertansiyona bağlı gelişmektedir (Tablo 2.6). Diğer komplikasyonları arasında ise hepatosellüler karsinom, portal ven trombozu, osteoporoz ve enfeksiyon riskinde artış bulunmaktadır.

Varis kanaması, asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, HCC, hepatorenal sendrom ve hepatopulmoner sendrom gibi komplikasyonların gelişmesi durumunda hastalar dekompanze siroz olarak kabul edilir.

Tablo 2.6. Portal hipertansiyona bağılı gelişen komplikasyonlar

Asit	Portal hipertansif gastropati
Hepatik ensefalopati	Hepatik hidrotoraks
Varis kanaması	Hepatopulmoner sendrom
Spontan bakteriyel peritonit	Portopulmoner hipertansiyon
Hepatorenal sendrom	Sirotik kardiyomiyopati

2.1.10. Prognoz

Sirozda prognozu etkileyen faktörlerin başında dekompanzasyonun gelişmesi gelmektedir. Bunun dışında siroz etiyojisi ve ek hastalıklar da prognoza etkili olmaktadır. Kompanze sirozlu hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi 12 yılın üzerindedir [40]. Kötü prognoz gösteren özellikler arasında kanama öyküsünden bağımsız olarak varisi olması [40], düşük kan basıncı [41], adrenal yetmezlik [42], hepatopulmoner sendrom, hızlı ilerleyen hepatorenal sendrom, kreatinin yüksekliği ve sarılık bulunmaktadır.

Sirozda prognozu belirlemede en sık kullanılan iki sistem Child-Pugh ve MELD (Model of End Stage Liver Disease) skorlamalarıdır. Child-Pugh sınıflamasında albümin, bilirubin, protrombin zamanı, asit ve ensefalopati varlığına bakılmaktadır [43]. Sınıf A kompanze siroza işaret ederken, sınıf C dekompanze sirozu göstermektedir. Bu sınıflama ile hem yaşam süresi hem de komplikasyon gelişme riski ile ilgili bilgi sahibi olunmaktadır [44, 45]. MELD skorlaması ise bilirubin, kreatinin, INR ve hasta yaşı kullanılarak hesaplanır. Başlangıçta organ nakli ihtiyacı olan hastaların sıralanması için kullanılırken günümüzde mortalite beklentisini gösterme gibi farklı alanlarda da kullanılmaya başlanmıştır [46, 47].

2.2. HEPATİK ENSEFALOPATİ

Hepatik ensefalopati, son yayınlanan AASLD/EASL kılavuzunda karaciğer yetmezliği ve portosistemik şantlardan kaynaklanan ve subklinik değişikliklerden

komaya kadar değişebilen çok geniş bir nörolojik ve psikiyatrik anormallik olarak tanımlanmıştır [48].

Tanı anında aşikâr hepatik ensefalopati prevalansı % 10 ile 14 arasında değişirken [49], bu oran dekompanze sirozlularda % 21'e [40, 50], transjuguler intrahepatik portosistemik şantlı hastalarda % 50'ye [51] kadar yükselmektedir. Minimal hepatik ensefalopati görülme oranları ise %20 ile 80 arasında değişmektedir [52, 53].

2.2.1. Sınıflandırma

Farklı karaciğer hastalıklarında farklı tablolarla ortaya çıkabilen hepatik ensefalopati son kılavuzda [48] 4 ana faktöre göre (Tablo 2.7.) sınıflandırılmıştır. Bu faktörler altta yatan hastalık, bulguların ciddiyeti (Tablo 2.8.), zaman seyri ve kolaylaştırıcı faktör varlığıdır. Hepatik ensefalopatiyi kolaylaştırıcı faktörler arasında ise enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem kanamaları, yüksek doz diüretik kullanımı, elektrolit bozuklukları, kabızlık gibi sebepler bulunmaktadır.

Tablo 2.7. Hepatik ensefalopatinin çok yönlü sınıflandırılması

Altta yatan hastalığa bağlı • Tip A Akut karaciğer yetmezliğine bağlı • Tip B Portosistemik bypass veya şanta bağlı • Tip C Siroza bağlı	
Bulguların ciddiyetine göre	
Gizli (Covert)	Aşikâr (Overt)
• Minimal	• Evre II
• Evre I	• Evre III
	• Evre IV
Zamanın seyrine göre • Epizodik • Rekürren: 6 aydan daha az arayla tekrarlayan ataklar • Persistan: Sürekli olarak davranış değişikliklerinin olduğu ve dönemsel olarak aşikâr HE gelişen hastalar	
Kolaylaştırıcı faktör olup olmamasına göre • Nonpresipite gelişen HE • Presipite edici faktör ile gelişen HE	

2.2.2. Hepatik ensefalopati patogenezi

İleri evre karaciğer yetmezliğinde beyin fonksiyonlarının bozulması ile karakterize olan hepatik ensefalopati tek bir klinik tablo olmayıp; geri dönüşümlü bir metabolik ensefalopati tablosunu, beyin ödemi, beyin atrofisini veya bunların bir arada özelliklerini yansıtabilir.

Hem hepatosellüler yetmezlik, hem de portosistemik şantlar hepatik ensefalopati gelişimine katkıda bulunur. Barsakta oluşan nörotoksinlerin karaciğer tarafından yıkılamaması ve şantlarla doğrudan sistemik dolaşıma katılması beyin nörotransmitter sistemi üzerine olumsuz etkiye bulunmaktadır. Nöronal aktivitedeki azalmaya bağlı olarak oksijen ve glukozun beyindeki metabolik hızlarında azalma olmaktadır.

2.2.2.1. Portosistemik ensefalopati

Sirotik bir hastada diyetle alınan proteinlerin kolonik bakteriler tarafından yıkılmasıyla oluşan barsak orijinli toksik moleküller portal venöz kanallar aracılığı ile ya da hasarlı karaciğerin yıkamaması nedeniyle beyine ulaşarak hasara neden olabilir [54].

2.2.2.2. Barsak bakterileri

Hepatik ensefalopati semptomlarının oral antibiyotiklerle düzelmesi, tabloya gastrointestinal sistemdeki bakterilerin etkisi olduğunu göstermektedir. Sirotik hastalarda yapılan çalışmalar bu hastaların normal gastrointestinal sistem flora üyelerinde azalma, patojen bakterilerde ise artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca Alcaligenaceae ve Porphyromonadaceae grubu bakterilerin artışının bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili olduğu, oral laktuloz kullanımının ise flora değişikliğine katkısının olmadığı saptanmıştır [55, 56]. Bunun haricinde ince barsak bakterilerinin aşırı çoğalmasının da minimal hepatik ensefalopati gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [57].

2.2.2.3. Beyin enerji metabolizmasındaki değişiklikler

Sirotik hastalarda hepatik glukoneogenezdeki bozukluk nedeniyle hipoglisemi meydana gelebilmektedir. Ancak bu hastalarda yalnızca glukoz verilmesi ensefalopatinin tamamen ortadan kalkmasını sağlamamaktadır. Çalışmalar ensefalopatik hastaların beyin dokularında glukoz kullanımında azalma olduğunu göstermiştir [58].

2.2.2.4. Nörotoksinler

Hepatik ensefalopati ile ilişkisi en belirgin kanıtlanmış olan molekül amonyaktır. Amonyak, başlıca enterositler aracılığı ile glutaminden ve kolonik bakteriler aracılığı ile nitrojen kaynaklarından üretilir. Buna ek olarak hepatik ensefalopatideki rolü net olmamakla birlikte midede bulunan H. Pylori'nin de amonyak ürettiği gösterilmiştir [59, 60].

Saęlam bir karaciğer kendisine gelen tüm amonyağı glutamine çevirir ve sistemik dolaşıma girmesini önler. Ancak hem portosistemik şantlar, hem de karaciğer yetmezliği periferik kandaki amonyak amonyak konsantrasyonunda artışa sebep olur. Karaciğer yetmezliği olanlarda normalde 1-2 kat olan kan-beyin amonyak konsantrasyon farkı 3-4'e kadar yükselir [61]. Hiperammonemi birçok farklı mekanizma ile beyin fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilmektedir.

Tablo 2.8. Hepatik ensefalopati sınıflaması (West Haven kriterleri) [62]

		Tanım	Klinik sonuçlar	Yorum
Etkilenmemiş		Ensefalopati yok, ensefalopati öyküsü yok	Testlerle normal olduğu kanıtlanmış	
Minimal	Gizli	Mental değişikliğe dair aşikâr bulgu olmadan psikomotor hız ve yürütme fonksiyonları veya nörofizyolojik değişiklikleri ölçen testlerde bozukluklar	Aşikâr klinik bozukluk olmaksızın psikometrik veya nörofizyolojik test sonuçları	Evrensel kriter yok
Evre I		• Dikkat bozukluğu • Öfori veya anksiyete • Azalmış dikkat aralığı • Toplama/ çıkarmada zorluk • Bozulmuş uyku düzeni	Yer ve zaman oryantasyonu var ancak öncesine göre hastada kognitif ve davranışsal yavaşlama mevcuttur	Klinik bulgular tekrarlanabilir değil
Evre II	Aşikâr	• Letarji veya apati • Zaman dezoryantasyonu • Belirgin kişilik değişiklikleri • Uygunsuz davranış • Hareket planlamada bozukluk (Dispraksi) • Asteriksiz	Zaman oryantasyonunda kayıp En az üçünde hata (Ayın hangi günü, haftanın hangi günü, ay, mevsim, yıl) ± diğer semptomlar	Klinik bulgular değişken ancak belli miktarda tekrarlanabilir
Evre III		• Somnolans, semistupor • Uyarılara duyarlı • Ciddi dezoryantasyon • Garip davranışlar	Zamana ek olarak yer oryantasyonunda kayıp En az üçünde hata (Ülke, eyalet, bölge, şehir ve bulunduğu yer) ± diğer semptomlar	Klinik bulgular sıklıkla tekrarlanabilir
Evre IV		• Koma	Ağrılı uyarana yanıt yok	Komatöz durum genellikle tekrarlanabilir

2.2.2.5. Aminoasitlerin kandan beyine taşınmasında bozulma

Hiperammonemi nedeniyle nötral aminoasitlerin (Tirozin, Triptofan, fenilalanin) beyine alınmasında artış olur. Bu da dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin sentezinde azalmaya yol açar [63].

2.2.2.6. Astrositlerin hücre içi ozmolaritesinde artış

Hiperammonemide görülen beyin ödeminin astrositlerdeki glutamin oluşturma amacıyla yapılan amonyak metabolizmasından olduğu düşünülmektedir. Proton MR spektroskopisi incelemeleri de artmış glutamin konsantrasyonu ve ozmolariteyi göstermiştir. Ayrıca glutamin, mitokondride bulunan PAG ile glutamat ve amonyağa çevrilerek mitokondri içinde amonyak artışına neden olur [64]. Amonyağa bağlı oksidatif stres artışı da mitojen aracılı protein kinazlar yardımıyla astrositlerde şişmeye yol açmaktadır.

2.2.2.7. Nörotransmisyon kusurları

Hepatik ensefalopatiye bağlı olarak nöron membranlarının komponentlerindeki farklılaşmalar nörotransmitterlerin hücre içine alınışında, enzim aktivitesinde ve reseptör ekspresyonlarında değişikliğe yol açmaktadır.

GABA- benzodiazepin nörotransmitter sistemi: Ensefalopatisi olan hastalarda serebral GABA ve benzodiazepin reseptörleri ve serebral GABA konsantrasyonunda belirgin bir değişiklik olmadığı, ancak periferik tip benzodiazepin reseptöründe (PTBR) artış olduğu görülmektedir. PTBR aktivasyonu ise kolesterolün hücre içine alınmasına ve GABA-A reseptörlerine allosterik modülatör etkisi olan nörosteroid yapımında artışa yol açmaktadır. Periferik tip benzodiazepin reseptöründe azalma hücre şişmesinin azalmasını sağlamaktadır [65]. GABA-A/benzodiazepin nörotransmitter sistem aktivasyonunu işaret eden bir başka bulgu da Purkinje nöronlarında benzodiazepin agonistlerinin inhibitör etkilerine artmış duyarlılıktır [66].

Nörosteroidler: Progesteron metaboliti olan allopregnanolon ve tetrahidrodeoksikortikosteron gibi nörosteroidler GABA-A reseptör kompleksinin selektif pozitif allosterik modülatörleridir ve vücuda girdiklerinde sedasyona neden olmaktadır. Metabolizması karaciğer aracılığı ile olan bu endojen moleküllerin hepatik koma hastalarında konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir [67].

Glutamaterjik nörotransmisyon: Sirotik hastalarda amonyağın detoksifikasyonu amacıyla yapılan glutamin sentezi nedeniyle beyindeki glutamat seviyesinde azalma olurken hücre dışı glutamat seviyelerinde artış olmaktadır. Glutamat seviyelerindeki artışın nöronlardan glutamat salınımında artışa, ya da hücre içine geri alımdaki bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir [68, 69]. Bunun dışında glutamat reseptörleri kainat ve AMPA'nın bağlanma bölgelerinde azalma saptamıştır [70].

Katekolaminler: Siroz ve hepatik ensefalopatide aromatik aminoasitlerin (fenilalanin, triptofan, tirozin) konsantrasyonunda artma, dallı zincirli aminoasitlerin (valin, lösin, izolosin) konsantrasyonunda ise azalma görülmektedir. Bu iki farklı aminoasit grubu aynı taşıyıcı aracılığı ile kan beyin bariyerini aşmaktadır. Bu nedenle dallı zincirli aminoasitlerin azalmasına bağlı olarak beyine olan aromatik aminoasit transportu da artar. Katekolamin sentezindeki kilit enzim olan tirozin hidroksilaz yüksek fenilalanin konsantrasyonuna bağlı olarak inhibe olmaktadır [71]. Her ne kadar şimdiye kadar yapılan çalışmalarda beyindeki dopamin konsantrasyonunda azalma gösterilmemiş olsa da, sirozda gelişen ekstrapiramidal semptomların dopaminerjik fonksiyonda bozulmaya bağlı geliştiği düşünülmektedir [72].

Serotonin: Hepatik ensefalopatili hastalarda serotonin metaboliti 5-HİAA konsantrasyonunda 2-4 kat arası artış mevcuttur [73]. Ayrıca 5HT1A ve 5HT2 reseptör sayılarında değişiklik olmaktadır. Ancak bu değişikliklere rağmen ensefalopati gelişiminde aşikâr bir patolojiye yol açtığı kanıtlanamamıştır.

Histamin: Santral histaminerjik sistemin sirkadiyen ritimde ve uyanıklık halinde etkisi olduğu bilinmektedir. H1 reseptörleri sayısındaki artışın nöropsikiyatrik semptomlara etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Melatonin: Hepatik ensefalopati hastalarında görülen uyku bozukluklarının melatonin seviyelerinin gün içerisindeki değişimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerde gün içinde düşük olan melatonin seviyesi sirotik hastalarda pik yapmaktadır [74].

2.2.2.8. Kan-beyin bariyerindeki değişiklikler

Hepatik ensefalopatili hastalarda kan beyin bariyerindeki geçirgenlik artmıştır. Bu da kandaki nörotoksik metabolitlerin beyine nüfuz etmesine ve beyin ödemeine yol açar [75].

2.2.3. Klinik özellikler

Hepatik ensefalopatinin kliniğı hastadan hastaya değişkenlik gösterebilmektedir. Tablo 2.8’de de gösterildiğı gibi sadece psikometrik veya elektrofizyolojik testlerle tanı konulabilen belli belirsiz bilişsel bozukluklardan, yer ve zaman oryantasyon kaybına, hatta komaya kadar gidebilen çok geniş spektrumda karşımıza çıkabilen bir tablodur. Hastalarda hepatik ensefalopatiye bağı gelişen bulguların yanında kronik karaciğer hastalığına bağı bulgular da mevcuttur. Hepatik ensefalopatide görülen klinik semptomlar bilinç bozuklukları, kişilik ve davranış değişiklikleri, bilişsel fonksiyon bozuklukları ve nöromuskuler anormallikler olmak üzere dört ana başlıkta toplanabilir.

Tablo 2.9. Hepatik ensefalopati semptomları

Bilinç bozuklukları	Bilişsel fonksiyonda bozukluklar	Kişilik ve davranış değişiklikleri	Nöromuskuler anormallikler
Uyku bozuklukları	Hesaplama hataları	Öfori	Tremor, Asteriksis
Cevaplarda yavaşlama	Dikkatini toplama süresinde kısalma	Depresyon	Kas koordinasyon bozukluğu
Letarji	Zaman oryantasyon kaybı	Sinirlilik	El yazısında bozulma, Rijidite
Stupor	Yer oryantasyon kaybı	Öfke, garip davranışlar	Konuşmada bozulma
Koma		Anksiyete, paranoya	Ataksi, Nistagmus
		Apati, aşırı konuşkanlık	Reflekslerde yavaşlama

2.2.4. İncelemeler

2.2.4.1. Laboratuvar tetkikleri

Hepatik ensefalopatili hastalarda siroz hastalığının laboratuvar bulguları dışında spesifik olmamakla beraber amonyak yüksekliği önemlidir. Hiperammoneminin nedenleri arasında siroz ve hepatik ensefalopati dışında gastrointestinal sistem kanamaları, böbrek hastalıkları, parenteral nutrisyon, üreterosigmoidostomi, ağır kas yıkımı ve salisilat intoksikasyonu bulunmaktadır. Ayrıca 3-nitrotirozinin minimal hepatik ensefalopatide faydalı olabileceğine dair yayın mevcuttur [76].

