

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL SERVİSTE
HEPATİK ENSEFALOPATİ TANISI ALAN HASTALARDA
SANTRAL GÖRÜNTÜLEMENİN GEREKLİLİĞİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Saliha YILMAZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sedat KOÇAK

KONYA 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE
HEPATİK ENSEFALOPATİ TANISI ALAN HASTALARDA
SANTRAL GÖRÜNTÜLEMENİN GEREKLİLİĞİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Saliha YILMAZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sedat KOÇAK

KONYA 2023

ÖNSÖZ

Öncelikle eğitim ve öğretimimize çok değerli katkılardan dolayı ve tez sürecimdeki destek ve katkılarından dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniği Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sedat KOÇAK hocamıza teşekkür ederim. Çok değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŞGİN, Prof. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR, Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN ve Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI 'ya eğitim öğretimime katkılarından ve tüm desteklerinden dolayı teşekkürü borç bilirim.

Başöğretmen Mustafa Kemal ATATÜRK, silah arkadaşları ve tüm şehitlerimize Türkiye Cumhuriyeti devletinde, Türk bayrağı altında özgürce yaşama, eğitim alma ve daha sayamadığım birçok hak verdikleri için rahmet ve minnet ile anar, sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Sevgili arkadaşım Dr. Reyhan ÇUHADAR 'a ve Dr. Ezgi ALUMERT 'e asistanlık sürecimde, zor günlerimdeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis asistanı olan tüm arkadaşlarıma ve beraber çalıştığımız tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgili babam Hilmi YILMAZ ve annem Satı YILMAZ 'a beni bugünlere getirdikleri ve her şartta desteklerini hissettirdikleri için , varlıklarını ve desteklerini hep yanımda hissettiren sevgili ağabeyim Ömer YILMAZ 'a , sevgili kardeşlerim Ferhat YILMAZ ve Ertuğrul YILMAZ 'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Acil Serviste Hepatik Ensefalopati Tanısı Alan Hastalarda Santral Görüntülemenin Gerekliliği

Giriş

Hepatik ensefalopati (HES), kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaların %50-70'inde ortaya çıkan geçici ve potansiyel olarak geri dönüşümlü nöropsikiyatrik anormallikler spektrumunu tanımlar. Hastaların semptomları oldukça değişkenlik göstermesine rağmen, en sık izlenen semptomlar bilinç bozukluğu veya değişikliğidir. Kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların acil servise bilinç bozukluğu nedeniyle kabulü sonrasında belirgin bir fokal nörolojik defisit olmadığında dahi kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) veya diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MR) planlanmaktadır. Ancak HES şüphesi olan hastalarda kraniyal görüntüleme yapılması gerektiği hakkında uzlaşa sağlanmış rehberler bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı acil servise başvuran ve HES tanısı alan siroz hastalarında santral görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi ve santral görüntüleme izlenen patolojilerle ilişkili demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Nisan 2018 ila Haziran 2022 tarihleri arasında acil servise başvuran, kraniyal BT ve diffüzyon MR görüntüleme tetkiki olan 216 HES hastası çalışmaya dahil edildi. Bu retrospektif çalışmaya santral görüntülemesi olmayan hastalar dahil edilmedi. Tanımlayıcı özellikler arasında yaş ve cinsiyet değerlendirildi. Acil servis başvuru sırasındaki semptom, fizik muayene bulguları ve vital bulgular analizlere dahil edildi. Hasta dosyalarından siroz etiyolojileri değerlendirildi. Hastaların tanısı veya ayırıcı tanısı için istenen laboratuvar sonuçları çalışmaya dahil edildi. Bu laboratuvar testleri arasında glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, C-reaktif protein, amonyak, beyaz küre sayısı, hemoglobin, platelet, INR, pH ve laktat seviyesi yer almaktaydı.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması $63,9 \pm 11,1$ yıl idi (23-90 yaş). Hastaların %50,9'u kadın, %49,1'i erkekti. Kadın/erkek oranı 1,03/1 idi. En sık izlenen semptomlar sırasıyla bilinç bozukluğu (%97,2), konuşma bozukluğu/yavaşlığı (%34,7), uyku hali (%27,8) ve yorgunluk

(%12) yer almaktaydı. Hastaların fizik muayenesinde en sık izlenen bulgular sırasıyla oryantasyon ve kooperasyon bozukluğu (%83,3), konfüzyon (%51,4), letarji (%29,6), motor yavaşlama (%17,1) ve flapping tremor (%11,6) idi. Siroz etiyojileri arasından en sık izlenenler sırasıyla kriptojenik (%36,6), HBV (%21,3), malignite (%9,7), HCV (%7,4), alkolik (%7,4) ve otoimmün (%7,4) siroz ve NASH (%6,9) idi. Yeni gelişen bir patoloji veya olay için santral görüntüleme istenen hastaların %6'sında difüzyon MR'da, %3,7'sinde kraniyal BT'de patoloji izlenmiştir. Her iki görüntüleme yöntemi birlikte dikkate alındığında ise hastaların sadece %7,4'ünde santral patoloji izlenmişti. Santral patoloji izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında demografik, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı, ancak santral patoloji varlığıyla ilişkili herhangi bir parametre izlenmedi.

Sonuç

Acil servise kabul edilen HES hastalarında santral görüntülemelerde nadiren patoloji izlenmektedir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kraniyal görüntülemelerin planlanmasında yol gösterici olmayabilir. Gereksiz görüntülemelerin önlenmesi ve görüntüleme yöntemleriyle ilişkili sağlık maliyetlerinin azaltılması için hekimlerin HES'e karşı farkındalığı artırılabilir, görüntüleme tekniklerin planlanması için algoritmalar oluşturulabilir.

Anahtar kelimeler: Hepatik ensefalopati, Kraniyal görüntüleme, Kraniyal BT, Difüzyon MR, Acil servis

ABSTRACT

The Necessity of Central Imaging in Patients Diagnosed with Hepatic Encephalopathy in the Emergency Department

Introduction

The term hepatic encephalopathy (HES) describes the spectrum of transient and potentially reversible neuropsychiatric abnormalities that occur in 50-70% of patients with chronic liver dysfunction. Patients present with a variety of symptoms. The most common are confusion or changes in mental status. Many patients with liver disease and altered mental status have a CT scan or diffusion-weighted MR of the head during admission of emergency unit. This is often done even if there are no obvious signs of neurological problems. Currently, there are no universally accepted protocols for deciding whether patients with suspected HES in emergency medicine should receive a central imaging. The aim of this study is to evaluate the central imaging results of patients diagnosed with HES who have applied to the emergency department with cirrhosis and to assess the demographic, clinical and laboratory data associated with pathologies observed in central imaging.

Material and methods

The study involved 216 patients who were diagnosed with HES in the emergency department and also had a head CT and diffusion-weighted MR scan between April 2018 and June 2022. Patients without central imaging were not included in this retrospective study. Among the descriptive characteristics, age and gender were evaluated. The symptoms, findings and vital signs at the time of emergency department admission were included in the analyses. Cirrhosis etiologies were evaluated by patient files. Laboratory tests requested from the patients for diagnosis and differential diagnosis were included in our study. These laboratory tests included glucose, urea, creatinine, sodium, potassium, C-reactive protein, ammonia, white blood cell count, haemoglobin, platelet, INR, pH and lactate level.

Results

The mean age of the patients was 63.9 ± 11.1 years (23-90 years). 50.9% of the patients were female and 49.1% were male. The female/male ratio was 1.03/1. The most common symptoms were impaired consciousness (97.2%), abnormal speech (34.7%), somnolence (27.8%) and fatigue (12.0%) The most common findings on physical

examination were disorientation and co-operation (83.3%), confusion (51.4%), lethargy (29.6%), slowing in motor functions (17.1%) and flapping tremor (11.6%). The frequent causes of cirrhosis were cryptogenic (36.6%), HBV (21.3%), malignancy (9.7%), HCV (7.4%), alcoholic (7.4%) and autoimmune (7.4%) cirrhosis and NASH (6.9%), respectively. In patients who undergo brain imaging for newly developing central pathology or event, pathology was detected in diffusion MRI in 6% of cases and in cranial CT in 3.7%. When both imaging methods were evaluated together, central pathology was observed in only 7.4% of cases. Demographic and clinical characteristics and laboratory results of patients with and without central pathology were compared. However, no variable associated with the presence of central pathology was found.

Conclusion

Pathology is rarely observed on central imaging in HES patients admitted to emergency unit. Demographic and clinical features alone may not be guiding in the planning of cranial imaging. In order to prevent unnecessary imaging and reduce health costs associated with imaging, physicians' awareness of HES should be increased and imaging planning algorithms can be established.

Key words: Hepatic encephalopathy, Cranial imaging, Head CT, Diffusion-weighted MR, Emergency department

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	IX
KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Sınıflama	4
2.3. Patofizyoloji.....	6
2.4. Klinik prezentasyon	8
2.5. Tanı	9
2.5.1. Laboratuvar	13
2.5.2. Elektroensefalogram.....	14
2.5.3. Santral görüntüleme	15
2.5.3.1. MR görüntüleme.....	15
2.5.3.2. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme	17
2.5.3.3. Manyetik rezonans spektroskopisi	17
2.5.3.4. Bilgisayarlı tomografi.....	17
2.5.3.5. Pozitron emisyon tomografisi.....	18
2.6. Ayırıcı tanı	18
2.7. Tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Etik kurul izni	25
3.2. Hastaların toplanması	25
3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	26
3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri	26
3.5. Çalışma protokolü.....	27
3.6. İstatistiksel analiz.....	27
4. BULGULAR	29

4.1. Tanımlayıcı özellikler	29
4.2. Gruplar arası analizler	35
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Hepatik ensefalopati sınıflaması	5
Tablo 2. Amonyak ölçümüyle ilgili avantaj ve dezavantajlar	10
Tablo 3. Hayvan Sayma Testi yönergeleri	12
Tablo 4. Hepatik ensefalopati için klinik tanısal algoritma.....	13
Tablo 5. Hepatik ensefalopati ayırıcı tanısı	19
Tablo 6. Minimal hepatik ensefalopati ayırıcı tanısı	21
Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	29
Tablo 8. Hastaların başvuru Şikayetleri	30
Tablo 9. Hastaların fizik muayenesinde izlenen bulgular	30
Tablo 10. Hastaların özgeçmişinde saptanan santral hastalık/hadiseler, travma durumu ...	31
Tablo 11. Hastaların vital bulguları	33
Tablo 12. Hastaların başvuru biyokimyasal ve hematolojik sonuçları.....	34
Tablo 13. Görüntüleme yöntemlerinde izlenen santral patoloji sıklıkları	34
Tablo 14. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması.....	35
Tablo 15. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre başvuru Şikayetlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 16. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.....	36
Tablo 17. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 18. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre vital bulguların karşılaştırılması	39
Tablo 19. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	39

Şekil 1. Olguların çalışmaya dahil edilme planı.....	26
Şekil 2. Hastaların yaş dağılımları.....	29
Şekil 3. Hastaların siroz etiyojileri	32
Şekil 4. Acil servis başvurusu sırasında hastaların GKS skoru.....	33
Şekil 5. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre siroz etiyojilerinin dağılımı...	38

KISALTMALAR

BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CRP	:	C-reaktif protein
DKB	:	Diastolik kan basıncı
EEG	:	Elektroensefalogram
GKS	:	Glasgow Koma Skalası
HBV	:	Hepatit B Virüsü
HCV	:	Hepatit C Virüsü
HES	:	Hepatik ensefalopati
HIV	:	İnsan immün yetmezlik virüsü
IL	:	İnterlökin
INR	:	Uluslararası normalize oran
ISHEN	:	Uluslararası Hepatik Ensefalopati ve Nitrojen Metabolizması Derneği
MR	:	Manyetik rezonans
NASH	:	Alkolik olmayan steatohepatit
PET	:	Pozitron emisyon tomografisi
SKB	:	Sistolik kan basıncı
SpO2	:	Oksijen satürasyonu
SVO	:	Serebrovasküler olay
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
WBC	:	Beyaz küre sayısı

1. GİRİŞ

Akut veya kronik karaciğer hastalıklarının yaygın ve ciddi bir komplikasyonu olan hepatik ensefalopati (HES) hafif kognitif bozukluktan, konfüzyon ve komaya kadar değişen nöro-psikiyatrik bir hastalıktır. Karaciğer yetmezliği nedeniyle meydana gelen beyin disfonksiyonu şeklinde tanımlanan HES önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sirozun hospitalizasyon gerektiren en yaygın komplikasyonudur. Bu nedenle HES'in neden olduğu ekonomik yük oldukça fazladır (1,2).

