



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ TEDAVİSİNDE
LAKTULOZ VE LACTOBACİLLUS RHAMNOSUS
GG’NİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Zerin GÜNEL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM**

ŞUBAT-2018

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ TEDAVİSİNDE
LAKTULOZ VE LACTOBACİLLUS RHAMNOSUS
GG’NİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Zerin GÜNEL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM**

ŞUBAT-2018

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

Tezin adı: Minimal Hepatik Ensefalopati Tedavisinde Laktuloz Ve Lactobacillus
Rhamnosus GG'nin Etkinliklerinin Karşılaştırılması
Dr. Zerin GÜNEL
06.02.2018

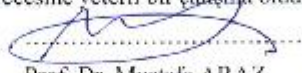
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

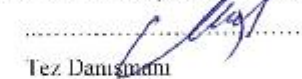
Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.



Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafından okunmuş "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.



Tez Danışmanı

Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ

2. Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

3. Prof. Dr. Kamile GÜL

4. Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

5. Doç. Dr. Özlem USALAN



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Ana bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa ARAZ'a, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında görevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü, sabrı ile desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak bir ortamı paylaştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, tez aşamasında birlikte çalıştığım başta Zehra ÖLÇÜCÜ ve Erol CANYURT olmak üzere tüm sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili aileme ve kızkardeşim Hazal YAKUT'a, daima yanımda olan sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Ethem GÜNEL'e sevgilerimi sunarım.

Dr. Zerin GÜNEL
Gaziantep-Şubat 2018

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğer Sirozu.....	2
2.1.1. Tanım ve Genel Özellikler	2
2.1.2. Etiyoloji ve Sınıflandırma.....	2
2.1.3. Siroz Patogenezi	4
2.1.4. Klinik	4
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	5
2.1.6. Görüntüleme Yöntemleri.....	6
2.1.7. Karaciğer Sirozunun Tanısı	6
2.1.8. Komplikasyonlar	7
2.1.9. Prognoz	7
2.2. Hepatik Ensefalopati	7
2.2.1. Sınıflandırma	8
2.2.2. Hepatik Ensefalopati Patogenezi	8
2.2.2.1. Portosistemik Ensefalopati	8
2.2.2.2. Barsak Bakterileri	8
2.2.2.3. Nörotoksinler	8
2.2.2.4. Nörotransmisyon Kusurları	9
2.2.2.5. Kan Beyin Bariyerindeki Değişiklikler.....	10
2.2.3. Klinik Özellikler.....	10
2.2.4. İncelemeler.....	10
2.2.4.1. Laboratuvar	10
2.2.4.2. Psikometrik Testler.....	11
2.2.4.3. Elektrofizyolojik Testler	11
2.2.4.4. Görüntüleme Yöntemleri	12

2.2.5. Hepatik Ensefalopati Tedavisi	12
2.2.6. Prognoz	13
2.3. Minimal Hepatik Ensefalopati	13
2.3.1. Tanım	13
2.3.2. Prevalans	14
2.3.3. Klinik	14
2.3.4. Tanı Testleri	14
2.3.5. Tedavi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Hastalar	16
3.2. Protokol.....	16
3.3. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
6. KAYNAKLAR	42

III. ÖZET

Giriş ve amaç: Minimal hepatik ensefalopati (MHE); mental ve nörolojik muayenenin normal olduğu, farklı testlerle tanı konulan, aşikar hepatik ensefalopatinin (HE) hemen öncesindeki evredir. MHE; hastaların yaşam kalitesini, araç sürüş performansını olumsuz etkilerken HE'ye de progresyon gösterebilir. Çalışmamızın amacı; kritik titreşim frekansı (CFF) testi ile MHE prevalansını saptamak, MHE risk faktörlerini saptayabilmek, laktuloz ve lactobacillus rhamnosus GG (LbGG)'nin MHE tedavisinde etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Haziran 2017 - Aralık 2017 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğine başvuran klinik, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile tanı konmuş aşikar HE olmayan 154 sirotik hasta çalışmaya dahil edildi. Uygulanan CFF test <39 Hz saptanan hastalara MHE tanısı konularak çalışma popülasyonu laktuloz, LbGG alan ve hiç tedavi almayan diye 3 grup altında toplandı. Hastalara tedavilerinin 1. ayında kontrol CFF testi yapıldı.

Bulgular: Yüzellidört hastanın 70'inde (%45,5) MHE saptanmadı. 84'ünde (%54,5) MHE saptandı. MHE olan hastaların 31 (%36,9)'i laktuloz, 31 (%36,9)'i LbGG aldı, 22 (%26,2)'si tedavi almadı. Tedaviden 1 ay sonraki CFF testinde laktuloz kullanan grupta 8 (%25,8), LbGG kullanan grupta 10 (%32,3), ilaç kullanmayan grupta 5 (%22,7) hastada MHE'nin düzeldiği saptandı. Tedavi sonrası CFF düzeylerinin ise ilaç kullanan gruplarda ilaç kullanmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,007$ ve $p=0,804$). MHE ile asit varlığı, INR yüksekliği, albumin ve sodyum düşüklüğü, Child-pugh evresi ve MELD skorlaması arasında korelasyon saptandı. Tedavilerin birbirlerine üstünlükleri saptanmadı.

Sonuç: MHE tanısında CFF testi önemli bir yer almaktadır. Karaciğer hepatosellüler sentez bozukluğu, Na düşüklüğü ve Child-Pugh evresi ile MELD yüksekliği gibi kronik karaciğer hastalığının progresyonunu gösteren parametreler MHE gelişimi için risk faktörü olabilir. MHE saptanan hastaların laktuloz veya LbGG ile tedavi edilmeleri faydalı olabileceği gibi aşikar HE gelişimini de yavaşlatabilir.

Anahtar Kelimeler: Minimal hepatik ensefalopati, kritik titreşim frekansı, laktuloz, LbGG.

IV. ABSTRACT

Objective: Minimal hepatic encephalopathy (MHE); mental and neurological examination is normal, diagnosed by different tests, and it is evident just before hepatic encephalopathy (HE). MHE; may negatively affect the quality of life of the patients, the driving performance of the vehicle, and may progress to HE. The purpose of our study to determine the prevalence of MHE with the critical flicker frequency (CFF) test, to identify the risk factors for MHE, and to compare the efficacy of lactulose and lactobacillus rhamnosus GG (LbGG) in the treatment of MHE.

Materials and Methods: 154 cirrhotic patients diagnosed with clinical, laboratory, scanning methods and / or liver biopsy who were admitted the Gastroenterology polyclinic and who did not have obvious HE were included in the study. The applied CFF test <39 Hz was diagnosed as MHE, and the study population was divided into 3 groups as lactulose, LbGG and no treatment. The control CFF test was performed at the first month of the disease treatment.

Results: MHE was not detected in 70(45,5%) of one hundred fifty four patients. In 84 (54,5%), MHE was detected 31 (36,9%) of the patients with MHE received lactulose, 31 (36,9%) received LbGG and 22 (26,2%) did not receive treatment. In the CFF test 1 month after treatment, it was found that 8 (25,8%) in the lactulose group, 10 (32,3%) in the LbGG group and 5 (22,7%) in the non-drug group were recovered. CFF levels were found to be statistically significantly higher in the rug-using groups compared to the drug-free group ($p=0,011$, $p=0,007$, $p=804$). There was a correlation between MHE and presence of acid, INR height, albumin-sodium low, Child-pugh phase, and MELD score. It was not determined that the treatments had any superiority to each other.

Conclusion: The CFF test has an important place in the definition of MHE. Parameters indicative of the progression of chronic liver disease such as hepatocellular dysfunction, low Na and Child-Pugh stages and MELD elevation may be risk factors for development of MHE. It may be beneficial to treat patients with MHE with lactulose or LbGG, as well as to slow the development of HE.

KeyWords: Minimal hepatic encephalopathy, critical flicker frequency, lactulose, LbGG

V. KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
DM	: Diyabetes mellitus
HBV	: Hepatit B virüs
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüs
Hgb	: Hemoglobin
KHC	: Kronik hepatit C
PLT	: Platelet
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Beyaz küre
HE	: Hepatik ensefalopati
MHE	: Minimal hepatik ensefalopati
CFF	: Kritik titreşim frekansı
LbGG	: Lactobacillus rhamnosus GG
KHC	: Kronik hepatit C
KHB	: Kronik hepatit B
ECM	: Ekstrasellüler matriks
TGF-β1	: Transforme edici büyüme faktörü-beta 1
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama glutamil transferaz
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
ARFI	: Akustik radyasyon kuvveti impulsu
APRI	: Aspartat transferazın trombosit oranı indeksi
FIB-4	: Fibrozis-4
MELD	: Son evre karaciğer hastalığı modeli
INR	: Uluslararası normalize edilmiş oran
GABA	: Gamma aminobütirik asit
EEG	: Elektroensefalografi

PHES testi	: Psikometrik hepatik ensefalopati skarlama testi
CDR	: Klinik demans derecelendirme skalası
RIBANS	: Nörofizyolojik durumun değeriendirilmesi için tekrarlanabilir batarya
ICT	: İnhibitör kontrol test
LOLA	: L-ornitin L-aspartat
CRT	: Devamlı reaksiyon zamanı
PT	: Protrombin zamanı
Na	: Sodyum



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Sirozun Etyolojisi.....	3
Tablo 2: Hepatik Ensefalopatinin Klinik Evreleri.....	10
Tablo 3: Katılımcıların Siroza Bağlı Komplikasyonlarının Dağılımları.....	21
Tablo 4: Siroz Etyolojisine Göre Hastalarda Minimal Hepatik Ensefalopati Gelişimi Arasındaki İlişki.....	23
Tablo 5: Siroz Tipine Göre Hastaların Child-Pugh Sınıflaması Dağılımları.....	24
Tablo 6: Sirozun Tipine Göre Minimal Hepatik Ensefalopati Varlığının Dağılımı.....	24
Tablo 7: Minimal Hepatik Ensefalopati Varlığına Göre Hastaların Yaş, VKİ, Laboratuvar Değerleri, MELD Skoru ve CFF Değerlerinin Dağılımları.....	25
Tablo 8: Minimal Hepatik Ensefalopati Varlığına Göre Asit, Varis, Komplikasyon, Child-Pugh Sınıflamasının Dağılımı.....	26
Tablo 9: Minimal Hepatik Ensefalopatili Hastaların Tedavi Gruplarına Göre Dağılımları.....	26
Tablo 10: Siroz Etyolojisine Göre Hastaların Aldığı Tedavilerin Dağılımı.....	27
Tablo 11: Minimal Hepatik Ensefalopatisi Olan Hastalarda Uygulanan Tedaviye Göre Tedavi Sonrası CFF Değerlerinin Dağılımı.....	28
Tablo 12: Minimal Hepatik Ensefalopatisi Olan Hastalarda Uygulanan Tedaviye Göre Tedavi Sonrası CFF Ortalamalarının Durumu.....	29
Tablo 13: Kullanılan tedaviye göre önceki CFF ortalamaları ile kontrol CFF ortalamaları arasındaki ilişki.....	29
Tablo 14: Tedavi Kullanılan Hastalarda Kontrol CFF Değerlerinin Karşılaştırması....	30
Tablo 15: Laktuloz ve Probiyotik (LbGG) Kullanan Hastaların Tedavi Sonrası CFF Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	30
Tablo 16: Tedaviden Fayda Görme Durumu İle Cinsiyet Ve Öğrenim Durumu Arasındaki İlişki.....	31
Tablo 17: Hastaların Tedaviden Fayda Görme Durumu İle Siroz Etyolojisi, Asit Varlığı, Varis Varlığı, Siroz Komplikasyonu, Siroz Tipi ve Child Grubu Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 18: Tedaviden Fayda Görme Durumuna Göre Yaş, VKİ, Laboratuvar Değerleri, MELD Skoru ve CFF Değerlerinin Dağılımları.....	34

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyetlere Göre Dağılımları	18
Şekil 2: Hastaların Öğrenim Durumlarına Göre Dağılımları	19
Şekil 3: Hastaların Siroz Etyolojisine Göre Dağılımları	20
Şekil 4: Hastaların Siroz Tipine Göre Dağılımı.....	21
Şekil 5: Child-Pugh Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımları.....	22
Şekil 6: Hastaların Minimal Hepatik Ensefalopati Varlığına Göre Dağılımları.....	22
Şekil 7: Minimal Hepatik Ensefalopatisi Olan Hastaların Kontrol CFF Değerlerinin Dağılımları.....	28
Şekil 8: Hastaların Kullanılan Tedaviden Fayda Görme Durumlarına Göre Dağılımları ..	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sirotik hastalarda; karaciğer yetmezliği ve portosistemik şantlar nedeniyle subklinik durumlardan komaya kadar değişkenlik gösteren psikiyatrik ve nörolojik anormalliklerin hepsine Hepatik Ensefalopati (HE) denilmektedir. Daha önceleri dört klinik evreye ayrılan HE, uygun tedavi edilmediği takdirde derin koma ve ölüme yol açabilen bir tablodur. Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte; HE'nin dört evresinden önce Minimal Hepatik Ensefalopati (MHE) olarak adlandırılan bir evresinin olduğu ve bu evrede nörolojik muayenenin tamamen normal olduğu saptanmıştır. MHE; rutinde çok da sık uygulanmayan nörofizyolojik ve psikometrik testler ile tanı almaktadır.

MHE; aşikar HE'ye ilerlemesi, sağlık harcamalarının artışına yol açması, morbidite ve mortaliteyi arttırması nedeniyle gittikçe önem kazanmaktadır. MHE tedavisinde laktuloz, rifaksimın ve probiyotik kullanılarak, tedavi sonrası hastaların bilişsel fonksiyonlarında iyileşme olduğu gösterilmekle birlikte MHE'nin tedavisi hala tartışmalıdır.

Literatürde MHE tedavisinde laktuloz ve probiyotik kullanımı açısından çalışmalar olmakla birlikte laktuloz ve probiyotik kullanımının karşılaştırılmasını değerlendiren çalışma sayısı yeterli değildir. Bu nedenle çalışmamızın amacı; siroz nedeni ile takip edilen CFF testi ile MHE tanısı konulmuş hastalarda; laktuloz ya da probiyotik (LbGG) tedavilerini alan ve hiç tedavi almayan hastalarda bir aylık sürecin ardından kontrol CFF testleri yapılarak tedavinin etkinliği ve laktuloz ile probiyotiğin birbirlerine etkinliklerini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Sirozu

2.1.1. Tanım ve Genel Özellikler

Siroz parankim hasarının tekrarlanması ile kronik süreçte oluşan klinik seyrin kaçınılmaz sonucudur (1). Morfolojik bir tanı olan sirozda; tanı konulması için evreleme sistemleri ve histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulmakta, ancak siroz ifadesi hastaların klinik ve patolojik durumunu belirtmek için de kullanılmaktadır. Sirozun esas patolojik değişiklikleri hepatik nekroz, bağ dokusu artışı ve hepatosit rejenerasyonu olarak sıralanabilmektedir (2).