2.2.4.2. Psikometrik testler

Mental fonksiyonlardaki bozulmayı değerlendirmek için kullanılan psikometrik testler minör defisitleri göstermede klinik değerlendirmeden veya EEG'den daha sensitif olmakla birlikte, testlerin tek tek kullanıldıklarında duyarlılıklarının düşük olduğu görülmüştür. Bunun üzerine toplam 5 testten (Dijit Sembol Test, Sayı Birleştirme Testi-A, Sayı Birleştirme Testi-B, Seri Noktalama Testi, Çizgi Çizme Testi) oluşan Psikometrik Hepatik Ensefalopati Skoru (PHES) testi geliştirilmiştir [77]. Bu test bataryası motor hız ve doğruluk, görsel algı, görsel-uzamsal yönelim, görsel inşaat, konsantrasyon, dikkat ve daha az oranda da hafızayı incelemektedir. Daha sonra bu test bataryasının 11. Dünya Gastroenteroloji kongresinde minimal hepatik ensefalopatinin belirlenmesi için kullanılması önerilmiştir [62]. PHES test bataryasından bir sonraki bölümde ayrıntılı bahsedilecektir. PHES dışında ICT, CDR, RBANS gibi psikometrik testler mevcuttur. Psikometrik testlerle ilgili olarak karşımıza çıkan sıkıntılar çok uzun zaman almaları, tekrar yapıldığında hatalı yüksek sonuçlarla karşılaşılabilmesi ve diğer nörolojik problemlere bağlı olarak yanlış sonuçlar verebilmesidir.

2.2.4.3. Elektrofizyolojik testler

Elektroensefalogram (EEG) Dalga frekansında bilateral senkron azalma ve amplitüdünde artma saptanabilir.

Uyarılmış potansiyeller: Duyusal stimölasyonlara sinir sistemindeki nöron ağının verdiği elektriksel cevaplara uyarılmış potansiyeller denilmektedir. Uyarının tipine göre görsel, işitsel ve somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller mevcuttur. İşitsel stimölasyon sonrası oluşan ve P300 piki olarak adlandırılan potansiyel MHE tanısı için oldukça duyarlı olmakla beraber klinik kullanımdaki zorluk nedeniyle rutin kullanıma girememiştir [78].

Kritik titreşim frekansı: Hiperammonemiye önlemek amacıyla yapılan glutamin sentezine katılan retinal glial hücrelerde beyin astrositlerindeki benzer patolojik değışiklikler olmaktadır. Bu nedenle minimal hepatik ensefalopati varlığını tespit edebilmek için CFF geliştirilmiştir. Yaş ve eğitimden etkilenmemesi, aşikâr ensefalopatiyi predikte etmesi gibi [79] avantajlarına karşın yapılan meta-analizlerde kritik titreşim frekansı testinin sensitivite ve spesifitesi arzu edildiği kadar yüksek çıkmamıştır [80]. Aşikâr hepatik ensefalopatide duyarlılık ve özgüllüğü çok daha yüksektir.

2.2.4.4. Görüntüleme Yöntemleri

BT: Her ne kadar direk olarak tanı koydurucu bir tetkik olmasa da, sirotik hastalarda intraserebral kanama riskindeki ciddi artış nedeniyle [81], aşikâr hepatik ensefalopati düşünülen hastada BT ile koma ve bilinç bulanıklığına yol açabilecek başta kanama olmak üzere diğer patolojiler dışlanmalıdır. Buna ek olarak BT’de ensefalopatiye bağlı beyin ödemi görülebilir.

MR: Beyin ödemi göstermede BT’den daha iyi olmakla beraber ensefalopati tanısında yeri yoktur. T1-ağırlıklı görüntülerde bazal ganglionlardaki sinyal artışı görülebilir.

MRS: Hepatik ensefalopatili hastalardaki glutamin ve hücre içi ozmolarite artışı MRS ile gösterilebilir. MRS'nin hepatik ensefalopati ciddiyetini yansıtması ile ilişkili çalışmaların sonuçları çelişkilidir [82, 83].

2.2.5. Hepatik ensefalopati tedavisi

Günümüzde sadece aşıkâr hepatik ensefalopati tedavi edilmektedir. Gizli hepatik ensefalopati olarak da bilinen Evre 0 ve I hepatik ensefalopatide ise ancak hastanın yaşam kalitesinde, çalışma kapasitesinde, sürüş becerisinde düşüş ve fonksiyonlarında bozulma durumunda tedavi önerilmektedir [48].

Aşıkâr hepatik ensefalopatide; bilinç bulanıklığına yönelik bakım, bilinç kaybına yol açabilecek diğer durumların bulunması ve tedavi edilmesi, ampirik ensefalopati tedavisinin başlatılması ve en önemlisi ensefalopatiye zemin hazırlayan durumların bulunması ve tedavi edilmesi olmak üzere dört ana başlık mevcuttur.

Tablo 2.10. Hepatik ensefalopati gelişimini kolaylaştıran faktörler

İlaçlar	Portosistemik şantlar
Benzodiazepinler	Spontan şantlar
Narkotik analjezikler	İatrojenik şantlar
Alkol	
Kan ve beyin amonyak konsantrasyon artışı	Dehidratasyon
Protein alımında artış	Kusma
Gastrointestinal sistem kanamaları	İshal
Enfeksiyonlar	Kanama
Kabızlık	Yüksek volümlü parasentez
Metabolik alkaloz	
Elektrolit bozuklukları	
Damar tıkanıklıkları	
Hepatik ven trombozu	
Portal ven trombozu	

Oral tedaviler ileri evre hepatik ensefalopatide aspirasyon riskini azaltmak için nazogastrik sonda yolu ile de verilebilir. Özellikle akut hepatik ensefalopatide diyetin düzenlenmesi ilaç tedavisi kadar önemlidir. Kalori alımı 35-40 kcal/kg/gün, protein alımı ise 1,2-1,5 gr/kg/gün dozunda olmalıdır. Özellikle akut dönemde protein miktarında kısıtlama yapmak semptomların düzelmesinde fayda sağlamaktadır. Ancak bunun yanında sirotik hastalarda ciddi protein-kalori malnutrisyonu [84] olduğu ve bunun da ciddi komplikasyonlarda payının olduğu görülmüştür [85]. Bu nedenle bu hastalarda tamamen proteinden kısıtlı bir diyet uygulamak yerine, tolerasyonu daha iyi olan bitkisel kaynaklı protein kullanılması daha uygundur. İlaç tedavisine ek olarak, geniş spontan portosistemik şantları olan hastalarda şantların embolizasyonu da tedavide kullanılabilen bir yöntemdir.

Hepatik ensefalopatinin tedavisinde yapılan müdahaleler barsak kaynaklı amonyak ve diğer toksinlerin üretim ve absorpsiyonunu azaltma, nörotransmitter dengesini değiştirme ve tetikleyici nedeni düzeltmeye yöneliktir. Ancak ensefalopatide kullanılan ilaçların birçoğu randomize kontrollü çalışmaya tabi tutulmamıştır ve etkinlikleri kişisel gözlemlere dayalıdır. Kullanılan ilaçlar arasında emilmeyen disakkaridler, antibiyotikler, intravenöz LOLA ve probiyotikler bulunmaktadır.

Absorbe edilmeyen disakkaridler: Bu grubun en bilinen ajanı laktulozdur. Laktulozun laksatif etkisi dışında dışkı asidifiye edici özelliği, kolon transit zamanını kısaltması ve barsakta yararlı organizmaları artırıcı özellikleri ile de faydalı olduğu düşünülmektedir. Dozu her 1-2 saatte bir 25 ml olacak şekilde başlanır. Günde iki kez yumuşak dışkılama sağlanacak şekilde titre edilebilir.

Rifaksim: Yapılan çalışmalarda rifaksiminin özellikle laktuloz ile beraber kullanıldığında bilişsel fonksiyonlarda düzelme sağladığı ve amonyak seviyesini düşürücü etkisi olduğu gösterilmiştir [86, 87]. Ancak tek başına kullanımda aynı etkiyi gösterdiği kanıtlanamamıştır.

Neomisin: Glutaminaz inhibitörü olan neomisin etkisini barsakta glutaminden amonyak sentezini inhibe ederek göstermektedir.

Metronidazol: Kısa süreli kullanımda neomisin kadar etkili olduğu görülmüştür [88], ancak uzun dönemde yan etki riski nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Probiyotikler: Pek çok çalışma probiyotik kullanımının ensefalopati epizodu sıklığını azalttığı göstermiştir [89]. Probiyotik olarak faydasına ek olarak uzun dönem tedaviye uyum ve tolerabilite açısından yoğurt tüketimini öneren çalışmalar da mevcuttur [90].

L-ornitin L-aspartat: Üre siklusunda yer alan ornitin-karbamoil transferaz ve karbamoil-fosfat sentetaz enzimlerini hem aktive eden, hem de reaksiyonda substrat olarak görev alan LOLA hepatik ensefalopati tedavisinde amonyanın glutamine dönüşümü sayesinde amonyak seviyesinin düşmesini sağlamaktadır.. L-ornitin L-aspartatın intravenöz formunun hem amonyak seviyesini düşürmede, hem de psikometrik testlerde düzelme sağladığı gösterilmiştir [91], ancak benzer etki oral formunda mevcut değildir.

Dallı zincirli aminoasitler: Beyinde dallı zincirli aminoasitlerin aromatik aminoasitlere dönüşme oranındaki azalmanın nöronların uyarılmasında anormalliklere yol açtığı düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda hem oral, hem de parenteral dallı zincirli aminoasitten zengin beslenen hastalardan alınan sonuçlar çelişkilidir. Yalnızca protein intoleran grupta oral olarak dallı zincirli aminoasitten zengin formülasyon ile beslenen hastalarda fayda sağladığı görülmüştür.

Flumanezil: GABA reseptörlerinin ensefalopati patogenezindeki rolünden ötürü, bir GABA reseptör antagonisti olan flumanezilin tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan meta-analizde her ne kadar flumanezil kullanımı ile ensefalopati tablosunda gerileme olsa da, bunun hem geçici olduğu, hem de toplam sağ kalıma etkisinin olmadığı görülmüştür [92]. Flumanezil, özellikle benzodiazepin intoksikasyonu düşünülen ensefalopati hastalarında faydalı olabilmektedir.

Polietilen glikol: Pürgatif bir ajan olan polietilen glikol laktuloz ile karşılaştırıldığında, hem hastalarda ensefalopatinin çözülmesinin daha hızlı olduğu, hem de ensefalopati skorlarında daha belirgin bir düzelme olduğu görülmüştür [93].

Akarboz: Akarboz üst gastrointestinal sistemde alfa-glukozidaz enzimini inhibe eden ve bu etkisiyle diyabet tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ancak bunun yanında intestinal sakkarolitik bakteriyel florayı artırıp, proteolitik florayı azalttığı görülmüştür. Diyabeti olan sirotik hastalarda kullanıldığında ensefalopatide düzelme ve amonyak seviyelerinde düşüş gözlenmiştir [94].

2.2.6. Tedavi sonrası prognoz

Aşikâr hepatik ensefalopatisi olan hastaların tedaviye rağmen nörolojik hasarlarının kalıcı olabileceğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Psikometrik testlerle değerlendirildiğinde uzun süreli bellek, cevap inhibisyonu ve öğrenmede sorunlar yaşamaya devam ettikleri görülmektedir [95]. Hastaların ensefalopati atağı sayısı arttıkça kalıcı hasar riski de artmaktadır.

2.3. MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ

2.3.1. Tanım

Hiç bir klinik veya bilişsel semptomun olmadığı ve sadece nörofizyolojik veya nöropsikometrik testlerle tanısı konulabilen hepatik ensefalopati evresi minimal hepatik ensefalopati olarak adlandırılmaktadır. 1998'e kadar bu dönemi tanımlamak için subklinik ensefalopati tanımı kullanılmıştır. Ancak bu tanımın tabloyu olduğundan daha önemsiz gösterebileceği düşünülerek minimal hepatik ensefalopati tanımının kullanılmasında karar kılınmıştır [62]. MHE ve evre I hepatik ensefalopati beraber gizli (covert) hepatik ensefalopati grubunu oluşturmaktadır.

2.3.2. Prevalans

Minimal hepatik ensefalopatinin prevalansı tanı koymadaki zorluklarla da bağlantılı olarak çok ciddi değişkenlikler göstermektedir ve çeşitli çalışmalarda bu oran % 30 ile % 84 arasında değişmektedir [96]. Yüksek Child-Pugh sınıfı, sigara

kullanımı ve varis varlığının minimal hepatik ensefalopati riskinde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür [97, 98].

2.3.3. Klinik

Minimal hepatik ensefalopatili hastalarda bilişsel fonksiyonlarda aşikâr bir bozukluk olmamasına karşın, günlük yaşam kalitesinde azalma mevcuttur [98]. Ayrıca araç kullanma kabiliyetinde bozulma [99], özellikle mavi yakalı olarak tabir ettiğimiz iş kolunda belirgin hale gelen çalışma kapasitesinde azalma ve erken emekliye ayrılma gibi problemler mevcuttur [100]. Beyaz yakalılar ile mavi yakalılar arasındaki bu farklılık MHE'nin etkilediği fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır. MHE'de sözel-verbal zekâ (verbal IQ) değişmezken, performans zekâsında belirgin azalma olmaktadır [101]. Minimal hepatik ensefalopati ile ilgili bir diğer önemli sorun da aşikâr hepatik ensefalopatiye ilerleyebilmesidir [102]. Bu da minimal hepatik ensefalopatinin hepatik ensefalopatinin bir evresi olduğuna dair önemli bir kanıttır.

2.3.4. Tanı testleri

Minimal Hepatik Ensefalopati için kullanılan testler psikometrik ve nörofizyolojik olarak iki ana başlıkta toplanabilir. MHE'de birçok farklı bilişsel fonksiyon etkilendiği için en az iki farklı testin kullanılması önerilmektedir. Hastalarda MHE'nin taraması için farklı öneriler mevcuttur. Bunlardan birincisi ve ideal olanı tüm siroz hastalarının taranmasıdır. Ancak hem maliyet analizi yapıldığında tüm hastaların taranmasının yüksek maliyetli olması [103], hem de tüm hastaların tedavi edilmeyecek olması nedeniyle bu yaklaşım benimsenmemiştir.

Bir diğer alternatif yaklaşım ise yaşam kalitesinde düşme olan veya şikâyetleri olan hastaların taranmasıdır [104]. Dikkat edilecek bir diğer önemli nokta da, yanlış sonuç almamak için test yapılacak hastaların nöropsikiyatrik bozukluğu, psikoaktif ilaç alımı ve alkol kullanımı olmamasıdır. Bu testler eğitimli biri tarafından yapılmalı ve eğer MHE saptanmaz ise 6 ay sonra tekrarlanmalıdır.

Psikometrik hepatik ensefalopati skorum (PHES) Testi: Ensefalopati tanısında bahsedilmiştir.

Kritik titreşim frekansı (CFF) Testi: Ensefalopati tanısında bahsedilmiştir. Tedavi ile sonuçlarda iyileşme görülmesi avantajı iken, tekrar tekrar yapılması gerekmesi, görme yetisinde bozulma olmamasının gerekmesi ve renk körlerinde kullanılamaması dezavantajlarıdır.

Devamlı reaksiyon zamanı (CRT) testi: Tekrarlayan sesli uyarana karşı olan motor reaksiyon zamanının ölçüldüğü bir testtir. Sonuçlarına göre organik ve metabolik beyin hasarlarını ayırt edilebilmektedir. Diğer avantajları ise yaş veya cinsiyetten etkilenmemesi, öğrenmeye ve yorulmaya bağlı sonuçlarda değişiklik olmamasıdır [105].

İnhibitör kontrol test (ICT): Cevap inhibisyonu ve uzak hafızayı ölçmektedir.

Stroop Test: Konsantrasyon, dikkatin sürdürülebilirliği, psikomotor hız ve bilişsel esnekliği değerlendirmektedir. MHE’de kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır [106].

SCAN test: Giderek artan karmaşıklıkta rakamları tanımaya yönelik hız ve doğruluk ölçen bir testtir. Prognostik değeri olduğu gösterilmiştir [107].

Elektroensefalografi (EEG): Hasta uyumuna ihtiyaç duymadan kortikal beyin aktivitesi değerlendirilebilir, ancak bulguların nonspesifik olması ve diğer metabolik patolojilerden etkilenmesi dezavantajdır.

2.3.5. Tedavi

Minimal hepatik ensefalopati ve gizli (covert) hepatik ensefalopatide tedavi hala rutin önerilmemektedir, ancak yapılan pek çok çalışmada tedavi sonrası hastaların kognitif durumlarında iyileşme gözlenmiştir. MHE’li hastalarda laktuloz ve rifaksiminin hem hayat kalitesini, hem de araba sürüş performansını artırdığı görülmüştür [108-110]. Probiotikler için ise henüz net bir öneri yoktur.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. HASTA VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ SEÇİMİ

Bu çalışma, 01.01.2015 ile 31.07.2015 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda karaciğer sirozu tanısı ile izlenen hastalar ve yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre eşit dağılımı sağlanan sağlıklı gönüllüler üzerinde yapıldı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya alınan hem hasta, hem de sağlıklı gönüllülere yazılı ve sözel olarak yapılacak işlemler ve amacı ile ilgili açıklamada bulunuldu ve onamları alındı.

Karaciğer sirozunun tanısı; anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri ve gerekli durumlarda karaciğer biyopsisi ile konuldu. Çalışmada seçilen hastaların bilinç durumunun evre 0 olmasına dikkat edildi.