Karaciğer hasarı sırasında üre sentezi bozulmaktadır ve detoksifikasyonu bozulduğu için nörotoksik olan amonyak seviyeleri yükselmektedir. Amonyak detoksifikasyonu için alternatif yollar devreye girmektedir. Astrositler glutamin sentezi ile amonyak seviyelerini düşürmektedir. Hiperamonyemi astrositlerde glutamin birikimine neden olmaktadır, bunun sonucunda astrositler osmotik stres nedeniyle su tutarak şişmekte ve beyin ödemeine yol açmaktadır (3). Hiperamonyemi ile HES ilişkisi iyi bilinmesine rağmen, hiperamonyemi sadece sistemik inflamasyon varlığında HES ile sonuçlanmaktadır. Bu durum HES patofizyolojisinin oldukça kompleks olduğuna işaret etmektedir (4).

Hepatik ensefalopatinin neden olduğu semptomların hastadan hastaya ve aynı hastada zaman içerisinde değişmesi nedeniyle tanısal süreç zordur. Klinik olarak normal olan siroz hastalarında elektrofizyolojik testler ve psikometrik değerlendirmelerde anormallikler izlenebilir (5). Tanı için laboratuvar belirteçleri arasından en yaygın kullanılan kan amonyak seviyesi olmasına rağmen, yüksek amonyak seviyelerinin HES tanısı için performansı yeterli düzeyde değildir. Klinik pratikte amonyak seviyelerinin yüksekliğinden ziyade düşük olması HES tanısının dışlanması için kullanılmaktadır. Laboratuvar belirteçlerine benzer şekilde, görüntüleme yöntemleri sık tercih edilmesine rağmen, HES için spesifik olmayan bulgular sağlamaktadır. Günümüzde HES'in tanınması için altın standart serolojik bir belirteç veya görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır (6).

Siroz hastalarında nörolojik bozukluklar izlendiğinde çoğu zaman ilk başvuru yeri acil servislerdir. Acil servise siroz hastası başvurduğunda HES tanısı mümkün olduğunca hızlı koyulmalıdır. Tanıda kullanılabilecek psikometrik testlerin zaman alması, ileri tanısal işlemlerin acil serviste olmaması ve sınırlı sağlık personeli nedeniyle acil serviste HES tanısı sıklıkla fizik muayene, amonyak seviyesi ölçümü ve görüntüleme çalışmaları ile yapılmaktadır. Görüntüleme çalışmalarında sıklıkla ayırıcı tanıları gözden geçirilmektedir.

Ancak, travma, baş ağrısı, senkop ve fokal nörolojik defisit gibi bulgular olmadığında istenen santral görüntülemelerin ayırıcı tanı açısından da yararı sınırlıdır. Bu nedenle santral görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanımı tartışmalıdır (7). Görüntüleme yöntemlerine sık başvurulması spesifik bulgular sağlamaması nedeniyle sağlık harcamalarını ve görüntüleme yöntemlerine bağlı iyonize radyasyon, tedavinin gecikmesi, kontrast ajan maruziyeti gibi yan etkileri arttırabilir (8).

Çalışmamızda bu nedenle acil servise nörolojik şikayetlerle başvuran, santral görüntüleme yapılan ve HES tanısı alan siroz hastalarında santral görüntüleme sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi, santral görüntüleme sonucunda anlamlı patoloji saptanan hastalar analiz edilerek santral görüntüleme ihtiyacının değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatik ensefalopati karaciğer yetmezliği ve/veya porto-sistemik şant nedeniyle meydana gelen beyin disfonksiyonu şeklinde tanımlanmakta, subklinik değişimlerden komaya kadar değişebilen nörolojik ve psikiyatrik semptomlara neden olmaktadır (9). Ancak bu tanımlama altta yatan karaciğer hastalığını dikkate almamaktadır. Alkol ilişkili karaciğer hastalığı, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, viral hepatitler ve primer biliyer kolanjit gibi kronik karaciğer hastalığına yol açan etiyolojik nedenlerin hepsi karaciğer yetmezliğinin tetiklediği mekanizmalardan bağımsız şekilde beyni etkileyebilir (10-12). Metabolik bir hastalık şeklinde davranan HES tablosu karaciğer transplantasyonu sonrası geri dönebilmektedir. Bununla birlikte, HES ile birlikte nöron hücrelerinin ölümü ve nöroinflamasyonun belirgin olduğu HES tablosunun transplantasyondan sonra dahi düzelmesi zordur. Bu olgularda transplantasyon sonrasında nörolojik komplikasyonlar sıklıkla devam etmektedir (13,14).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Siroz tanısı sırasında HES prevalansı %10-14 arasındadır. Dekompanse siroz hastalarında bu oran %16-21, transjuguler intrahepatik portosistemik şant hastalarında ise %10-50 arasında ifade edilmiştir. Genel popülasyonda HES insidansı 11,6/100,000 şeklinde bildirilmiştir. Hepatik ensefalopatinin sınıflandırılmasına bağlı olarak (minimal HES) siroz hastalarında HES sıklığı %20-80 arasında değişebilmektedir. Siroz tanısının ilk beş yılında belirgin HES epizotu sıklığı %25 seviyesindedir. Daha önce HES epizotu geçiren bir hastada ilk bir yıl içerisinde tekrar HES epizotu geçirme riski yaklaşık %40 seviyesindedir, rekürens HES durumunda ise alt ay içerisinde rekürens riski %50'ye yaklaşmaktadır (1).

Altta yatan karaciğer hastalığının bir bulgusu olan HES'in klinik sonuçları, klinik süreci ve tedavisi altta yatan hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. Toplum tabanlı kohort çalışmalarında HES izlenen siroz hastalarında median sağ kalım süresi birkaç aya kadar azalmaktadır, HES'in eşlik etmediği siroz hastalarına kıyasla mortalite riski iki kat daha yüksektir (15).

2.2. SINIFLAMA

Hepatik ensefalopatinin şiddetini doğru ve etkili bir şekilde kategorize etmenin faydası, yalnızca hastanın mevcut klinik durumu hakkında pratik işlevsel bilgiler sağlamakla kalmaz, aynı zamanda değerli prognostik bilgiler verir ve HES ile ilgili çalışmalar için objektif standartlar sunar. Bu nedenle HES tanımından önce, "normal" olanın ne olduğunu açıklığa kavuşturmak da önemlidir; çünkü HES'in olmaması, nöropsikiyatrik anormalliğin olmaması anlamına gelmemektedir. Hepatik ensefalopati semptomları hastalar arasında oldukça değişkenlik göstermektedir. Aynı hastada dahi zaman içerisinde farklı semptomlar izlenebilmektedir. Klinik olarak normal olarak değerlendirilen siroz hastalarında elektroensefalografi ve nöropsikiyatrik testler sırasında anormallik izlenebilmektedir. Bu durum minimal HES kavramının oluşturulmasına yol açmıştır (5).

Heterojen semptom ve bulgulara neden olan HES için çok sayıda tanımlama yapılmıştır, çok sayıda tanımlama olması nedeniyle çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zorlaşmaktadır. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği ve Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından ortak bir terminoloji oluşturulması için yeni bir HES tanımı ve sınıflaması oluşturulmuştur. Bu sınıflamada HES; etiyojiye göre üçe ayrılmıştır: Akut karaciğer yetmezliği, portosistemik şant ve siroz. Bir diğer HES sınıflamasında ise zamansal süreç dikkate alınmıştır: epizodik, reküren, persistan. Sınıflandırmada dikkat edilen bir diğer klinik yöntem tetikleyici faktör varlığıdır. Tetikleyici faktörün varlığı HES'in hızlı bir şekilde gerilemesini sağlayacağı için, hastaların ilk defa değerlendirildiği acil serviste tetikleyici faktörler gözden geçirilmelidir. Sık karşılaşılan tetikleyici faktörler arasında elektrolit bozuklukları, dehidratasyon, konstipasyon, gastrointestinal kanama, şok, çeşitli medikal tedaviler ve cerrahiler yer almaktadır. Tetikleyici faktör olmadığında ise HES tanısı şüphesi devam ediyorsa izlem ve tedavi süreci aynı şekilde devam etmelidir. Tablo 1'de klinik HES sınıflamaları gösterilmiştir (16,17).

Tablo 1. Hepatik ensefalopati sınıflaması

Etiyolojik HES sınıflandırması	
Tip	
A (Akut)	Akut veya hiperakut karaciğer yetmezliği
B (Şant)	İntrinsik bir karaciğer hastalığı olmadan postosistemik şant
C (Siroz)	Postosistemik şantlarla birlikte siroz veya portal hipertansiyon
Zamansal HES sınıflaması	
Akut HES	Akut karaciğer disfonksiyonu
Rekürren veya epizodik HES	Bilinen bir kolaylaştırıcı faktör olmasa dahi sirozlu bir hastada mental durum değişikliği
Persistan HES	Kolaylaştırıcı bir faktörün ortadan kaldırılması veya karaciğer transplantasyonu sonrasında olduğu gibi karaciğer hasarı tedavi edildiğinde dahi devam eden nörolojik defisit varlığı
Minimal veya gizli (subklinik)	Belirgin ensefalopati bulgusu olmadan, nöropsikolojik testlerde izlenen hafif kognitif defisit varlığı
Tetikleyici faktör varlığına göre HES sınıflaması	
Tetikleyici faktör yok	
Tetikleyici faktör var	Aşırı protein alımı, konstipasyon, hiponatremi Enfeksiyon, sedatif ilaçlar (benzodiazepinler, morfin vb) Azotemi, hipokalemi, alkaloz Dehidrasyon, sıvı kısıtlaması, diüretikler Diyare, kusma, hipotansiyon, hipovolemi Gastrointestinal kanama, periferik vazodilatasyon, Şok, operasyon, hipoksi, anemi

Hepatik ensefalopati sınıflamalarında etiyoloji ve zamansal süreç haricinde hastalığın şiddeti de dikkate alınmaktadır. Bu sınıflama ise sıklıkla “West Haven” sınıflaması olarak bilinmektedir. West Haven sınıflamasında HES sadece klinik kriterler kullanılarak dört evrede değerlendirilmektedir, ancak tüm klinik belirtileri dikkate almamaktadır. Ancak klinik nörolojik muayene normal olduğunda HES minimal veya evre I şeklinde sınıflandırılmaktadır. Son West Haven sınıflamasında Minimal HES ile evre I HES gizli (covert) şeklinde, evre II, III ve IV ise aşikar HES şeklinde sınıflandırılmıştır, ancak bu sınıflama üzerinde tartışmalar devam etmektedir (4,18):

- Minimal HES
 - Klinik nörolojik değerlendirme normaldir, ancak psikometrik veya nöropsikolojik testlerde motor yavaşlama veya yürütücü fonksiyonlarda bozukluklar izlenir.
- Evre I
 - Farkındalığın azalması
 - Öfori veya anksiyete

- Dikkat süresinin kısalması
- Toplama ve çıkarma yeteneğinin azalması
- Evre II
 - Letarji veya apati
 - Kişilik değişimi
 - Oryantasyon bozukluğu
 - Uygunsuz davranış
- Evre III
 - Somnolans, yarı-stupor
 - Konfüzyon
 - Oryantasyon bozukluğunda belirgin artış
- Evre IV
 - Koma

West Haven kriterleri klinik uygulamalarda sık tercih edilmektedir. Evre I ve IV arasındaki hastaların ayrımını başarılı bir şekilde yapabilmesine rağmen, ara evrelerin ayrımında yeterli başarıyı gösterememektedir. Diğer taraftan bu sınıflama kullanılarak HES olmayan hastaların evre I HES'ten ayrılması veya minimal HES hastalarının evre I HES hastalarından ayrılması zordur (19). Hassanein ve ark'ı tarafından geliştirilen "Hepatik Ensefalopati Skor Algoritması" klinik ve nöropsikiyatrik değerlendirmeyi kombine etmektedir ve West Haven sınıflamasından daha iyi ayırım yapabildiği belirtilmiştir (20). Ortiz ve ark'ı tarafından geliştirilen Klinik Hepatik Ensefalopati Evreleme Sistemi HES tablosunu 9 evrede değerlendiren bir başka yöntemdir, ancak sık tercih edilmemektedir (21).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Hepatik ensefalopati inflamasyon, oksidatif stres, kan-beyin bariyerinin bozulması, nörotoksinler, beyin enerji metabolizmasının bozulması gibi çok sayıda patofizyolojik mekanizma sonucunda ortaya çıkmaktadır (22-24). Patofizyolojide çok sayıda faktörün etkili olduğu ileri sürülmesine rağmen hiperamonyeminin patofizyolojideki yeri uzun süredir bilinmemektedir. Ancak hiperamonyemi varlığında sadece sistemik inflamasyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, proinflamatuvar sitokin seviyesi yüksekliği durumunda hepatik ensefalopati gelişmektedir. Hiperamonyemi sadece enterositler

tarafından bağırsakta artan amonyak üretiminin değil, aynı zamanda azalmış üre döngüsü fonksiyonundan ve/veya portosistemik şant varlığından sorumlu olan karaciğer yetmezliğinin de bir sonucudur. Amonyakın karaciğer metabolizması bozulduğunda, sadece kas hücreleri ve astrositler glutamin sentaz enzimi aracılığıyla amonyağı glutamine metabolize edebilir. Bu patofizyolojik durum muhtemelen HES'in belirgin sarkopenisi olan hastalarda neden daha sık görüldüğünü açıklamaktadır (25,26). Astrositler, şişmeyi önlemek amacıyla glutaminin ozmotik gücünü telafi etmek için miyoinositol ve taurin gibi ozmotik bileşikler ortaya çıkarır (27). Akut karaciğer yetmezliği durumunda ise bu durumun söz konusu olmadığı, bu tür telafi edici mekanizmaların başlatılması için yeterli zamanın olmadığı ve dolayısıyla sürecin beyin ödemeine yol açtığı unutulmamalıdır (28).