Karaciğer yapısının normal olmayan nodüllere dönüşümü ve doku fibrozisi ile karakterize olan sirozun morfolojik özellikleri; lobüler yapının bozulması, rejeneratif nodüller oluşması, yaygın fibrozis, karaciğerin afferent ve efferent damarları arasında oluşan şantlar olarak sıralanabilir (3). Sirotik hastaların bazıları semptomsuz seyrederken bazıları ise hastalığın şiddetli semptomlarını gösterirler ve yaşam süreleri kısıtlı olur.

2.1.2. Etyoloji ve Sınıflandırma

Siroza neden olan pek çok faktör bulunmaktadır (tablo 2.1) (4). Bu nedenler toplumdan topluma farklılıklar göstermektedir. Kronik alkol kullanımı ve kronik hepatit C (KHC) endüstrileşmiş ülkelerde ilk sıralarda yer alırken, obeziteyle ilişkili nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının da ehemmiyeti gittikçe artış göstermektedir (1). Türkiye’de siroz nedenleri bölgesel farklılıklar göstermektedir (5), ancak % 60’lık bir oranla viral hepatitler en sık nedendir(4). Batıdan doğuya doğru gidildikçe kronik hepatit B (KHB)’ye bağlı siroz oranlarında önemli bir artış görülmektedir (5).

Siroz morfolojik, klinik ve fonksiyonel olarak sınıflandırılmaktadır. Morfolojik özelliklerine göre; mikronodüler, makronodüler ve mikst, klinik olarak; kompanse ve dekompanse, fonksiyonel durumuna göre; aktif ve inaktif olarak sınıflandırılmaktadır (4,6).

Tablo 1. Siroz Etyolojisi

A-Nedeni Kanıtlanmış Olanlar	
Kronik Hepatitler	Viral Hepatitler (B, C, D) Otoimmün Hepatitler
Alkol	
Biliyer Hastalıklar	Primer Biliyer Siroz Primer Sklerozan Kolanjit Sekonder Biliyer Siroz
Kalıtsal Metabolik Hastalıklar	Hemokromatozis Wilson Hastalığı Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Kistik Fibrozis Glikojen Depo Hastalığı Galaktozemi Hereditör Fruktöz intoleransı Hereditör Hemorajik Telenjiektazi Abetalipoproteinemi Porfiriya Byler's Hastalığı
İlaç ve Toksinler	
Venöz Çıkış Obstrüksiyonu	Budd-Chiari Sendromu Veno-oklüziv Hastalık
Kalp Yetmezliği	Kronik Sağ Kalp Yetmezliği Triküspit Yetmezliği
İntestinal By-pass Cerrahisi	Jejunioileal By-pass Gastroplasti
Diğer Nedenler	Sifiliz Sarkoidoz
B-Kanıtlanmamış Nedenler	
Viral Hepatit G	
Şistozomiazis	
Mikotoksinler	
Malnütrisyon	
Obezite	
Diabetes Mellitus	
C-Nedeni Bilinmeyenler	
Kriptojenik (İdiopatik) Siroz	
İndian çocukluk Çağı Sirozu	

2.1.3 Siroz Patogenezi

Fibrozis sirozdaki en önemli komponentlerden biridir ve normal karaciğer çatısının anormal nodüllere dönüşmesi ile karakterizedir. Fibrozis, doku sürekliliğini sağlamayı amaçlayan yara iyileşmesi cevabı olup zedelenmiş bölgelerin ekstrasellüler matriks (ECM) veya skar dokusu tarafından çevrelenmesiyle oluşur. Yara iyileşmesi cevabı kronik karaciğer hasarı olan hastaların hepsinde meydana gelmekte olup kişisel etkenler ve hasarın süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (7,8). Fibrozis zedelenmenin en yoğun olduğu yerde ilk olarak karşımıza çıkmakta ve karaciğer zedelenmesiyle oluşan fibrozisin siroza ilerlemesi için geçen süre aylar/yıllar olarak belirtilmektedir.

ECM; proteoglikanlar, glikoproteinler ve kollajen komponentlerden (tip I, III, IV) meydana gelir. ECM üretimi ise stellate hücreler tarafından sağlanmakta olup bu hücreler perisinüzoidal mesafede bulunurlar. Serbest radikaller, hücre nekrozu ve apoptotik cisimler stellat hücrelerin kollajen üreten aktif myoblastlara dönüşmesine neden olurlar.

Fibroziste kollajen liflerin hem yapımı hem yıkımı olduğundan sirozun belli bir safhaya kadar geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir. Fibrozisin geri dönüşümsüz noktasına gelindiğini gösteren önemli bir belirteç ise elastinin oluşumudur (9,10). Süreç içerisinde subendotelyal aralıktaki ekstrasellüler matriks dansitesi artış gösterir ve interstisyel tipe dönüşmeye başlar (11,12). Sonuçta stellat hücrelerin, endotelyal hücrelerin ve hepatositlerin işlevlerinde bozukluklar meydana gelmektedir (13).

Transforming Growth Faktör beta 1 (TGF- β 1) sitokininin uyarımıyla stellat hücreler tip I kollajen üretimini arttırmaları ve kontraktilite yeteneği de kazanırlar. Kollajen birikimi nedeniyle disse mesafesi artar ve endotelyal fenestra çapı azalır, dolayısıyla sinüzoidal kapillerizasyona neden olur. Sinüzoidal kapillerizasyon ve stellat hücre kontraktilitesi de portal hipertansiyona yol açmaktadır.

2.1.4. Klinik

Siroz hastalığının belirtileri; hafif ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, kas krampları ve jinekomasti olarak sıralanabilir. Palmar eritem, spider anjioma, clubbing, asteriksiz, sarılık, asit, karın cildinde kollateraller gibi belirtiler gözlemlenebilir. Hastalığın komplikasyonlarının belirti ve bulguları çoğunlukla nonspesifiktir ve bunların yokluğu sirozu dışlamaz (4). Sirozun erken safha ve

kompanse döneminde hastalarda halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi bulgular daha çok görülürken, dekompanse dönemde ise daha çok komplikasyonlara bağlı asit, spontan bakteriyel peritonit, sarılık, varis kanamaları, hepatik ensefalopati kaynaklı şuur bulanıklığı gibi bulgular görülebilir. Fizik muayenede ise kompanse dönemde yalnız hepatomegali saptanabilirken kompanse olmayan dönemde asit, splenomegali, kollateraller görülebilir.

2.1.5. Laboratuvar bulguları

Sirozda tanı konulmasını sağlayacak spesifik bir laboratuvar testi olmamasına karşın hastalığın tanısında ve takibinde laboratuvar testleri önemli yer teşkil etmektedir. Sirozun erken safhalarında laboratuvar değerlerindeki anormallikler ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilirken, hastanın kliniği ve laboratuvar değerleri arasında çoğunlukla korelasyon görülmemektedir.

Aminotransferazlar: Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) erken safhalarda hafif yükselirken hastalığın ilerlemesiyle normal düzeylere döner.

Alkalen fosfataz (ALP) : Hafif yükseklik beklenir.

Gama glutamil transferaz (GGT) : ALP ile benzerlik gösterip hafif artış beklenir.

Bilirubin: Kompanzasyon sağlanmış sirozda önemli bir yükseliş olmazken, dekompanzasyonda artma eğilimindedir.

Albümin: Hastalık ilerledikçe azalmaya başlar ve karaciğer sentez fonksiyonunu gösterir.

Protrombin zamanı: Hastalık ilerledikçe karaciğerin koagülasyon faktörlerini sentezleme fonksiyonunun azalmasına bağlı olarak protrombin zamanı uzar.

Sodyum (Na) : Anti-diüretik hormonunun artışından dolayı sodyum düşüklüğü beklenir.

Kan hücrelerindeki niceliksel değişiklikler: En sık trombosit eksikliği görülmekle birlikte anemi ve lökopeni de sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Sirozda tespit edilen trombositopeninin sebeplerine bakılacak olursa; trombopoetin eksikliği (14), portal hipertansiyon kaynaklı splenomegaliye bağlı trombositlerin dalak içerisinde sekestrasyonu, oto antikörlara bağlı trombosit yıkımı (15) olarak sıralanabilir. Hipersplenizm kaynaklı lökopeni ile nötropeni beklenir. Anemi ise hipersplenizm, alkolün toksik etkisi, gastrointestinal kanamalar ve kemik iliği baskılanmasına bağlı ortaya çıkabilmektedir.

2.1.6. Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG) : Karaciğerde nodülasyon ve küçülme, kaudat veya sol lob hipertrofisi, sağ lobun atrofisi sirozda beklenen USG görüntüleridir. Sensitivite ve spesifitesinin %90'ın üstünde olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (16). Kolay ulaşılabilirliği, invaziv olmayışı ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye göre ucuz olmasıyla öncelikli görüntüleme yöntemidir. Doppler'de ise portal dolaşımda azalma beklenir.

BT: Sirozun erken safhalarında tanı koymada yardımcı olmayabilir. Radyasyon ve kontrast kullanımı yüzünden tanı için sürekli kullanımı yoktur. Karaciğer loblarındaki değişiklikleri gösterebilir.

MRG: Diğer yöntemlere göre daha pahalıdır. Siroz tanısında ve sirozun komplikasyonlarını belirlemede başarılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (17) ancak BT'yle kıyaslandığında daha az kullanılmaktadır.

2.1.7. Karaciğer sirozunun tanısı

Siroz tanısı koymak için her ne kadar karaciğer biyopsisi altın standart olsa da çoğu zaman klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konarak karaciğer biyopsisine gerek kalmamaktadır.

Karaciğer biyopsisi: Hastalığın etyolojisi hakkında da bilgi verebilen karaciğer biyopsisi sirozda kesin tanı yöntemidir. Hastanın dekompanse safhada olması, portal hipertansiyon kaynaklı bulguların olması biyopsi gereksinimini azaltır. Kronik hepatitte; ISHAK, METAVIR ve KNOVELL gibi fibrozis düzeyini, aktiviteyi ve tedaviye cevabı değerlendirebilen metodlar vardır (18-20).

İnvaziv olmayan testler: Sirozda kesin tanı yöntemi karaciğer biyopsisi olmasına karşın biyopsinin sınırlı bir alanı göstermesi, invaziv olması ve buna bağlı olarak komplikasyon gelişebilmesi gibi dezavantajları vardır. Bu dezavantajlar nedeniyle invaziv olmayan metodlar bulunması için çalışmalara devam edilmektedir. İnvaziv olmayan metodlar serolojik ve radyolojik diye ikiye ayrılır.

Serolojik testler direkt ve indirekt belirteçler diye iki gruba ayrılır. Direkt belirteçler ekstrasellüler matriks döngüsünü gösteren matriks birikimi ile matriks yıkımını gösteren belirteçler, fibrojenle ilişkili sitokin ve kemokinler olarak sıralanabilir. İndirekt belirteçler ise total bilirubin, aminotransferaz düzeyleri, trombosit

değerleri, koagülasyon düzeyleri, GGT, alfa-2-globulin ve alfa-2-makroglobulin gibi parametrelerden oluşmaktadır ve bunların kombinasyonu ile oluşturulan FibroTest (21), APRI (22), HepaScore (23), FIB-4 indeks (24,25) gibi testler mevcuttur.

Radyolojik olarak ise transien elastografi, ARFI (Akustik Radyasyon Kuvveti İmpulsu) ve MR elastografi gibi metodlar mevcuttur. Karaciğer kanlanması, hepatosteatoz, kolestaz ve hastanın kan hacmi karaciğer sertliğini etkileyebilen durumlar olduğundan ölçümlerde dikkate alınmaları gerekmektedir.

2.1.8. Komplikasyonlar

Sirozda komplikasyonların görülme riski hastalığın ilerlemesiyle birlikte artış göstermektedir. Hastaların bir bölümü komplikasyonların gelişmesi ile tanı almaktadır. Komplikasyonlar; asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, hepatik hipertansif gastropati ve portopulmoner hipertansiyon görülebilmektedir. Ortaya çıkan komplikasyonlar çoğunlukla portal hipertansiyondan kaynaklanabilmektedir. Hastalarda dekompanzasyon; hepatosellüler karsinom (HCC), spontan bakteriyel peritonit, asit, hepatopulmoner sendrom, hepatorenal sendrom, varis kanaması gibi komplikasyonların görülmesiyle ortaya çıkmaktadır.

2.1.9. Prognoz

Siroz hastalığında prognozu belirleyen etkenlerin başında dekompanzasyon gelişimi görülürken, morbidite ve siroz etyolojisi de diğer prognostik etkenlerdendir. Kötü prognostik faktörler; sürrenal yetmezlik (26), kanama öyküsünden bağımsız hastanın özafagiya varisinin bulunması (27), kan basıncı düşüklüğü (28), kreatinin yüksekliği, sarılık, ileri yaş, albümin düşüklüğü olarak sayılabilir.

Child-Pugh ve MELD (Model of End Stage Liver Disease) sirozda sıklıkla kullanılan ve prognozu belirleyen skorlamalardır. Child-Pugh; asit ve ensefalopati varlığı, bilirubin, albümin, protrombin zamanı veya INR kullanılarak hesaplanmaktadır (29). MELD skorlamasında INR, kreatinin, bilirubin değerleri kullanılmaktadır. İlk zamanlarda organ nakli bekleyen hastaların sıralamasında kullanılan MELD skoru artık mortalite beklentisini de yansıtmaktadır (30,31).

2.2. Hepatik Ensefalopati

HE, portosistemik şantların ve hepatik yetmezliğin neden olduğu subklinik değişikliklerden komaya kadar değişkenlik gösteren psikiyatrik ve nörolojik

fonksiyonların bozulmasıdır (32). HE; artmış sağlık harcamaları, morbidite, mortalite nedeniyle önem arz etmektedir (33).

2.2.1. Sınıflandırma

Karaciğerin farklı hastalıklarında görülen klinik seyir ve hastalığın tablosu değişmekle beraber hepatik ensefalopati başlıca 4 faktöre göre sınıflandırılmıştır (32). Bunlar; altta yatan hastalık, bulguların ciddiyeti, zamanın seyri, kolaylaştırıcı etken mevcudiyetidir. Kolaylaştırıcı etkenler olarak gastrointestinal kanamalar, elektrolit imbalansı, konstipasyon, yüksek doz diüretik kullanımı ve enfeksiyonlar sıralanabilir.

2.2.2. Hepatik Ensefalopati Patogenezi

Beyin işlevlerinin anormalleşmesi olarak bilinen hepatik ensefalopati geniş bir klinik yelpazeyle karşımıza çıkmaktadır. Ensefalopatinin geri dönüşümlü olması altta yatan metabolik bir mekanizmayı desteklemesine rağmen, hepatik ensefalopati yalnız bir metabolik bozukluk tablosuyla açıklanamamıştır. Son zamanlarda artık geri dönüşümsüz bir tablo olduğunu savunan otör sayısı da giderek artmaktadır.