Çalışmaya alınan hastalar ve sağlıklı gönüllülerde bilinci etkileyebilecek ilaç, alkol kullanımı veya başka bir hastalık olmamasına dikkat edildi. Nöropsikolojik testlerin yapılabilmesi için okuma ve yazmasının olmasına, görme ve işitme durumunda problem olmamasına dikkat edildi. Sağlıklı gönüllülerin sadece şehir merkezinden olmamasına dikkat edildi ve kırsal kesimde yaşayanların da çalışmaya dahil olmaları sağlandı.

Hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1) Son 3 ay içerisinde alkol kullanmış olması
- 2) Varis kanaması öyküsü olması
- 3) Asit gelişmiş olması
- 4) Hepatik ensefalopati öyküsü veya aktif hepatik ensefalopatisinin olması
- 5) Hepatik ensefalopatiye yönelik tedavi alıyor olması
- 6) Hepatosellüler karsinomu bulunması
- 7) Okuma-yazma bilmiyor olması

- 8) Görme ve/ veya işitme probleminin bulunması
- 9) Bilinen organik veya metabolik kökenli nörolojik hastalığı olması
- 10) Sedatizan, anti- psikotik vb. ilaç kullanıyor olması
- 11) 18 yaşından küçük olması
- 12) Hastanın çalışma için yazılı onam vermemesi

Sağlıklı gönüllülerin çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1) Son 3 ay içerisinde alkol kullanmış olması
- 2) Görme ve/ veya işitme kusurunun bulunması (Diabetik retinopati vb.)
- 3) Sedatizan, Anti- Psikotik vb. ilaç kullanıyor olması
- 4) Okuma-yazma bilmiyor olması
- 5) Bilinen organik veya metabolik kökenli nörolojik hastalığı olması
- 6) 18 yaşından küçük olması
- 7) Çalışma için yazılı onam vermemesi

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Tüm hastaların aynı araştırmacı tarafından anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve sonrasında tam kan sayımı, biyokimya değerleri (glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin), PT, INR, amonyak sonuçları kaydedildi. Hastaların Child-Pugh, MELD, APRI, FIB-4 skorları hesaplandı ve Child-Pugh sınıfı belirlendi. Karaciğer sirozunun nedeni (viral, otoimmün, kriptojenik vb.) not edildi. Hastaların tümüne önce nöropsikometrik testler (PHES test bataryasını oluşturan dijital sembol test, sayı birleştirme testi-A ve B, seri noktalama testi ve çizgi çizme testi), ardından da elektrofizyolojik test (kritik dalga frekansı-CFF) uygulandı.

3.3. KARACİĞER SİROZUNUN ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ

Siroz hastalığının şiddetinin belirlenebilmesi için siroz hastalığında en yaygın kullanılan yöntem olan Child-Pugh skorlama sistemi kullanıldı. Bu sistemde hastalar albümin, total bilirubin ve INR (veya protrombin zamanı) değerlerine ek olarak asit ve ensefalopati varlığına göre puan almaktadır. Alınabilecek en düşük değerin 5, en yüksek değerin ise 15 olduğu bu yöntemde sistemde hastalar aldıkları puana göre üç sınıfa ayrıldılar. 5-6 puan alanlar A, 7-9 puan alanlar B, 10-15 arası puan alanlar ise C sınıfı olarak kabul edildi.

Tablo 3.1. Child-Pugh sınıflaması

Klinik ve biyokimyasal ölçümler	Puan		
	1	2	3
Asit varlığı	Yok	Hafif	Orta-ileri
Ensefalopati varlığı	Yok	1-2	3-4
Albümin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Total bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
INR veya Protrombin zamanı (sn)	<1,7 <14	1,7-2,3 14-17	>2,3 >17

Child-Pugh sınıf A: 5-6 puan Child-Pugh sınıf B: 7-9 puan Child-Pugh sınıf C:10-15 puan

3.4. PSİKOMETRİK TESTLER

Hastalara ve sağlıklı kontrollere nöropsikolojik testler, iyi ışıklandırılmış, sessiz bir odada uygulandı. Kullanılan testler PHES test bataryasını oluşturan dijital sembol test (DST), sayı birleştirme testi-A (SBT-A), sayı birleştirme testi-B (SBT-B), seri noktalama testi (SNT) ve çizgi çizme testi (ÇÇT) idi. Çizgi çizme testi, yapılma süresi ve hataya göre ayrı ayrı değerlendirildi. Hastalara her test sonucuna göre sağlıklı deneklerin sonuçlarına göre oluşturulan standart değerler ile karşılaştırılarak +1 ile -3 arasında puan verildi. Toplam puanı -4'ün altında olan hastalar anormal kabul edildi ve MHE olarak değerlendirildi. Nöropsikometrik testlerin toplam uygulama süresinin her hasta ya da sağlıklı kontrol için ortalama 25 ile 50 dakika arası değiştiği gözlemlendi.

3.4.1. Dijit sembol testi (DST)

Beyin hasarı, demans ve depresyona duyarlı olan nörofizyolojik bir testtir. Her sayıya karşılık bir sembolün olduğu bir tablo ve sayı listesinden oluşur. Her sayının altında o sayıya denk gelen sembolün çizileceği bir kutucuk bulunmaktadır. Amaç, belirlenen sürede mümkün olduğu kadar sembolü doğru şekilde çizmektir.

Testin uygulanması: Hastaya dijit sembol testin bulunduğu sayfa verilir ve ‘ Bu testte size 1’den 9’a kadar sayılar ve her sayının altına denk gelecek şekilde 9 adet şekil gösterilecektir. Sizden her sayının altındaki şekli aşağıda bulunan tabloda sayıların altındaki boş kutuya çizmenizi istiyoruz. İlk önce alıştırma amacıyla bir satırı doldurmanız istenecek, ardından aynı işlem süre tutularak yapılacaktır. Amacımız 90 saniyede kaç kutu dolduracağınızı görmektir’ denildikten sonra teste geçilir. Gönüllünün verilen süre sonunda doğru olarak çizdiği sembol sayısı kayıt edilir.

TEST I: DİJİT SEMBOL TESTİ

Zaman: : : Tarih: / /
Gün Ay Yıl

Doğum tarihi: / /
Gün Ay Yıl

Sembol puanları: (Sayı) (Lütfen yaş normlarını not edin!)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
√	□	△	Λ	X	Γ	⊥	÷	Γ

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
□	√	△	√	Λ															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
√	□	△	Λ	X	Γ	⊥	÷	Γ

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8

9	2	7	6	3	5	3	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2

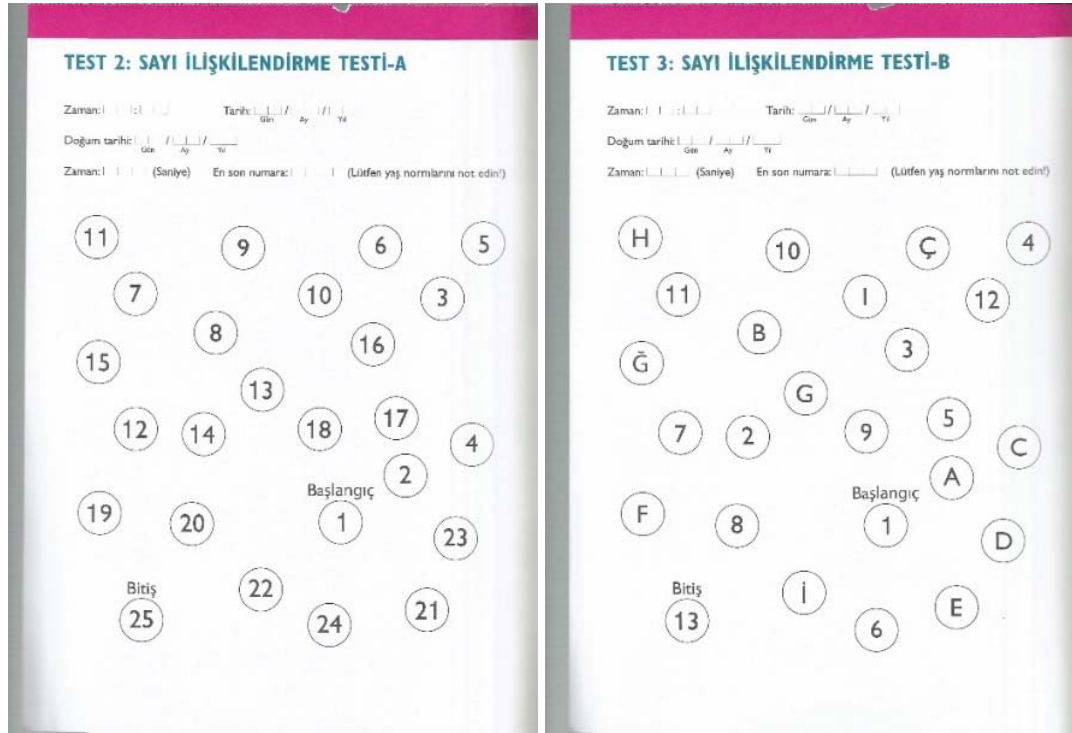
7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

Şekil 3.1. Dijit sembol test

3.4.2. Sayı birleştirme testi-A (SBT-A)

Sayı birleştirme testi, bilinçli motor yeteneği ölçen bir testtir. SBT-A; görsel-uzaysal oryantasyon ve psikomotor hızı ölçmektedir.

Testin uygulanması: Hastaya SBT-A'nın önce pratik yapma testinin olduğu, sonra da asıl testin olduğu iki sayfa verilir ve ' bu testte sizden istenilen 1'den 25'e karışık şekilde yerleştirilmiş olan sayıları numara sırasına göre kalemle çizgi çizerek birleştirmenizdir. Bunu yaparken dikkat etmeniz gereken nokta çizerken elinizi kaldırmamak ve sayı sırasını atlamamaktır' denildikten sonra teste geçilir. Pratik yapma testinde süre tutulmaz. Sonrasında ise yaptığı ikinci testi kaç saniyede tamamladığı kayıt edilir.



Şekil 3.2. Sayı birleştirme testi A ve B

3.4.3. Sayı birleştirme testi-B (SBT-B)

SBT-A'ya ek olarak dikkatin sürdürülmesi becerisi de değerlendirilmektedir.

Testin uygulanması: Hastaya SBT-B testinin bulunduğu sayfa verilir ve ‘ Bu testte SBT-A testine benzer şekilde 1’den 13’e kadar sayı ve A’dan İ’ye kadar harf bulunmaktadır. Sizden istenilen karışık şekilde bulunan sayı ve harfleri bir sayı bir harf şeklinde çizgilerle birleştirmenizdir. Bunu yaparken dikkat etmeniz gereken nokta çizerken elinizi kaldırmamak ve sayı-harf sırasını atlamamaktır’ denildikten sonra teste geçilir. Hastanın testi kaç saniyede tamamladığı kayıt edilir.

3.4.4. Seri noktalama testi (SNT)

Nöromuskuler sistem ve motor kontrolü değerlendiren nörofizyolojik bir testtir. Çizgi çizme testi ile benzer şekilde hızı ölçerler.

Testin uygulanması: Hastaya seri noktalama testinin bulunduğu sayfa verilir ve ‘ Bu testte sizden istenilen yuvarlak kutucukların ortasına nokta koymanızdır. Dikkat etmeniz gereken nokta yuvarlakları atlamamanız ve satır bittiğinde bir alt satırda sol baştan devam etmenizdir’ denildikten sonra teste geçilir. Hastanın testi kaç saniyede tamamladığı kayıt edilir.

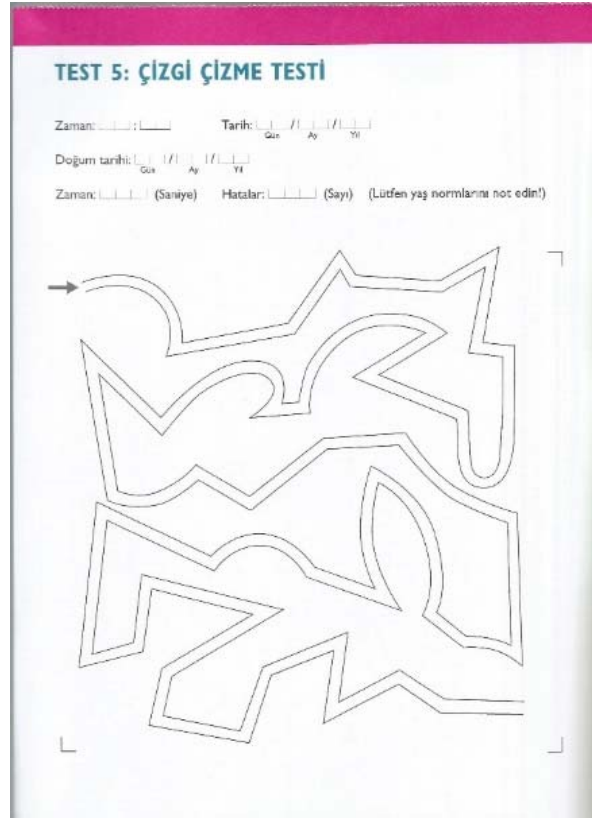
The image shows a form titled "TEST 4: SERİ NOKTALAMA TESTİ". At the top, there are fields for patient information: "Zaman: / /", "Tarih: / /", "Doğum tarihi: / /", "Zaman: (Saniye)", and "Lütfen yaş normlarını not ediniz". Below these fields is a grid of 10 rows and 10 columns of circles, totaling 100 circles, for the patient to place dots in the center of each circle.

Şekil 3.3. Seri noktalama testi (SNT)

3.4.5. Çizgi çizme testi (ÇÇT)

Seri noktalama testinde olduğu gibi motor kontrolü ölçen bir testtir.

Testin uygulanması: Hastaya çizgi çizme testinin bulunduğu sayfa verilir ve ‘Bu testte sizden istenilen iki çizgi arasından dışarı taşmadan kalemle yol çizmenizdir. Dikkat etmeniz gereken nokta tüm sayfa boyunca elinizi kaldırmadan devam etmeniz ve hata yaptığınızda geri dönüp düzeltmeye çalışmamanızdır’ denildikten sonra teste geçilir. Bu testte diğerlerinde farklı olarak hem hastanın testi kaç saniyede tamamladığı, hem de ne kadar hata yaptığı kayıt edilir ve iki ayrı parametre olarak değerlendirilir.



Şekil 3.4. Çizgi çizme testi (ÇÇT)

3.5. NÖROFİZYOLOJİK TESTLER

Kritik titreşim frekansı (CFF): Titreyen bir ışık kaynağındaki ışığın hasta tarafından fark edilebilen en yüksek titreşim aralığını ölçer.

Testin uygulanması: Hastaya ‘Bu testte başınıza bir cihaz takılacak ve gözünüzün önüne hareketsiz kırmızı bir ışık gelecektir. Burada sizden istenilen kırmızı ışığı gözlemlemeniz ve ışığın titrediğini fark ettiğiniz an elinizdeki düğmeye basmanızdır’ denildikten sonra teste geçilir. Hastanın ilk birkaç denemesinden sonra kayıt alınmaya başlar. Toplam dokuz kayıt alındıktan sonra bu dokuz testin ortalaması ve standart sapması belirlenir.

3.6. İSTATİSTİKİ ANALİZ

Verilerin istatistiki analizi için “SPSS for Windows, 15.0 versiyon” paket programı kullanılmıştır. Yapılan psikometrik testlerin ortalamaları ülkeden ülkeye değişiklik gösterebileceği için 6 farklı yaş ve 3 farklı eğitim grubundan oluşan toplam 816 kişilik kontrol grubuna psikometrik testler yapılmıştır. Her bir alt testin test sonuçları normal dağılıma göre değerlendirilmiştir. Ham verilerim normal dağılım göstermemesi nedeniyle box-cox transformasyonu yapılarak normal dağılım sağlanmıştır. Yaş ve transforme edilmiş test sonuçlarıyla ± 1 SD, ± 2 SD ve ± 3 SD standart sapmalar hesaplanmıştır. Eğitim ve yaşa göre testlerin farklılık gösterip göstermediği iki yönlü varyans (two-way ANOVA) analizi ile test edilmiştir. Yaş ve eğitim seviyesine göre yapılacak testlerde farklılıklar olabilecek olması nedeniyle sağlıklı gönüllüler her birinde en az 40 kişi bulunan 6 farklı yaş ve 3 farklı eğitim seviyesine göre toplam 18 gruba ayrıldı (Tablo 3.2.). Birinci test olan DST dışındaki testlerde skordaki artış kötüye gidişatı gösterdiği için (+) standart sapmalar (–) olarak gösterildi. Total skor için %95 güven aralığı hesaplanarak güven sınırları bulundu. Sağlıklı gönüllülerin verileri ile Türkiye normalleri oluşturulması sonrası kompanze siroz hastası gruptaki hastalarda MHE oranlarına bakıldı. PHES test bataryasının total skorları ve CFF test gruplarına göre hepatik ensefalopati oranlarının hesaplanması amacıyla gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği T testi ile ortanca değerler açısından farkın önemliliği ise Mann-Whitney testi ile araştırılmıştır. Kategorik değişkenlerde de anlamlılık Pearson ki-kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki, verilerin dağılımı normal olmadığında Spearman, normal olduğunda ise Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3.2. Yaş ve eğitim seviyesine göre gruplar

Gruplar		Gruplar	
1	18-25 yaş arası ilkokul mezunları	4	40-49 yaş arası ilkokul mezunları
2	25-30 yaş arası ilkokul mezunları	5	50-59 yaş arası ilkokul mezunları
3	31-39 yaş arası ilkokul mezunları	6	60 yaş ve üzeri ilkokul mezunları
7	18-25 yaş arası ortaokul- lise mezunları	10	40-49 yaş arası ortaokul- lise mezunları
8	25-30 yaş arası ortaokul- lise mezunları	11	50-59 yaş arası ortaokul- lise mezunları
9	31-39 yaş arası ortaokul- lise mezunları	12	60 yaş ve üzeri ortaokul- lise mezunları
13	18-25 yaş arası üniversite mezunları	16	40-49 yaş arası üniversite mezunları
14	25-30 yaş arası üniversite mezunları	17	50-59 yaş arası üniversite mezunları
15	31-39 yaş arası üniversite mezunları	18	60 yaş ve üzeri üniversite mezunları

4. BULGULAR

Çalışmaya 816 sağlıklı gönüllü ve 107 hasta dâhil edildi. PHES test bataryasının Türkiye normallerine ulaşılabilmesi için öncelikli olarak her birinde en az 40 kişinin bulunduğu altı farklı yaş ve üç farklı eğitim grubundan toplam 816 kişiye PHES test bataryası uygulandı. Grubun yaş ortalaması 40,5, kadın/ erkek oranı %51'e % 49 olarak hesaplandı. Grupta yer alanların 246'sı ilkokul, 271'i ortaokul-lise ve 299'u üniversite düzeyinde eğitim almıştı. Kontrol grubuna alınan hastaların hiçbirinin bilinen karaciğer ve nöropsikiyatrik hastalığı olmamasına, ayrıca alkol ve psikotrop ilaç kullanımı olmamasına dikkat edildi.