Akut karaciğer yetmezliğinde enerji metabolizmasında bozukluklar olduğu ve akut karaciğer yetmezliğinin beyin ödemiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Enerji disfonksiyonunun trikarboksilik asid döngüsü enzimi olan alfa-ketoglutarat dehidrojenaz aktivitesindeki bozulma, astrositlerin glutamin sentezi yoluyla amonyumu detoksifiye etme kapasitesinin azalması, laktat sentezinin artması ve oksidatif stres nedeniyle meydana gelen mitokondriyal permeabilite değişimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (24,29). Beyin ödemi yaşamı tehdit edici bir durumdur, beyin sapı herniasyonuna ve ölüme neden olabilir. Akut karaciğer yetmezliğinde şiddetli bir ödem izlenirken, kronik karaciğer yetmezliğinde hafif bir ödem görülür, bu hastalarda beyin ödemi amonyak konsantrasyonlarıyla koreledir (30). Deneysel kronik karaciğer yetmezliği oluşturulan bir hayvan çalışmasında, safra kanallarının altı hafta süreyle bağlanması sonrasında beyin ödeminin ana nedeninin glutamin artışı değil, laktat artışı nedeniyle geliştiği ifade edilmiştir (31).

Hepatik ensefalopatinin altında yatan bir diğer mekanizma nörotransmitter sisteminde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanan enerji metabolizması bozukluklarıdır. Glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerde meydana gelen disfonksiyon nöronal inhibisyona neden olmaktadır (32).

Hepatik ensefalopatinin eşlik ettiği siroz hastalarının serebrospinal sıvılarında çok miktarda safra asidi bulunmaktadır (33). Hayvan modellerinde safra asidi seviyesinin artmasında kan-beyin bariyerinde meydana gelen bozuklukların sorumlu olduğu ifade edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında serum safra asitlerindeki artışın sadece biliyer hastalıklara özgü olmadığı anlaşılmıştır. Akut karaciğer yetmezliği ve alkolik olmayan steatohepatit gibi biliyer olmayan nedenlerde serum safra asit seviyesi artabilir (34).

Hastalığın gelişiminde manganez depolanmasının kolaylaştırıcı bir etken olduğu ileri sürülmüştür. Manyetik rezonans (MR) görüntülemeye azalmış olan bazal gangliya parlaklığının karaciğer transplantasyonu sonrasında düzelmesi manganez birikiminin patogeneziindeki etkisini vurgulamaktadır (35).

Beyin hücrelerinin ölümü HES'in sadece sonucu değil, aynı zamanda HES için kolaylaştırıcı bir faktördür. Hepatik ensefalopati tablosunda, astroglanın TNF- α salgıladığı, ardından glutamat salgıladığı ve aynı zamanda mikroglıayı aktive ettiği gösterilmiştir. Mikroglia aktivasyonu sonrasında genellikle TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı takip eder. Beyindeki sistemik pro-inflamatuar moleküllerin doğrudan etkisi, mikroglial aktivasyondan sonra monositlerin toplanması ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin değişmesi sistemik inflamasyonu tetikleyebilir (36,37).

Yüksek amonyak seviyesinin sadece sistemik inflamatuvar yanıt sendromu varlığında HES'e neden olduğu, tek başına hepatik ensefalopatiyle sonuçlanmadığı bilinmektedir (38). Bu bilgiler ışığında siroz hastalarında sepsisin HES'e neden olabileceği düşünülmektedir. Akut karaciğer yetmezliğinde SIRS varlığında nörolojik prognoz kötüleşmektedir. Sistemik inflamasyonun HES'e eşlik etmesi durumunda ise mortalite riski artmaktadır (39).

2.4. KLİNİK PREZENTASYON

Hepatik ensefalopati çok çeşitli nörolojik ve psikiyatrik semptomlara neden olmaktadır. Minimal HES sadece psikometrik testlerde dikkat, işleyen bellek, psikomotor hız ve vizeyospasyal yetenek alanlarında bozulmaya neden olabilir (40,41). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hasta yakınları tarafından apati, huzursuzluk ve öfori gibi kişilik değişimleri bildirilebilir. Motor fonksiyonlarda ve bilinç durumunda belirgin bozulmalar meydana gelebilir. Uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması ve gündüz aşırı uyku hali sık izlenmektedir (42). Bilinç bozukluğu zaman ve mekan oryantasyon bozukluğu, uygun olmayan davranışlar, konfüzyon, ajitasyon, somnolans, stupor ve komaya kadar ilerleyebilir. Uluslararası Hepatik Ensefalopati ve Nitrojen Metabolizması Derneği'nin (ISHEN) son rehberlerinde, aşıkâr/belirgin HES'in ilk belirtisi olarak oryantasyon bozukluğu veya asteriks başlangıcını kullanmaktadır (19). Komada olmayan HES hastalarında hipertoni, derin tendon reflekslerinde belirginleşme ve Babinski refleksi gibi motor sistem anormallikleri görülebilir. Tam tersine, komada derin tendon refleksleri azalır veya

kaybolur, ancak piramidal bulgular hala izlenebilir. Nadiren geçici fokal nörolojik defisitler görülmektedir. Hepatik ensefalopati hastalarında nöbetler oldukça nadir izlenmektedir (43). Mimiklerin kaybolması, kaslar rijidite, bradikinezi, monoton konuşma, konuşmada yavaşlama, Parkinson benzeri tremor ve diskinezi gibi ekstrapiramidal bulgular yaygındır (17).

Asteriks veya flapping tremor hastalığın erken evrelerinde görülebilir, stupor veya komaya ilerleyebilir. Asteriks gerçek bir tremor olmayıp, postüral tonusun azalması nedeniyle meydana gelen bir miyoklonustur. Parmaklar ayrıken bileklerin hiperekstansiyonu veya muayeneyi yapan kişinin parmaklarını ritmik olarak sıkması gibi postüral tonüs gerektiren eylemlerle flapping tremor anlaşılabilir. Flapping tremor eller haricinde ayaklar, bacaklar, dil ve göz kapaklarında da görülebilir. Flapping tremor üremi gibi hastalıklarda da izlendiği için HES için patognomonik değildir. Hastalığa bağlı mental (kognitif, davranışsal) ve motor bulgular bireyler arasında farklılık gösterebildiği gibi, aynı bireyde zaman içerisinde de farklılık gösterebilir (17).

2.5. TANI

Klinik olarak HES tremordan komaya kadar değişen bir spektrumda izlenebilir. Belirgin HES'in en sık veya en tipik semptomu flapping tremordur. Sıklıkla psikomotor yavaşlama ile birlikte. Hepatik ensefalopatinin ilk semptomu olabilir. Letarji, ekstrapiramidal sendrom, nöbet ve koma izlenebilmesine rağmen, tremora kıyasla daha az izlenir. Hepatik ensefalopati semptomları zaman içerisinde dalgalanma gösterebilir, bu nedenle HES tanısı zor olabilir. Hastaların ilk değerlendirmesi sırasında ayırıcı tanı ve tanı zor olan durumlarda spesifik testler tanıya yardımcıdır. Bu yöntemler içerisinde plazma amonyak seviyesi, elektroensefalogram (EEG) ve santral görüntüleme ön sıralarda yer almaktadır. Tanıda amonyak seviyesinin rolü uzun süredir tartışılmaktadır. Patogeneizde yüksek amonyak seviyesinin rolü iyi bilinmektedir (44,45). "American Association for the Study of Liver Diseases" ve "European Association for the Study of the Liver guidelines" rehberlerinde amonyak seviyesi normal olduğunda, negatif prediktif değeri yüksek olduğu için HES tanısının dışlanabileceği, ancak siroz durumunda amonyak seviyesi yüksek olduğunda HES tanısının tartışmalı olduğunu bildirmektedir 1. Yakın zaman önce yapılan kapsamlı bir çalışmada amonyak seviyesinin HES prognozuyla ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada amonyak seviyesinin HES şiddetiyle ve diğer organ yetmezlikleriyle korele

olduğu, aynı zamanda mortalitede belirleyici olduğu bildirilmiştir (46). Bu bulgular aynı zamanda amonyak seviyesinin normal seviyelere döndürülmesinin bir tedavi hedefi olması gerektiğine işaret etmektedir. Akut durumlar haricinde, plazma amonyak seviyesi HES epizot sıklığıyla ilişkilendirilmiştir (47). Yakın zamanda 100'den fazla hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, HES'in laktuloz ile tedavisinin amonyak varlığı veya seviyesinden etkilenmediği bildirilmiştir; bu da amonyak seviyelerinin şu anda klinik uygulamada hekimlere yol göstermediğini düşündürmektedir (48). Amonyak ölçümünün bu nedenle tanı ve tedavi sürecine katkı sağlayacağı yönleri iyi bilinmelidir. Tablo 2'de amonyak ölçümüyle ilgili avantaj ve dezavantajlar özetlenmiştir (4).

Tablo 2. Amonyak ölçümüyle ilgili avantaj ve dezavantajlar

Avantajlar	Dezavantajlar
Kolay bir test	Özel kan alma koşullarına ihtiyaç duyar
Ulaşılabilir bir yöntem	Venöz staz olmamalı (turnike kullanılmamalı)
Ucuz bir yöntem	EDTA'lı tüp tamamen doldurulmalı ve hemen döndürülerek homojenize edilmeli
EEG ve MR görüntülemeye kıyasla kolay yorumlanabilir	Tüp hızlı bir şekilde buz üzerinde (+4 ⁰ C) laboratuvara getirilmeli
Plazma amonyak seviyesi normal olduğunda HES tanısı tekrar gözden geçirilmelidir	Hemoliz, şiddetli sarılık, fiziksel egzersiz, tütün veya yüksek proteinli diyet ile etkileşime girer
Yüksek amonyak seviyesi HES şiddeti, rekürens ve mortalite ile koreledir.	Laboratuvara göre sonuçlar değişebilir
	Minimal HES'te psikometrik testler ile korelasyonu zayıftır

Amonyak seviyesinin ölçümüyle ilgili asıl sorun test yönteminin güvenilir olmamasıdır. Her merkezde rutin olarak uygulanabilen bir yöntem değildir, ayrıca test için gereken yöntem her merkezde uygulanmamaktadır. Amonyak ölçümü için öneriler arasında venöz stazın yapılmaması (turnike kullanmama), EDTA'lı tüpün tamamen doldurulması, numunenin laboratuvar buz üzerinde hızlı gönderilmesi ve sonuçların dikkatli yorumlanması (sarılık veya hemoliz durumunda sonuçlar etkilenir) yer almaktadır. Test doğru yapılmadığında ortaya çıkan tek risk anormal derecede yüksek değerlerdir (>100 mmol/L). Bu durumda en olası tanı yalancı hiperamonyemidir. Kontrol edildikten sonra amonyak seviyeleri hala yüksekse, üre siklus bozuklukları gibi metabolizma hastalıkları dışlanmalıdır.

Amonyak ölçümü siroz hastalarında her bir ensefalopati epizotunda yapılması faydalı bilgiler sağlayabilir (49).

Minimal HES tanısı klinik pratikte rutin uygulanan altın standart bir tanı testi olmaması, semptomların dalgalanma göstermesi, semptomların çoğu hasta tarafından fark edilmemesi nedeniyle zordur. Hastalar tarafından ifade edilmeyen gizli semptom veya anormallikler bakıcılar tarafından fark edilebilir. Minimal HES tanısında hastaların önceki kognitif fonksiyonlarının bilinmesi önemlidir. Karaciğer fonksiyonlarındaki kötüleşme ve semptomların dalgalı seyir göstermesi durumunda, kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın gösterilmesi tanı için zorunludur. Kognitif fonksiyonların kötüleşmesi ve semptomların dalgalanması aynı zamanda minimal HES ayırıcı tanısını zenginleştirmektedir. Minimal HES sıklıkla mental durumda değişiklik yapmazken, psikometrik ve nöropsikolojik testlerde bozulmalarla karakterizedir. Klinik tablo, hafif bir farkındalık eksikliği, öfori veya anksiyete, azalmış dikkat süresi, toplama veya çıkarma işlemlerinde bozulma ve değişen uyku ritmi şeklinde olabilir. Bu semptomlar bazen bakıcı tarafından bildirilir. Bu durumda, bazı uzmanlar tarafından HES'in minimal HES şeklinde değil evre 1 olarak sınıflandırılmasını önerilmektedir. Minimal HES tanısının doğrulamak için nöropsikolojik değerlendirme gerekmektedir. Çoğu merkez tarafından "Psikometrik Hepatik Skor" altın standart kabul edilmektedir. Bu yöntem psikomotor hız ve vizyospasyal yeteneği değerlendiren beş test içermektedir. Bu amaçla kullanılan diğer yöntemler arasında aşağıdaki testler yer almaktadır (50-52).