2.2.2.1. Portosistemik Ensefalopati

Siroz hastasında proteinlerin diyetle alınması sonrasında kolondaki bakterilerce yıkılması ile meydana gelen barsak kaynaklı toksik maddeler, portal şantlar vasıtasıyla veya hasara uğramış karaciğerin bu toksik maddeleri metabolize edememesi sebebiyle beyne ulaşım hasara yol açabilirler (34).

2.2.2.2 Barsak Bakterileri

Oral antibiyotik kullanımıyla hepatik ensefalopati semptomlarının gerilemesi veya kaybolması, kliniğe barsak bakterilerinin etken olduğunu göstermektedir. Siroz hastalarında disbiyozis (azalmış barsak flora elemanları, artmış patojen bakteriler) gerçeği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Oral laktuloz kullanmakla barsak florasında değişiklik olmadığı, Porphyromonadaceae ile Alcaligenaceae bakteri gruplarının artmasıyla bilişsel işlevlerde kötüleşmenin ilişkili olduğu gösterilmiştir (35,36). Sirozun patogenezinde suçlanan amonyağın bir miktarının ince barsak mukozasında glutaminin dönüşümünden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

2.2.2.3 Nörotoksinler

Amonyak, hepatik ensefalopati gelişiminde mühim bir rol almaktadır. Kolondaki bakteriler vasıtasıyla nitrojen içeren besinlerden ve enterosit vasıtasıyla glutaminden amonyak üretimi olmaktadır. Helikobakter pilorinin mevcudiyeti de mide sıvısında

amonyak düzeyini arttırmaktadır ancak hepatik ensefalopatideki rolü netlik kazanmamıştır (37,38).

Normal bir karaciğer; amonyağın sistemik dolaşıma katılmasını engellemek için kendisine gelen bütün amonyağı glutamine dönüştürür. Karaciğer yetmezliğinde sistemik dolaşımda amonyak düzeylerinde artış olur. Amonyak yüksekliği birçok değişik mekanizma ile beyin işlevlerinde bozulmaya neden olur. Bunlardan biri de amonyak artışında nötral aminoasitlerin beyine alımında artma olmasıdır böylece norepinefrin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezinde azalmaya sebebiyet verir (39).

2.2.2.4. Nörotransmisyon Kusurları

Gama amino bütirik asit (GABA) beyindeki başlıca inhibitör nörotransmitterdir. Glutamat dehidrogenaz tarafından glutamattan sentezlenir. Barsak bakterilerince GABA; barsaklarda sentezlenir, portal ven aracılığıyla karaciğere geçer ve metabolize olur. Portositemik şant mevcudiyetinde veya karaciğer yetmezliğinde GABA metabolize olmadan sistemik dolaşıma katılır ve beyin işlevlerinde inhibisyona neden olur.

Karaciğerde üre döngüsünde amonyak; üre ve glutamine çevrilir; ancak beyinde üre döngüsü yoktur ve amonyak farklı bir yolla temizlenir. Astrositlerde amonyak ve glutamat; glutamin sentetaz ile glutamine dönüştürülür. Hiperammonemide eksitatör nörotransmitter olan glutamat azalır ve glutamin ise artar. Hepatik ensefalopatide astrositlerin glutamat geri alımında ve glutamat bağlanma yerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir (40).

Siroz ve hepatik ensefalopatisi olan hastalarda dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) düzeyinde azalma, aromatik aminoasitlerin (tirozin, triptofan, fenilalanin) düzeylerinde ise artış olmaktadır. Kan beyin bariyerini bu farklı grup aminoasitler aynı taşıyıcı ile geçmektedirler. Dallı zincirli aminoasit azalması, aromatik aminoasit transportunun artışına neden olmaktadır. Santral sinir sisteminde aromatik aminoasit artışı normal nörotransmitterlerin kompetitif inhibisyonuna ve yalancı nörotransmitterlerin (oktapamin vs.) oluşmasında artışa yol açmaktadır. Ayrıca fenilalanin düzeylerinin artışına bağlı inhibe olan tirozin hidroksilaz katekolamin sentezinde kilit enzimidir (41).

2.2.2.5 Kan Beyin Bariyerindeki Değişiklikler

Hepatik ensefalopatide kan beyin bariyerindeki geçirgenliğin artışına bağlı olarak nörotoksik metabolitlerin beyine geçişi artar ve beyin ödemi gelişebilir (42).

2.2.3. Klinik özellikler

Hepatik ensefalopatide klinik, hastadan hastaya değişkenlik göstermekle birlikte fizik muayeneyle tanı konulamayıp özel testler gerektiren klinik tablodan komaya kadar gidebilen çok geniş yelpazesi olan bir tablodur. Klinikteki semptomlar; hesaplama kusurları, dikkat toplama süresinde azalma, yer zaman oryantasyon kaybı, öfori, depresyon, sinirlilik, öfke, anksiyete, apati, aşırı konuşkanlık, tremor, asteriksiz, el yazısında bozulma, rijidite, ataksi, reflekslerde yavaşlama, konuşmada bozulma, uyku bozuklukları, cevaplarda yavaşlama, letarji, stupor, ve koma olarak sıralanabilir. Hepatik ensefalopati nörolojik işlev bozukluk derecesine göre evrelendirilmektedir (43).

Tablo 2. Hepatik Ensefalopatinin Klinik Evreleri

Klinik Evre	Bozukluk	
	Entelektüel Fonksiyon	Nöromusküler Fonksiyon
Minimal	Normal muayene bulguları, iş ve araba kullanma bozuk olabilir	Psikometrik veya sayı birleştirme testinde hafif değişiklikler
Evre 1	Dikkatin bozulması, huzursuzluk, depresyon veya kişilik değişikliği	Tremor, koordinasyon bozukluğu, apraksi
Evre 2	Uyuklama, davranış değişikliği, hafıza ve hesaplama bozukluk, uyku bozuklukları	Asteriksiz, yavaş ve geveleyerek konuşma, ataksi
Evre 3	Konfüzyon, oryantasyon kaybı, somnolans, amnezi	Hipoaktif refleksler, nistagmus, klonus ve kas rijiditesi
Evre 4	Stupor ve koma	Dilate pupil ve deserebre postür, okulosefalik refleks; ileri evrede uyarıya cevapsızlık

2.2.4. İncelemeler

2.2.4.1. Laboratuvar

Hepatik ensefalopatide spesifik bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte amonyak yüksekliği beklenir ve genellikle siroza bağlı laboratuvar bulguları görülmektedir.

2.2.4.2. Psikometrik testler

Psikometrik testler mental işlevlerdeki bozukluğu değerlendirmek için kullanılmaktadırlar ve minör bozuklukları EEG ve klinik değerlendirmelerden daha sensitif olarak göstermektedir. Bunun için Psikometrik Hepatik Ensefalopati Skorlama (PHES) testi geliştirilmiştir ve bu test Dijit Sembol Test, Seri Noktalama Testi, Çizgi Çizme Testi, Sayı Birleştirme Testi-A, Sayı Birleştirme Testi-B olmak üzere 5 testten oluşur (44). CDR (Klinik Demans Derecelendirme Skalası), RBANS (nörofizyolojik durumun değerlendirilmesi için tekrarlanabilir batarya), ICT (inhibitör kontrol test) diğer psikometrik testlerdendir. Psikometrik testler; hasta yaşı, hastanın eğitim düzeyi ve standardizasyon gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Ayrıca bu testlerin yapılması uzun zaman alabilmektedir, testler tekrarlandığında hatalı yüksek sonuçlar verebilmektedir ve bu testler başka nörolojik durumlara, hastalıklara bağlı yanlış sonuçlar verebilmektedir. Aynı testlerin sık tekrarlanması sonucu hastalar testleri öğrenebilmektedir ve sonuçlar etkilenebilmektedir (45).

2.2.4.3. Elektrofizyolojik testler

Elektroensefalogram (EEG): Dalga frekansında bilateral senkron azalma ve amplitüdünde artma izlenebilir. EEG hepatik ensefalopatinin tanı ve tedavisinin takibinde faydalıdır (40), ancak EEG’de izlenen değişiklikler hepatik ensefalopatiye spesifik değildir.

Uyarılmış potansiyeller: Duyusal uyaranlara sinir sistemindeki nöronal ağın vermiş olduğu elektriksel cevaplar uyarılmış potansiyeller olarak bilinmektedir. Uyarılmış potansiyeller 3 tiptir. Bunlar; somatosensöryel, işitsel ve görsel olmak üzere uyaranın tipine göre belirlenir. MHE tanısında işitsel uyaran sonrası oluşan potansiyel oldukça duyarlıdır, ancak klinik kullanımda zorluklar yaşanması nedeniyle rutin kullanımda yer bulamamıştır (46).

Kritik titreşim frekansı (CFF) : Hiperammonemiye engellemek maksadıyla gerçekleştirilen glutamin sentezine iştirak eden retinal glial hücrelerde bazı patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu amaçla MHE mevcudiyetini saptamak için CFF testi geliştirilmiştir. Eğitim düzeyi, hastanın yaşı ve sık tekrarlama ile testin etkilenebilmesi ve aşırı ensefalopatiyi predikte etmesi (47) , tedavi ile test sonuçlarında düzelme olması CFF’ nin avantajlarından (48).

2.2.4.4. Görüntüleme Yöntemleri

BT: Direk tanı koyduran bir yöntem olmamakla birlikte aşikar hepatik ensefalopati düşünülen hastalarda koma ve şuur bozukluğuna neden olabilecek diğer santral nedenlerin ekarte edilmesi için kullanılır. Hepatik ensefalopatide BT’de beyin ödemi görülebilir.

MR: Hepatik ensefalopati tanısı konulmasında yeri olmamakla birlikte beyin ödemini BT’den daha iyi göstermektedir.

2.2.5. Hepatik Ensefalopati Tedavisi

HE tedavisinde amaçlar; elektrolit imbalansı, gastrointestinal kanama, kabızlık, enfeksiyonlar, diüretik ve alkol kullanımı gibi presipite eden etmenlerin tespit edilmesi ve tedavisi, barsakta meydana gelen amonyak ve diğer toksinlerin oluşumunu ve emilmesini azaltmak, şuur bozukluğuna yönelik bakım olarak sıralanabilir.

Akut ensefalopatide ilaç tedavisi kadar önemli olan diğer nokta ise diyet düzenlemesidir. Protein alımı 1,2-1,5 gr/kg/gün ve kalori tüketimi 35-40 kcal/kg/gün olarak kısıtlanmalıdır. Akut safhada protein alımını kısıtlamak semptomların gerilemesinde faydalıdır fakat sirozlu hastalarda protein-kalori malnutrisyonu ciddi düzeyde vardır ve komplikasyonların bir kısmında malnutrisyonun etkisinin olduğu gösterilmiştir (49,50). Bu yüzden böyle hastalarda protein kısıtlı diyet yerine daha iyi tolere edilebilen bitkisel kaynaklı proteinler tercih edilebilir.

Emilimi olmayan disakkaridler: En iyi bilinenleri laktuloz ve laktitoldür. İnsan barsak mukozasında bu disakkaritleri parçalayacak enzim bulunmamaktadır. Laktuloz oral alındığında çekuma ulaşabilir. Laktulozun laksatif etkisinin yanısıra gaitayı asidifiye etme, barsakta faydalı organizmaları arttırma ve kolon geçiş zamanını kısaltması gibi özellikleri vardır. Ayrıca kanama ile presipite olan HE’de kolonda kan ve laktuloz varlığında kolondaki fermentatif bakteriler kanı değil laktulozu tercih ederler. Fekal pH düşüklüğünde amonyak üreten bakteriler baskılanabilir. Günde üç defa 10-30 ml dozda başlanır ve günde iki defa yumuşak kıvamda dışkılama olacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Laktitol toz olarak hazırlanabilir ve kolondaki bakterilerce metabolize edilebilir. Temin edilmesi zordur, 0,3-0,5 gr/kg/gün dozunda uygulanır.

Rifaksimin: Rifaksimin gastrointestinal spesifik bir antibiyotik olup laktuloz ile birlikte kullanılmasıyla bilişsel işlevlerde düzelme ve amonyak düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (51,52). HE tedavisinde FDA onayı olan bir moleküldür.

Neomisin: Barsakta glutaminden amonyak oluşumunu inhibe ederek etki eden neomisin glutaminaz inhibitörüdür. Sadece akut vakalarda 5-7 gün kullanılmalıdır.

Probiyotikler: Disbiyozisin HE gelişimi etyolojisindeki yerinin popülerlik gösterdiği günümüzde probiyotik kullanımının hepatik ensefalopati epizotlarını azalttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (53).

L-ornitin L-aspart (LOLA) : Karbamoil-fosfat sentetaz ve ornitin-karbamoil transferaz enzimleri üre döngüsünde yer alırlar, LOLA hem bu enzimleri aktive eder hem de enzimatik reaksiyonda substrat olarak kullanılır, böylece hepatik ensefalopatide amonyağın glutamine dönüşümünü arttırarak amonyak düzeylerini düşürür. Tedavideki etkinliği tartışmalıdır.

Dallı zincirli aminoasitler: Dallı zincirli aminoasitlerin aromatik aminoasitlere oranında azalma olması ve bunun nörotransmitterlerin prekürsörlerinde artışa ve nöronal uyarılmada değişikliklere yol açması hepatik ensefalopati patogenezinde suçlanmıştır. Akut ve kronik hepatik ensefalopati tedavisinde dallı zincirli aminoasitlerin oral ve parenteral formları kullanılmaktadır, ancak yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir.

Flumazenil: GABA reseptör antagonisti olan flumazenil fulminan karaciğer yetmezlikli veya sirozun eşlik ettiği hepatik ensefalopatide geçici düzelmeler sağlayabilir (40).

2.2.6. Prognoz

Hepatik ensefalopati hastalarında tedavi almalarına rağmen nörolojik hasarlar kalıcı olabilmekte ve ensefalopati atak sayısının artmasıyla birlikte kalıcı hasar riski artmaktadır.

2.3. Minimal Hepatik Ensefalopati

2.3.1. Tanım

Sirozlu hastalarda herhangi bir klinik veya bilişsel belirtinin olmadığı ve nöropsikolojik veya nörofizyolojik testlerde anormallik olmasıyla tanı konulan HE safhası MHE olarak adlandırılmaktadır (54,55). 1998 Viyana 11. Dünya

Gastroenteroloji Kongresi'nde daha önce subklinik HE tanımı, MHE tanımı ile değiştirilmiştir (56). Subklinik tanımının mevcut tabloyu önemsiz olarak gösterebileceği düşünülmüştür. MHE ve evre I HE gizli (covert) hepatik ensefalopati olarak adlandırılmaktadır.

2.3.2. Prevalans

MHE'de prevalans % 30 ile % 84 arasında değişkenlik göstermekte olup, bu değişkenlik tanı koymadaki zorluklarla ilişkili olabilir (57). Yapılan çalışmalarda; varis varlığı, Child-Pugh evresi (B-C) ve erkek cinsiyet ile MHE'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir (40,58,59).