Tablo 4.1. Gönüllü grubunda yer alan sağlıklı gönüllülerin demografik verileri

Yaş	40,5 ± 14,0 (18- 69)
Kadın/ Erkek	416/ 400 (% 51/ % 49)
Eğitim Seviyesi (İlkokul/ Ortaokul-lise/ Üniversite)	246/ 271/ 299 (%33/ %31/ % 37)

Toplam 5 test önce yaşa, daha sonra eğitim gruplarına ve son olarak ikisinin beraber incelemesine göre değerlendirildi. Cinsiyet açısından skorlarda anlamlı farklılık görülmedi. Skorların -12 ile +5 arasında değiştiği görüldü.

Öncelikle yaşa göre yapılan incelemede tüm testler arasında fark olduğu görüldü. Kruskal-Wallis test ile farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ($p < 0,05$).

Tablo 4.2. Yaş gruplarına göre testlerin ortalama değer ve standart sapmaları

Yaş	DST	SBT-A	SBT-B	SNT	ÇÇT (Zaman)	ÇÇT (Hata)
18- 25	49,4 ± 12,8	24,8 ± 7,2	56,5 ± 22,8	42,9 ± 8,6	47,1 ± 13,7	17,2 ± 15,4
25- 30	50,1 ± 14,3	25,1 ± 8,7	58,3 ± 23,4	43,1 ± 10,2	50,8 ± 16,2	16,4 ± 22,8
30- 39	47,0 ± 13,9	27,8 ± 11,3	63,3 ± 28,9	43,0 ± 11,1	49,8 ± 19,9	20,5 ± 24,6
40- 49	40,8 ± 13,4	32,6 ± 12,1	75,8 ± 37,3	46,4 ± 13,3	52,4 ± 17,3	22,5 ± 21,5
50- 59	36,4 ± 11,5	36,6 ± 13,4	82,5 ± 27,7	50,9 ± 12,8	63,8 ± 22,2	17,3 ± 14,5
60- 69	32,6 ± 10,4	45,6 ± 19,1	101,9 ± 48,0	58,4 ± 20,1	70,0 ± 22,9	19,3 ± 18,5

Anlamli fark saptanması üzerine tüm testler yaş gruplarına göre birbirleri ile ikili olarak karşılaştırılarak farklılıkların hangi noktalarda olduğu tekrar incelendi. DST’de grupların ikili incelemelerinde 18-25 ile 25-30, 25-30 ile 30-39, 18-25 ile 30-39, 40-49 ile 50-59 ve 50-59 ile 60 yaş ve üstü yaş grupların dışındakilerin tamamında anlamlı fark olduğu görüldü. SBT-A’da grupların ikili incelemelerinde 18-25 ile 25-30, 25-30 ile 31-39, 18-25 ile 31-39 ve 40-49 ile 50-59 yaş grupları dışındakilerin tamamında anlamlı fark olduğu görüldü. SBT-B’de grupların ikili incelemelerinde 18-25 ile 25-29, 25-30 ile 31-39, 18-25 ile 31-39 ve 50-59 ile 60 yaş ve üstü yaş grupları dışındakilerin tamamında anlamlı fark olduğu görüldü. SNT’de grupların ikili incelemelerinde 18-25 ile 25-30, 25-30 ile 31-39, 18-25 ile 31-39, 18-25 ile 40-49, 31-39 ile 40-49, 25-29 ile 40-49 yaş grupları dışındakilerin tamamında anlamlı fark olduğu görüldü. ÇÇT zaman ölçümünde grupların ikili incelemelerinde 18-25 ile 25-30, 25-30 ile 31-39, 18-25 ile 31-39, 18-25 ile 40-49, 31-39 ile 40-49, 25-30 ile 40-49 ve 51-60 ile 60 yaş ve üstü yaş grupları dışındakilerin tamamında anlamlı fark olduğu görüldü. ÇÇT hata ölçümünde grupların ikili incelemelerinde istatistiksel olarak tek bir grup dışında (25-30 ile 40-49, p: 0,007) anlamlı fark çıkmaması nedeniyle hastalar iki gruba bölünerek (Birinci grup 18-25,25-30,31-39; ikinci grup 40-49,50-59,60<) tekrar değerlendirildi. Bu iki grubun değerlendirilmesinde birinci grupta hata oranının düşük, ikinci grupta ise yüksek olduğu görüldü (p<0,05).

Yaş ile ilgili testlerin tamamlanmasının ardından sağlıklı gönüllülerin eğitim durumuna göre yapılan incelemede tüm gruplar arasında fark olduğu gözlemlendi. Kruskal-Wallis test ile farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ($p < 0,05$).

Tablo 4.3. Eğitim durumuna göre testlerin ortalama değer ve standart sapmaları

Eğitim	DST	SBT-A	SBT-B	SNT	ÇÇT (Zaman)	ÇÇT (Hata)
İlkokul	32,2 ± 10	39,9 ± 17,1	92,8 ± 40,5	52,4 ± 17,7	60,1 ± 23,0	23,7 ± 23,7
Ortaokul-Lise	42,6 ± 12,3	31,2 ± 11,7	72,2 ± 32,9	46,4 ± 10,8	55,7 ± 19,1	16,5 ± 16,0
Üniversite	53,0 ± 12,3	25,1 ± 9,4	54,4 ± 21,1	43,0 ± 11,7	50,2 ± 18,6	17,4 ± 20,6

Anlamlı fark saptanması üzerine tüm testler eğitim gruplarına göre kendi aralarında ikili olarak tekrar karşılaştırıldı ve farklılıkların hangi noktalarda olduğu tekrar incelendi. DST, SBT-A, SBT-B ve SNT’de tüm grupların istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu görüldü. ÇÇT’nin zaman ölçümünde ise ilkokul mezunları ile ortaokul- lise mezunları arasında ($p: 0,268$), ÇÇT’nin hata ölçümünde ise ortaokul- lise mezunları ile üniversite mezunları arasında anlamlı fark olmadığı ($p:1$), bunun dışındaki tüm gruplarda ise anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Yaş ve eğitim gruplarının bir arada değerlendirilmesinde de tüm gruplar arasında farklılıklar olduğu görüldü. Kruskal-Wallis test ile farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ($p < 0,05$).

Tablo 4.4. Yaş ve eğitim durumuna göre dağılmış olan gruplarda testlerin ortalama değer ve standart sapmaları

Gruplar	DST	SBT-A	SBT-B	SNT	ÇÇT (Zaman)	ÇÇT (Hata)
1	39,8 ± 7,8	30,3 ± 8,7	68,3 ± 24,7	47,8 ± 10,6	47,8 ± 13,3	18,9 ± 14,8
2	36,8 ± 8,3	31,9 ± 8,8	81,5 ± 25	46 ± 11,7	56,4 ± 13,3	22,4 ± 21,7
3	34,5 ± 10,7	33,7 ± 11,1	87,9 ± 38,1	44,4 ± 12,8	51,2 ± 16,2	29,9 ± 36,1
4	30,3 ± 8,4	40,4 ± 12	99,7 ± 46,9	51,7 ± 15,8	55,4 ± 17,4	31,2 ± 25,8
5	26,2 ± 6,9	43,5 ± 13,3	95,4 ± 32	55,8 ± 15,2	71,6 ± 24,2	20,1 ± 17,7
6	25,8 ± 9,7	59,7 ± 25	123,6 ± 48,3	68,6 ± 25	78,1 ± 26,8	19,3 ± 18,1
7	47,2 ± 10,7	23,5 ± 4,9	54,7 ± 21,7	41,8 ± 6	45,5 ± 14,6	20,3 ± 16,8
8	49,7 ± 11,4	24,4 ± 7,6	54,6 ± 15,3	43,7 ± 9,4	50,1 ± 10	13,5 ± 18,3
9	45,4 ± 12,8	29,7 ± 11,8	66,7 ± 24,2	43,8 ± 10	55,8 ± 23,8	13,9 ± 14,5
10	41,8 ± 10,4	31,5 ± 9	67,2 ± 20,5	46 ± 10,5	52,1 ± 13,3	17,8 ± 15,8
11	37,7 ± 9,6	36,5 ± 13,7	83,9 ± 23,9	49,4 ± 10,1	64,2 ± 19,1	13,5 ± 9
12	31,8 ± 8,7	42,7 ± 8,6	110,5 ± 49,2	55,8 ± 12,3	66,9 ± 18,2	21,8 ± 19,1
13	61 ± 9,3	20,7 ± 4,9	46,9 ± 16,4	39,2 ± 6,3	47,9 ± 13,4	13,4 ± 14,1
14	60 ± 11,6	20,9 ± 6,4	44,4 ± 12,1	40,6 ± 9,2	47,2 ± 14,5	14,2 ± 25,8
15	54,7 ± 10,7	23,3 ± 9	48 ± 14,6	41,7 ± 11,2	44,1 ± 16,2	21,4 ± 23
16	51,3 ± 12	25,3 ± 10	58,6 ± 24,1	41,1 ± 10,7	49,4 ± 20,5	18 ± 18,7
17	45,5 ± 8,3	29,8 ± 9,3	68 ± 18,7	47,4 ± 11,2	55,4 ± 20,5	18,1 ± 15,2
18	40,3 ± 7,1	34,2 ± 8,4	71,5 ± 27,6	50,7 ± 16,8	64,9 ± 21,2	16,7 ± 18,4

Yaş ve eğitimin tek başına testler üzerine etkisi olup olmadığının anlaşılması için Spearman korelasyon analizi yapıldı. İlk olarak yaşı test sonuçları üzerine olan etkisine bakıldığında ÇÇT’de hata puanı dışında tüm testlerin yaş ile ilişkili olarak anlamlı şekilde değiştiği gözlemlendi. Bu ilişkinin türüne bakıldığında yalnızca DST’de ters bir ilişki olduğu gözlemlendi. İlişki katsayısına (r) bakıldığında ise orta derecede bir ilişki olduğu görüldü.

Tablo 4.5. Yaş ile psikometrik testlerin ilişkisi

Test	İlişki katsayısı (r)	P
DST	- 0,438	<0,001
SBT-A	0,506	<0,001
SBT-B	0,445	<0,001
SNT	0,331	<0,001
ÇÇT-Zaman	0,373	<0,001
ÇÇT-Hata	0,060	0,089

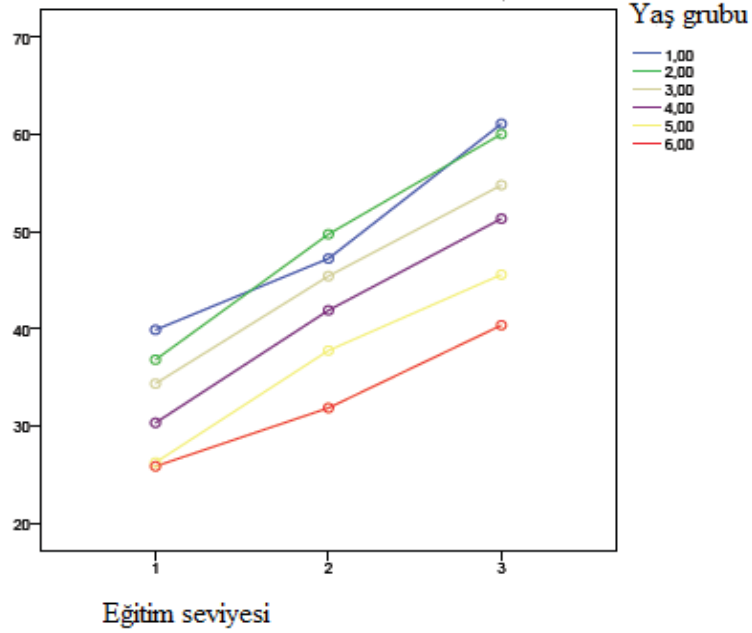
Eğitimin tek başına test sonuçları üzerine etkisine bakıldığında ise altı testte de eğitim seviyesine göre anlamlı şekilde farklılık olduğu gözlemlendi. İlişki türüne bakıldığında ise DST dışındaki tüm testlerde ters yönlü bir ilişki olduğu görüldü. Bu ilişkinin DST, SBT-A ve SBT-B’de orta, SNT ve ÇÇT’de ise zayıf olduğu görüldü.

Tablo 4.6. Eğitim seviyesi ile psikometrik testlerin ilişkileri

Test	İlişki katsayısı (r)	p
DST	0,598	<0,001
SBT-A	-0,464	<0,001
SBT-B	-0,481	<0,001
SNT	-0,282	<0,001
ÇÇT-Zaman	-0,207	<0,001
ÇÇT-Hata	-0,160	<0,001

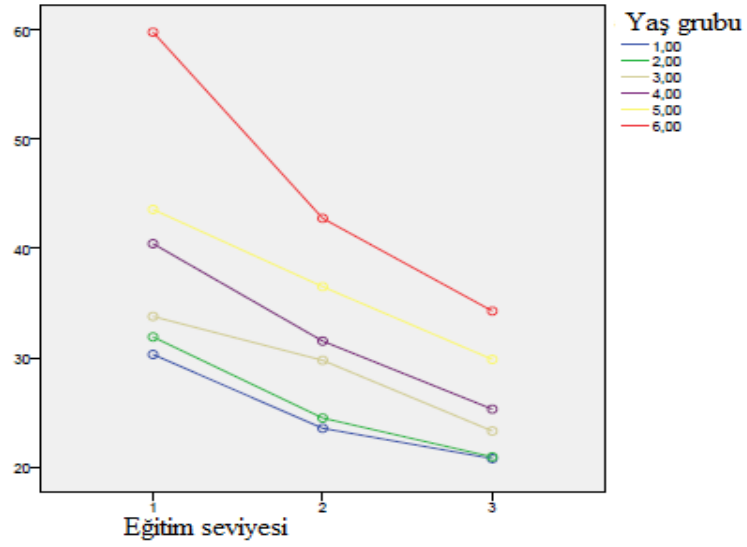
Daha sonra hem yaş hem eğitimin test sonuçlarına olan etkisine bakmak için 2-way ANOVA testi kullanılmıştır. Dijit sembol test ortalamalarının yaş ve eğitim gruplarına göre farkı 2-way ANOVA testi ile test edildiğinde yaş ve eğitim gruplarına göre sonuçlar anlamlı çıkmaktadır ($p < 0,05$). Yaş x eğitim etkileşim terimine bakıldığında ise p : 0,178 olması nedeniyle etkileşim anlamsız çıkmaktadır. Etkileşimin

anlamsız çıkması yaş ve eğitimin gruplarda paralel etki gösterdiğine (Yaşın artmasıyla sonucun kötüleştiği, eğitimin artmasıyla sonuçların iyileştiği) işaret etmektedir.



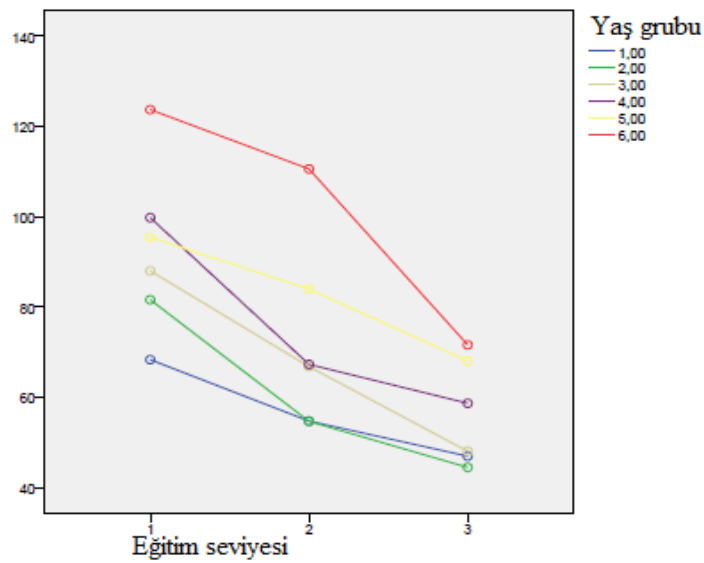
Şekil 4.1. Eğitim x yaşa göre DST skorları

Sayı Birleştirme Testi- A ortalamalarının yaş ve eğitim gruplarına göre farkı 2-way ANOVA testi ile test edildiğinde yaş ve eğitim gruplarına göre sonuçlar anlamlı çıkmaktadır ($p < 0,05$). Yaş x eğitim etkileşim terimine bakıldığında ise $p < 0,05$ çıkması nedeniyle etkileşimin paralel etki göstermediği anlaşılmaktadır. Bu durum 60 yaş üstü grupta sonuçların eğitim seviyesine bağlı olarak (İlkokul mezunlarına göre diğer iki grubun sonuçları) dramatik şekilde düzelmesi ile açıklanabilir.