- Kritik Titreşim Frekansı Testi
- İnhibitör Kontrol Testi
- Tarama Testi
- Stroop Testi

Minimal HES tanısında iki anormal test sonucu dikkate alınmaktadır. Ancak bu testler uzun zaman almaktadır ve hastaların eğitim seviyesinden ve yorumlama yeteneğinden etkilenmektedir.

Minimal HES değerlendirmesi için yakın zaman önce önerilen bir diğer yöntem olan "Hayvan Sayma Testi" diğer yöntemlere kıyasla daha hızlı ve daha kolay bir yöntemdir. "Hayvan Sayma Testi" için bir adet kronometre gerekmektedir. Bir dakika içerisinde sayılan

hayvan isimlerinin sayılmasını temel almaktadır. Tablo 3'te Hayvan Sayma Testi yönergeleri gösterilmiştir (53):

Tablo 3. Hayvan Sayma Testi yönergeleri

Gereken zaman	İki dakikadan az
Gereken ekipman	Kağıt, kalem ve kronometre
Yönerge	"Bana 1 dakika içinde mümkün olduğunca hızlı bir şekilde aklınıza gelebilecek kadar çok hayvanın adını söyleyin." Eğer kişi 15 saniye boyunca hiçbir şey söylemezse, "Köpek de bir hayvandır. Bana daha fazla hayvan ismi söyleyebilir misin?" Eğer kişi 60 saniyeden önce durursa, "Başka hayvan var mı?"
Skor	Toplam hayvan sayısını sayın (tekrarlar veya hayvan olmayan kelimeler dahil değil)
Yorumlama	Minimal HES'i dışlamak için 1 dakikada 15 ila 20 hayvanlık bir sınır makul görünmektedir ve bu sınırın altında minimal HES mümkündür. Kesim noktaları dile göre doğrulama çalışmalarına bağlıdır.

Hayvan Sayma Testi'nde bir dakika içerisinde 20'den fazla hayvan isminin söylenmesi minimal HES'in dışlanması için %76 negatif prediktif değere, %78 pozitif prediktif değere sahiptir (54). Fransız rehberlerinde minimal HES'in dışlanması için Hayvan Sayma Testi'nin kullanılması önerilmektedir (49)

Minimal HES tanısında EEG'nin psikometrik testlerden daha başarılı olduğunu ifade eden veriler bulunmaktadır. Belirli EEG özellikleri ileride aşikar HES'in ortaya çıkmasında belirleyici olabilir. HES'te olduğu gibi minimal HES tanısında da amonyak seviyesinin ölçümü ve beyin görüntüleme tanıya yardımcı olabilir (55,56).

İtalya rehberleri tarafından HES tanısal sürecini kolaylaştırmak için klinsyenler için belirli algoritmalar oluşturulmuştur. Bu algoritmalarda Hayvan Sayma Testi'ne ek olarak, zaman-mekan oryantasyonu ve Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılmaktadır. Kompozit değerlendirme sonucunda ise hastada HES varlığı ve sınıflandırması yapılmaktadır. Tablo 4'te HES için önerilen bu algoritma özetlenmiştir (57).

Tablo 4. Hepatik ensefalopati için klinik tanısal algoritma

1.Hayvan Sayma Testi	HES yok >15 hayvan Gizli HES (minimal HES, evre I): 10-15 hayvan Aşkar HES (evre II-IV):<10 hayvan
2.Zaman oryantasyonu	Hangi yıldayız? Hangi aydayız? Haftanın hangi günündeyiz? Bugünün tarihi ne?
3.Mekan oryantasyonu	Hangi ülkedeyiz? Hangi bölgedeyiz? Hangi şehirdeyiz? Şuan neredeyiz?
4.Glasgow Koma Skalası	
Sonuç ve Değerlendirme	
HES yok	Zaman ve mekan oryantasyonu var, Hayvan Sayma Testi>15 hayvan
Gizli HES	Zaman ve mekan oryantasyonu var, Hayvan Sayma Testi 10-15 hayvan
HES evre II	Zaman oryantasyonu yok, mekan oryantasyonu var
HES evre III	Zaman ve mekan oryantasyonu yok, GKS 8-14
HES evre IV	Zaman ve mekan oryantasyonu yok, GKS<8

2.5.1. Laboratuvar

Akut karaciğer yetmezliği veya siroz hastalarında HES geliştiğinde klinik senaryoya bağlı olarak laboratuvar anormallikleri izlenebilir, ancak bu anormallikler sıklıkla altta yatan karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Siroz hastalarında karaciğer sentez yeteneğinin bozulduğunu gösteren trombositopeni, hipoalbuminemi, INR yüksekliği görülebilir. Transaminazlar orta derecede yükselmiş olabilir, hiponatremi ve hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları izlenebilir. Hastalar HES açısından değerlendirilirken, elektrolit bozuklukları, hiperkarbi, hipoksemi, sepsis ve ilaç yan etkileri gibi ensefalopatinin diğer metabolik veya toksik nedenlerini dışlamak kritik öneme sahiptir (9).

Altta yatan hastalıktan ziyade HES ile ilişkili kan testi amonyak seviyeleridir. Amonyak gastrointestinal sistemde üretilmektedir ve portal vene salınmaktadır. Normal fonksiyon gösteren bir karaciğer kandaki amonyak seviyelerini temizleyebilmektedir, ancak karaciğer hastalıklarında amonyak klerensi bozulmaktadır ve sistemik dolaşımdaki amonyak seviyesi artış göstermektedir. Ancak asemptomatik hastalarda amonyak seviyesindeki yükseklik HES hastalarını taramak için kullanılamamaktadır. Semptomatik hastalarda ise tanısal önemi tartışmalıdır. Amonyak seviyesini yükselten çok sayıda neden olduğu (idrar

yolu enfeksiyonu, gastrointestinal kanama, renal hastalıklar, parenteral nutrisyon, salisilat intoksikasyonu vb) ve ölçüm yöntemlerinin güvenilirliği düşük olduğu için hiperamonyeminin tanısal önemi düşüktür. Ek olarak, amonyak seviyeleri HES şiddetiyle korelasyon göstermemektedir. “American Association for the Study of Liver Diseases” ve “European Association for the Study of the Liver” tarafından yayınlanan 2014 yılı rehberlerinde kan amonyak seviyesinin tanıya ve HES prognozuna yardımcı olmadığını bildirmiştir. Klinik tabloyla birlikte amonyak yüksekliğinin faydalı olabileceği ifade edilmiştir. Amonyak yüksekliğinden ziyade normal amonyak seviyelerinin tanının dışlanmasında faydalı olduğu belirtilmiştir (9,58,59).

Yakın bir zamanda önerilen bir diğer serum belirteci 3-nitrotirozindir. Bu molekül HES patogeneziyle ilişkili olan nitrik oksidin bir türevidir. Minimal HES hastalarında 3-nitrotirozin seviyesinin artış gösterdiği ifade edilmiştir. Minimal HES tanısında %93 sensitivite, %89 spesifite göstermektedir. Ancak 3-nitrotirozinin tanısal performansı hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (60).

2.5.2. Elektroensefalogram

Elektroensefalogram beynin elektriksel aktivitesini gösteren elektrofizyolojik bir testtir. Toksik ve metabolik faktörler varlığında beyinde meydana gelen elektriksel anormallikleri göstermektedir. Hepatik ensefalopati tanısında EEG önemli bir yardımcıdır. Bu yöntemle iki ana komponent analiz edilmektedir: ritmik arkaplan aktivitesi (alfa, beta, teta ve delta dalgalarından oluşur) ve geçici dalgalar (intermitan ritmik delta aktivitesi ve trifazik dalgardan oluşur). Hastalarda en sık izlenen EEG bulgusu trifazik bulgularla birlikte bazal ritmik aktivitenin yavaşlaması ve anterior predominant anormalliklerdir (6). Bu anormallikler belirgin HES’te izlenebileceği gibi, minimal HES’te de izlenebilir. Hastaların EEG’sinde izlenen anormallikler HES ve siroz şiddetiyle koreledir (61). Koma veya anormal hareketler izlenen hastalarda EEG ile aynı zamanda epilepsi dışlanabilir. Doğru tanı için EEG sonucu tecrübeli bir nörofizyolog tarafından yorumlanmalıdır (62). Diğer taraftan, EEG’de izlenen bulgular tanı için yeterli olmayabilir veya HES’e spesifik olmayabilir. Bu bulgular diğer metabolik ensefalopatiler, sepsis, hiperkapni ve ilaç ilişkili ensefalopatide de izlenebilir. Spesifik bir test olması nedeniyle EEG’ye ulaşım zordur (63). Ancak diğer taraftan psikometrik testlerin aksine EEG hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve zeka kapasitesinden etkilenmez ve hasta kooperasyonu gerektirmez. Bu nedenle komada hastalara da EEG uygulanabilir (64,65). Mevcut rehberler siroz hastalarında özellikle minimal HES’in tanınması için EEG kullanımını önermektedir (9).

Elektroensefalogramın sensitivite ve spesifitesi HES şiddetine göre değişmektedir. Belirgin HES hastalarında EEG'nin spesifitesi %57-100, spesifitesi %41-88 arasında değişmektedir. Minimal HES hastalarında ise sensitivitesi %60, spesifitesi %98 bildirilmiştir (6).

2.5.3. Santral görüntüleme

Nörolojik bozukluğu olan siroz hastalarında santral görüntüleme HES tanısından ziyade diğer tanıların dışlanması için kullanışlıdır. Hepatik ensefalopati varlığında BT ve MR görüntülemelerde çeşitli bulgular izlenmesine rağmen, bu bulguların spesifitesi yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle HES tanısı için kesin bilgiler sağlayacak bir santral görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Karaciğer yetmezliği olan bir hasta nöropsikiyatrik şikayetlerle başvurursa, diğer olası nedenler dışlandıktan sonra HES tanısı düşünülmelidir. Bu nedenle, klinik uygulamada, intrakraniyal kanama, enfarktüs, enfeksiyon veya tümör dahil olmak üzere diğer serebral disfonksiyon nedenlerini dışlamak için beyin BT ve MR görüntüleme kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi bulguları genellikle belirgin değildir, BT görüntülemelerde HES olmayan sirotik hastalarda frontal kortikal atrofi ve hafif serebral ödemi düşündürülen anormallikler görülmektedir. Konvansiyonel T1 veya T2 MR görüntüleme çoğu merkezde mevcuttur ve diğer nörolojik hastalıkların dışlanmasını sağlamaktadır ve ayrıca HES'in tipik belirtilerini ortaya çıkarabilir. Sirozu veya portosistemik şantları olan hastaların çoğunda globus pallidus ve substantia nigra da bilateral, simetrik yüksek sinyal yoğunluğu görülür. Bu sinyal transjugüler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilmesinden sonra artabilir ve konjenital portosistemik şantların embolizasyonu sonrasında tersine dönmektedir. Bu bulgunun en olası açıklaması; santral sinir sisteminde paramanyetik bir madde olan manganez konsantrasyonundaki artış ve globus pallidusta birikimidir. Pallidal hiperintensiteler sirotik hastaların %90'ında bulunmasına rağmen, HES varlığı ile yakından ilişkili değildir. Benzer bulgular HES olmayan hastalarda da izlenebilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda HES'ten şüphelenildiğinde başvuru görüntüleme yöntemleri arasında, MR görüntüleme, BT görüntüleme, MR spektroskopisi, Pozitron emisyon tomografisi yer almaktadır (66).

2.5.3.1. MR görüntüleme

Görüntüleme tetkiklerinin kullanımı HES patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Kronik karaciğer yetmezliğinin tipik MR bulgusu bilateral bazal gangliyalarda yüksek sinyal intensitesidir. Sinyal intensitesinin artmasında manganez depolanmasının

etkilidir. Diğer tipik bulgular içerisinde fluid-attenuated inversion recovery ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme yüksek sinyal yoğunluğu ve kortikospinal traktusu içeren hemisferik beyaz cevher değişiklikleri yer almaktadır. Akut HES durumunda, etkilenen bölgedeki düşük görünür difüzyon katsayısı değerleri sitotoksik ödemi yansıtır. Bununla birlikte, HES'deki nöropsikolojik bozukluk, yaşam kalitesini etkileyen psikomotor yeteneklerdeki hafif eksikliklerden, daha şiddetli olan stupor veya komaya kadar değişen bir spektrum olarak ortaya çıkar. Kronik karaciğer hastalığında değişen metabolizmaya sekonder olarak gelişen telafi mekanizmalarının devreye girmesi ile birlikte HES görüntüleme bulguları değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, görüntüleme bulgularının klinik önemi tartışmalıdır ve HES'i diğer metabolik hastalıklardan sadece görüntüleme ile ayırmak zordur. MR görüntülemede sık rastlanılan HES bulguları aşağıda özetlenmiştir (67).