2.3.3. Klinik

MHE'de bilişsel işlevlerde açık bir bozukluk yoktur, ancak vasıta kullanma becerisinde bozulma vardır (60). Ayrıca bu hastalarda görsel algılama, psikomotor hız ve dikkat gerektiren testleri yapmada güçlük olduğundan hayat kalitesinde azalma mevcuttur (58,61). MHE'li hastalarda düzenli işte çalışma % 50 düzeyinde iken, MHE olmayanlarda %85 düzeyindedir (40). Başka bir çalışmada mavi yakalılar (zanaakar, çiftçi, endüstri işçisi) olarak ifade edilen iş kolunda çalışma kapasitesinde bariz düşüş ve erken emekli olma gibi sıkıntılar olduğu gösterilmiştir (62). Mavi yakalılar ve beyaz yakalılar (doktor, öğretmen, yönetim elemanı) arasında yapılan bir çalışmada aynı düzeyde karaciğer işlev bozukluğu olmasına rağmen beyaz yakalıların % 20'si çalışmaya ve % 40'ı araç sürmeye elverişli bulunmamış oysa mavi yakalıların % 60'ı çalışmaya ve % 55'i araç sürmeye elverişli bulunmamıştır (63). Bu farklılık MHE tarafından etkilenen fonksiyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. MHE'de sözel-verbal zeka (verbal IQ) değişmezken performans zekası bariz azalır (63). Bu yüzden MHE'de nörolojik muayene normal olarak değerlendirilir. MHE aşikar HE'ye ilerleyebildiği (64) için önemli bir sorundur ve MHE'nin HE'nin çok erken bir evresi olduğunu göstermektedir.

2.3.4. Tanı testleri

Nörofizyolojik ve psikometrik testler MHE tanısında kullanılmaktadırlar. Hasta seçerken hastalarda nörolojik veya psikolojik bozukluk, alkol ve psikoaktif ilaç kullanımı olmamasına dikkat edilmelidir. .

CFF Testi: Alzheimer tip II astrositler hiperammonemi ve hepatik yetmezlikten esas olarak etkilenen santral sinir sistemi hücresi olmakla birlikte retinal glial hücrelerin de bu faktörlerden etkilendiği ve bu etkilenmenin hepatik ensefalopati safhasıyla orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (65). Multiple skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi bazı nörolojik hastalıklarda kullanılan CFF testinin serebral korteks ve görme fonksiyonlarını yansıtabileceği gösterilmiştir (66,67). Subklinik HE'yi ve serebral gliopatiyi yansıtabileceği düşüncesi yapılan bir çalışmayla ileri sürülmüştür (68). MHE için anlamlı eşik değer <39 Hz kabul edildiğinde % 65 sensitivite, % 91 spesifite ile MHE tanısı konulduğu gösterilmiştir (69).

Devamlı reaksiyon zamanı (CRT) testi: Tekrarlayan sesli stimülana karşı gelişen motor reaksiyon zamanı ölçülür. Cinsiyet ve yaştan etkilenmemesi, yorulma ve öğrenmeye bağlı test sonuçlarında değişiklik olmaması avantajlarındandır (70).

İnhibitör kontrol test (ICT): Uzak belleği ve cevap inhibisyonunu ölçer.

Stroop Test: Akıllı telefonlara yüklenebilen bir uygulama ile yapılan çok kolay bir test olan Stroop testi ile bilişsel esneklik, psikomotor hız, odaklanabilme ve dikkatin sürdürülebilirliği değerlendirilmektedir.

SCAN test: Tanısal değeri olan ve artan karmaşıklıkta sayıları tanımaya yönelik doğruluk ve hızı değerlendiren bir testtir (71).

2.3.5. Tedavi

MHE ve evre I HE'de tedavi kılavuzlarında rutin önerilmemekle birlikte birçok çalışmada tedavi ile hastaların bilişsel işlevlerinde düzelme olduğu izlenmiştir. Laktuloz ve rifaksiminin araç sürüş yeteneğinde ve yaşam kalitesinde artış sağladığı gösterilmiştir (72-74). Ayrıca laktuloz, LOLA ve dallı zincirli aminoasitleri içeren tedavilerin de yararlı bulunduğu çalışmalar mevcuttur (75-77). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda probiyotiklerin de yararlı olduğu gösterilmiştir (78).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışma, Ağustos 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda siroz tanısı almış çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar üzerinde yapıldı. Karaciğer sirozunun tanısı; anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri ve bazı hastalarda karaciğer biyopsisi ile konuldu.

Çalışmaya siroz tanısı konan 18 yaş üstü, HE evre 1'i düşündüren belirtileri (öfori, depresyon, uyku bozuklukları, el yazısının bozulması, mental işlevlerdeki değişiklikler, hafıza bozuklukları, hafif düzeyde oryantasyon bozuklukları, koordinasyon bozukluğu) olmayan, şuur durumunu etkileyen ilaç ve alkol kullanımı olmayan, görme ve işitme yetisi kaybı olmamış, HCC veya başka malignite tanısı bulunmayan, aşikar portosistemik şanti tespit edilmemiş, aktif gastrointestinal kanaması, psikiyatrik ve nörolojik hastalığı ile alkolik siroz etyolojisi olmayan hastalar dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dışı bırakılma kriterleri; HE öyküsü veya aşikar HE olması, son 3 ay içerisinde alkol kullanımı olması, HE için tedavi alıyor olması, görme ve/veya işitme bozukluğunun olması, HCC veya başka bir malignite varlığı, aktif gastrointestinal kanama, alkole bağlı karaciğer sirozu, psikiyatrik veya nörolojik bir hastalık varlığı, anti psikotik veya sedatizan vb. ilaç kullanıyor olması, aşikar şant varlığının tespit edilmiş olması, 18 yaşından küçük olması, hastanın çalışmaya dahil olması için yazılı onam vermemesi olarak belirlendi.

3.2. Protokol

Tüm hastaların geniş anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı, tam kan sayımı, biyokimya değerleri (glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin, albümin, sodyum), PT, INR değerleri, üst gastrointestinal endoskopi, abdominal USG sonuçları, kritik titreşim frekansı (CFF) değerleri hasta dosyalarından kaydedildi, CFF testi yok ise yeniden yapılarak kaydedildi. Hastaların Child-Pugh, MELD skorları hesaplandı, Child-Pugh sınıfı belirlendi. Siroz etyolojisi (viral, kriptojenik, otoimmün, metabolik vb.), siroz komplikasyonları hasta dosyasından kaydedildi. Hastaların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle

indeksleri (VKİ) kg/m^2 olarak hesaplandı. Hastaların okuma yazma durumları not edildi.

Kritik titreşim frekansı (CFF): Bir ışık kaynağında titreyen ışığın hastanın fark edebildiği en yüksek titreşim aralığını ölçen bir testtir.

Testin uygulanması: Hasta dış uyaranlardan uzak, rahat, sessiz olan test odasına alındı. Hastaya testin nasıl yapılacağı anlatıldı. Bu testi yapmak için hastanın başına bir cihaz takıldı, kırmızı hareketsiz bir ışık hastanın gözünün önüne geldikten sonra hastadan bu kırmızı ışığı gözlemleyip takip etmesi ve ışığın titrediğini fark ettiği zaman elinde bulunan düğmeye basması istendi. Sonrasında teste başlandı. Hasta tarafından bu test birkaç kez tekrarlandıktan sonra kayıt alınmaya başlandı. Hasta dokuz defa testi uyguladı ve kayıt alındı sonrasında bu dokuz testin ortalaması ile standart sapması belirlendi.

CFF sonuçları normal olmayan hastaların dosyalarından tedavi verilip verilmediği, verilen ve verilmekte olan tedaviler (laktuloz, lactobacillus rhamnosus GG) kaydedildi. Hastalara ilk testlerinin yapıldığı ve tedavi verildiği tarihten 30 gün sonra tekrar CFF testi yapıldı.

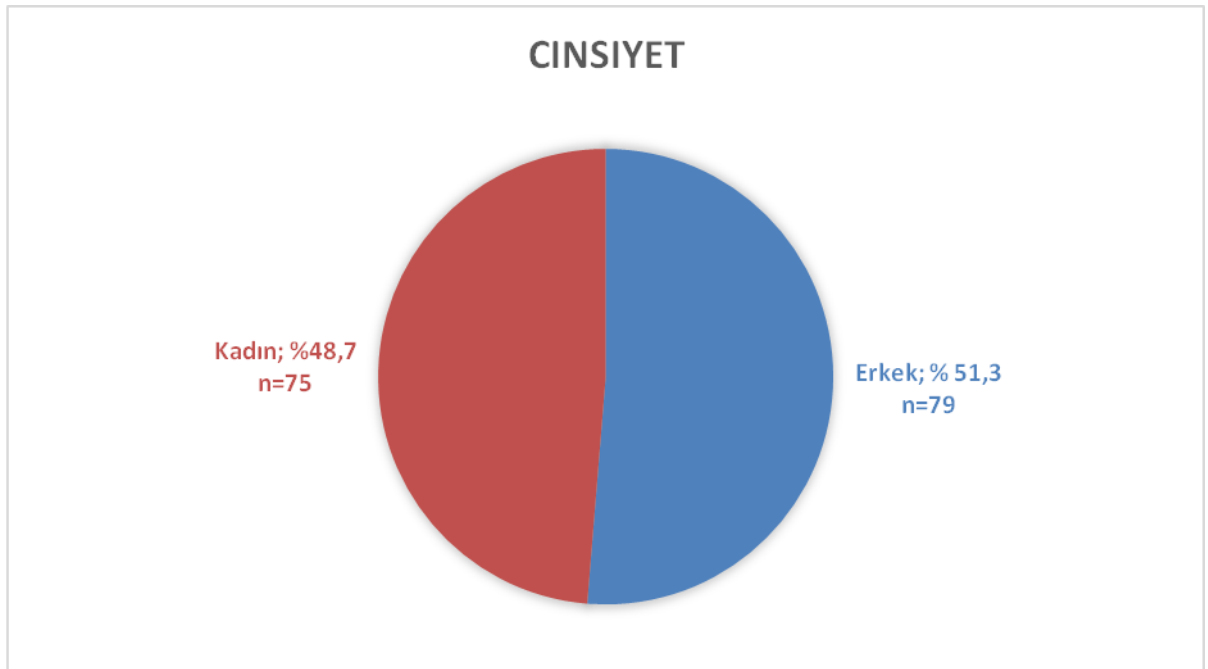
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı 24.07.2017 tarihinde 2017/280 karar numarası ile alındı. Çalışmaya alınan hastalara sözel ve yazılı açıklamada bulunuldu ve hastaların onamları alındı.

3.3. İstatistiksel analiz

Spss versiyon 22 paket programı kullanılarak veriler değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerle beraber student t testi, ki-kare, bağımlı gruplar t testi, Man whitney u, kruskal Wallis analizleri kullanıldı. Anlamlılık değeri $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Kliniği'nde takipli 154 sirozlu hasta araştırmaya dahil edildi. Bu sayının yaklaşık dört misli kadar hasta gözden geçirilmesine rağmen dışlama kriterlerinin (HCC varlığı, aktif gastrointestinal kanama olması, hepatik ensefalopati öyküsü veya aktif hepatik ensefalopati olması vs.) varlığı nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş ortalaması $55,1 \pm 13,4$ (en düşük=19, en yüksek=83) olarak tespit edildi. Hastaların %51,3'ü (n=79) erkek, %48,7'si (n=75) kadındı. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyetlere Göre Dağılımları

Erkeklerin yaş ortalamaları $53,3 \pm 14,6$ (en düşük=19, en yüksek=83) iken kadınların yaş ortalamaları $57,0 \pm 11,8$ (en düşük=20, en yüksek=78)'di. Cinsiyete göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,087$).

Hastaların %36,4'ü (n=56) okuma yazma bilmediğini, %63,6'sı (n=98) ise okuma yazma bildiğini farklı seviyelerde öğrenim durumu olduğunu belirtti (Şekil 2). Erkeklerin %97,5'i (n=77) okuma yazma bilirken, kadınların %28,5'i (n=21) okuma

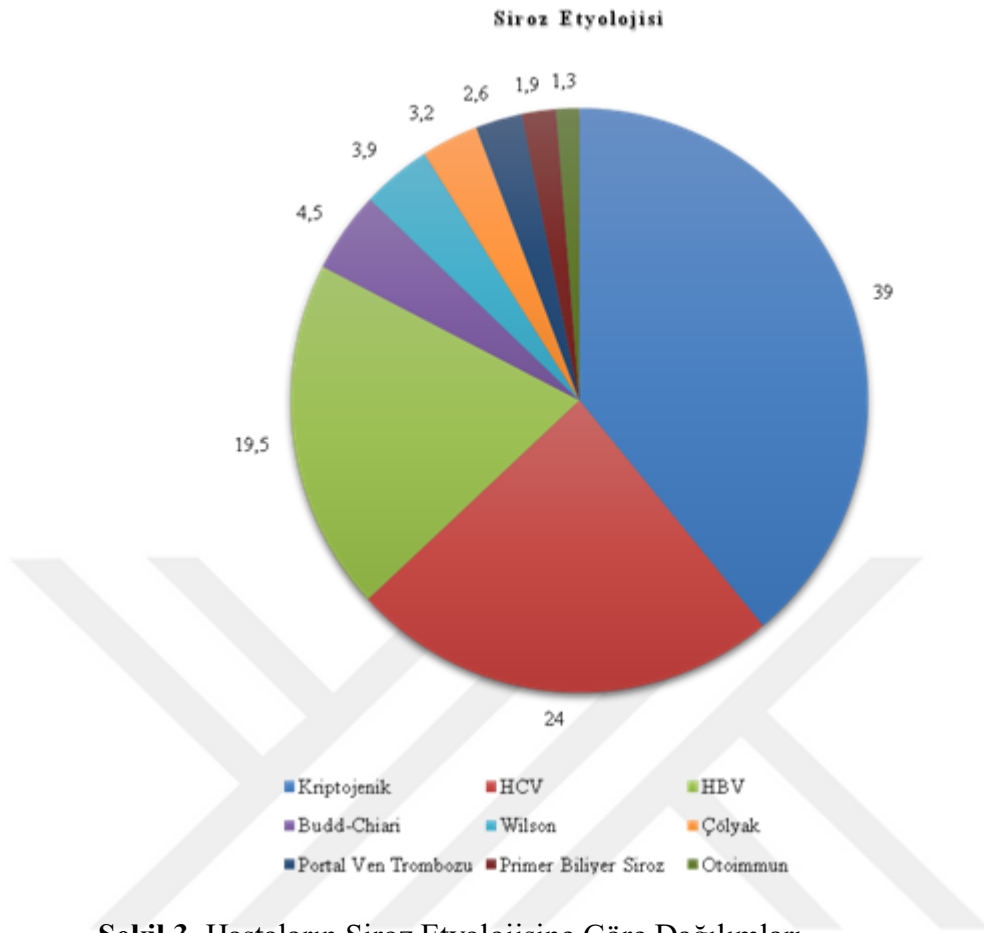
yazma bilmekteydi. Erkeklerin kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla okuma yazma bildiği saptandı ($p<0,001$).