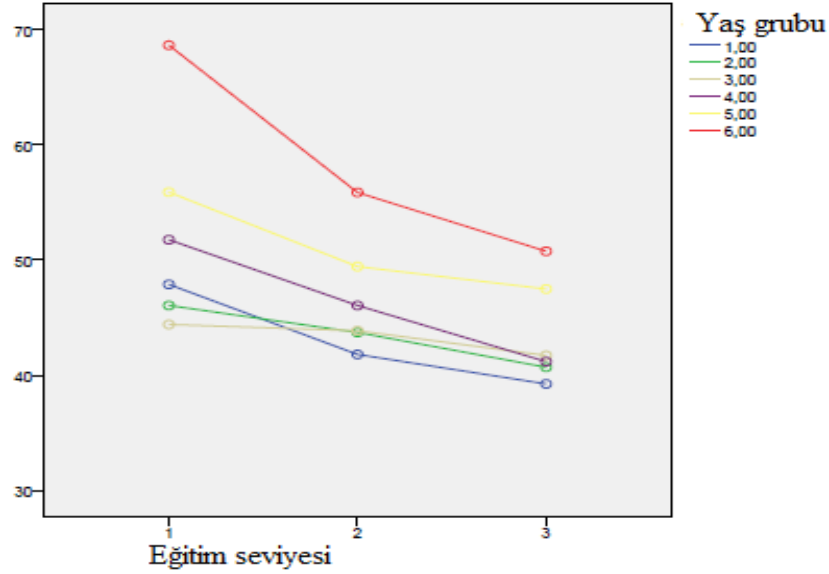
Şekil 4.2. Eğitim x yaşa göre SBT-A skorları

Sayı Birleştirme Testi- B ortalamalarının yaş ve eğitim gruplarına göre farkı 2-way ANOVA testi ile test edildiğinde yaş ve eğitim gruplarına göre sonuçlar anlamlı çıkmaktadır ($p < 0,05$). Yaş x eğitim etkileşim terimine bakıldığında ise $p: < 0,05$ çıkması nedeniyle etkileşimin paralel etki göstermediği sonucuna varılmaktadır. Bu durum 60 yaş üstü grupta sonuçların ilkökul mezunları ile ortaokul- lise mezunlarında yüksek çıkması ile açıklanabilir.



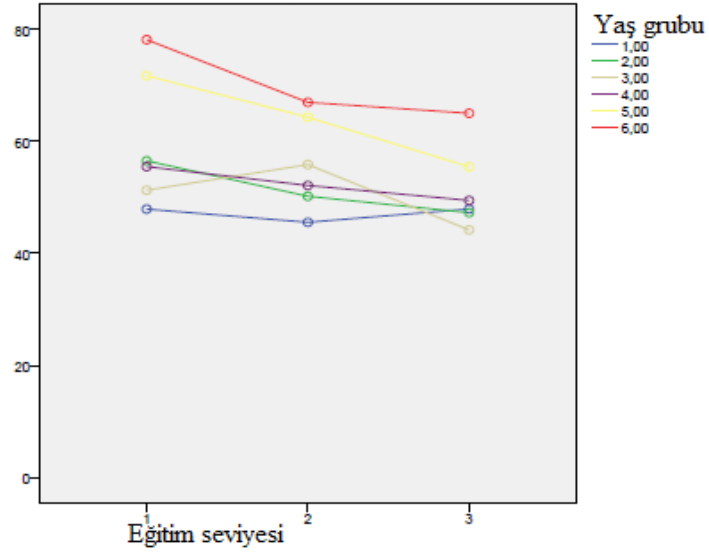
Şekil 4.3. Eğitim x yaşa göre SBT-B skorları

Seri Noktalama Testi ortalamalarının yaş ve eğitim gruplarına göre farkı 2-way ANOVA testi ile test edildiğinde yaş ve eğitim gruplarına göre sonuçlar anlamlı çıkmaktadır ($p < 0,05$). Yaş x eğitim etkileşim terimine bakıldığında ise $p < 0,05$ çıkması nedeniyle etkileşimin paralel etki göstermediği sonucuna varılmaktadır. Bu durum 60 yaş üstü grupta ilkokul mezunlarındaki yüksek süreler ile açıklanabilir.



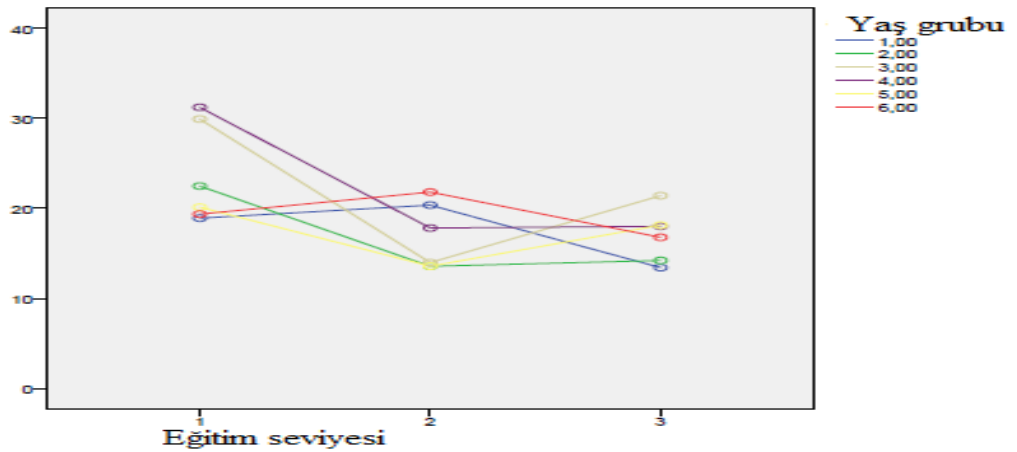
Şekil 4.4. Eğitim x yaşa göre SNT skorları

Çizgi çizme testi süre hesaplamasında yaş ve eğitim gruplarına göre 2-way ANOVA testi ile varyans analizi yapıldığında yaş ve eğitim gruplarına göre sonuçlar anlamlı çıkmaktadır. ($p < 0,05$) Yaş x eğitim etkileşim terimine bakıldığında ise $p < 0,05$ çıkması nedeniyle etkileşimin paralel etki göstermediği sonucuna varılmaktadır. Bu durum 50-59 yaş arası ve 60 yaş üstü gruplarındaki yüksek süreler ile açıklanabilir.



Şekil 4.5. Eğitim x yaşa göre ÇÇT (Zaman) skorları

Çizgi çizme testi hata puanlamasında yaş ve eğitim gruplarına göre 2-way ANOVA testi ile varyans analizi yapıldığında farklılıklar eğitime göre anlamlı çıkarken ($p < 0,05$), yaşa göre anlamlı çıkmamıştır ($p: 0,083$). Buna sebep olarak 18-25 yaş grubu ile 60 yaş üstü yaş grubunda ortaokul-lise mezunlarındaki yüksek hata puanları gösterilebilir. Yaş x eğitim etkileşim terimine bakıldığında etkileşim gösterdiği görülmektedir ($p: 0,035$). Bu da yaş ve eğitimin paralel etki göstermediğini göstermektedir.



Şekil 4.6. Eğitim x yaşa göre ÇÇT (Hata) skorları

Analizlerin tamamlanması sonrası MHE tanısında kullanılması planlanan toplam beş testin Türkiye normal değerlerine ulaşılması amacıyla ilk önce verilerin normal dağılımının sağlanması için transformasyonları yapılmış, normal dağılımın sağlanması sonrası ise ortalama değerler ve standart sapmalar hesaplanmıştır. Tablolarda ortalama değerler ile beraber ± 1 , ± 2 , ± 3 standart sapma değerleri verilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde PHES test bataryası toplam skoru % 95 güven aralığı ile -3,52 ile -2,9 aralığında yer almaktaydı. Bunun üzerine PHES test bataryasında Weissenborn'un çalışmasındakine [77] benzer şekilde patolojik olanlar ile normal olanları ayırt edecek eşik değer olarak -4 puan belirlendi.

Tablo 4.7. DST'de yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar

Yaş Grubu	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Ortalama	+1 SD	+2 SD	+3 SD
18-25	16	26	36	48	62	79	92
26-30	14	23	35	49	64	81	100
31-39	12	21	32	46	61	77	95
40-49	8	17	27	39	54	69	87
50-59	8	15	24	35	47	61	76
60<	7	13	22	31	43	55	69

Tablo 4.8. SBT-A’da yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar

Yaş Grubu	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Ortalama	+1 SD	+2 SD	+3 SD
18-25	60,8	43,3	31,7	23,6	18,0	13,9	10,9
26-30	77,3	49,9	33,6	23,4	16,8	12,3	9,2
31-39	89,5	56,5	37,3	25,6	18,1	13,1	9,7
40-49	106,4	66,9	44,1	30,1	21,2	15,4	11,4
50-59	109,6	71,6	48,7	34,2	24,6	18,2	13,7
60<	115,3	68,7	43,3	28,5	19,5	13,8	10,0

Tablo 4.9. SBT-B’de yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar

Yaş Grubu	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Ortalama	+1 SD	+2 SD	+3 SD
18-25	177,8	112,0	74,6	51,9	37,3	27,7	21,0
26-30	217,0	126,6	79,5	52,8	16,6	26,3	19,5
31-39	241,3	138,4	85,8	56,4	38,9	27,8	20,4
40-49	312,1	172,2	103,8	66,8	45,2	31,9	23,2
50-59	237,6	156,2	107,6	76,9	56,6	42,8	33,0
60<	431,5	234,8	140,2	89,6	60,3	42,3	30,7

Tablo 4.10. SNT’de yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar

Yaş Grubu	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Ortalama	+1 SD	+2 SD	+3 SD
18-25	84,2	62,4	49,5	40,9	34,9	30,3	26,8
26-30	113,5	71,3	51,8	40,5	33,2	28,1	24,4
31-39	114,5	71,3	51,5	40,2	32,9	27,9	24,1
40-49	118,3	75,3	54,9	43,2	35,5	30,1	26,1
50-59	139,8	85,3	61,1	47,4	38,7	32,6	28,2
60<	258,0	113,0	71,6	52,2	41,0	33,7	28,5

Tablo 4.11. ÇÇT’de (zaman) yaş gruplarına göre ortalama değer ve standart sapmalar

Yaş Grubu	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Ortalama	+1 SD	+2 SD	+3 SD
18-25	117,9	83,2	60,3	44,8	33,9	26,1	20,4
26-30	133,3	92,2	65,7	48,0	35,9	27,4	21,2
31-39	153,0	98,5	66,2	46,0	32,9	24,2	18,1
40-49	135,5	94,2	67,4	49,5	37,1	28,3	22,0
50-59	178,8	120,1	83,5	59,8	43,9	32,9	25,1
60<	171,2	121,7	88,9	66,3	50,4	39,0	30,7

Tablo 4.12. ÇÇT’de (hata) yaş gruplarına göre ortalama değ er ve standart sapmalar

Yaş Grubu	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Ortalama	+1 SD	+2 SD	+3 SD
18-25	112,7	64,1	31,9	12,9	3,4	0,3	
26-30	144,8	72,2	31,4	9,3	1,1	0,0	
31-39	159,7	85,2	38,4	12,9	2,3	0,0	
40-49	154,6	86,1	41,6	15,8	3,8	0,2	
50-59	117,9	66,2	32,3	12,6	3,1	0,2	
60<	131,3	73,3	35,5	13,6	3,3	0,2	

Yaş ve eğitim gruplarına göre PHES testinin Türk toplumundaki ortalamaları ve standart sapmalarına ulaşılması sonrasında bu veriler kullanılarak ikinci aşama olan kompanze sirozlu hasta grubunda minimal hepatik ensefalopati prevalansının hesaplanmasına geçildi. Bu amaçla son kılavuzların önerdiği şekilde iki farklı yöntem kullanılarak karşılaştırma yapılması planlandı. İlk yöntem olan PHES test bataryasının nöropsikometrik bir test olması nedeniyle ikinci yöntem olarak nörofizyolojik bir yöntem olan CFF (kritik titreşim frekansı) seçildi. Çalışmaya toplam 107 hasta alındı. Bu hastaların 54’ü kadın, 53’ü erkekti. Bu hastalar daha önce varis kanama, asit, aşikar hepatik ensefalopati öyküsü olmayan kompanze sirozlu hastalar arasından seçildi. Okuma-yazma bilmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 4.13. Kompanze sirozlu hastaların demografik verileri

Yaş (Ortalama ± standart sapma)	51,3 ± 12,8
Cinsiyet (K/E) (%)	54/53 (50,5/ 49,5)
Eğitim durumu (İlkokul/ Ortaokul-Lise/ Üniversite) (%)	63/29/15 (58,9/27,1/14)

Hastalar etiyolojik açısından incelendiğinde siroz gelişiminin % 44,9’unun viral hepatitlere, % 55,1’inin ise diğer nedenlere bağlı olduğu görüldü. En sık nedenin % 26,2 ile kronik hepatit B enfeksiyonu olduğu görüldü.

Tablo 4.14. Kompanze siroz hastalarının etiyolojilerine göre dağılımları

Etiyoloji	Sayı	Etiyoloji	Sayı
Kronik Hepatit B	28	NAYK	2
Kronik Hepatit C	13	Kriptojenik	13
Kronik Hepatit B + D	7	Wilson	6
Otoimmün hepatit	3	Portal ven trombozu	8
Primer biliyer siroz	9	Budd-Chiari sendromu	6
Alkolik Hepatite bağlı siroz	8	Diğer	4
Toplam			107

Hasta grubunun biyokimyasal ve hematolojik özellikleri incelendiğinde bu değerlerin normal dağılım göstermediğinin görülmesi nedeniyle hem ortalama, hem de ortanca değerleri verilmiştir.

Tablo 4.15. Kompanze sirozlu hastaların biyokimyasal ve hematolojik değerleri

Parametre	Ortalama	Ortanca	Parametre	Ortalama	Ortanca
Lökosit (x 10 ⁹ /l)	4,9 ± 2,0	5,0	ALT (U/L)	35,1 ± 21,9	30
Hemoglobin (g/dl)	12,8 ± 2,3	13,0	AST (U/L)	41,3 ± 30,1	36
Trombosit (x 10 ⁹ /l)	116,0 ± 78,4	97	Total Bilirubin (mg/dl)	1,56 ± 0,98	1
INR	1,2 ± 0,44	1,0	Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,24 ± 0,62	0,01
BUN (mg/dl)	12,8 ± 9,5	12,0	Amonyak (μmol/l)	47,3 ± 35,6	41,0
Kreatinin (mg/dl)	0,97 ± 0,67	1,0	Albümin (g/dl)	3,5 ± 0,68	4

Bu değerlere göre hastaların Child-Pugh Skoru, Child-Pugh Sınıfı, MELD skoru, APRI skoru ve FIB-4 skoru hesaplanmıştır. (Tablo 4.16.) Child-Pugh sınıflamasında hastaların % 70'inin A, %22'sinin B ve % 8'inin ise C sınıfında yer aldığı görüldü. Child-Pugh skorda ise en fazla sayıda hastanın sırasıyla 5 ve 6 puan aldığı gözlemlendi (% 41,1 ve % 29,0). Değerlerin aynı şekilde normal dağılım göstermemesi nedeniyle de hem ortalama hem de ortanca değerleri verildi.