Bazal gangliyada yüksek sinyal intensitesi

Kronik karaciğer yetmezliği hastalarının beyninde rastlanılan en yaygın bulgu T1 ağırlıklı görüntülerde izlenen bazal ganliya hiperintensitedir. Bozulan kan-beyin bariyerini geçen manganez globus pallidusta birikmektedir. Klinik olarak ekstrapiridal bulgulara neden olmaktadır. Bazal ganliya hiperintensitesinin karaciğer fonksiyon bozukluğu şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir ve karaciğer transplantasyonundan sonra geriye dönmektedir (68,69). Manganez glutamin sentaz ve mitokondriyal süperoksit dismutaz enzimlerinin normal fonksiyon gösterebilmeleri için gereklidir. Ancak santral sinir sisteminde nörotoksik etki göstermektedir. Klinik olarak, manganez birikiminin neden olduğu erken yürüme ve denge bozukluğu, istirahat tremorlarının yokluğu, başvuru sırasında genellikle hafif bilişsel bozukluğun varlığı ve levodopaya çok az yanıt vermesi veya hiç yanıt verilmemesi, HES'deki Parkinson belirtilerini idiyopatik Parkinson hastalığından ayırmaktadır. Beyindeki manganez birikimini değerlendirmek için kullanılan "Pallidal İndeks", aksiyal T1 ağırlıklı görüntülerde globus pallidustaki sinyal yoğunluğunun subkortikal frontal beyaz maddeye oranı olarak hesaplanan bir değerdir. Pallidal indeks; tam kan manganez seviyesi, Child-Pugh skoru ve total bilirubin seviyesi gibi klinik indekslerle korelasyon gösterir (70,71).

Beyaz madde tutulumu

Hepatik enseflopate yaygın görülen bir diğer görüntüleme bulgusu ise beyaz maddede izlenen hiperintensitedir. Beyaz madde tutulumuna işaret eden bu bulgu aynı zamanda amyotrofik lateral sklerozun MR özelliklerini taklit etmektedir (72). Marchiafava-

Bignami hastalığı olarak adlandırılan transkalozal beyaz cevher tutulumu, HES hastalarındaki beyaz cevher tutulumunun tipik bir şeklidir. Siroz hastalarında aşikar HES olmadığında da T2 ağırlıklı görüntülerde fokal beyaz madde lezyonları izlenebilir (73).

Kortikal değişiklikler

FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülerde akut HES diffüz kortikal beyin ödemi şeklinde görülmektedir. Tüm hastaların beyin MR görüntülerinde singulat girus ve insular korteks simetrik olarak tutulmuştur, ancak nadiren asimetric kortikal tutulumda izlenebilir. Parietal, frontal, temporal ve oksipital korteks tutulumları oldukça nadir görülür (74).

2.5.3.2. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

Fonksiyonel MR görüntüleme beyin aktivitesi nedeniyle meydana gelen metabolik değişimlerin neden olduğu lokal kan akımı ve oksijenizasyon değişimlerini değerlendiren kompleks bir yöntemdir. Hepatik ensefalopati hastalarında fonksiyonel MR görüntülemeye inferior parietal korteks ile beynin diğer parçaları arasındaki iletişimin anormal olduğu görülmüştür (6).

2.5.3.3. Manyetik rezonans spektroskopisi

Bu yöntem konvansiyonel MR yöntemi ile birlikte yapılmaktadır ve görüntülenen dokunun biyokimyasal bileşeni hakkında bilgi sağlamaktadır. Kolin, kreatinin, N-asetil aspartat, aminoasitler ve diğer ozmolitler gibi belirli metabolitlerin seviyesini ölçmek için proton ve fosfor gibi atomları tanımlar. Bu sayede bileşik halde bulunan madde tanımlanabilmektedir. MR spektroskopisi kullanılarak HES hastalarında glutamin miktarında artış olduğu ve bu artışın HES şiddetiyle korele olduğu anlaşılmıştır. Glutamin artışı kan-beyin bariyerine ulaşan amonyak seviyelerinin artışıyla ilişkilidir (75).

2.5.3.4. Bilgisayarlı tomografi

Mental durum değişikliği olan siroz hastalar, hastaneye kabul sırasında sıklıkla bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları büyük oranda belirgin değildir, ancak frontal kortikal atrofi ve hafif serebral ödem ile ilişkili BT bulguları izlenebilmektedir. Daha önce HES hastalarında BT çekiminin klinik sürece etkisi olmadığı ifade edilmiştir. Rahimi ve ark'nın (76) çalışmasında acil servise başvuran 1218 siroz hastasının 349'unda mental durum değişikliği izlenmiş, en sık mental durum değişikliği nedeninin ise HES olduğu ifade edilmiştir. Fizik muayenede fokal bir nörolojik defisit olmadıkça, beyin BT'lerin hiçbirinde bulgu izlenmemiştir, BT'de izlenen bulgular

sıklıkla spesifik olmayan bulguları. Kumar ve ark'ı tarafından yapılan bir başka çalışmada da fokal nörolojik defisit olmayan hastaların beyin BT'sinde bulgu izlenmediği bildirilmiştir (77). Ayrıca beyin BT bulgularının serum amonyak, sodyum, kreatinin, bilirubin, albümin, platelet sayısı, INR ve ensefalopati evresi ile ilişkili olmadığı ifade edilmiştir. Bu çalışmalar ışığında fokal nörolojik defisit olmadığında BT görüntülemenin gerekli olmadığı bildirilmiştir (76,77).

Beyin BT klinik sonuçları etkilememesine rağmen, kritik hastalarda beyin hacminin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Liotta ve ark (78) ardışık BT çekimleri sırasında intrakraniyal serebrospinal sıvı hacminde meydana gelen değişikliklerin akut beyin volümü değişimini gösterebileceğini ifade etmiştir. Bu bilgiler ışığında osmolalitedeki akut düşüşlerin HES hastalarında beyin ödemi ve nörolojik bozulma ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir.

2.5.3.5. Pozitron emisyon tomografisi

Maliyeti nedeniyle HES tanısı ve ayırıcı tanısında pozitron emisyon tomografisi (PET) sık tercih edilmemektedir. Ayrıca PET'e ulaşım kolay değildir. Ancak HES patogenezinin aydınlatılmasında PET önemli bilgiler sağlamıştır. Kan akımı, serebral amonyak metabolizması, glukoz metabolizması ve glukoz kullanımı PET ile değerlendirilebilmektedir. Hepatik ensefalopati hastalarında PET görüntülemeye tüm kortikal alanlarda oksijen kullanımının ve serebral kan akımının azaldığı görülmüştür. Ayrıca sağlıklı kontrollere kıyasla HES hastalarında süperior prefrontal kortekste perfüzyonun azaldığı, talamus, beyin sapı, medial temporal korteks ve hipokampüste ise perfüzyonun arttığı bildirilmiştir (79).

2.6. AYIRICI TANI

Hepatik ensefalopati kliniğinin hastalar arasında değişkenlik göstermesi, aynı hastada ise zaman içerisinde dalgalanma göstermesi nedeniyle HES'in ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık dikkate alınmalıdır. Tablo 5'te HES'in ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar özetlenmiştir (4).

Tablo 5. Hepatik ensefalopati ayırıcı tanısı

Ayırıcı tanı	Koşullar	Nörolojik bulgu ve tanı	Açıklama
Epilepsi/status epileptikus	Alkol veya ilaç yoksunluğu sırasında da olabilir, fokal serebral lezyonlar neden olabilir, sekonder olabileceği gibi spontan gelişebilir	EEG ile tanınır	
Deliryuma neden olan metabolik nedenler, ilaç ilişkili ensefalopati	Çeşitli ilaçlar ve HIV	Kanda ilaç düzeyi	Nörotoksik olduğu bilinen belirgin bir ilaç olmadığında ve kandaki ilaç konsantrasyonları normal aralıklarda olduğunda mümkündür
Diğer metabolik ensefalopatiler (üremik, hiperkapnik veya septik ensefalopati, hiponatremi veya hipernatremi Alkol yoksunluğu	Böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, sepsis	Kan testleri (üre seviyesi, kan gazı, inflamatuvar sendromu), EEG bulguları (HES'te izlenen trifazik dalgalar ve yavaşlama)	
Benzodiazepin yoksunluğu	Hastaların hospitalizasyonu tetikleyebilir	Hasta öyküsü, tremor, terleme, halüsinasyon, nöbetler	Kötüleşme riskine rağmen benzodiazepinlerle tedavi edilebilir
Gayet-Wernicke-Korsakoff Sendromu, folik asid veya vitamin B12 eksikliği	Hastaların hospitalizasyonu tetikleyebilir	Hasta öyküsü, nöbetler, idrar toksikolojisi	
Ozmotik demiyelinizasyon sendromu	Şiddetli beslenme yetersizliği ve alkol alımı, otoimmün hastalık, hematolojik hastalık veya obezite cerrahisi	Okülomotor anormallikler, nistagmus, amnezi, deliryum, hipotermi, paraestezi	Progresif kötüleşme, dalgalanma daha nadir, ilişkili sistemik bulgular
Fokal serebral lezyon	Sodyum seviyelerinde hızlı dalgalanma	Tetraparezi, fokal palsiler, MR görüntülemeye FLAIR sinyallerinin artması	
İskemik veya hemorajik SVO	Düşme ile kafa travması, trombofilisi	Beyin BT görüntülemeye hiperdansite	Atipik HES bulguları varlığında görüntüleme yöntemleri istenmeli
Otoimmün veya paraneoplastik ensefalit	Arteryal hipertansiyon, kardiyovasküler risk faktörleri, erkek cinsiyet	Serebral MR	
Doğuştan gelen metabolizma hastalıkları	Bilinen kanser veya otoimmün hastalık öyküsü	Derliyum, nöbetler ve fasial diskinezi, lomber ponksiyonda lenfositik menenjit, ensefalit için spesifik antikrolar (anti-NMDA, anti-LGI-1, anti-Caspr-2, anti-Hu)	
	Aile öyküsü	Yüksek amonyak seviyesi, kan aminoasit kromatografisi, idrarda organik asitler	Sarılık olmadığında ve düşük transaminaz seviyesi ile birlikte yüksek amonyak seviyeleri, diyetle tedavi

*HIV; insan immünyetmezlik virüsü, SVO; serebrovasküler olay

Fokal bulgular olmadığında HES'in başlıca ayırıcı tanısında diğer metabolik ensefalopati nedenleri, alkol yoksunluğu veya daha nadiren konvülsif olmayan status epileptikus yer almaktadır. Konvülsif olmayan status epileptikustan şüphelenildiğinde, tanı için EEG oldukça yararlıdır. Bu şekilde benzodiazepinlerin gereksiz reçetelenmesi önlenerek HES'in kötüleşmesi önlenebilir. Metabolik ensefalopatilerin diğer nedenleri arasında sepsis, ilaç ilişkili ensefalopati, disnatremi, hiperürisemi ve hiperkapni yer almaktadır. Siroz varlığında sepsis ile ensefalopatinin ilişkisi uzun süredir bilinmektedir (80). Çok sayıda ilaç nörotoksik etki göstermektedir. Kan-beyin bariyeri bozulduğu için nörotoksik ilaçlar siroz hastalarında daha önemli bir konumdadır. Siroz hastalarında ensefalopati durumunda serebrospinal sıvılarında antibiyotikler gibi çok sayıda bileşenin nörotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (33).

Hastada fokal santral sinir sistemi bulgusu izlendiğinde ayırıcı tanılar dikkatlice gözden geçirilmelidir. Bazı hastalarda ensefalopati ile doğuştan gelen metabolizma hastaları (üre siklus bozuklukları) tanınabilir (81). Doğuştan gelen metabolik bozukluklar nadir de olsa, bu tanılar önemlidir çünkü acil durumlarda protein kısıtlaması, hiperkalorik karbonhidrat ve lipid alımı, amonyak seviyesi azaltıcı ilaçların kullanımı ve bazen renal replasman tedavisi gibi spesifik tedavilerle kontrol altına alınabilir. Doğuştan metabolizma hastalıkları özellikle yüksek hiperamonyemi (>150 mmol/L), normale yakın karaciğer testleri ve ailede hepatik veya nörolojik hastalık öyküsü ile birlikte ciddi nörolojik semptomların görüldüğü durumlarda düşünülmelidir (4).