Şekil 2. Hastaların Öğrenim Durumlarına Göre Dağılımları

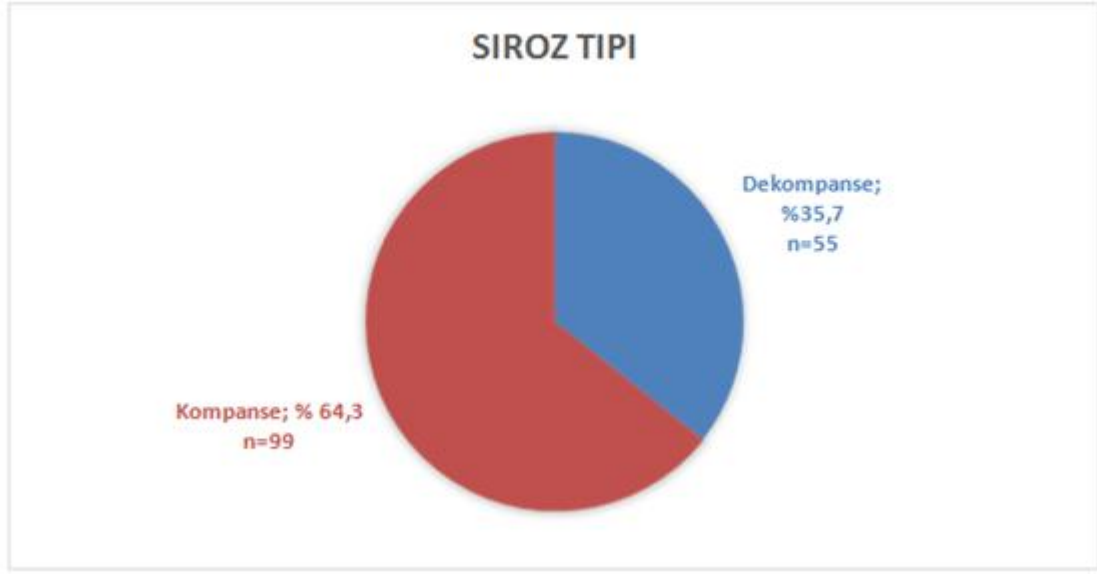
Katılımcıların VKİ ortalamalarının $27,8\pm4,4$ (en düşük=18,9, en yüksek=41,6) olduğu tespit edildi. Erkeklerin VKİ ortalamaları $26,5\pm3,6$ (en düşük=19,8, en yüksek=35,9) iken kadınların VKİ ortalamaları $29,1\pm4,8$ 'di (en düşük=18,9, en yüksek=41,6). Kadınların VKİ ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde erkeklerden daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Hastaların %39,0'ının ($n=60$) kriptojenik sirozlu olduğu, %24,0'ının ($n=37$) hepatit C'ye, %19,5'inin ($n=30$) hepatit B'ye, %4,5'inin ($n=7$) budd-chiari'ye, %3,9'unun ($n=6$) wilsona, %3,2'sinin ($n=5$) çölyak hastalığına, %2,6'sının ($n=4$) portal ven trombozuna, %1,9'unun ($n=3$) primer biliyer siroza, %1,3'ünün ($n=2$) ise otoimmün hepatite bağlı sirozu olduğu saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların Siroz Etiyolojisine Göre Dağılımları

Sirozlu hastalar siroz tipine göre değerlendirildiğinde; %35,7'sinin (n=55) dekompanse olduğu, %64,3'ünün (n=99) de kompanse olduğu tespit edildi (Şekil 4).



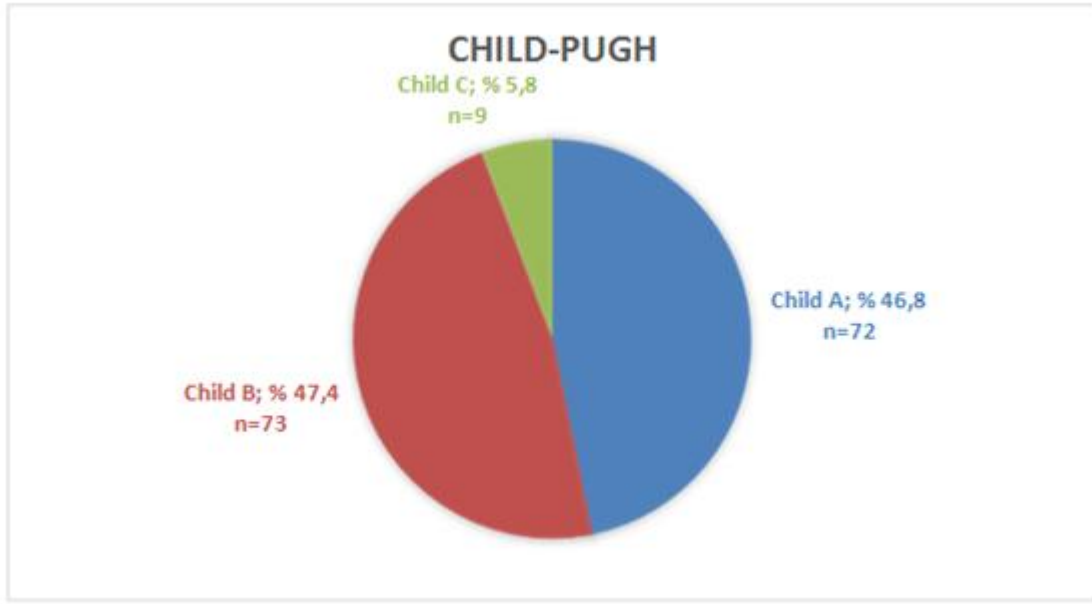
Şekil 4. Hastaların Siroz Tipine Göre Dağılımı

Hastaların %64,3'ünde (n=99) siroza bağlı varis geliştiği, %1,3'ünde (n=2) asit geliştiği, %34,4'ünde (n=53) ise hem varis hem de asit geliştiği tespit edildi. Sirozlu hastaların siroza bağlı komplikasyonlarının dağılımları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların Siroza Bağlı Komplikasyonlarının Dağılımları

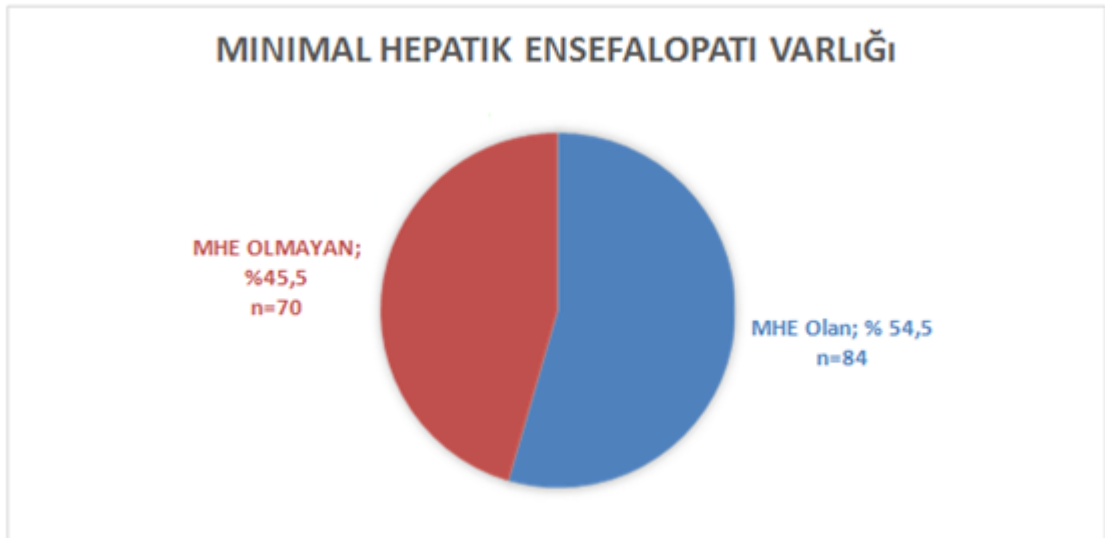
Siroz Komplikasyonu	Sayı(n)	Yüzde(%)
Varis	99	64,3
Varis+Asit	53	34,4
Asit	2	1,3
Toplam	154	100,0

Hastalarda karaciğer hastalığının ağırlığını belirlemeye yarayan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru ortalamasının $15,4 \pm 3,8$ (en düşük=7, en yüksek=28) olduğu saptandı. Hastaların %46,8'inin (n=72) Child-A, %47,4'ünün (n=73) Child-B, %5,8'inin (n=9) Child-C olduğu saptandı (Şekil 5).



Şekil 5. Child-Pugh Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımları

Hastalara uygulanan CFF testinin ortalamaları $40,0 \pm 5,9$ (en düşük=26,9, en yüksek=56,3) tespit edildi. CFF testi pozitif çıkanlara minimal hepatik ensefalopati tanısı konuldu. Hastaların %54,5'inde (n=84) minimal hepatik ensefalopati saptandı. Hastaların minimal hepatik ensefalopati varlığına göre dağılımları Şekil 6'da belirtilmiştir.



Şekil 6. Hastaların Minimal Hepatik Ensefalopati Varlığına Göre Dağılımları

Hastalarda gelişen sirozun etyolojisine göre hastalarda MHE gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,573$) (Tablo 4).

Tablo 4. Siroz Etiyolojisine Göre Hastalarda Minimal Hepatik Ensefalopati Gelişimi Arasındaki İlişki

Siroz Etyolojisi	Minimal HepatikEnsefalopati						P Değeri
	Yok		Var		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Kriptojenik	28	46,7	32	53,3	60	100,0	0,573
HCV	13	35,1	24	64,9	37	100,0	
HBV	15	50,0	15	50,0	30	100,0	
Budd-chiari	4	57,1	3	42,9	7	100,0	
Wilson	5	83,3	1	16,7	6	100,0	
Çölyak	2	40,0	3	60,0	5	100,0	
Portal VenTrombozu	1	25,0	3	75,0	4	100,0	
PrimerBiliyer Siroz	1	33,3	2	66,7	3	0,0	
Otoimmün	1	50,0	1	50,0	2	0,0	

Siroz tipine göre hastaların Child-Pugh sınıflaması dağılımları incelendiğinde; kompanse sirozlu hastaların %71,7'si ($n=71$) Child-A, %25,3'ü ($n=25$) Child-B, %3,0'ı ($n=3$) Child-C iken dekompanse sirozlu hastaların %1,8'i ($n=1$) Child-A, %87,3'ü ($n=48$) Child-B, %10,9'u ($n=6$) Child-C olarak değerlendirildi. Dekompense sirozlu hastaların Child-Pugh sınıflaması kompanse sirozlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Siroz Tipine Göre Hastaların Child-Pugh Sınıflaması Dağılımları

Siroz tipi	Child-Pugh sınıflaması								P Değeri
	Child-A		Child-B		Child-C		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Dekompanse	1	1,8	48	87,3	6	10,9	55	100,0	0,000
Kompanse	71	71,7	25	25,3	3	3,0	99	100,0	

Hastalarda sirozun tipine göre MHE varlığı değerlendirildiğinde; dekompanse sirozlu hastaların %78,2'sinde (n=43) MHE saptanırken, kompanse sirozlu hastaların %41,4'ünde (n=41) MHE saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Sirozun Tipine Göre Minimal Hepatik Ensefalopati Varlığının Dağılımı

Siroz tipi	Minimal HepatikEnsefalopati Varlığı						P Değeri
	Yok		Var		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Dekompanse	12	21,8	43	78,2	55	100,0	0,000
Kompanse	58	58,6	41	41,4	99	100,0	

MHE varlığına göre demografik veriler (yaş ve VKİ), laboratuvar değerleri ve MELD skorları değerlendirildiğinde MHE olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yaş, vücut kitle indeksi, INR, MELD skoru ortalamaları daha yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,019$, $p=0,032$ ve $p<0,001$). Albümin ve sodyum ortalamaları ise MHE olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük tespit edildi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). WBC, HGB, PLT, AST, ALT, kreatinin ve bilirubin değerleri MHE olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunamadı (sırasıyla $p=0,419$, $p=0,189$, $p=0,798$, $p=0,532$, $p=0,247$, $p=0,100$ ve $p=0,692$) (Tablo 7).

Tablo 7. Minimal Hepatik Ensefalopati Varlığına Göre Hastaların Yaş, VKİ, Laboratuvar Değerleri, MELD Skoru ve CFF Değerlerinin Dağılımları

Sayısal Değişkenler	MHE Olmayan	MHE Olan	P Değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	51,5±13,7	58,0±12,5	0,003
VKİ	26,9±3,9	28,5±4,6	0,019
WBC	4502,0±1714,5	4763,2±2194,9	0,419
HGB	12,6±2,1	12,2±2,2	0,189
PLT	96942,8±62435,5	99309,5±51930,6	0,798
AST	46,3±27,2	43,8±23,4	0,532
ALT	33,5±26,8	29,3±17,6	0,247
INR	1,5±0,2	1,6±0,3	0,032
Kreatinin	0,7±0,3	0,8±0,2	0,100
Albumin	3,4±0,4	3,0±0,4	0,000
Bilirubin	1,7±1,7	1,8±1,5	0,692
Sodyum	137,3±2,6	134,4±3,5	0,000
MELD	13,9±3,1	16,6±3,8	0,000
CFF	45,3±4,1	35,7±2,9	0,000

MHE varlığına göre asit, varis, komplikasyon varlığı ve Child-Pugh sınıflaması değerlendirildiğinde asiti olan hastalarda anlamlı düzeyde daha çok MHE varlığı tespit edildi ($p<0,001$). Varis varlığı ile MHE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0,110$). Siroz komplikasyonu asit ve asit+varis olanların yalnızca varis olana göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla MHE'si olduğu saptandı ($p<0,001$). Child-Pugh derecesi arttıkça hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla MHE geliştiği görüldü ($p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Minimal Hepatik Ensefalopati Varlığına Göre Asit, Varis, Komplikasyon, Child-Pugh Sınıflamasının Dağılımı

Değişken		Minimal HepatikEnsefalopati Varlığı						P Değeri
		Yok		Var		Toplam		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Asit	Yok	58	58,6	41	41,4	99	100,0	0,000
	Var	12	21,8	43	78,2	55	100,0	
Varis	Yok	0	0,0	3	100,0	3	100,0	0,110
	Var	70	46,4	81	53,6	151	100,0	
Siroz Komplikasyon	Varis	58	58,6	41	41,4	99	100,0	0,000
	Asit	0	0,0	2	100,0	2	100,0	
	Varis+Asit	12	22,6	41	77,4	53	100,0	
Chil-Pugh Sınıflama	Child-A	48	66,7	24	33,3	72	100,0	0,000
	Child-B	21	28,8	52	71,2	73	100,0	
	Child-C	1	11,1	8	88,9	9	100,0	

MHE tespit edilen hastalar üç gruba ayrılarak tedavi grupları oluşturuldu. İlk grup laktuloz tedavisi alan, ikinci grup probiyotik (LbGG) tedavisi alan, üçüncü grup ise tedavi almayan hastalardan oluşturuldu. MHE'si olan hastaların %36,9'una (n=31) laktuloz, %36,9'una (n=31) probiyotik (LbGG) tedavisi aldılar. Hastaların %26,2'si (n=22) tedavi almadı (Tablo 9).