Tablo 4.16. MELD, FIB-4, APRI skorları (Ortalama ve ortanca değerleri)

Parametre	Ortalama	Ortanca
MELD skor	10,1 ± 3,5	10,0
APRI skor	1,34 ± 1,8	1,0
FIB-4 skor	5,15 ± 7,98	4,0

Hasta grubuna CFF testi ve PHES test bataryası klinik psikolog danışmanlığında aynı gün içerisinde tek seansta uygulandı. ± 1 SD’de yer alan hastalar 0 puan, -1 SD ile -2 SD arasında yer alanlar -1 puan, -2 SD ile -3 SD arasında yer alanlar -2 puan, -3 SD’nin altında yer alanlar -3 puan ve +1 SD’nin üzerinde yer alanlar +1 puan aldı. Toplam puan aralığı -18 ile +6 arasında değişmekteydi. Hastaların test sonuçlarının ortalama değerleri tablo 4.13’te verilmiştir. Eşik değer -4 olarak alındığında Türkiye normal değerlerine göre hastalardaki hepatik ensefalopati prevalansı % 43 olarak hesaplandı. Önceki çalışmalara benzer şekilde CFF testinde eşik değer olarak 39,0 [111] alındığında ise hepatik ensefalopati prevalansı % 33,6 olarak hesaplandı. Hastaların her iki yöntemle göre patolojik çıkma oranı % 69, her iki yöntemle göre de normal çıkma oranı ise % 70 olarak hesaplandı. CFF ile PHES test bataryası arasındaki uyuma bakılması amacıyla iki yöntem arasındaki karşılaştırmalı uyuşmanın güvenilirliğini ölçen Cohen’in kappa uyum katsayısına bakıldı. Kappa uyum katsayısı 0,373 olarak bulundu ve bu uyumun anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). Bu da iki testin arasındaki uyumun anlamlı olmakla beraber, katsayının düşük olması nedeniyle zayıf bir uyum olduğu şeklinde yorumlandı. Alt gruplar açısından hangi gruplarda iki testin daha uyumlu olduğu incelendiğinde ise kadınlarda, ilköğretim mezunlarında, üniversite mezunlarında ve 61 yaş üstü hastalarda uyumun daha fazla olduğu görüldü. Kappa uyum katsayısı kadınlarda ($p < 0,01$), ilköğretim mezunlarında 0,343 ($p < 0,05$), üniversite mezunlarında 0,444 ($p:0,038$) ve son olarak 60 yaş üstü grupta 0,743 olarak bulundu. İlk 3 gruptaki uyumun da zayıf olduğu, ancak 61 yaş üstü grupta uyumun kuvvetli olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.17. Kompanze sirozlu grupta PHES test bataryası ve CFF sonuçları

Test	Sonuç (Ortalama)	Sonuç (Ortanca)	Skor (Ortalama)	Skor (Ortanca)
DST	25,2 ± 12,0	24 (5-53)	-0,7 ± 0,8	-1
SBT-A	59,1 ± 40,2	48 (15-200)	-0,9 ± 1,0	-1
SBT-B	166,3 ± 100,0	128 (45-441)	-1,1 ± 0,9	-1
SNT	74,7 ± 36,9	62 (34-257)	-0,8 ± 0,9	-1
ÇÇT (Zaman)	75,5 ± 38,2	65 (32-250)	-0,4 ± 0,8	0
ÇÇT (Hata)	34,3 ± 43,6	21 (0-328)	-0,4 ± 0,8	0
Toplam skor	-	-	-4,5 ± 4,0	-4
CFF test	40,0 ± 4,9	40,2 (30-50)		-

Hastaların 20'sinde yalnızca PHES test bataryasına göre, 10'unda yalnız CFF teste göre, 26'sında ise her iki teste göre hepatik ensefalopati varlığı saptandı.

PHES test bataryasına göre MHE saptanan hastalarda, ilişkili olabilecek faktörlerin araştırılması amacıyla çeşitli parametreler incelendi. İstatistiksel analizde verilerin normal dağılmaması nedeniyle hastaların hem ortalama, hem de ortanca değerlerine bakıldı.

Yaş açısından MHE'si olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, MHE olanların yaş ortalamasının olmayanlara göre yüksek olduğu (sırasıyla 58,5 ve 51) ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p: <0,001).

Cinsiyet açısından bakıldığında ise kadın ve erkek cinsiyet açısından hepatik ensefalopati oranlarında farklılık görülmedi (p:0,062).

Eğitim grupları açısından bakıldığında, eğitimin ciddi bir gösterge olduğu görüldü. Eğitim seviyesindeki azalmaya bağlı olarak MHE oranının ciddi şekilde yükseldiği görüldü. MHE'si olan 46 hastanın % 89'unun ilköğretim, % 8'inin ortaokul-lise ve yalnızca %2'sinin üniversite mezunu olduğu görüldü (p: < 0,001). Her ne kadar

incelenen hasta grubunda ilkokul mezunu oranının yüksek olması bunda etken gibi görünse de gruplar tek tek incelendiğinde de eğitim seviyesinin önemli bir etken olduğu görülmektedir. MHE oranının ilkokul mezunlarında % 65, ortaokul- lise mezunlarında % 13, üniversite mezunlarında ise %6 olduğu görülmüştür.

Etiyoloji açısından hasta grupları incelendiğinde MHE görülme oranı viral hepatite bağlı (KHB, KHC, KHB + Delta) siroz gelişen hastalarla diğer nedenlere bağlı siroz gelişen hastalar arasında ensefalopati oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Viral hepatitli hastalardaki MHE oranı % 39 iken, diğer grupta bu oran % 45 olarak bulundu (p:0,521).

Venöz amonyak seviyelerine bakıldığında MHE'li grupta amonyak ortalama değeri 52 $\mu\text{mol/l}$ iken, normal grupta bu değer 37 $\mu\text{mol/l}$ idi. Mann-Whitney test ile bakıldığında da aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p: <0,001). PHES test sonuçlarına göre MHE olarak saptanan hastaların Child-Pugh sınıflarına bakıldığında hastaların %52'sinin A, % 34'ünün B ve %13'ünün C sınıfında olduğu görüldü. Ancak hastaların toplam % 70'i Child sınıf A'da yer alması nedeniyle bunun yanıltıcı bir sonuç vereceği düşünülerek üç grup tek tek incelendiğinde MHE oranının sınıf A'da % 32, sınıf B'de % 67 ve sınıf C'de % 75 olduğu görüldü. Ki-kare testi ile bakıldığında da bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,002). Child-Pugh skor açısından iki grubun ortalama değerlerine bakıldığında ise MHE saptanan grubun ortalama değerinin 6, normal olan grubun ise 5 olduğu görüldü ve bu fark Mann-Whitney teste göre anlamlı olarak değerlendirildi. (p<0,001)

Hastaların MELD skorlarına bakıldığında MHE saptanan grupta ortalama değer 11, normal olan grupta ise 8 olduğu görüldü ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p: 0,001).

Son olarak fibrozis belirteci olarak kullanılan APRI ve FIB-4 skorlarına bakıldığında her iki testte de anlamlı olarak farklılık olduğu görüldü. APRI skorda MHE olan ve olmayanlarda skorlar sırasıyla 1,31 ve 0,77 (p:0,004) iken, FIB-4 skorda ise sırasıyla 5,44 ve 2,73 bulundu (p: <0,001). Sonuç olarak PHES test bataryasına göre minimal hepatik ensefalopati saptanan hastalarda MHE varlığı ile yaş, eğitim

durumu, amonyak seviyesi, Child-Pugh sınıf, Child Pugh skor, MELD skor, APRI skor ve FIB-4 skorun ilişkili olduğu saptandı.

CFF testine göre MHE saptanan hastalarda ilişkili olabilecek faktörlerin araştırılması amacıyla aynı parametreler tekrar incelendi. İstatistiksel analizde verilerin normal dağılmaması nedeniyle hastaların hem ortalama, hem de ortanca değerlerine bakıldı.

Yaş açısından bakıldığında minimal hepatik ensefalopatisi olanların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu (sırasıyla 59,5 ve 51), bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$). Cinsiyet açısından bakıldığında, PHES test bataryasında görüldüğü gibi anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,469$).

Eğitim durumu açısından farklılıklar incelendiğinde ise PHES test bataryasının aksine hastaların eğitim durumu ile minimal hepatik ensefalopati varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. CFF teste göre MHE olarak değerlendirilen hastaların % 53'ünün ilkökul, %31'inin ortaokul-lise, %15'inin ise üniversite eğitimi alanlardan olduğu görüldü. Hastaların eğitim seviyesine göre dengesiz dağılmasından dolayı üç eğitim seviyesine ayrı ayrı bakıldığında ise; MHE oranı ilkökul mezunlarında %42, ortaokul-lise mezunlarında %27 ve son olarak üniversite mezunlarında ise %33 olarak bulundu. Ki-kare test yapıldığında MHE varlığı ile eğitim durumu arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p: 0,35$).

Etiyoloji ile MHE arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p: 0,671$). Viral hepatite (KHB, KHC, KHB + Delta) bağlı siroz gelişen hastalarda MHE oranı % 39 iken, diğer nedenlere bağlı siroz gelişen hastalarda bu oran % 35 bulundu.

Venöz amonyak seviyelerine bakıldığında ise PHES test bataryasına göre MHE olanlardan farklı bir sonuç saptandı. Bir önceki yöntemin aksine amonyak seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,093$). MHE kabul edilen grupta amonyağın ortanca değeri 46 $\mu\text{mol/l}$ iken, normal kabul edilen grupta bu değer 39 olarak bulundu.

CFF test sonuçlarına göre MHE olarak saptanan hastaların Child-Pugh sınıflarına bakıldığında hastaların % 47'sinin A, % 32'sinin B ve %20'sinin C sınıfında olduğu görüldü. Ancak hastaların toplam % 70'i Child sınıf A'da yer alması nedeniyle bunun yanıltıcı bir sonuç olabileceği düşünülerek nedenle üç grup tek tek incelendiğinde sınıf A'da MHE oranı % 25, sınıf B'de % 54 ve sınıf C'de % 100 olduğu görüldü. Ki-kare testi ile bakıldığında bu farkın istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p<0,001$).

Child-Pugh skor açısından iki grubun ortanca değerlerine bakıldığında ise MHE saptanan grubun ortanca değerinin 6, normal olan grubun ise 5 olduğu görüldü ve bu fark Mann-Whitney teste göre anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0,001$). Child-Pugh sınıflamasına benzer şekilde Child-Pugh skorda da MHE'si olan ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek fark olduğu görüldü ($p<0,001$). MHE'si olan grupta ortanca değer 6 (Sınıf A) iken, normal grupta 7 (Sınıf B) olarak bulundu.

İki grup arasında MELD skorlarında istatistiksel olarak fark bulundu ($p:0,043$). MHE'si olan grupta ortanca değer 11 iken, bu değer normal grupta 9 olarak bulundu. APRI skora bakıldığında MHE'si olan grupta ortalama değer 1,25 iken, normal grupta 1,39 bulundu. Bu farkın anlamlılığı Mann-Whitney test ile değerlendirildiğinde p değeri 0,498 olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmedi. Son olarak FIB-4 skora bakıldığında ise MHE'si olan grubun ortanca değeri 5 iken, normal grupta bu değer 3 olarak bulundu. Yine Mann-Whitney test ile değerlendirildiğinde p değeri 0,029 bulunması üzerine bu fark anlamlı kabul edildi.

Sonuç olarak CFF testine göre minimal hepatik ensefalopati saptanan hastalarda MHE varlığı ile yaş, Child-Pugh sınıfı, Child-Pugh skoru, MELD ve FIB-4 skoru arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. İki testi karşılaştırdığımızda ilişki açısından farklılıklar venöz amonyak seviyesi ve APRI skorda saptanmıştır.

İki yöntemin hastalar sınıflanmadan diğer parametrelerle olan ilişkisi de araştırılmıştır. PHES test bataryasında sonuçların yaş ($r: -0,340$, $p<0,001$), amonyak seviyesi ($r: -0,394$, $p<0,001$), bilirubin seviyesi ($r: -0,282$, $p:0,002$) Child-Pugh sınıf ($r: -0,380$, $p<0,001$), Child-Pugh skor ($r: -0,484$, $p<0,001$), MELD skor ($r: -0,272$, $p:$

0,005), FIB-4 skor (r: -0,384, $p < 0,001$), APRI skor (r: -0,20, $p: 0,039$) ve INR (r: -0,216, $p: 0,026$) ile negatif korelasyonu olduğu görüldü. Buna ek olarak PHES testin eğitim seviyesi (r: 0,59, $p < 0,001$), albümin seviyesi (r: 0,438, $p < 0,001$) ve CFF testi ile (r: 0,438, $p < 0,001$) pozitif korelasyonu olduğu görüldü.

CFF testinde ise sonuçların yaş (r: -0,407, $p < 0,001$), amonyak seviyesi (r: -0,305, $p: 0,001$), total Bilirubin (r: -0,257, $p: 0,007$) Child-Pugh sınıf (r: -0,386, $p < 0,001$) Child-Pugh skor (r: -0,361, $p < 0,001$), MELD skor (r: -0,227, $p: 0,018$) ve FIB-4 skor ile (r: -0,256, $p: 0,008$) negatif korelasyonu olduğu görüldü. Buna ek olarak albümin seviyesi (r: 0,403, $p < 0,001$) DST (r: 0,341, $p < 0,001$), SBT A (r: 0,409, $p < 0,001$), SBT-B (r: 0,222, $p: 0,022$), SNT (r: 0,379, $p < 0,001$), ÇÇT-zaman (r: 0,417, $p < 0,001$) ve ÇÇT-hata (r: 0,207, $p: 0,032$) ile pozitif korelasyonu olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Nöropsikiyatrik bir sendrom olarak kabul edilen hepatik ensefalopati, mental ve motor bir çok fonksiyonda bozukluk ile karakterizedir. Hepatik ensefalopati tanısı, ancak bilinen kronik karaciğer parankim hastalığı olan hastalarda diğer muhtemel nörolojik patolojilerin dışlanması ile konulabilir.

Aşikâr hepatik ensefalopatisi olmayan siroz hastalarında da patolojiler olduğu bilinmektedir. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren yapılan çalışmalarda sağlıklı gruplara kıyasla sirotik hastaların psikometrik testlerinin daha kötü olduğu görülmüştür [112-114]. Bu hastaların durumu ilk olarak latent veya subklinik hepatik ensefalopati olarak adlandırılmıştır. İlk olarak 1978’de Ridders ve arkadaşlarının makalesinde geçen [115] subklinik HE tabiri yaklaşık 20 yıl kullanılmış, sonrasında ise 1998’deki Dünya Gastroenteroloji Kongresinde yerini minimal hepatik ensefalopati terimine bırakmıştır [62].

Minimal hepatik ensefalopatinin yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri bilinmekte olup bu durum çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [98, 116]. Her ne kadar MHE tablosu olması bu hastaların mutlak olarak tehlikeli araç kullandıklarını göstermese de [117], bu hastaların araç sürüş becerilerinde azalma olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur [118-120]. Minimal hepatik ensefalopatinin aşikâr ensefalopatiye ilerlediği pek çok farklı prospektif çalışma ile kanıtlanmıştır [79, 121]. Tüm bu verilere rağmen MHE’de tedavi konusu hala netleşmemiştir ve ancak hastanın klinik semptomları olduğunda tedavi edilmesi önerilmektedir [122].

Minimal hepatik ensefalopati ve subklinik hepatik ensefalopati kavramları yaklaşık kırk yıldan beri bilinmekte ve kullanılmakta olmasına rağmen tanı konulmasında hala sıkıntılar vardır. MHE tanısında kullanılacak olan testin nöropsikiyatrik anormallikleri göstermesi, test yapana göre sonuçlarda farklılık göstermemesi, tekrarlandığında benzer sonuçları vermesi ve sağlıklı gönüllülerden farklılık göstermesi gerekmektedir [123].

MHE tanısı için kullanılan pek çok farklı yöntem bulunmakla birlikte psikometrik hepatik ensefalopati skorum (PHES) testi üzerinde en çok konuşulan yöntemdir ve minimal hepatik ensefalopati tanısında halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Weissenborn ve arkadaşları tarafından oluşturulan PHES test bataryasının ilk olarak Almanya'da [77] standardizasyonunun yapılması sonrasında sırasıyla İtalya [124], İspanya [125], Polonya [126], Güney Kore [127] ve Meksika [128] gibi pek çok ülkede de standardize edilmiş ve siroz hastalarında kullanılmaya başlamıştır. Bu testin günümüze kadar Türkiye'de kullanılamamış olmasının nedeni ise geniş bir popülasyon ile standardize edilmemiş olmasıdır. Bu da ülkemiz için minimal hepatik ensefalopati konusunda ciddi bir eksiklik oluşturmaktadır. Biz de bu sebepten ötürü bu test bataryasını standardize etmeyi amaçladık.

Bizim çalışmamızın 3 komponenti bulunmaktadır. Bunların birincisi psikometrik hepatik ensefalopati skorum testlerinin normal değerlerinin saptanmasıdır. Biz bu çalışma ile toplam 5 testten oluşan PHES test bataryasını tüm yaş ve eğitim gruplarına göre Türk halkının sonuçlarına göre standardize etmeyi amaçladık. Çalışmanın ikinci komponenti burada elde edilen değerlere göre sirotik hastalarda minimal hepatik ensefalopatinin tespiti ve üçüncüsü de minimal hepatik ensefalopati açısından kritik titreme aralığı testi (CFF) ile uyumuna bakılmasıdır.

Bu çalışmada PHES test bataryasının normal değerleri ortaya konmuştur. Bu çalışmanın güçlü taraflarından bir tanesi normal değerlere ulaşmak için gerekli olan sağlıklı gönüllü sayısına büyük ölçüde ulaşılmış olmasıdır. Buna bağlı olarak yaş ve eğitim durumuna subkategorizasyona gitme imkânı doğmuştur. 6 farklı yaş ve 3 farklı eğitim seviyesine göre subgruplar belirlenmiş ve 18 alt grubun her biri için normal değerlerin tespiti mümkün olmuştur. Ayrıca bu normal değerlerin istatistiki değerlendirmesi amacıyla verilerimiz yurtdışındaki bağımsız bir kuruluşa PHES test bataryasını ilk öne süren bilim adamı olan Prof. Dr. Karin Weissenborn aracılığı ile gönderilmiştir.

Çalışmanın birinci ayağında PHES test bataryası skorumun gönüllü kişilerde yaş ve eğitim durumuna göre farklılık gösterdiği görülmüştür. PHES skorumun farklı bileşenleri ile yaş ve eğitim durumu açısından oldukça anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Hastaların yaşının artması ve eğitim seviyesinin azalması ile test

performansında düşüş olduğu saptanmıştır. Bu bulgular hem İtalyan [124], hem de Alman [77] çalışmaları ile uyumludur. Cinsiyet açısından bakıldığında bugüne kadar PHES testin standardizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalar içerisinde yalnızca Kore’de yapılan [127] çalışmada farklılık saptanmıştır. Bu farklılıkta yalnızca seri noktalama testinde gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde kadın ve erkek cinsiyetler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç kısmında yer alan tablolarda da görülebildiği gibi kimi yaş gruplarının arasında anlamlı farklılık saptanmazken eğitim seviyeleri arasında her grupta anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu fark özellikle 5 yılın altında eğitim alanlar ile diğer gruplar arasında belirginleşmektedir. Bu da psikometrik testlerin eğitim seviyesinden ne kadar fazla etkilendiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda sağlıklı gönüllülerin %95’lik kesimi -3,5 ve üzerinde puan almıştır. %5’lik kesimin bu puanın dışından yer alması normal istatistiksel varyasyon ile uyumlu bir bulgudur. Ancak bu grupta bölgesel dil farklılıkları ve eğitim seviyesinin de skorlarda etkin olabildiği unutulmamalıdır.