Minimal HES'in ayırıcı tanısı HES'ten zor olabilir. Minimal HES ile nörodejeneratif hastalıkların ayrımı kognitif bozukluğun minimal olduğu aşamada oldukça zordur. Ayırıcı tanılar arasında, metabolik siroz insidansının giderek artması nedeniyle vasküler kaynaklı minimal kognitif bozukluğa sık rastlanmaktadır. Hastada dirençli zaman ve mekan oryantasyon bozukluğu, anterograde amnezi, dispraksi veya konuşma bozukluğu izlendiğinde alkolik nörotoksisite, Gayet-Wernicke-Korsakoff ensefalopatisi ve diğer nörodejeneratif hastalıklar ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Bu ayırıcı tanılarda bakım verenler semptomların progresif olarak kötüleştiğini ve zaman zaman dalgalanma gösterdiğini bildirebilir. Ek olarak, minimal HES ayırıcı tanısında depresyon varlığı önemlidir. Tanıda şüphe olduğunda fokal serebral lezyon varlığı dışlanmalıdır. Tablo 6'da minimal HES ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar özetlenmiştir (4).

Tablo 6. Minimal hepatik ensefalopati ayırıcı tanısı

Ayırıcı tanı	Koşullar	Nörolojik bulgu ve tanı	Açıklama
Nörodejeneratif hastalıklar, vasküler demans	Sirozun metabolik nedenleri	Santral görüntüleme (serebral MR görüntülemesinde vasküler lökopati, nöropsikolojik testler, nörodejenerasyon biyobelirteçleri, normal amonyak seviyesi	Progresif kötüleşme, dalgalanma yoktur veya minimal dalgalanma vardır
Alkolic demans	Kronik alkol alımı	Nöropsikolojik değerlendirme, santral görüntülemesinde serebral veya serebellar atrofi, normal amonyak seviyesi	Progresif kötüleşme, dalgalanma yoktur veya minimal dalgalanma vardır
Gayet-Wernicke-Korsakoff Sendromu, folik asid veya vitamin B12 eksikliği	Şiddetli malnutrisyon, alkol tüketimi, otoimmün hastalıklar, hematolojik hastalık veya obezite cerrahisi	Okülomotor anormallikler, nistagmus, amnezi, deliryum, hipotermi,	Progresif kötüleşme, dalgalanma yoktur veya minimal dalgalanma vardır, ilişkili sistemik bulgular
Nörodejeneratif bozukluklar (Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans)	Aile öyküsü	Nöropsikolojik değerlendirme, MR görüntülemesinde hipokampus atrofisi, lomber ponksiyonda nörodejenerasyon belirteçleri	Progresif kötüleşme, dalgalanma yoktur
Endokrinolojik ensefalopatiler	Tiroidit, otoimmün hastalıklar, tüberküloz	TSH, T4, kortizol seviyesi, normal amonyak seviyesi	Hashimoto ensefalopatisi durumunda kortikosteroidlere hızlı yanıt
Psikiyatrik bozukluklar, depresyon	Mental bozukluk öyküsü	Diğer tanıların ekartasyonu	
Toksik ensefalopatiler (sedatif kullanımı)	Reçete edilen ilaçların gözden geçirilmesi, bağımlılık öyküsü	İdrar ve kan testleri, normal amonyak seviyesi	
Santral sinir sistemi enfeksiyonları (sifiliz, HIV, Lyme hastalığı, hepatit B ve C)	Hepati B veya C sirozu, spesifik bölgelerde yaşama	Spesifik kan testleri, HIV serolojisi	Antibiyotik veya spesifik tedavilerle gerileme, diğer organ tutulumları
Obstrüktif uyku apne sendromu	Obeziteyle ilişkili	Baş ağrısı, uyku ihtiyacı, hiperkapni	Hasta yakınlarının sorgulanması yardımcı olabilir
Nörolojik tutulumu olan otoimmün hastalıklar (Lupus, Gougerot-Sjogren, Behçet hastalığı)	Otoimmün hastalık	Spesifik kan testleri, lomber ponksiyon bulguları	Diğer organ tutulumları, endemik bölgelerde yaşama

2.7. TEDAVİ

Bir HES atağının tedavisi; HES süresini azaltmak, rekürensleri önlemek, hastaneye yatışları engellemek, hastalığın neden yaşam kalitesini arttırmak, aile ve bakım veren üzerindeki hastalığın etkisini azaltmayı hedeflemektedir. Kronik karaciğer yetmezliği olan bir hastada HES tedavisi şunları içermelidir (1):

- Bilinç bozukluğu olması nedeniyle hava yolunun güvence altına alınmalı, hemodinamik stabilizasyon ve fiziksel yaralanmaların önlenmesi için hatta güvenliğinin sağlanması gerekmektedir. Aspirasyonun önlenmesi için HES evre III veya GKS<8 olan hastalar entübe edilmelidir.
- Bilinç değişikliğinin alternatif nedenleri gözden geçirilmelidir, nöbet, baş ağrısı, fokal nörolojik defisit varlığında ayırıcı tanıya gidilmelidir.
- Enfeksiyon, gastrointestinal kanama, konstipasyon, dehidratasyon, sedatif ilaç kullanımı, alkol intoksikasyonu ve elektrolit bozuklukları gibi kolaylaştırıcı faktörler gözden geçirilmelidir.
- Hepatik ensefalopatiye spesifik tedavi verilmelidir.

Spesifik tedaviler

Hepatik ensefalopati hastalarında çoğu tedavi amonyak seviyelerinin düşürülmesini hedeflemektedir. Bu tedaviler amonyak metabolizması ve barsak-karaciğer-beyin aksı hakkında bilinen verilerden elde edilmiştir. Siroz hastalarında amonyak üreye detoksifiye edilememektedir. Üre döngüsü haricinde amonyak metabolizmasında iki enzim önemli rol oynamaktadır: glutamin sentaz (başlıca barsak karaciğer ve böbreklerde sentezlenir) ve glutaminaz (başlıca barsak, karaciğer ve böbreklerde sentezlenir). Bu nedenle, glutamin sentaz ve glutaminazı manipüle etmenin yanı sıra amonyak üretimini azaltmak ve bağırsaktan amonyak emilimini önlemek, dolaşımdaki amonyak seviyelerini azaltabilecek potansiyel tedavi hedefleridir (1).

Ozmotik laksatifler

Absorbe edilemeyen disakkaridler (laktuloz ve laktilol) HES'in birinci basamak tedavisinde önerilmektedir. Bir laksatif olan laktuloz barsak mikrobiyotasına belirgin bir etki göstermeden intestinal geçişi hızlandırmaktadır (82). Laktuloz ile barsaktaki amonyak üretimi azalmakta, amonyağın feçesle atılımı artmakta, amonyak emilim seviyesi

düşmektedir. Hakkında en çok veri bulunan HES tedavi ajanı laktulozdur. Çok sayıda çalışmada laktulozun tedavi verilmeyen hastalara kıyasla etkin olduğu gösterilmiştir. Laktuloz tedavisi belirli risklere sahiptir. Muhtemel yan etkileri içerisinde diyare, kusma ve bunlara bağlı olarak elektrolit bozuklukları yer almaktadır (83).

Antimikrobiyal ajanlar

Gram pozitif, gram negatif, aerobik ve anaerobik barsak bakterilerine karşı etkinlik gösteren rifaksimin bakteri DNA-bağımlı RNA polimeraz enzimine bağlanmakta ve RNA sentezini inhibe etmektedir. Oral olarak alınmakta, ancak minimal absorbe edilmektedir. Sekonder safra asidi üretimini inhibe etmektedir. Laktulozla birlikte kullanıldığında rifaksimin HES rekürens riskini azaltmaktadır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmeyen bu ilacın aynı zamanda hastaların mortalitesini azalttığı bildirilmiştir. Tek başına laktuloz ile kıyaslandığında rifaksimin + laktuloz kombinasyonu daha etkili bulunmuştur (84).

Probiyotikler

Barsak mikrobiyotasını geliştirdiği düşünülen probiyotikler canlı bakterilerdir ve amonyak üretimini azaltmaktadır. Belirgin HES gelişim riskini azaltmakta, hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır, ancak mortalite üzerindeki etkisi gösterilememiştir (85).

Dallı zincirli aminoasitler

Hepatik ensefalopati hastalarının dallı zincirli aminoasitlerle tedavisi mortalite üzerinde etki göstermemesine rağmen, HES şiddetini azaltmaktadır. Kas protein sentezini arttırmakta, kas kitlesi kaybını engellemektedir (86).

L-arnitin L-aspartat

İntravenöz uygulanan L-arnitin L-aspartat plaseboya kıyaslandığında HES tedavisinde etkili bulunmuştur. Oral L-arnitin L-aspartat tedavisinin etkinliği ise tartışmalıdır. Tedavi rehberlerinde oral kullanımı önerilmemektedir (9).

Portosistemik şantların embolizasyonu

Sirozlu hastalarda HES epizotları tekrarladığında veya tedavi edilemediğinde postosistemik şant varlığı dikkate alınmalıdır. Bu şantların embolizasyonu ile HES tablosunun gerilediği bildirilmiştir. Ancak tedavi sonrası HES kliniğinin gerilemesine rağmen, portal hipertansiyon ve mortalite riskinin artış gösterdiği ileri sürülmüştür. Mevcut

veriler ışığında siroz ve HES hastalarında embolizasyonun yararlı bir tedavi olduğu, ancak çoğu vakada transplantasyon tedavisine bir köprü olarak kullanılması gerektiği ifade edilmiştir (87).

Albümin ve ekstrakorporeal albümin diyalizi

Karaciğerde sentezlenen albümin seviyesi siroz hastalarında azalmaktadır. Yakın zamana kadar albüminin sadece bir plazma volüm genişleticisi olduğu düşünülmekteydi, ancak günümüzde albüminin anti-inflamatuvar özelliğe sahip olduğu, karaciğer yetmezliği sırasında birçok toksin ve maddenin taşınmasında yardımcı olduğu anlaşılmıştır. Laktuloz ile birlikte kullanıldığında albümin daha etkili bulunmuştur (88). Albüminin ekstrakorporeal diyaliz şeklinde uygulanmasını değerlendiren randomize çalışmalarda HES'in daha hızlı iyileştiği bildirilmiştir, ancak mortalite üzerinde bir etkisi görülmemiştir (89).

Alternatif stratejiler

Siroz hastalarında volüm genişleticilerle (%0,9 salin) plazma amonyak seviyesi azalmakta, amonyak atılımı artmaktadır. Ayrıca hiperamonyemide hemofiltrasyon uygulanması etkili bulunmuştur (90,91).