Tablo 9. Minimal Hepatik Ensefalopatili Hastaların Tedavi Gruplarına Göre Dağılımları

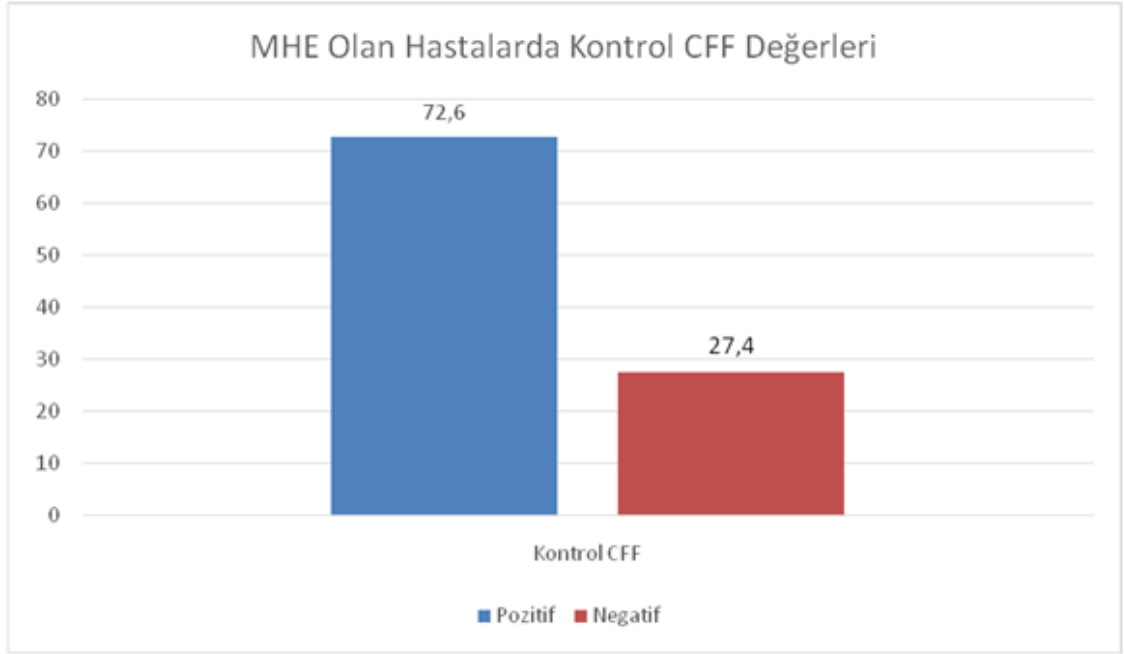
Tedavi Grupları	Sayı(n)	Yüzde(%)
Laktuloz	31	36,9
Probiyotik (LbGG)	31	36,9
Tedavi Almayan	22	26,2
Toplam	84	100,0

Siroz etyolojisine göre hastaların aldığı tedaviler arasında anlamlı fark saptanamadı ($p=0,535$) (Tablo 10).

Tablo 10. Siroz Etiyolojisine Göre Hastaların Aldığı Tedavilerin Dağılımı

Siroz Etyolojisi	MHE Olan						MHE		Toplam		P Değeri
	Laktuloz		Probiyotik		Tedavisiz		Olmayan Tedavisiz				
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Kriptojenik	11	18,3	9	15,0	12	20,0	28	46,7	60	100,0	0,535
HCV	8	21,6	10	27,0	6	16,2	13	35,1	37	100,0	
HBV	6	20,0	8	26,7	1	3,3	15	50,0	30	100,0	
Budd-chiari	3	42,9	0	0,0	0	0,0	4	57,1	7	100,0	
Wilson	0	0,0	0	0,0	1	16,7	5	83,3	6	100,0	
Çölyak	1	20,0	1	20,0	1	20,0	2	40,0	5	100,0	
Portal VenTrombozu	1	25,0	2	50,0	0	0,0	1	25,0	4	100,0	
PrimerBiliyer Siroz	1	33,3	1	33,3	0	0,0	1	33,3	3	100,0	
Otoimmün	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0	2	100,0	

MHE olan hastaların tedavi sonrası CFF değerlerinin değerlendirilmesinde CFF değerlerinin %72,6'sı ($n=61$) pozitif olarak devam ettiği, %27,4'ü ($n=23$) negatifleştiği tespit edildi (Şekil 7).



Şekil 7. Minimal Hepatik Ensefalopatisi Olan Hastaların Kontrol CFF Değerlerinin Dağılımları

MHE olan hastalarda uygulanan tedaviye göre tedavi sonrası CFF değerleri karşılaştırıldığında; MHE’li hastalarda kullanılan tedavi türüne göre bakılan CFF pozitif negatiflik ve ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırası ile $p=0,723$ ve $p=0,591$) (Tablo 11 ve 12).

Tablo 11. Minimal Hepatik Ensefalopatisi Olan Hastalarda Uygulanan Tedaviye Göre Tedavi Sonrası CFF Değerlerinin Dağılımı

Tedavi Türü	MHE’li Hastalarda Tedavi Sonrası CFF Değerleri						P Değeri
	Pozitif		Negatif		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Laktuloz	23	74,2	8	25,8	31	100,0	0,723
Probiyotik (LbGG)	21	67,7	10	32,3	31	100,0	
Tedavi Almayan	17	77,3	5	22,7	22	100,0	

Tablo 12. Minimal Hepatik Ensefalopatisi Olan Hastalarda Uygulanan Tedaviye Göre Tedavi Sonrası CFF Ortalamalarının Durumu

Tedavi Türü	MHE'li Hastalarda Tedavi Sonrası CFF Değerleri			P Değeri
	Ortalama $\pm$ SD	En Düşük	En Yüksek	
Laktuloz	36,9 $\pm$ 3,9	30,9	45,1	0,591
Probiyotik (LbGG)	37,7 $\pm$ 5,4	28,3	52,8	
Tedavi Almayan	37,4 $\pm$ 3,3	30,6	43,5	

Kullanılan tedaviye göre tedavi öncesi CFF ortalamaları ile tedavi sonrası CFF ortalamaları karşılaştırıldığında; laktuloz ve probiyotik (LbGG) kullanan grupta tedavi sonrası CFF değeri ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,007$). Tedavi almayan grupta kontrol CFF değerleri ile önceki CFF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,804$) (Tablo 13).

Tablo 13. Kullanılan tedaviye göre önceki CFF ortalamaları ile kontrol CFF ortalamaları arasındaki ilişki

Tedavi Türü	MHE'li Hastalarda Önceki CFF Değerleri			MHE'li Hastalarda Kontrol CFF Değerleri			P Değeri
	Ortalama $\pm$ SD	En Düşük	En Yüksek	Ortalama $\pm$ SD	En Düşük	En Yüksek	
Laktuloz	34,9 $\pm$ 3,1	26,9	38,8	36,9 $\pm$ 3,9	30,9	45,1	0,011
Probiyotik (LbGG)	35,3 $\pm$ 3,1	27,6	38,3	37,7 $\pm$ 5,4	28,3	52,8	0,007
Tedavi Almayan	37,2 $\pm$ 1,5	33,5	38,8	37,4 $\pm$ 3,3	30,6	43,5	0,804

Tedavi kollarının tedavi sonrası CFF değerlerine etkisi karşılaştırıldığında; laktuloz ve probiyotik (LbGG) kullanan hastaların kendi aralarında tedavi sonrası CFF değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,576$) (Tablo 14). Laktuloz ve probiyotik (LbGG) kullanan hastaların tedavi sonrası CFF ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,377$) (Tablo 15).

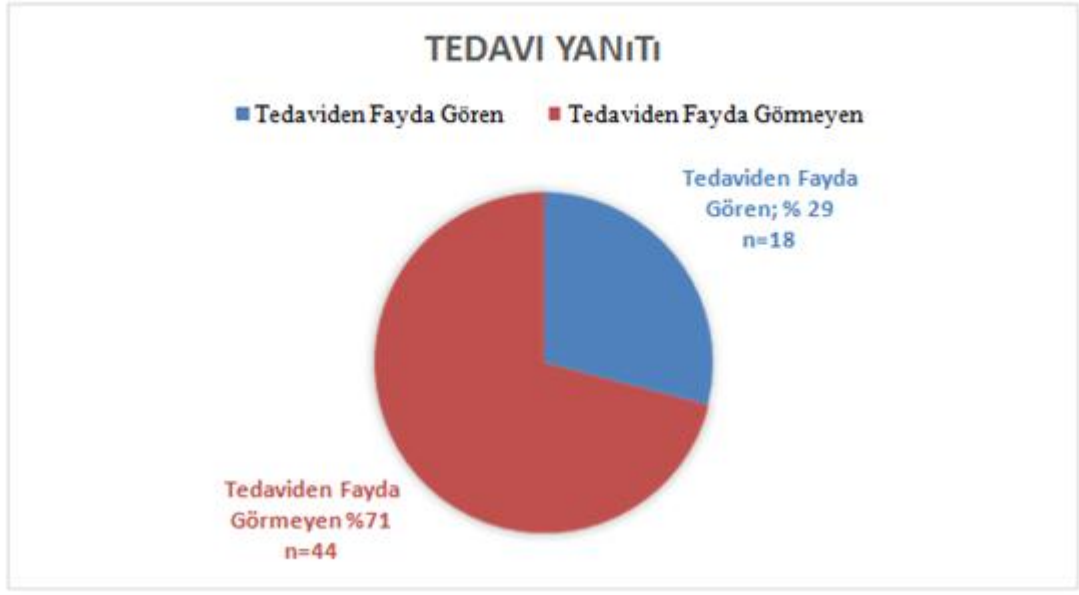
Tablo 14. Tedavi Kullanılan Hastalarda Kontrol CFF Değerlerinin Karşılaştırması

Tedavi Türü	MHE’li Hastalarda Kontrol CFF Değerleri						P Değeri
	Pozitif		Negatif		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Laktuloz	23	74,2	8	25,8	31	100,0	0,576
Probiyotik (LbGG)	21	67,7	10	32,3	31	100,0	

Tablo 15. Laktuloz ve Probiyotik (LbGG) Kullanan Hastaların Tedavi Sonrası CFF Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tedavi Türü	MHE'li Hastalarda Kontrol CFF Değerleri			P Değeri
	Ortalama $\pm$ SD	En Düşük	En Yüksek	
Laktuloz	36,9 $\pm$ 3,9	30,9	45,1	0,377
Probiyotik (LbGG)	37,7 $\pm$ 5,4	28,3	52,8	

Kullanılan tedaviden fayda görme durumu değerlendirildiğinde; tedavi kullanılan hastaların %29,0'ının ($n=18$) tedaviden fayda gördüğü, %71,0'ının ($n=44$) ise tedaviden fayda görmediği saptandı (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların Kullanılan Tedaviden Fayda Görme Durumlarına Göre Dağılımları

Tedaviden fayda görme durumu ile cinsiyet ve öğrenim durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; cinsiyet ve öğrenim durumunun uygulanan tedaviden fayda görmeye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisi olmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0,871$ ve $p=0,088$) (Tablo 16).

Tablo 16. Tedaviden Fayda Görme Durumu İle Cinsiyet Ve Öğrenim Durumu Arasındaki İlişki

Değişken		Tedaviden Fayda Gören		Tedaviden Fayda Görmeyen		Toplam		P Değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	9	30,0	21	70,0	30	100,0	0,871
	Kadın	9	28,1	23	71,9	32	100,0	
Öğrenim Durumu	Okur-yazar	14	36,8	24	63,2	38	100,0	0,088
	Okur-yazar değil	4	16,7	20	83,3	24	100,0	

Hastaların tedaviden fayda görme durumu siroz etyolojisi, asit varlığı, varis varlığı, siroz komplikasyonu, siroz tipi ve Child grubuna göre değerlendirildiğinde; siroz etyolojisinin, asit varlığının, varis varlığının, siroz komplikasyonunun, siroz tipinin ve Child grubunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tedaviden fayda görmeyi etkilemediği tespit edildi (sırasıyla $p=0,220$, $p=0,175$, $p=0,507$, $p=0,362$, $p=0,175$ ve $p=0,138$) (Tablo 17).



Tablo 17. Hastaların Tedaviden Fayda Görme Durumu İle Siroz Etyolojisi, Asit Varlığı, Varis Varlığı, Siroz Komplikasyonu, Siroz Tipi ve Child Grubu Arasındaki İlişki

Değişken		Tedaviden Fayda Gören		Tedaviden Fayda Görmeyen		Toplam		P Değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Siroz Etyolojisi	Kriptojenik	7	35,0	13	65,0	20	100,0	0,220
	HCV	3	16,7	15	83,3	18	100,0	
	HBV	4	28,6	10	71,4	14	100,0	
	Budd-chiari	1	33,3	2	66,7	3	100,0	
	Portal Ven Trombozu	0	0,0	3	100,0	3	100,0	
	Primer Biliyer Siroz	1	50,0	1	50,0	2	100,0	
	Çölyak	2	100,0	0	0,0	2	100,0	
Asit	Yok	6	20,7	23	79,3	29	100,0	0,175
	Var	12	36,4	21	63,6	33	100,0	
Varis	Yok	1	50,0	1	50,0	2	100,0	0,507
	Var	17	28,3	43	71,7	60	100,0	
Siroz Komplikasyonu	Varis	6	20,7	23	79,3	29	100,0	0,362
	Asit	1	50,0	1	50,0	2	100,0	
	Varis+Asit	11	35,5	20	64,5	31	100,0	
Siroz Tipi	Dekompanse	12	36,4	21	63,6	33	100,0	0,175
	Kompanse	6	20,7	23	79,3	29	100,0	
Child-Pugh Sınıflama	Child-A	2	12,5	14	87,5	16	100,0	0,138
	Child-B	15	37,5	25	62,5	40	100,0	
	Child-C	1	16,7	5	83,3	6	100,0	

Tedaviden fayda görme durumuna göre yaş, VKİ, laboratuvar değerleri, MELD skoru ve CFF değerleri karşılaştırıldığında; tedaviden fayda gören ve görmeyen bireylerin yaş, VKİ, WBC, HGB, PLT, AST, ALT, INR, kreatinin, albümin, bilirubin, sodyum ve MELD skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,126$, $p=0,121$, $p=0,495$, $p=0,895$, $p=0,147$, $p=0,514$, $p=0,792$, $p=0,407$, $p=0,149$, $p=0,851$, $p=0,901$, $p=0,895$ ve $p=0,427$) (Tablo 18).