Sirotik hasta grubu ile ilgili veriler incelendiğinde ise PHES test bataryası için benzer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel analizde sağlıklı gönüllü grubunun % 95’lik kesiminin puanının -4 ve üzeri olması nedeniyle kognitif bozukluk olup olmadığının bakılması amacıyla eşik değer olarak -4 olarak alınması uygun görüldü. Bu konuda yapılan Amodio’nun çalışması dışında [124] tüm diğer çalışmalarda da patolojik olan hastalar ile normal olanları ayırmak için eşik değer olarak -4’ü belirlemişlerdir.

Sirotik hasta grubunun toplam skor ortalama değeri $-4,5 \pm 4$ olarak hesaplandı. Bu değerin Alman ($-3,5 \pm 4,7$), İspanyol ($-1,4 \pm 3,4$) ve İtalyan çalışmalarına ($-1,5 \pm 3,7$) göre daha düşük olduğu görüldü. Bu durum bizim değerlendirdiğimiz hasta grubunun ileri yaşta (ortalama yaş $51,3 \pm 12,8$) ve eğitim seviyesinin düşük olmasından (Hastaların % 58’i ilköğretim mezunu idi) kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada PHES test bataryasına göre minimal hepatik ensefalopati saptanan oran % 43’tür. Bu oran örneğin Romero-Gomez’in [79] çalışmasında bulunan MHE oranı olan % 30,7’den oldukça fazladır. Bu fark hasta grubundaki deneklerin ileri yaşta ve düşük

eğitim grubunda olması ile açıklanabilir. Dhiman'ın çalışmasında [129] ise MHE oranı % 48 saptanmıştır. Bu bizim çalışmamız ile benzer bir sonuçtur.

Santral sinir sisteminde hepatik yetmezlik ve hiperammonemiden etkilenen esas hücreler Alzheimer tip II astrositler olmakla beraber retinal glial hücrelerin de (Müller hücreleri) etkilendiği ve bu etkilenmenin de hepatik ensefalopatinin evresiyle orantılı olarak arttığı gösterilmiştir [130]. Bu durum hepatik retinopati olarak adlandırılmaktadır. Daha önceleri Alzheimer hastalığı [131] ve multiple skleroz [132] gibi hastalıklarda kullanılan CFF testinin hem görme fonksiyonunu, hem de serebral korteks fonksiyonlarını yansıtabileceği gösterilmiştir. Sirozda gelişen retinal gliopatinin, serebral gliopatiyi ve subklinik hepatik ensefalopatiyi de yansıtabileceği düşüncesi ise ilk kez 2002'de Kircheis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma [133] ile ortaya çıkmıştır.

Bu ilk yapılan çalışmada CFF ile MHE oranı % 27 bulunmuştur. Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta, bu çalışmaya bizim çalışmamızdan farklı olarak yalnızca normal ve minimal hepatik ensefalopatisi olan hastalar değil, aşikar hepatik ensefalopatisi olanlar da dahil edilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların bizim hasta grubumuza göre bir farkı hastaların büyük çoğunluğunun (yüzde 51) alkole bağlı karaciğer sirozu olması (bizim çalışmamızda bu oran yüzde 7'dir), diğer bir farkı ise Child A grubunda yer alan hasta oranının çok büyük fark olmamakla birlikte daha düşük olmasıdır. Bizim çalışmamızda hastaların yüzde 70'i Child-Pugh evre A iken, Kircheis'in çalışmasında bu oran yüzde 65'tir. Bu çalışmada CFF test sonuçlarının hepatik ensefalopatinin evresi ilerledikçe belirgin olarak düştüğü görülmüştür. Buna karşın hepatik ensefalopatisi olmayan sirotik hastaların CFF test sonuçlarının sağlıklı gönüllü grubundan belirgin farklılığı olmadığı görülmüştür. Testin hepatik ensefalopati evreleri arasında da net bir biçimde ayırım yaptığı görülmüştür. Etiyolojiye yönelik yapılan incelemede ise alkole bağlı karaciğer sirozu gelişen hastalarda MHE ve ileri evre hepatik ensefalopatide sonuçların diğer nedenlere bağlı gelişen sirozdan daha fazla düştüğü görülmüştür.

Bizim çalışmamızda CFF teste göre minimal Hepatik ensefalopati oranı %33,6 olarak hesaplanmıştır. CFF ile ilgili yapılan ve CFF ile PHES, CRT gibi yöntemleri karşılaştıran diğer çalışmalarda ise MHE oranı %12,1'den 32'ye kadar değişkenlikler

göstermiştir [79, 96, 134]. Bu farklılığın bir sebebi MHE'yi belirlemek için belirlenen eşik değer olabilir. Biz çalışmamızda eşik olarak belirlenen değer olarak 39,0 hz iken, bahsettiğimiz çalışmaların birinde bu değer 38,0 hz olarak alınmıştır.

Bu çalışmanın bir kısıtlılığı CFF testinin Türkiye normal değerlerini bulmak için bir çalışma yapılmaması olabilir. Buna bir açıklama getirilmesi gerekirse CFF test ile ilgili önceki literatürlerde eğitim durumuna, kültürel farklılıklara ve yaşa [79] göre anlamlı bir değişkenlik olmadığı belirtiltiğini söyleyebiliriz. Bu testi ortaya atan grubun belirlediği bir eşik değeri vardır. Biz de bu nedenle CFF'i gönüllü grubunda yeniden değerlendirmek yerine önceki çalışmalarda belirlenen normal değerleri ve eşik değerlerini kullandık.

MHE tanısı konulmasında CFF'in en duyarlı yöntemlerin başında geldiği yakın dönemde Kircheis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada öne sürülmüştür [111]. Ancak bu çalışmanın özelliği bu makaleyi yayınlayan grubun CFF testini MHE'de kullanma fikrini ilk olarak ortaya atan grup olmalarıdır. Bu da bize, bu yapılan çalışmanın ister istemez bias özelliği olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın örneğin Goldbecker ve arkadaşlarının [135] 2013'te yayınladığı ve dört farklı tanı testinin (PHES test bataryası, RBANS, ICT ve CFF test) karşılaştırıldığı çalışmada, bu dört yöntem arasında % 40,9 ile duyarlılığı en düşük yöntem CFF testi olarak belirlenmiştir. Bu da CFF testinin MHE tanısındaki değerinin bağımsız araştırma grupları tarafından değerlendirilmesinin ne kadar büyük bir önem arz ettiğini çok net bir şekilde göstermektedir.

PHES test bataryası ile CFF testin uyumu değerlendirildiğinde Cohen'in kappa uyum katsayısının 0,373 olduğu görülmüştür. Zayıf uyum olarak değerlendirebileceğimiz bu durumu birkaç farklı nedene bağlı olarak açıklayabiliriz. Bunlardan birincisi CFF testin düşük duyarlılığı olabilir. İkincisi ise bu iki testin hepatik ensefalopatinin farklı özelliklerine yoğunlaşmaları nedeniyle bir yöntemin hepatik ensefalopati olarak yakaladığı özelliği diğer yöntemin yakalayamaması olabilir.

PHES test bataryasına göre MHE olarak değerlendirilen ancak CFF teste göre normal saptanan hasta sayısı 20 olarak bulunmuştur. Sayının bu denli yüksek olmasını

CFF testin MHE'yi yeterince yüksek duyarlılıkla saptayamamasına bağlayabiliriz [123]. Bizim verilerimize göre de CFF testinin MHE tanısındaki duyarlılığı PHES test bataryasına göre düşüktür.

PHES testinin birçok avantajı olmakla beraber kısıtlılıkları da mevcuttur. Bunlar arasında özellikle sayı birleştirme testi-B'nin yapılması sırasında ortaya çıkan testi yapan kişilerin bir nebze de olsa harflere aşına olması gerekliliği, bir hasta için ortalama otuz dakika ayırmaya ihtiyaç duyulması ve son olarak ise test tekrarlandığında benzer sonuç vermeme ihtimali olması gibi özellikleri sayılabilir. Bunlar daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da karşımıza çıkan dezavantajlardır.

Bizim çalışmamızın bir özgünlüğü de önceki çalışmalarda MHE ile özellikle Child skoru ve MELD skorunun ilişkisine bakılırken [126], biz bu çalışmada karaciğer rezervinin belirlendiği bu testlere ek olarak MHE'nin venöz amonyak seviyesi, APRI ve FIB-4 skor gibi non-invaziv fibrozis belirteçleri ile olan ilişkisine de baktık

Psikometrik hepatik ensefalopati skorumla test bataryasının eğitim seviyesi ile güçlü, albümin seviyesi, amonyak seviyesi, Child-Pugh skor, Child Pugh sınıf ve MELD skor ile orta derecede korelasyonu saptanmıştır. Bu veri Wunsch'un çalışması ile uyumludur [126]. Bunlara ek olarak MHE varlığı ile yaş ve her iki fibrozis belirteci ile arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bu sonuç beklenen bir sonuç olmakla beraber özgün bir bulgudur.

CFF testte ise PHES test bataryasından farklı olarak APRI skorla korelasyon saptanmamıştır. Buna karşın yaş, amonyak seviyesi, albümin seviyesi, Child-Pugh sınıfı, Child-Pugh skoru, MELD ve FIB-4 skoru ile orta seviyede korelasyon saptanmıştır. Kircheis'in 2002'de yayınlanan ilk çalışmasında Child-Pugh skor ve arteriyel amonyak seviyeleri ile zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür. Lauridsen'in çalışmasında [134] ise amonyak seviyeleri ile herhangi bir korelasyon görülmemiştir. MELD skorun farklı çıkması önceki yapılan çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Romero-Gomez'in çalışmasında [79] Child-Pugh skor ile zayıf ilişki saptanırken, MELD skor ile ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise her iki testin de ilişkili olduğu saptanmıştır. Eğitim seviyesi ile ilişkili olarak ise önceki çalışmalara benzer

şekilde CFF testinin eğitim seviyesinden etkilenmediği görülmüştür. Bu da özellikle düşük eğitim seviyesindeki hastalarda CFF test kullanımı açısından bir avantaj oluşturabilmektedir. Ayrıca bizim verilerimizde Romero-Gomez'in [79] çalışmasından farklı olarak yaş ile CFF test sonuçları arasında negatif bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu bulgu her dekada ortalama CFF test sonuçlarının 0,6-0,7 hz azaldığını belirten çalışmalarla [129, 133, 135] uyumludur. CFF ile PHES test bataryasını oluşturan psikometrik testler tek tek karşılaştırıldığında, genel olarak orta seviyede korelasyon olduğu görülmüştür. Bu veri Kircheis'in çalışmasının [133] sonuçları ile uyumlu olmakla beraber, korelasyon katsayıları bu çalışmadaki kadar yüksek bulunmamıştır.

Kompanze sirozlu hasta grubunda yer alan hastaların etiyolojik açıdan incelendiğinde, etiyolojik ajanlarda ilk sırada Türkiye ortalamalarına uygun olarak viral hepatitlerin olduğu görülmüştür (%44). Hepatik ensefalopati oranları arasında anlamlı fark olup olmadığına bakılması amacıyla hastaların incelenmesi planlandığında, gruplarda yeterli hasta sayısı olmaması nedeniyle hastalar viral etiyolojilere karşı diğer nedenler olarak gruplanarak karşılaştırılmış, ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalarla, örneğin alkole bağlı karaciğer sirozu olanlarda MHE oranları incelenirse farklı sonuçlara varılabileceği olasıdır. Ancak burada dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, ilk olarak alkol bağımlılığı olan hastalarda kullanılması amacıyla geliştirilen başlanan sayı birleştirme testi gibi testlerin, alkol kullanımı olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar verebileceğidir.

Sonuç olarak, bu araştırma Türkiye'de PHES test bataryası ile ilgili yapılan ilk ve tek araştırmadır. Ayrıca, her ne kadar Türkiye'de daha önce sirotik hastalarda CFF testi ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar [136] olsa da, PHES test bataryası ile birebir karşılaştırılması da ilk kez yapılmıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuçlar PHES test bataryasının MHE saptamadaki duyarlılığının CFF'den yüksek olduğunu göstermiştir. CFF test her ne kadar kullanım kolay bir yöntem de olsa MHE tansında psikometrik testlerin yerini tamamıyla almamalıdır, ancak psikometrik testlere yardımcı test olarak kullanılabilir. 2013'te yayınlanan bir meta-analiz de bizim vardığımız bu sonucu desteklemektedir. [80]

Bu çalışmadan çıkan sonuçlar ile minimal hepatik ensefalopati konusunda Türkiye’de eğitim ve yaş durumuna göre normal değerler belirlenmiştir. Bu sayede de bu çalışmanın hem bu konuda ülkedeki bilgi birikimine katkıda bulunacağı, hem de minimal hepatik ensefalopati konusundaki çalışmaları artıracığı düşünülmektedir. Örneğin bu çalışmada takibe alınan ve her iki yöntemle göre ensefalopati saptanan veya saptanmayan hastalarda gelişecek nörometabolik komplikasyonların veya sirozun diğer komplikasyonlarının gelişimi gözlenebilir. Bunun dışında bu konudaki diğer çalışmalarda [79] olduğu gibi mortaliteyi predikte edip etmediğine bakılabilecektir. Ayrıca bugüne kadar tanı konulmasındaki sıkıntılar nedeniyle gerekli ve yeterli tedaviyi alamayan hastaların tedavi süreçlerine katkı sağlayacağı düşünüldüğünde temel birçok fonksiyonu yerine getirebileceği görülmektedir. Minimal hepatik ensefalopatinin daha yüksek isabet ile tanınabilmesi belki de bu hastalarına yaşam kalitesinde artışa sebep olacak, erken işgücü kaybına engel olunacak, ayrıca muhtemel kazaların ve ölümlerin önüne geçilebilecektir.

6. ÖZET

Minimal hepatik ensefalopati tanısında kullanılan psikometrik testlerde yaş ve eğitim durumuna göre Türkiye normal değerlerinin belirlenmesi ve kompanze sirozlu hastalarda minimal hepatik ensefalopati prevalansının araştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı minimal hepatik ensefalopati tanısında kullanılan psikometrik hepatik ensefalopati skor test bataryasının ülke standardizasyonunu yapmak, sonrasında bu normal değerler kullanılarak PHES test bataryası ile sirotik hastalarda minimal hepatik ensefalopati prevalansını hesaplamaktır. Ayrıca bir diğer yöntem olan kritik titreşim frekansı (CFF) testi ile MHE oranlarına bakılacak ve iki yöntemin korelasyonu incelenecektir. Son olarak bu yöntemlere göre MHE saptanan hastalarda MHE ile ilişkili olan parametreler incelenecektir.

Materyal ve metod: Bu çalışma tek merkezli retro-prospektif bir çalışmadır. Öncelikle sağlıklı gönüllüler grubuna 816 kişi (kadın/erkek 416/400) alınarak PHES test bataryası standardizasyonu yapıldı. Sonrasında 107 kompanze sirozlu hastaya (kadın/erkek 54/53) hem PHES test bataryası, hem de CFF testi uygulanmıştır.

Sonuç: Sağlıklı gönüllülerin verileri ile ülke normallerine ulaşıldı. Yapılan değerlendirmede hem yaş, hem de eğitim seviyesinin bağımsız olarak sonuçları etkilediği görüldü. Yaş ile testlerin arasındaki ilişki incelendiğinde SNT ve ÇÇT’de zayıf (r değeri 0,06 ile 0,37 arasında), DST ve SBT-A ve B’de ise orta ilişki olduğu (r değeri 0,43 ile 0,50 arasında) görüldü. Aynı şekilde eğitim ile testlerin arasındaki ilişki incelendiğinde de yine aynı şekilde SNT ve ÇÇT’de zayıf (r değeri 0,16 ile 0,28 arasında), DST ve SBT-A ve B’de ise orta veya güçlü ilişki olduğu (r değeri 0,46 ile 0,59 arasında) görüldü. Testlerin altı farklı yaş grubuna standardize edilmesi sonrasında PHES test bataryası sirotik hastalara uygulandı. PHES test bataryasına göre minimal hepatik ensefalopati (MHE) prevalansı % 43 olarak bulundu. Sonrasında aynı seansta hastalara CFF test uygulandığında MHE prevalansı % 33,6 olarak bulundu. İki testin uyumuna bakıldığında Cohen’in kappa uyum katsayısı 0,373 olarak bulundu. Korelasyon analizinde hem PHES test bataryası, hem de CFF ile yaş, MELD skoru, FIB-4 skor, Child-Pugh skor, amonyak ve albümin seviyesi ile korelasyon olduğu

görüldü. Ek olarak PHES test bataryasında eğitim ile güçlü korelasyon saptanırken, APRI skor ile de zayıf korelasyon gözlemlendi.

Tartışma: Bu çalışma ile PHES test bataryasının Türkiye normallerine ulaşılmıştır. Sonrasında sirozlu hastalarda PHES test ile CFF test karşılaştırılarak uyumlarına bakılmış ve son olarak ta MHE oranının hangi parametrelerde yüksek olduğu incelenmiştir. Bize göre bu çalışma MHE alanında yapılacak pek çok çalışmanın öncüsü olacaktır.