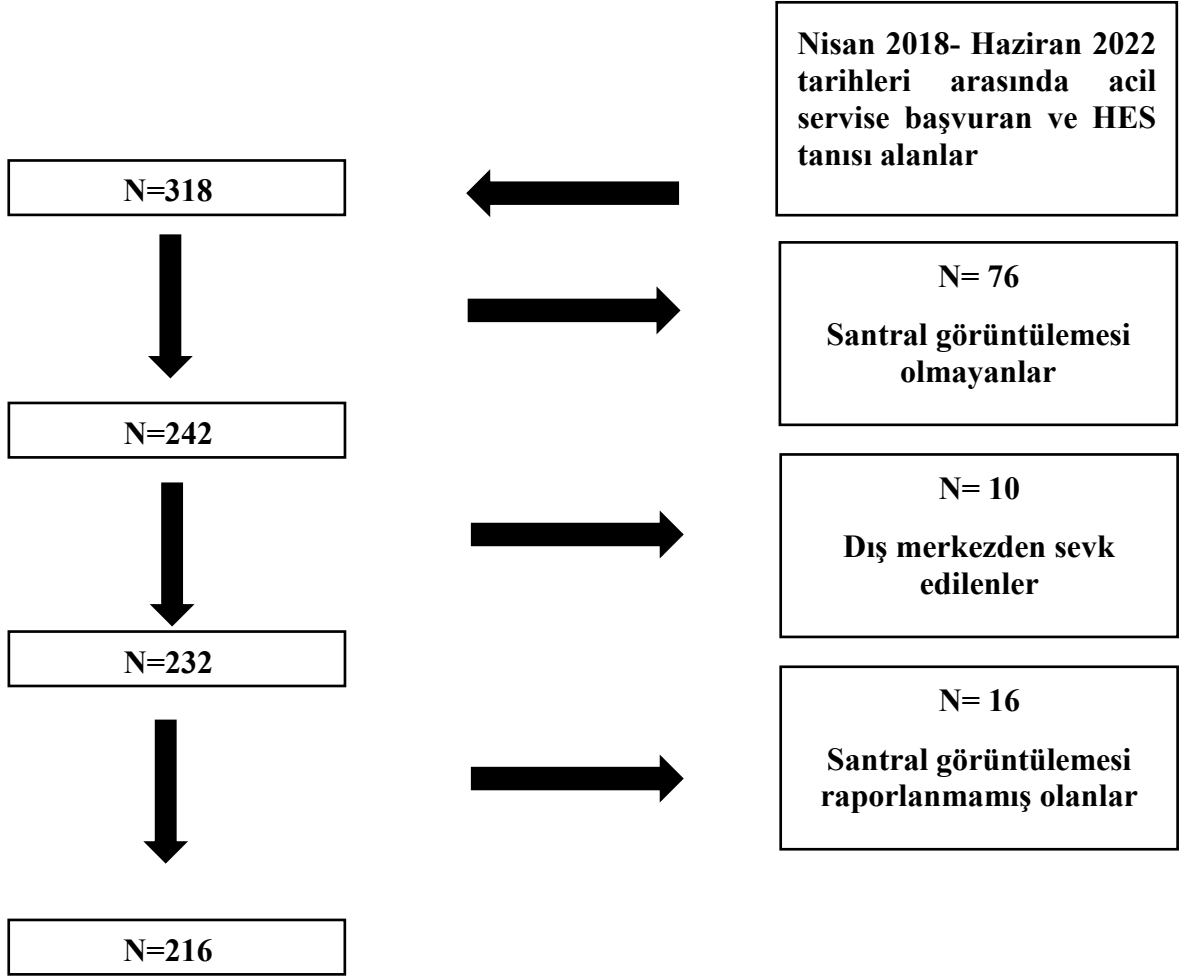
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.07.2022 tarih ve 2022/09-117 nolu onayı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'e Nisan 2018-Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran HES tanılı hastaların retrospektif olarak dahil edilmesi planlandı. Belirtilen tarihler arasında 318 hastaya ulaşıldı. Bu hastaların değerlendirilmesi sırasında 18 yaş altı olanlar , acil servis başvurusu sırasında diffüzyon MR ve kraniyal BT ile değerlendirilmeyen hastalar (n=76), dış merkezden hastanemize sevk edilmiş hastalar (n=10) ve kraniyal görüntülemesi yapılmış ancak raporlanmamış hastalar (n=16) çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız santral görüntülemesi yapılmış 216 hastayla gerçekleştirildi. Şekil 1'de hastaların çalışmamıza dahil edilme planı gösterilmiştir.



Şekil 1. Olguların çalışmaya dahil edilme planı

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- On sekiz yaş üzerinde olmak
- Nisan 2018-Haziran 2022 tarihleri arasında acil servise başvurup, HES tanısı alanlar
- Santral görüntüleme tetkikleri yapılmış olanlar (diffüzyon MR ve kraniyal BT)

3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- On sekiz yaşından küçük olmak
- Santral görüntülemesi eksik olan ve raporlanmamış hastalar

- Dış merkezden sevk edilen hastalar

3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastaların tanımlayıcı, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri hastane veri tabanından retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Tanımlayıcı özellikler arasından yaş ve cinsiyet değerlendirildi. Hastaların yaşı 50 yaş ve altı, 51-65 yaş ve 65 yaş üzeri şeklinde gruplandırıldı. Acil servis başvuru sırasındaki şikayetler kaydedildi (bilinç bozukluğu, konuşma bozukluğu/yavaşlama, uyku hali, halsizlik, denge kaybı, tremor/titreme, saldırgan davranış, halüsinasyon vb). Acil servis değerlendirmesi sırasında izlenen bulgular analizlere dahil edildi (oryantasyon-kooperasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, motor yavaşlama, flapping tremor, stupor, koma, lateralizan bulgu, deliryum ve anizokor vb). Santral görüntüleme ihtiyacında veya kararında önemli olabileceği için olguların intrakraniyal öyküleri değerlendirildi. Siroz etiyolojileri hasta dosyaları incelenerek değerlendirildi. İlk değerlendirme sırasında hastalardan elde edilen vital bulgular kaydedildi. Vital bulgular arasında Glasgow Koma Skalası (GKS), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve oksijen satürasyonu (SpO2) yer almaktaydı. Hastalardan tanı ve ayırıcı tanı amacıyla istenen laboratuvar tetkikleri çalışmamıza dahil edildi. Bu laboratuvar tetkikleri arasında glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, C-reaktif protein (CRP), amonyak, beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin, platelet, INR, pH ve laktat seviyesi yer almaktaydı.

Görüntüleme tetkikleri arasından diffüzyon MR ve kraniyal BT'si olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Görüntüleme yöntemlerinin nihai raporları çalışmamızda dikkate alındı. Hastaların klinik durumunu açıklayacak anlamlı bir patoloji varlığında görüntüleme yönteminde santral patolojinin olduğu düşünüldü. Klinik olarak anlamlı olmayan bulgular ise santral patoloji yok şeklinde değerlendirildi. Çalışmamızda görüntüleme sonucunda santral patoloji izlenen hastaların tanımlayıcı, klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi, santral patoloji izlenmeyen olgular ile karşılaştırıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

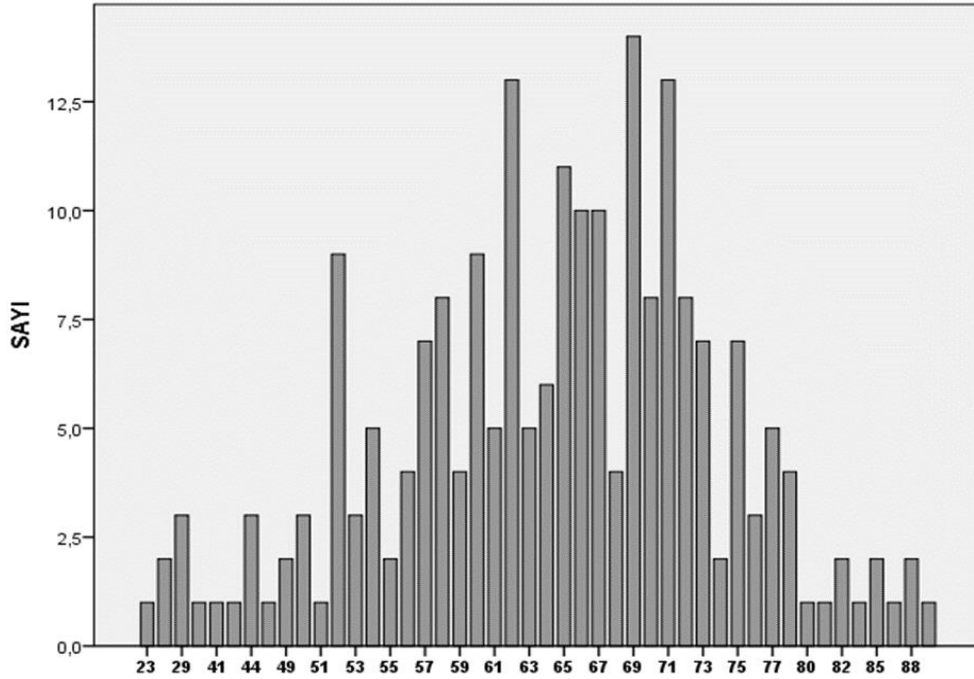
İstatistiksel analizler SPSS version 25 kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde, normal dağılan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, anormal dağılanlar ise median ve min-max değerler şeklinde ifade edildi. Analizler öncesinde sürekli değişkenlerin dağılımı, Kolmogrov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi.

Dağılım testlerinden sonra, normal dağılan sürekli değişkenler gruplar arasında Student t testi ile, anormal dağılanlar Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler Fisher's Exact test ve Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Çift yönlü p değeri 0,05'in altında anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Hastaların yaş ortalaması $63,9 \pm 11,1$ yıl idi (23-90 yaş). Hastaların yaklaşık yarısı (%49,1) 65 yaşın üzerindeyken, %42,6'sı 51-65 yaş arasında idi. Hastaların sadece %8,3'ü 50 yaş ve altındaydı (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların yaş dağılımları

Hastaların %50,9'u kadın, %49,1'i erkekti. Kadın/erkek oranı 1,03/1 idi. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Sayı (Yüzde)
Yaş*	$63,9 \pm 11,1$
≤50 yaş	18 (8,3)
51-65 yaş	92 (42,6)
>65 yaş	106 (49,1)
Cinsiyet	
Kadın	110 (50,9)
Erkek	106 (49,1)

*Ortalama \pm SD

Hastaların acil servise başvurusu sırasında semptomları kaydedildi. En sık izlenen semptomlar sırasıyla bilinç bozukluğu (%97,2), konuşma bozukluğu/yavaşlığı (%34,7), uyku hali (%27,8) ve halsizlik (%12,0) idi. Bununla birlikte, denge kaybı (%6,5), titreme (%3,7), saldırgan davranış (%3,2) ve sanrı (%0,9) daha nadir izlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların başvuru şikayetleri

Özellik	Sayı (Yüzde)
Bilinç bozukluğu	210 (97,2)
Konuşma bozukluğu/ yavaşlama	75 (34,7)
Uyku hali	60 (27,8)
Halsizlik	26 (12,0)
Denge kaybı	14 (6,5)
Titreme	8 (3,7)
Saldırgan davranış	7 (3,2)
Sanrı	2 (0,9)

Hastaların fizik muayenesinde en sık izlenen bulgular sırasıyla oryantasyon ve kooperasyon bozukluğu (%83,3), konfüzyon (%51,4), letarji (%29,6), motor yavaşlama (%17,1) ve flapping tremor (%11,6) idi. Stupor (%5,1), koma (%1,9), lateralizan bulgu (%1,4), deliryum (%0,5) ve anizkokori (%0,5) ise daha nadir izlenmişti. Tablo 9’da izlenen bulgular gösterildi.

Tablo 9. Hastaların fizik muayenesinde izlenen bulgular

Özellik	Sayı (Yüzde)
Oryantasyon-kooperasyon bozukluğu	180 (83,3)
Konfüzyon	111 (51,4)
Letarji	64 (29,6)
Motor yavaşlama	37 (17,1)
Flapping tremor	25 (11,6)
Stupor	11 (5,1)
Koma	4 (1,9)
Lateralizan bulgu	3 (1,4)
Deliryum	1 (0,5)
Anizkokori	1 (0,5)

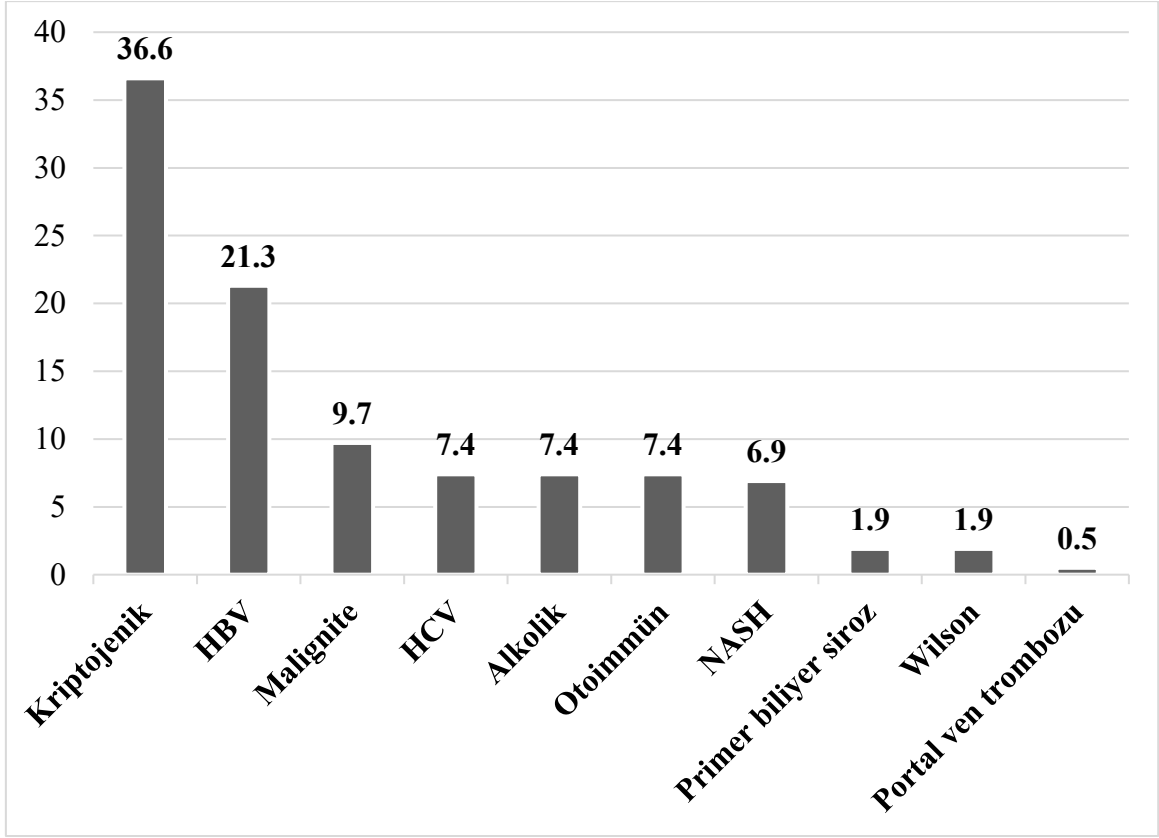
Hastaların %5,1'inin (n=11) özgeçmişinde geçirilmiş santral hadise olarak anlamlı bir klinik hastalık/olay mevcuttu. İntrakranial öykülerinde dört hastada travma, 2 hastada kitle, 3 hastada hemorajik SVO, 2 hastada iskemik SVO mevcuttu (Tablo 10). Ek olarak, hastaların %8,8'i (n=19) antikoagülan veya antiagregan kullanmaktaydı.