Tablo 18. Tedaviden Fayda Görme Durumuna Göre Yaş, VKİ, Laboratuvar Değerleri, MELD Skoru ve CFF Değerlerinin Dağılımları

Sayısal Değişkenler	Tedaviden Fayda Gören			Tedaviden Fayda Görmeyen			P Değeri
	Ortalama $\pm$ SD	En Düşük	En Yüksek	Ortalama $\pm$ SD	En Düşük	En Yüksek	
Yaş	54,1 $\pm$ 14,6	20	72	60,3 $\pm$ 11,6	24	83	0,126
VKİ	27,2 $\pm$ 4,5	20,8	35,1	29,4 $\pm$ 4,9	20,2	41,6	0,121
WBC	4592,2 $\pm$ 2114,8	2430	10390	4920,0 $\pm$ 2456,9	1560	14550	0,495
HGB	11,8 $\pm$ 1,7	8,8	14,4	12,1 $\pm$ 2,3	8,8	18,0	0,895
PLT	89611,1 $\pm$ 40733,1	52000	227000	105886,3 $\pm$ 58508,6	32000	385000	0,147
AST	45,3 $\pm$ 24,4	22	125	40,5 $\pm$ 18,5	14	107	0,514
ALT	27,9 $\pm$ 15,5	10	76	26,0 $\pm$ 13,1	5	76	0,792
INR	1,6 $\pm$ 0,6	1,2	3,9	1,6 $\pm$ 0,3	1,2	2,7	0,407
Kreatinin	0,7 $\pm$ 0,2	0,4	1,2	0,9 $\pm$ 0,3	0,5	1,8	0,149
Albumin	3,0 $\pm$ 0,3	2,6	3,6	3,0 $\pm$ 0,4	1,2	3,8	0,851
Bilirubin	1,7 $\pm$ 1,0	0,6	4,7	1,7 $\pm$ 1,1	0,3	5,7	0,901
Sodyum	134,2 $\pm$ 4,4	125	142	134,2 $\pm$ 3,6	125	144	0,895
MELD	16,2 $\pm$ 4,0	11	26	17,1 $\pm$ 4,2	10	28	0,427

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Mental ve motor fonksiyonlarda bozuklukları içeren HE, geniş spektrumlu nöropsikiyatrik bir sendromdur. HE tanısı, bilinen karaciğer hastalığı olan kişilerde diğer nörolojik nedenlerin dışlanması ve özenli bir nöropsikiyatrik değerlendirme ile konulur (56).

Rikkers ve arkadaşları tarafından ilk defa 1978 yılında subklinik hepatik ensefalopati terimi kullanılmış ve yaklaşık 20 yıl sonra 1998'deki Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde minimal hepatik ensefalopati olarak değiştirilmiştir (56,79). MHE, klinik olarak mental ve nörolojik muayene normal iken kognitif fonksiyon bozukluğunun psikometrik ve nörofizyolojik testlerle tespit edildiği tablodur (80).

MHE'de, aşikar ensefalopatinin aksine klinik olarak belirlenebilen mental ve nörolojik fonksiyon bozukluğuna ait semptomlar yoktur ve MHE tanısı için aşikar hepatik ensefalopati dışlanmalıdır (56). Bu nedenle evre 1 hepatik ensefalopatiyi düşündürecek semptomların olmadığını gösterecek nöropsikiyatrik bir değerlendirme yapılmalıdır. Depresyon, öfori gibi anormal davranışlar, hafıza bozukluğu, hesap yapamama, uyku problemleri ve el yazısının bozulması gibi nöromusküler bozuklukları içeren semptomlar sorgulanmalıdır (79).

MHE'nin yaşam kalitesine etkisinin olumsuz yönde olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (59,61). MHE'nin araç sürme yeteneğini etkilemediğini belirten çalışma vardır ancak pek çok çalışmayla araç sürme yeteneğini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (81-84). MHE'li hastalarda trafikte kural ihlali ve kazaların sıklığında artış ileri sürülmüştür (84). MHE'nin zamanla aşikar HE'ye ilerlediği prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (47,85). Ancak bu çalışmalara rağmen MHE'nin tedavisi hala tartışmalıdır ve hastaya klinik semptomları olunca tedavi verilmesi önerilmektedir (86).

MHE yaklaşık kırk yıldır tanımlanmış olmasına rağmen tanı testlerinin kesinleşmemesinden dolayı tanı konulmasında zorluklar yaşanmaktadır (40,43,56). MHE tanısı için nöropsikiyatrik bozuklukları gösterebilen, tekrarlandığında sonuçların benzer olduğu ve testi yapan kişiye göre farklı sonuç vermeyen bir test kullanılmalıdır (87).

Psikometrik hepatik ensefalopti skorlama (PHES) testi MHE tanısında kullanılan pek çok yöntemden birisidir ancak günümüze kadar bu testin Türkiye’de geniş bir popülasyonla standardize edilmemiş olması ve okuma yazma bilmeyen hastalarda kullanımının zor olması ve bölgemizde okuma yazma oranlarının yeterli olmayışı nedeniyle çalışmamızda bu testi kullanmadık.

Alzheimer tip II astrositler hiperammonemi ve hepatik yetmezlikten esas olarak etkilenen santral sinir sistemi hücresi olmakla birlikte retinal glial hücrelerin de bu faktörlerden etkilendiği ve bu etkilenmenin hepatik ensefalopati safhasıyla orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (65). Multiple skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi bazı nörolojik hastalıklarda kullanılan CFF testinin serebral korteks ve görme fonksiyonlarını yansıtabileceği gösterilmiştir (66,67). Kircheis ve arkadaşları tarafından ilk defa 2002’de yapılan çalışmayla sirozda ortaya çıkan retinal gliopatinin, subklinik hepatik ensefalopatiyi ve serebral gliopatiyi yansıtabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır (68). Okuma yazma durumundan etkilenmemesi, testin tekrarlama ile öğrenilmemesi ve tedaviyle kontrollerde düzelme olduğu gösterilmesi nedeniyle çalışmamızda CFF testini kullandık.

Çalışmamızın üç komponenti olup bu komponentlerin ilki; sirozlu hastalarda MHE sıklığını CFF testi ile saptamak, ikincisi; CFF testi ile MHE tanısı alan, tedavi verilmiş ve verilmekte olan hastalar ile tedavi almayan hastaların tedavi sonrası CFF testlerini değerlendirerek bu hastaların tedaviden fayda görüp görmediğini tespit etmek ve üçüncüsü ise verilen tedavilerin birbirlerine üstünlüklerini değerlendirmektir.

Kircheis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MHE tanısında en duyarlı yöntemlerden birinin CFF olduğu ve test değerinin <39 Hz’in altının anlamlı olduğu ileri sürülmüştür, aynı çalışmada MHE tanısı için anlamlı eşik değer <39 Hz kabul edildiğinde sensitivitenin %55 spesifitenin ise %100 olduğu (88), Romero-Gomez ve arkadaşlarının 114 hastayla yaptığı çalışmada ise MHE tanısı için anlamlı eşik değer <38 Hz kabul edildiğinde sensitivite %72,4 ve spesifite % 77,2 olarak bulunmuştur (47). Ancak bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri de CFF testinin Türkiye standardizasyonun henüz yapılmamış olması ve diğer çalışmaları referans alarak MHE tanısı için <39 Hz anlamlı kabul etmiş olmamızdır.

Çalışmamıza 154 hasta alındı, CFF <39 Hz MHE için anlamlı kabul edilen eşik değeri olarak belirlendi ve MHE prevalansı % 54,5 (n=84) olarak bulundu. Kircheis ve arkadaşlarının 2002’de yaptığı çalışmada MHE oranı % 27 olarak bulunmuştur (68). Bu farklılığın sebebi olarak; Kircheis’in yaptığı çalışmada hasta grubunda alkole bağlı karaciğer sirozu hastalarının da çalışmaya alınması ve çalışmadaki Child A grubunda bulunan hastaların oranının % 65 olması olabilir. Çalışmamızda alkole bağlı karaciğer sirozu olan hastaları çalışma dışında bıraktık ve Child A hasta grubu oranımız % 46,8 idi. Ayrıca bu çalışmada etyoloji için yapılan incelemede ise alkole bağlı karaciğer sirozu gelişen hastalarda MHE daha sık saptanmış olup çalışmamızda etyolojiye yönelik yaptığımız incelemede anlamlı bir fark saptanmadı. Sharma P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MHE oranı % 80, Sharma K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MHE oranı %70,16 olarak tespit edilmiş (48,89). Bu çalışmalardaki yaş ortalaması ise sırasıyla 41,03 ve 39,12 iken bizim çalışmamızda yaş ortalaması 55,11 idi. Kendi çalışmamızda yaşla MHE arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CFF testi değerleri ile yaş arasında korelasyon olduğu ancak MHE ile yaş arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (90). Kircheis ve arkadaşları 2014 yılında yaptığı bir çalışmada hem sağlıklı grupta hem siroz hasta grubunda CFF testi değerleri ile yaş arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (88). Dhiman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CFF değerlerinin yaşla birlikte düştüğünü ve CFF testinin yaşa göre düzeltilmiş değerlerinin gerekli olabileceğini göstermişlerdir (91). Bu bulgular bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MHE ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (90). Bir başka çalışmada Torlot ve arkadaşları CFF testini yaş, eğitim durumu ve sosyokültürel düzeyden bağımsız bulmuşlardır (92). Romero-Gomez ve arkadaşları da CFF testi değerleri ile yaş arasında ilişki bulmamışlar (47). Çalışmamızda MHE ile cinsiyet ve eğitim düzeyi arasında korelasyon saptanmamış olup yaş ile korelasyon saptandı. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen kadın ve erkek cinsiyet arasında okur yazar olma arasında erkek cinsiyet lehine anlamlı fark saptandı. Bunun sebebi yaş ortalamamızın yüksek olması, çalışma popülasyonunu oluşturan hastaların ülkemizin kırsal kesimlerinde yaşamaları ve bu bölgelerde erkeklerin okuma yazma oranının kadınlardan daha fazla olması olabilir.

Çalışmamızda dekompanse siroz (asit olanlar), VKİ, INR, albümin, sodyum, MELD, Child-Pugh evresi ile MHE arasında anlamlı birliktelik dikkati çekti. Asit varlığı, vücut kitle indeksi ve INR düzeyi yüksekliği, albümin ve sodyum düşüklüğü, MELD skoru ve Child-Pugh evresi ile MHE arasında anlamlı ilişki saptandı. Romero-Gomez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CFF testi sonucu ile Child-Pugh evrelemesi arasında zayıf bir korelasyon saptanırken MELD skoruyla korelasyon saptanmamış (47). Dhiman ve arkadaşları ile Teneja ve arkadaşlarının yaptıkları farklı çalışmalarda MHE ile Child-Pugh evrelemesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (93,94). Prasad ve arkadaşlarının laktuloz kullanımını değerlendirdikleri bir çalışmada ise Child-Pugh evresi ile MHE arasında anlamlı ilişki saptanmamış ancak çalışmamızdan farklı olarak onların çalışmasında MHE tanısı için CFF testine göre daha fazla dezavantajı olan ve farklı etkenlerden sık etkilenen PHES testi kullanılmıştır. Bu farklılığın nedeni olarak tanı yöntemi gösterilebilir (74). Çalışmamızda INR yüksekliği ve sodyum düşüklüğü ile MHE arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ve bu da MELD skorlamasında kullanılan parametreler olduklarından MHE ile MELD arasındaki ilişkiyle de uyumlu bulunmuştur. Asit varlığı, albümin düşüklüğü ve Child-Pugh evresi ile MHE arasındaki korelasyon da aynı şekilde uyumlu olarak bulundu. Bu bulgular ışığında kronik karaciğer hastalığı yani siroz ne kadar ilerlemiş ve komplike ise MHE saptama oranı o kadar yüksektir. Başka bir söylem ile siroz progresyonunu predikte eden göstergeler potansiyel MHE gelişimi için belirteç olabilir. Bu hasta grubunda aşık HE yok ise mutlaka MHE'nin taranması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda siroz etyolojisinde çoğunluğu kriptojenik sirozu oluşturmaktadır. Sonrasında sırasıyla KHC ve KHB'ye bağlı siroz gelmektedir. Bu sonuçlar Türkiye'de sirozda en sık sebep viral hepatitler olduğu için Türkiye ortalamalarıyla uyumlu bulunmadı. Dışlama kriterlerine sahip hastaların daha çok viral etyolojiye sahip olmaları etken olabilir.

Literatürde MHE tedavisinde kullanılan ilaçların ve pro-prebiyotiklerin karşılaştırıldığı, farklı dizayn edilmiş ve farklı tanı yöntemlerinin kullanıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Sharma ve arkadaşlarının 124 hastayla yaptıkları bir çalışmada; LOLA, rifaksimin ve probiyotik alan hasta grupları ile plasebo grubu karşılaştırılmış. Bu çalışmada kullanılan probiyotik *Velgut* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium*

infantis, *Sacchromyces boulardi*, *Streptococcus thermophilus*) olup pek çok bakteri suşu içermektedir. Çalışmada tedavi 2 ay boyunca verilmiş, MHE tanısı için CFF veya nöropsikometrik testleri kullanılmış ve 2 ay sonunda ilaç tedavisi alan her 3 grupta plasebo gruba göre her iki test sonucunda anlamlı düzelme tespit edilmiş. Tedavi grupları kendi içlerinde değerlendirildiklerinde birbirlerine üstünlükleri saptanmamış (48).

Goyal ve arkadaşları 112 hastayla yaptıkları çalışmada MHE'li 57 hastaya rifaksimisin, 55 hastaya ise laktuloz vermişler. Çalışmada tedavi 3 ay ile sınırlandırılmış. MHE tanısı ise psikometrik test ile konulmuş. 3 aylık tedavi sonrası her iki hasta grubunun tedaviden anlamlı fayda gördüğü saptanmış (95).

Laktulozun kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için Prasad ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MHE tanısı psikometrik testler ile konulmuş ve hastalar 2 gruba ayrılmış, 31 hastalık gruba laktuloz verilmiş ve 30 hastalık gruba herhangi bir tedavi verilmemiş. Üç aylık süre sonunda yapılan testlerle laktuloz kullanan grupta kognitif fonksiyonlarda düzelme saptanmış (74).

Mouli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise nöropsikometrik ve/veya nörofizyolojik (P-300 potansiyel) testler ile MHE tanısı alan 40 hastaya laktuloz ve 33 hastaya probiyotik verilerek hastalara 2 ay tedavi verilmiş. Hastalara probiyotik olarak *Lactobacillus*'un dört suşunu içeren VSL#3 verilmiş. Tedavi sonunda probiyotik kullanımının laktuloz kullanımından daha kötü sonuçlanmadığı saptanmış (96).

Shavakhi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PHES testi ile tanı konulan MHE'li hastalar laktuloz+plasebo ya da laktuloz+probiyotik alacak şekilde 2 gruba ayrılmış. Probiyotik olarak *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* suşlarını içeren bir form tercih edilmiş. 8 haftalık tedavi sonunda laktuloz ve probiyotiklerin MHE tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş (97).

Çalışmamız CFF testi ile 154 hasta içerisinde MHE tanısı almış 84 hasta üzerinde yapıldı. 31 hasta laktuloz, 31 hasta probiyotik (*Lactobacillus Rhamnosus* GG) aldı ve 22 hasta ise tedavi almadı. CFF testi yapıldıktan ve tedavi verildikten 1 ay sonra hastaların kontrol CFF testi yapıldı. Tedavi alan her iki hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı CFF testi değerleri artışı saptandı, ilaç almayan grupta ise anlamlı bir düzelme saptanmadı. Daha sonra ise tedaviden fayda gören iki grubu kendi içerisinde değerlendirdik ancak Laktuloz tedavisinin LbGG tedavisine üstünlüğü saptanmadı.