Anahtar kelimeler: Siroz, minimal hepatik ensefalopati, psikometrik hepatik ensefalopati skorlama testi, kritik titreşim frekansı, standardizasyon

7. SUMMARY

Determination of normal values in Turkish population based on psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in age and educational status and investigation of prevalence and minimal hepatic encephalopathy in patients with compensated cirrhosis

Background and aims: The aim of this study is to make the country's standardization of psychometric hepatic encephalopathy score test battery which is used in the diagnose of minimal hepatic encephalopathy, then to calculate the prevalence of MHE in compensated cirrhotic patients with the help of PHES test battery. We will also look at the MHE rate by another method (CFF test), and investigate the correlation between two methods. Finally, the parameters associated with MHE will be discussed in the patients who were considered as MHE according to at least one of two methods.

Material and method: This is a single center retro-prospective study. First, PHES test battery was standardized using the healthy volunteers group which consisted 816 people (female/male 416/400). Afterwards, both PHES test battery and CFF test were applied to compensated cirrhotic patient group which consisted 107 patients (female/male 54/53).

Results: We have reached country normals via the healthy volunteers' data. In the assessment, we have seen that both age and education independently effects the results of all psychometric tests. When we investigate the correlation between age and tests. we see that there is a weak correlation in SDT and LDT ($r: 0,06 - 0,37$), but a moderate correlation in DST and NCT-A and B ($r: 0,43 - 0,5$). When we investigate the correlation between education level and tests there is a weak correlation in SDT and LDT ($r: 0,16 - 0,28$), but a moderate or strong correlation in DST and NCT-A and B ($r: 0,46 - 0,59$). After the standardization of the tests by six age group, they were applied to cirrhotic patients. We found the prevalence of the MHE as 43 percent. We applied the CFF test in the same session and found the prevalence as 33,6 percent. We found the Cohen's kappa coefficient as 0,373. In cirrhotic patients both the PHES test

battery and CFF correlated with age, ammonium levels, albumin levels, Child-Pugh class, Child-Pugh score, MELD class and FIB-4 score. In addition to these, PHES test battery correlated with APRI score and Education levels.

Discussion: Thanks to this study, we have reached the normal values of PHES test battery. Afterwards, we compared the PHES test battery with CFF test and investigated two tests' compliance. Finally we investigated the parameters which are pathological in the diagnosis of MHE. We think that this study will be the pioneer of many studies in this topic.

Key words: Cirrhosis, minimal hepatic encephalopathy, psychometric hepatic encephalopathy score test, critical flicker frequency, standardization

8. KAYNAKLAR

1. Pinzani, M., M. Rosselli, and M. Zuckermann, Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011. 25(2): p. 281-90.
2. Millward-Sadler GH, H.E., Wright R., Cirrhosis: an appraisal. In: Wright R, Millward-Sadler GH, Alberti KGMM, Karran S, editors. *Liver and biliary disease*. 2 ed. Liver and biliary disease. 2nd ed. London: Baillière Tindall WB Saunders, ed. M.-S.G. Wright R, Alberti KGMM, and e. Karran S. 1985. 821-860.
3. Rappaport, A.M., et al., The scarring of the liver acini (Cirrhosis). Tridimensional and microcirculatory considerations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1983. 402(2): p. 107-37.
4. Reichen, J., et al., Determinants of hepatic function in liver cirrhosis in the rat. Multivariate analysis. *J Clin Invest*, 1988. 82(6): p. 2069-76.
5. Bayan, K., et al., Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases. *Hepatogastroenterology*, 2007. 54(80): p. 2198-202.
6. Dolar, E., Karaciğer sirozu. *Klinik Gastroenteroloji.*, ed. M. F. 2005: Nobel-Güneş Tıp Kitabevi.
7. Anthony, P.P., et al., The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*, 1978. 31(5): p. 395-414.
8. Fauerholdt, L., et al., Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology*, 1983. 3(6): p. 928-31.
9. Sherlock S, D.J., Hepatic cirrhosis. Sherlock S, Dooley J (eds). *Disease of liver and biliary system*, eleventh edition. Oxford: Blackwell scientific; 2002:365-378.

10. Poynard, T., et al., A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 2003. 38(3): p. 257-65.
11. Bataller, R., K.E. North, and D.A. Brenner, Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*, 2003. 37(3): p. 493-503.
12. Schuppan, D., et al., Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*, 2001. 21(3): p. 351-72.
13. Pellicoro, A., et al., Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology*, 2012. 55(6): p. 1965-75.
14. Pellicoro, A., P. Ramachandran, and J.P. Iredale, Reversibility of liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012. 5(Suppl 1): p. S26.
15. Rojkind, M., M.A. Giambrone, and L. Biempica, Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology*, 1979. 76(4): p. 710-9.
16. Gressner, A.M., The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res*, 1998. 292(3): p. 447-52.
17. McGuire, R.F., et al., Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology*, 1992. 15(6): p. 989-97.
18. Lee, J.S., et al., Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology*, 2007. 45(3): p. 817-25.
19. Rosmorduc, O. and C. Housset, Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease. *Semin Liver Dis*, 2010. 30(3): p. 258-70.

20. Abrams, G.A., J. Concato, and M.B. Fallon, Muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 1996. 91(7): p. 1363-6.
21. Baskol, M., et al., The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*, 2004. 38(6): p. 524-9.
22. Cohen, J.A. and M.M. Kaplan, The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*, 1979. 24(11): p. 835-8.
23. Asbert, M., et al., Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1993. 104(5): p. 1485-91.
24. Kajihara, M., et al., Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. 22(1): p. 112-8.
25. Goulis, J., et al., Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut*, 1999. 44(5): p. 754-8.
26. Simonovsky, V., The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol*, 1999. 72(853): p. 29-34.
27. Finn, J.P., et al., Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 1993. 161(5): p. 989-94.
28. Bedossa, P. and T. Poynard, An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 1996. 24(2): p. 289-93.
29. Knodell, R.G., et al., Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981. 1(5): p. 431-5.

30. Ishak, K., et al., Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 1995. 22(6): p. 696-9.
31. Kim, S.U., et al., The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*, 2012. 57(3): p. 556-63.
32. Wai, C.T., et al., A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003. 38(2): p. 518-26.
33. Imbert-Bismut, F., et al., Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*, 2001. 357(9262): p. 1069-75.
34. Rossi, E., et al., Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem*, 2003. 49(3): p. 450-4.
35. Salkic, N.N., et al., FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2014. 109(6): p. 796-809.
36. Naveau, S., et al., Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2009. 49(1): p. 97-105.
37. Vallet-Pichard, A., et al., FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*, 2007. 46(1): p. 32-6.
38. Shah, A.G., et al., Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. 7(10): p. 1104-12.

39. Angulo, P., et al., Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2013. 145(4): p. 782-9 e4.
40. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, 2006. 44(1): p. 217-31.
41. Llach, J., et al., Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*, 1988. 94(2): p. 482-7.
42. Acevedo, J., et al., Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*, 2013. 58(5): p. 1757-65.
43. Child, C., III, Turcotte, JG. Surgery and Portal Hypertension. In: *The Liver and portal hypertension*, Child, CG III (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1964. p.50.
44. Infante-Rivard, C., S. Esnaola, and J.P. Villeneuve, Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*, 1987. 7(4): p. 660-4.
45. de Franchis, R. and M. Primignani, Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am*, 1992. 21(1): p. 85-101.
46. Chan, H.L., et al., Evaluation of model for end-stage liver disease for prediction of mortality in decompensated chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(7): p. 1516-23.
47. Mishra, P., et al., Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: an Indian experience. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. 22(8): p. 1232-5.

48. Vilstrup, H., et al., Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 2014. 60(2): p. 715-35.
49. Jepsen, P., et al., Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*, 2010. 51(5): p. 1675-82.
50. Coltorti, M., et al., Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol*, 1991. 23(1): p. 42-8.
51. Nolte, W., et al., Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology*, 1998. 28(5): p. 1215-25.
52. Groeneweg, M., et al., Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2000. 32(5): p. 748-53.
53. Sharma, P., et al., Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2007. 47(1): p. 67-73.
54. Sherlock, S., Chronic portal systemic encephalopathy: update 1987. *Gut*, 1987. 28(8): p. 1043-8.
55. Bajaj, J.S., et al., Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012. 303(6): p. G675-85.
56. Bajaj, J.S., et al., Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012. 302(1): p. G168-75.

57. Gupta, A., et al., Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2010. 53(5): p. 849-55.
58. Mans, A.M., et al., Regional cerebral glucose utilization in rats with portacaval anastomosis. *J Neurochem*, 1983. 40(4): p. 986-91.
59. Blei, A.T., *Helicobacter pylori*, harmful to the brain? *Gut*, 2001. 48(5): p. 590-1.
60. Duseja, A., et al., *Helicobacter pylori* and hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*, 2003. 22 Suppl 2: p. S31-2.
61. Cooper, A.J. and F. Plum, Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev*, 1987. 67(2): p. 440-519.
62. Ferenci, P., 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): p. 716-21.
63. James, J.H., et al., Hyperammonaemia, plasma aminoacid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet*, 1979. 2(8146): p. 772-5.
64. Rama Rao, K.V., A.R. Jayakumar, and D.M. Norenberg, Ammonia neurotoxicity: role of the mitochondrial permeability transition. *Metab Brain Dis*, 2003. 18(2): p. 113-27.
65. Butterworth, R.F., The astrocytic ("peripheral-type") benzodiazepine receptor: role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Neurochem Int*, 2000. 36(4-5): p. 411-6.
66. Basile, A.S., et al., Differential responsiveness of cerebellar Purkinje neurons to GABA and benzodiazepine receptor ligands in an animal model of hepatic encephalopathy. *J Neurosci*, 1988. 8(7): p. 2414-21.

67. Ahboucha, S., et al., Increased levels of pregnenolone and its neuroactive metabolite allopregnanolone in autopsied brain tissue from cirrhotic patients who died in hepatic coma. *Neurochem Int*, 2006. 49(4): p. 372-8.
68. Michalak, A., et al., Neuroactive amino acids and glutamate (NMDA) receptors in frontal cortex of rats with experimental acute liver failure. *Hepatology*, 1996. 24(4): p. 908-13.
69. Oppong, K.N., et al., Synaptosomal glutamate transport in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in the rat. *Hepatology*, 1995. 22(2): p. 553-8.
70. Michalak, A. and R.F. Butterworth, Selective loss of binding sites for the glutamate receptor ligands [3H]kainate and (S)-[3H]5-fluorowillardiine in the brains of rats with acute liver failure. *Hepatology*, 1997. 25(3): p. 631-5.
71. Fischer, J.E. and R.J. Baldessarini, False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*, 1971. 2(7715): p. 75-80.
72. Montes, S., et al., Striatal manganese accumulation induces changes in dopamine metabolism in the cirrhotic rat. *Brain Res*, 2001. 891(1-2): p. 123-9.
73. Yurdaydin, C., et al., Increased serotonergic and noradrenergic activity in hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure. *Hepatology*, 1990. 12(4 Pt 1): p. 695-700.
74. Steindl, P.E., et al., Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Ann Intern Med*, 1995. 123(4): p. 274-7.
75. James, J.H., J. Escourrou, and J.E. Fischer, Blood-brain neutral amino acid transport activity is increased after portacaval anastomosis. *Science*, 1978. 200(4348): p. 1395-7.
76. Montoliu, C., et al., 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106(9): p. 1629-37.

77. Weissenborn, K., et al., Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2001. 34(5): p. 768-73.
78. Kullmann, F., et al., Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol*, 1995. 22(1): p. 101-10.
79. Romero-Gomez, M., et al., Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2007. 45(4): p. 879-85.
80. Torlot, F.J., M.J. McPhail, and S.D. Taylor-Robinson, Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013. 37(5): p. 527-36.
81. Gronbaek, H., et al., Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol*, 2008. 8: p. 16.
82. Taylor-Robinson, S.D., et al., Regional variations in cerebral proton spectroscopy in patients with chronic hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 1994. 9(4): p. 347-59.
83. Geissler, A., et al., Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatology*, 1997. 25(1): p. 48-54.
84. Lautz, H.U., et al., Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig*, 1992. 70(6): p. 478-86.
85. Cabral, C.M. and D.L. Burns, Low-protein diets for hepatic encephalopathy debunked: let them eat steak. *Nutr Clin Pract*, 2011. 26(2): p. 155-9.
86. Bass, N.M., et al., Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*, 2010. 362(12): p. 1071-81.
87. Patidar, K.R. and J.S. Bajaj, Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2013. 28(2): p. 307-12.

88. Morgan, M.H., A.E. Read, and D.C. Speller, Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut*, 1982. 23(1): p. 1-7.
89. Agrawal, A., et al., Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol*, 2012. 107(7): p. 1043-50.
90. Bajaj, J.S., et al., Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(7): p. 1707-15.
91. Kircheis, G., et al., Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*, 1997. 25(6): p. 1351-60.
92. Als-Nielsen, B., L.L. Kjaergard, and C. Gluud, Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD002798.
93. Rahimi, R.S., et al., Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2014. 174(11): p. 1727-33.
94. Gentile, S., et al., A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. 3(2): p. 184-91.
95. Bajaj, J.S., et al., Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2010. 138(7): p. 2332-40.
96. Dhiman, R.K. and Y.K. Chawla, Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*, 2009. 28(1): p. 5-16.
97. Gad, Y.Z., et al., Screening for minimal hepatic encephalopathy in asymptomatic drivers with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol*, 2011. 12(2): p. 58-61.
98. Groeneweg, M., et al., Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*, 1998. 28(1): p. 45-9.

99. Bajaj, J.S., et al., Deleterious effect of cirrhosis on outcomes after motor vehicle crashes using the nationwide inpatient sample. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(7): p. 1674-81.
100. Schomerus, H. and W. Hamster, Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2001. 16(1-2): p. 37-41.
101. Weissenborn, K., Diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy. Review Article. *Med Sci Monit*, 1999. 5(3): p. 568-575.
102. Romero-Gomez, M., et al., Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(9): p. 2718-23.
103. Bajaj, J.S., et al., Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*, 2012. 55(4): p. 1164-71.
104. Ortiz, M., C. Jacas, and J. Cordoba, Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*, 2005. 42 Suppl(1): p. S45-53.
105. Lauridsen, M.M., et al., The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2013. 28(2): p. 231-4.
106. Bajaj, J.S., et al., The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2013. 58(3): p. 1122-32.
107. Amodio, P., et al., Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology*, 1999. 29(6): p. 1662-7.

108. Sidhu, S.S., et al., Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol*, 2011. 106(2): p. 307-16.
109. Bajaj, J.S., et al., Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2011. 140(2): p. 478-487 e1.
110. Prasad, S., et al., Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2007. 45(3): p. 549-59.
111. Kircheis, G., N. Hilger, and D. Haussinger, Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2014. 146(4): p. 961-9.
112. Gilberstadt, S.J., et al., Psychomotor performance defects in cirrhotic patients without overt encephalopathy. *Arch Intern Med*, 1980. 140(4): p. 519-21.
113. Schomerus, H., et al., Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci*, 1981. 26(7): p. 622-30.
114. McCrea, M., et al., Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol*, 1996. 53(8): p. 758-63.
115. Rikkers, L., et al., Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology*, 1978. 75(3): p. 462-9.
116. Bao, Z.J., et al., Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(21): p. 3003-8.
117. Bajaj, J.S., A.C. Stein, and R.M. Dubinsky, What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011. 9(2): p. 97-8.

118. Bajaj, J.S., et al., Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(10): p. 1135-9; quiz 1065.
119. Wein, C., et al., Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*, 2004. 39(3): p. 739-45.
120. Bajaj, J.S., et al., Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(9): p. 1903-9.
121. Hartmann, I.J., et al., The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(8): p. 2029-34.
122. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*, 2014. 61(3): p. 642-59.
123. Weissenborn, K., Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*, 2015. 5(Suppl 1): p. S54-9.
124. Amodio, P., et al., Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol*, 2008. 49(3): p. 346-53.
125. Romero Gomez, M., 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): p. 246-9.
126. Wunsch, E., et al., Normalization of the psychometric hepatic encephalopathy score in Polish population. A prospective, quantified electroencephalography study. *Liver Int*, 2013. 33(9): p. 1332-40.
127. Seo, Y.S., et al., Psychometric hepatic encephalopathy score for the detection of minimal hepatic encephalopathy in Korean patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. 27(11): p. 1695-704.

128. Duarte-Rojo, A., et al., Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*, 2011. 56(10): p. 3014-23.
129. Dhiman, R.K., et al., Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci*, 2010. 55(8): p. 2381-90.
130. Eckstein, A.K., et al., Hepatic retinopathia. Changes in retinal function. *Vision Res*, 1997. 37(12): p. 1699-706.
131. Cronin-Golomb, A., et al., Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. *Ann Neurol*, 1991. 29(1): p. 41-52.
132. Salmi, T., Critical flicker frequencies in MS patients with normal or abnormal pattern VEP. *Acta Neurol Scand*, 1985. 71(5): p. 354-8.
133. Kircheis, G., et al., Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2002. 35(2): p. 357-66.
134. Lauridsen, M.M., P. Jepsen, and H. Vilstrup, Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis*, 2011. 26(2): p. 135-9.
135. Goldbecker, A., et al., Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut*, 2013. 62(10): p. 1497-504.
136. Gencdal, G., et al., Diurnal changes of critical flicker frequency in patients with liver cirrhosis and their relationship with sleep disturbances. *Dig Liver Dis*, 2014. 46(12): p. 1111-5.