Probiyotik ile Laktuloz arasında fark olmamasının nedeni barsak florasında LbGG kolonizasyonu için 1 aydan daha fazla süre ile kullanma gerekliliğinden kaynaklanıyor olabilir. Laktulozun etkisi bilinen mekanizmalar ile hemen ortaya çıkarken LbGG'nin etkisi belki de barsak kolonizasyon oranı arttıkça çıkacak olabilir. Tedavi alan gruplarda tedaviden fayda görmeyi predikte edebilecek faktörler istatistiksel olarak analiz edildiğinde anlamlı herhangi bir parametre bulunamadı. Hasta sayısının daha fazla olması sağlanarak tedavi başarısını predikte edebilecek potansiyel faktörler hakkında daha net somut sonuçlar önerilebilir. Literatürde yapılan çalışmalarla kendi çalışmamız uyumlu sonuçlanmasına rağmen çalışma dizaynı açısından sonuçlarda farklılığa neden olabilecek bazı farklılıklar mevcut. Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı testi olarak hem CFF hem psikometrik testler kullanılmış tedavide ise LOLA, rifaksimin, probiyotik verilmiş ve probiyotik olarak farklı suşlar tercih edilmiş, tedavi ise yaklaşık 2 ay devam ettirilmiş (48). Goyal ve arkadaşlarının çalışmasında tanı testi olarak psikometrik testler kullanılmış, tedavide rifaksimin ve laktuloz toplam 3 ay verilmiş (95). Prasad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı psikometrik testler ile konulmuş, tedavide ise 3 ay boyunca plasebo gruba karşı laktuloz verilmiş (74). Mouli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MHE tanısı psikometrik test veya CFF dışında nörofizyolojik bir test ile konulmuş, tedavide laktuloz ve farklı bir probiyotik 2 ay verilmiş ve plasebo grubu oluşturulmamış (96). Shavakhi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MHE tanısı için psikometrik testler kullanılmış, tedavide farklı bir probiyotik tercih edilmiş ve tek başına probiyotik kullanan ve ilaç kullanmayan bir hasta grubu oluşturulmamış (97).

Çalışmamızın kısıtlılıklarına değinecek olursak; MHE tanısı için sadece CFF kullanılmış olması ve nöropsikiyatrik herhangi bir test kullanılmamış olması, tedavi süresinin diğer çalışmalara göre daha kısa olması, ilaç almayan gruptaki hasta sayısının diğer iki gruptaki hasta sayısına göre daha az olması ve toplam hasta sayımızın az olması olarak sıralanabilir.

Sonuç olarak; MHE'nin aşikar HE'ye ilerleyebildiği, mortalite ve morbiditeye sebep olduğu, sağlık harcamalarını arttırdığı, hastaların araç sürüş performansında, hayat kalitesinde ve çalışma performansında azalmaya neden olduğu bilinmektedir ancak tanı konulmasındaki güçlükler nedeniyle MHE tanı ve tedavisi hala netlik kazanmamıştır. Siroz daha ileri yaşlarda görüldüğü ve ülkemizde ileri yaşlarda

okuryazarlık oranı beklenen düzeyde olmadığı için MHE tanısı için CFF kullanımının katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu zamana kadar tanı konulmasındaki güçlükler nedeniyle gerekli ve yeterli tedavi edilemeyen hastaların tedavi süreçlerine de katkı sağlayacağı ve MHE açısından sağlık çalışanlarının ve siroz hastalarının farkındalığını arttıracığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ile Child-Pugh evresi ve MELD skoru yüksek, asiti olan hastalara da MHE taraması açısından daha dikkatli yaklaşılması gerektiği söylenebilir. Ancak ülkemizde CFF standardizasyonu sağlanabilmesi, tedavi etkinliğinin ve tedavilerin birbirlerine üstünlük durumunun ortaya çıkarılması için daha geniş ve çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. MHE tedavisinde Laktuloz ve LbGG tedavisinin faydalı olduğu ve özellikle araç-ış makinesi kullanan, mavi yakalılar olarak tanımlanan mesleğe sahip insanlarda hem hastayı hem de potansiyel olarak zarar görme ihtimali olan hizmet sunduğu çevresindeki insanları korumak için hastalara verilmesinin faydalı olduğu kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

1. Pinzani M, Roselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011. 25(2): 281-90
2. Okudaira M, Atari E, Oubu M. Liver cirrhosis, its definition and classification- from a morbid anatomical point of view. *Nippon Rinsho*, 1994. 52(1): 5-10
3. 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: Bailliere Tindall WB Saunders, ed. M.-S.G. Wright R, Alberti KGMM, and Karran S. 1985. 821-860
4. Dolar E. Karaciğer sirozu. *Klinik Gastroenteroloji*. Editör: Memik F. Nobel-Güneş Tıp Kitapevi, 2005. 627-633
5. Bayan K, Yilmaz S, Tuzun Y, Yildirim Y. Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases. *Hepatogastroenterology*, 2007. 54(80): 2198-202
6. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. Sherlock S, Dooley J (eds). *Disease of liver and biliary system*, eleventh edition. Oxford: Blackwell scientific; 2002:365-378.
7. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, Myers RP, Muntenau M, Ratzu V, Manns M, Vogel A, Capron F, Chedid A, Bedossa P, A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 2003. 38(3): 257-65
8. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*, 2003. 37(3): 493-503
9. Pellicoro A, Aucott RL, Ramachandran P, Robson AJ, Fallowfield JA, Snowden VK. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology*, 2012. 55(6): 1965-75
10. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP. Reversibility of liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012. 6;5(Suppl 1): S26.
11. Rojkind M, Giambrone MA, Biempica L, Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology*, 1979. 76(4): 710-9.

12. Gressner M, The cell biology of liver fibrogenesis-an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res*, 1998. 292(3): 447-52.
13. McGuire RF, Bissell DM, Boyles J, Roll FJ. Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology*, 1992. 15(6): 989-97.
14. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, Burroughs AK. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut*, 1999. 44(5): 754-8.
15. Kajihara M, Okazaki Y, Kato S, Ishii H, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. 22(1): 112-8.
16. Simonovsky V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol*, 1999. 72(853): 29-34.
17. Finn JP, Kane RA, Edelman RR, Jenkins RL, Lewis WD, Muller M, Longmaid HE, Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 1993. 161(5): 989-94.
18. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 1995. 22(6): 696-9.
19. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 1996. 24(2): 289-93.
20. Knodel RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981. 1(5): 431-5.
21. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with

- hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*, 2001. 357(9262): 1069-75.
22. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003. 38(2): 518-26.
 23. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, Dauvois B, Prévot S, Ngo Y, Munteanu M, Balian A, Njiké-Nakseu M, Perlemuter G, Poynard T. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2009. 49(1): 97-105.
 24. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*, 2007. 46(1): 32-6.
 25. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetr, BN, Contos MJ, Sanyal AJ; Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. 7(10): 1104-12.
 26. Acevedo J, Fernández J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, Roca D, Jíenez W, Ginès P, Arroyo V. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*, 2013. 58(5): 1757-65.
 27. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, 2006. 44(1): 217-31.
 28. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S, Jiménez W, Gaya J, Rivera F, Rodés J. 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): 482-7.

29. 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.
30. Chan HL, Chim AM, Lau JT, Hui AY, Wong VW, Sung JJ. Evaluation of model for end-stage liver disease for prediction of mortality in decompensated chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(7): 1516-23.
31. Mishra P, Desai N, Alexander J, Singh DP, Sawant P. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: an Indian experience. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. 22(8): 1232-5.
32. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. 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): 715-35.
33. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*, 2016. 10(4): 509-519.
34. Sherlock S. Chronic portal systemic encephalopathy: update 1987. *Gut*, 1987. 28(8): 1043-8.
35. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. 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): G675-85.
36. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012. 302(1): G168-75.
37. Blei AT, Helicobacter pylori, harmful to the brain? *Gut*, 2001. 48(5): 590-1.
38. Duseja A, Sachdev A, Dhiman RK, Chawla YK. Helicobacter pylori and hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*, 2003. 22 Suppl 2: S31-2.

39. James JH, Ziparo V, Jeppsson B, Fischer JE. Hyperammonaemia, plasma aminoacid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet*, 1979. 2(8146): 772-5.
40. Sherlock S, Dooley J. Hepatic encephalopathy. Sherlock S, Dooley J (eds), *Disease of liver and biliary system*, eleventh edition. Oxford: Blackwell Scientific; 2002:93-107
41. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*, 1971. 2(7715): 75-80.
42. James JH, Escourrou J, Fischer JE. Blood-brain neutral amino acid transport activity is increased after portacaval anastomosis. *Science*, 1978. 200(4348): 1395-7.
43. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, and other complication of liver disease. *Sleisenger and Fordtrans, Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th edition copyright 2006; 1965-1989.
44. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2001. 34(5): 768-73.
45. de Bruijn KM, Blendis LM, Zilm DH, Carlen PL, Anderson GH. Effect of dietary protein manipulations in subclinical portal-systemic encephalopathy. *Gut* 1983. 24(1): 53-60.
46. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, Schölmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol*, 1995. 22(1): 101-10.
47. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, de Madaria E, Montoliu C, Nunez D, Flavia M, Company L, Rodrigo JM, Felipe V. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2007. 45(4): 879-85.
48. Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, Tewari R, Bhadoria AS. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol*, 2014. 20(4): 225-32.

49. Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Invest*, 1992. 70(6): 478-86.
50. Cabral CM, Burns DL. Low-protein diets for hepatic encephalopathy debunked: let them eat steak. *Nutr Clin Pract*, 2011. 26(2): 155-9.
51. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*, 2010. 362(12): 1071-81.
52. Patidar KR, Bajaj JS, Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013. 28(2): 307-12.
53. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. 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): 1043-50.
54. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1986. 3(1): 75-82.
55. Quero JC, Hartmann IJ, Meultstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patient with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996. 24(3): 556-60.
56. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 2002. 35(3): 716-21.
57. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*, 2009. 28(1): 5-16.
58. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2000. 32(5): 748-53.

59. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartman IJ, Essink-bot ML, Hop WC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*, 1998. 28(1): 45-9.
60. Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Hoffmann RG, Brasel KJ. Deleterious effect of cirrhosis on outcomes after motor vehicle crashes using the nationwide inpatient sample. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(7): 1674-81.
61. Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, Fan ZP, Zhang GS, Huang YQ, Yu XF, Zeng MD. Assesment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(21): 3003-8.
62. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2001. 16(1-2): 37-41.
63. Weissenborn K. Diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy. Review Article. *Med Sci Monit* 1999. 5(3): 568-75.
64. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(9): 2718-23.
65. Eckstein AK, Reichenbach A, Jacobi P, Weber P, Gregor M, Zrenner E. Hepatic retinopathy. Changes in retinal function. *Visison Res*, 1997. 37(12): 1699-706.
66. Salmi T. Critical flicker frequencies in MS patients with normal or abnormal pattern VEP. *Acta Neurol Scand*, 1985. 71(5): 354-8.
67. Cronin-Golomb A, Corkin S, Rizzo JF, Cohen J, Growdon JH, Banks KS. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. *Ann Neurol*, 1991. 29(1): 41-52.
68. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2002. 35(2): 357-66.
69. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assesment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010;9:27-32.

70. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2013. 28(2): 231-4.
71. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, Merkel C, Gerunda G, Gatta A. 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): 1662-7.
72. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. 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): 307-16.
73. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Luketic V, Sanyal AJ. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2011. 140(2): 478-87 el.
74. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2007. 45(3): 549-59.
75. Watanabe A, Sakai T, Sato S, Imai F, Ohto M, Arakawa Y, Toda G, Kobayashi K, Muto Y, Tsujii T, Kawasaki H, Okita K, Tanikawa K, Fujiyama S, Shimada S. Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 1997. 26(6): 1410-14.
76. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beck K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R, Hendricks R, Heuser A, Karoff C, Malfertheiner P, Mayer D, Rösch W, Steffens J. Oral L-ornitine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *Journal of Hepatology*, 1998. 28(5): 856-64.
77. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind

- placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology*, 1985. 88(4): 887-95.
78. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2004. 39(5): 1441-9.
 79. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY, Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. Review Article. *Metabolic Brain Disease*, 2004. 19(3-4): 253-67.
 80. Collie A. Cognition in liver disease. Review article. *Liver International* 2005. 25(1): 1-8.
 81. Srivastava A, Mehta R, Rothke SP, Rademaker AW, Blei AT. Fitness to drive in patient with cirrhosis and portal-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *J of Hepatology*, 1994. 21(6): 1023-8.
 82. Bajaj JS, Saeian K, Hafeezullah M, Hoffman RG, Hammeke TA. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(10): 1135-9; quiz 1065.
 83. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*, 2004. 39(3): 739-45.
 84. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffman RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(9): 1903-9.
 85. Hartman IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, Schalm SW. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(8): 2029-34.
 86. 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 Disease. *J Hepatol*, 2014. 61(3): 642-59
 87. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*, 2015. 5(Suppl 1): S54-9.
 88. Kircheis G, Hilger N, Haussinger D. Value of critical flicker frequency and psycometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2014. 146(4): 961-9.
 89. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: Diagnostic

- tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2007. 47(1): 67-73.
90. Özel Coşkun BD, Özen M. Critical flicker frequency test for diagnosing minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol*, 2017. 28(3): 191-6.
 91. Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, Sarin SK, Chawla YK, Butterworth R, Duseja A, Aggarwal R, Amarapurkar D, Sharms P, Madan K, Shah S, Seth AK, Gupta RK, Koshy A, Rai RR, Dilawari JB, Mishra SP, Acharya SK; Indian National Association for Study of the Liver. Minimal hepatic encephalopathy: Consensus statement of a working party of the Indian National Association for the Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010. 25(6): 1029-41.
 92. Torlot FJ, McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013. 37(5): 527-36.
 93. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci*, 2010. 55(8): 2381-90.
 94. Taneja S, Dhiman RK, Khatri A, Goyal S, Thumburu KK, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Inhibitory control test for the detection of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Clin Exp Hepatol*, 2012. 2(4): 306-14.
 95. Goyal O, Sidhu SS, Kishore H. Minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis- how long to treat? *Ann Hepatology*, 2017. 16(1): 115-22.
 96. Pratap Mouli V, Benjamin J, Bhushan Singh M, Mani K, Garg SK, Saraya A, Joshi YK. Effect of probiotic VSL#3 in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a non-inferiority randomized controlled trial. *Hepatol Res*, 2015. 45(8): 880-9.
 97. Shavakhi A, Hashemi H, Tabesh E, Derakhshan Z, Farzamnia S, Meshkinfar S, Shavakhi S, Minakari M, Gholamrezaei A. Multistrain probiotic and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *J Res Med Sci*, 2014. 19(8): 703-8.