Tablo 10. Hastaların özgeçmişinde saptanan santral hastalık/hadiseler, travma durumu

Özellik	Sayı (Yüzde)
Travma	4 (1,9)
İntrakraniyal kitle	2 (0,9)
İskemik SVO	2 (0,9)
Hemorajik SVO	3 (1,4)
Diğer kraniyal hadise	7 (3,2)

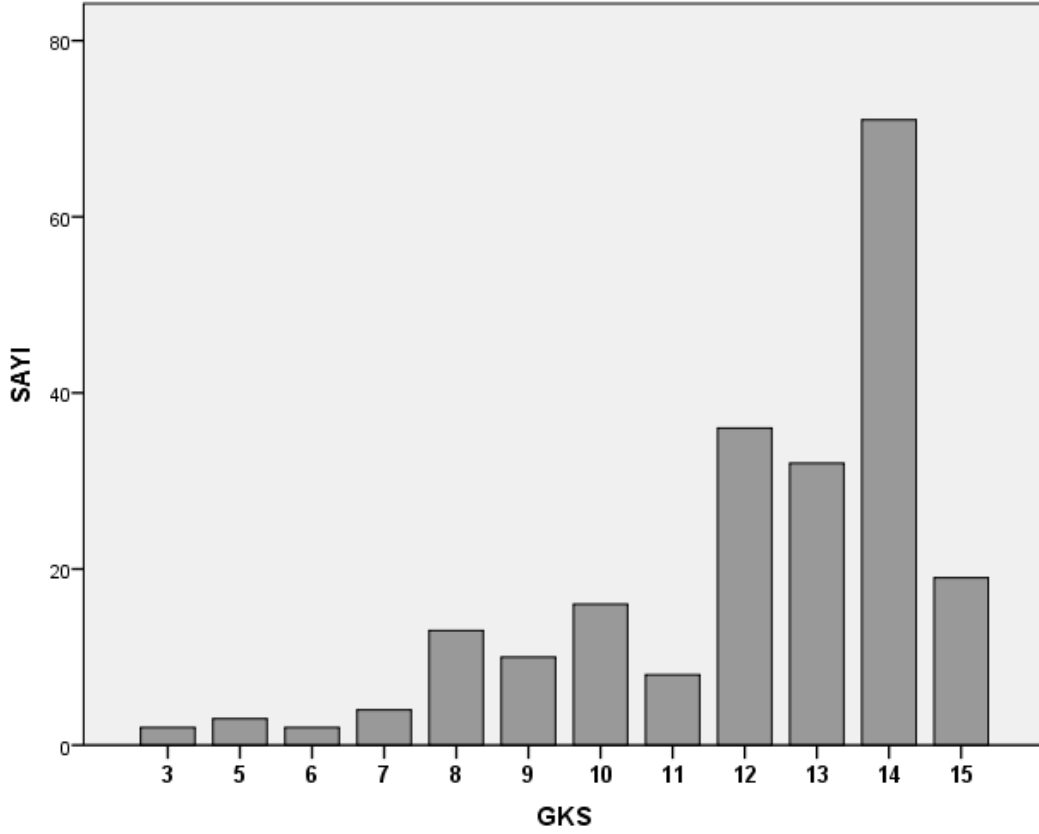
*SVO; serebrovasküler olay

Siroz etiyojileri arasından en sık izlenenler sırasıyla kriptojenik (%36,6), HBV (%21,3), malignite (%9,7), HCV (%7,4), alkolik (%7,4) ve otoimmün (%7,4) siroz ve NASH (%6,9) idi. Bununla birlikte, siroz etiyojisi 4 hastada primer biliyer siroz, 4 hastada Wilson/hemakromatozis, 1 hastada ise portal ven trombozu idi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların siroz etiyolojileri

Hastaların acil serviste değerlendirilen GKS skoru ortalaması $12,1 \pm 2,4$ idi. Şekil 4'te hastaların GKS skoru dağılımı gösterildi.



Şekil 4. Acil servis başvurusu sırasında hastaların GKS skoru

Acil serviste değerlendirilen diğer vital bulguların (nabız, SKB, DKB ve SpO₂) dağılımı Tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11. Hastaların vital bulguları

Özellik	Median (min-max)	Ortalama ± SD
GKS	13 (3-15)	12,1 ± 2,4
Nabız (atım/dk)	81 (50-144)	83,7 ± 20,0
SKB (mmHg)	120 (69-200)	125 ± 24
DKB (mmHg)	70 (40-139)	69,9 ± 14,1
SpO ₂ (%)	96 (76-100)	95,5 ± 3,4

GKS; Glasgow Koma Skalası, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, SpO₂; oksijen saturasyonu

Acil servis başvuru sırasında istenen laboratuvar tetkikleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların %48,6’sında (n=105) platelet sayısı 100,000’in altındaydı (trombositopeni). INR seviyesi 1,5 ve üzerinde olan hastaların oranı ise %56 (n=112) idi.

Tablo 12. Hastaların başvuru biyokimyasal ve hematolojik sonuçları

Özellik	N	Median (min-max)	Ortalama ± SD
Glukoz (mg/dl)	216	136 (49-635)	168 ± 97
Üre (mg/dl)	216	51,2 (12,6-363)	72,1 ± 60,8
Kreatinin (mg/dl)	216	1,1 (0,5-6,2)	1,3 ± 0,9
Sodyum (mmol/l)	216	135 (120-155)	134 ± 5
Potasyum (mmol/l)	216	4,5 (2,1-6,6)	4,5 ± 0,8
CRP (mg/l)	216	14,9 (0,2-227)	32,3 ± 44,7
Amonyak (µg/dl)	216	226 (23-762)	247 ± 145
WBC (10 ³ /µl)	216	6,7 (1,3-25,3)	8,0 ± 4,9
Hemoglobin (g/dl)	216	11,5 (6,0-16,1)	11,4 ± 2,2
Platelet (10 ³ /µl)	216	103 (25-388)	118 ± 66
INR	200	1,5 (0,9-5,5)	1,6 ± 0,5
pH	192	7,44 (7,00-7,60)	7,42 ± 0,07
Laktat (mmol/l)	179	2,8 (0,4-12,4)	3,3 ± 2,2

CRP; C reaktif protein, WBC; beyaz küre sayısı, INR; uluslararası normalize oran

Yeni gelişen santral patoloji ya da hadise açısından beyin görüntülemesi yapılan hastaların %6'sında diffüzyon MR'da patoloji izlenirken, %3,7'sinde kraniyal BT'de patoloji izlendi. İki görüntüleme yöntemi birlikte değerlendirildiğinde olguların %7,4'ünde santral patoloji izlendi (Tablo 13). Santral görüntülemelerinde patoloji saptanan hastalardan 5 hastada laküner infarkt, 2 hastada metastaz, 2 hastada pariyetal lobda subakut infarkt, 2 hastada kronik subdural kanama, 1 hastada subakut subdural kanama, 1 hastada sıvama tarzı subdural kanama, 1 hastada hipofizde kitle, 1 hastada hidrosefali, 1 hastada beyin ödemi tespit edildi. Kronik subdural kanaması olan hastalardan birinin hemorajik SVO öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda 318 siroz hastası değerlendirilmiş bunların 76'sında santral görüntüleme yapılmamıştı. Bu nedenle çalışmamızda HES hastalarında kraniyal görüntüleme yapılanların oranı %76 idi.

Tablo 13. Görüntüleme yöntemlerinde izlenen santral patoloji sıklıkları

Özellik	Sayı (Yüzde)
Diffüzyon MR	13 (6,0)
Kraniyal BT	8 (3,7)
Diffüzyon MR veya kraniyal BT	16 (7,4)

MR; manyetik rezonans görüntüleme, BT; bilgisayarlı tomografi

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

Görüntüleme yöntemlerinde santral patoloji izlenen (n=16) ve izlenmeyen olgular (n=200) tanımlayıcı, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırıldı. Santral patoloji izlenenlerin yaş ortalaması $63,5 \pm 13,2$, izlenmeyenlerin ise $64,0 \pm 11,0$ idi. Ancak yaş ortalamaları açısından farklılık izlenmedi ($p=0,857$). Santral patoloji izlenenlerin %43,8'i kadın, %56,2'si erkekti. Bu oranlar santral patoloji izlenmeyenlerde %51,5 ve %48,5 şeklindeydi, ancak gruplar açısından cinsiyet dağılımı ($p=0,551$) benzerdi (Tablo 14).

Tablo 14. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Santral patoloji (+) (n=16) N (%)	Santral patoloji (-) (n=200) N (%)	p değeri
Yaş*	$63,5 \pm 13,2$	$64,0 \pm 11,0$	0,857 [†]
≤50 yaş	1 (6,2)	17 (8,5)	
51-65 yaş	7 (43,5)	85 (42,5)	0,952 ^{††}
>65 yaş	8 (50,0)	98 (49,0)	
Cinsiyet			0,551 ^{††}
Kadın	7 (43,8)	103 (51,5)	
Erkek	9 (56,2)	97 (48,5)	

*Ortalama \pm SD, **N (%) [†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi

Santral patoloji varlığına göre hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı karşılaştırıldı. Santral patoloji izlenenlerin tamamında bilinç bozukluğu izlenirken, santral patoloji izlenmeyenlerin %97'sinde mevcuttu. Santral patoloji izlenenlerde sık görülen diğer şikayetler sırasıyla konuşma bozukluğu (%31,2), uyku hali (%25,0), halsizlik (%18,8), titreme (%12,5) idi. Ancak başvuru şikayetlerinin hiçbirinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre başvuru şikayetlerinin karşılaştırılması

Özellik	Santral patoloji (+)	Santral patoloji (-)	p değeri
	(n=16)	(n=200)	
	N (%)	N (%)	
Bilinç bozukluğu	16 (100,0)	194 (97,0)	0,627 [†]
Konuşma bozukluğu/ yavaşlama	5 (31,2)	70 (35,0)	0,762 ^{††}
Uyku hali	4 (25,0)	56 (28,0)	0,528 [†]
Halsizlik	3 (18,8)	23 (11,5)	0,299 [†]
Denge kaybı	0	14 (7,0)	0,329 [†]
Titreme	2 (12,5)	6 (3,0)	0,111 [†]
Saldırgan davranış	1 (6,2)	6 (3,0)	0,421 [†]
Sanrı	1 (6,2)	1 (0,5)	0,143 [†]

[†]Fisher exact test, ^{††}Ki-kare testi

Santral patoloji varlığına göre hastaların fizik muayene bulguları karşılaştırıldı. Santral patoloji izlenenlerde en sık izlenen başvuru şikayetleri sırasıyla oryantasyon-kooperasyon bozukluğu (%87,5), konfüzyon (%50), letarji (%31,2) ve motor yavaşlama (%12,5) idi. Bununla birlikte santral patoloji varlığın göre fizik muayene bulgularının dağılımında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Santral patoloji (+)	Santral patoloji (-)	p değeri
	(n=16)	(n=200)	
	N (%)	N (%)	
Oryantasyon-kooperasyon bozukluğu	14 (87,5)	166 (83,0)	0,482 [†]
Konfüzyon	8 (50,0)	103 (51,5)	0,908 ^{††}
Letarji	5 (31,2)	59 (29,5)	0,541 [†]
Motor yavaşlama	2 (12,5)	35 (17,5)	0,461 [†]
Flapping tremor	1 (6,2)	24 (12,0)	0,701 [†]
Stupor	1 (6,2)	10 (5,0)	0,580 [†]
Koma	0	4 (2,0)	0,733 [†]
Lateralizan bulgu	0	3 (1,5)	0,793 [†]
Deliryum	1 (6,2)	0	0,074 [†]

[†]Fisher exact test, ^{††}Ki-kare testi

Santral patoloji izlenenlerin %6,2'si (n=1) antikoagülan/antiagregan kullanırken, santral patoloji izlenmeyenlerin %9,0'u (n=18) kullanmaktaydı. Antikoagülan/antiagregan kullanımı açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi (p=0,578).

Santral patoloji varlığına göre olguların intrakraniyal öyküleri karşılaştırıldı, ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 17).

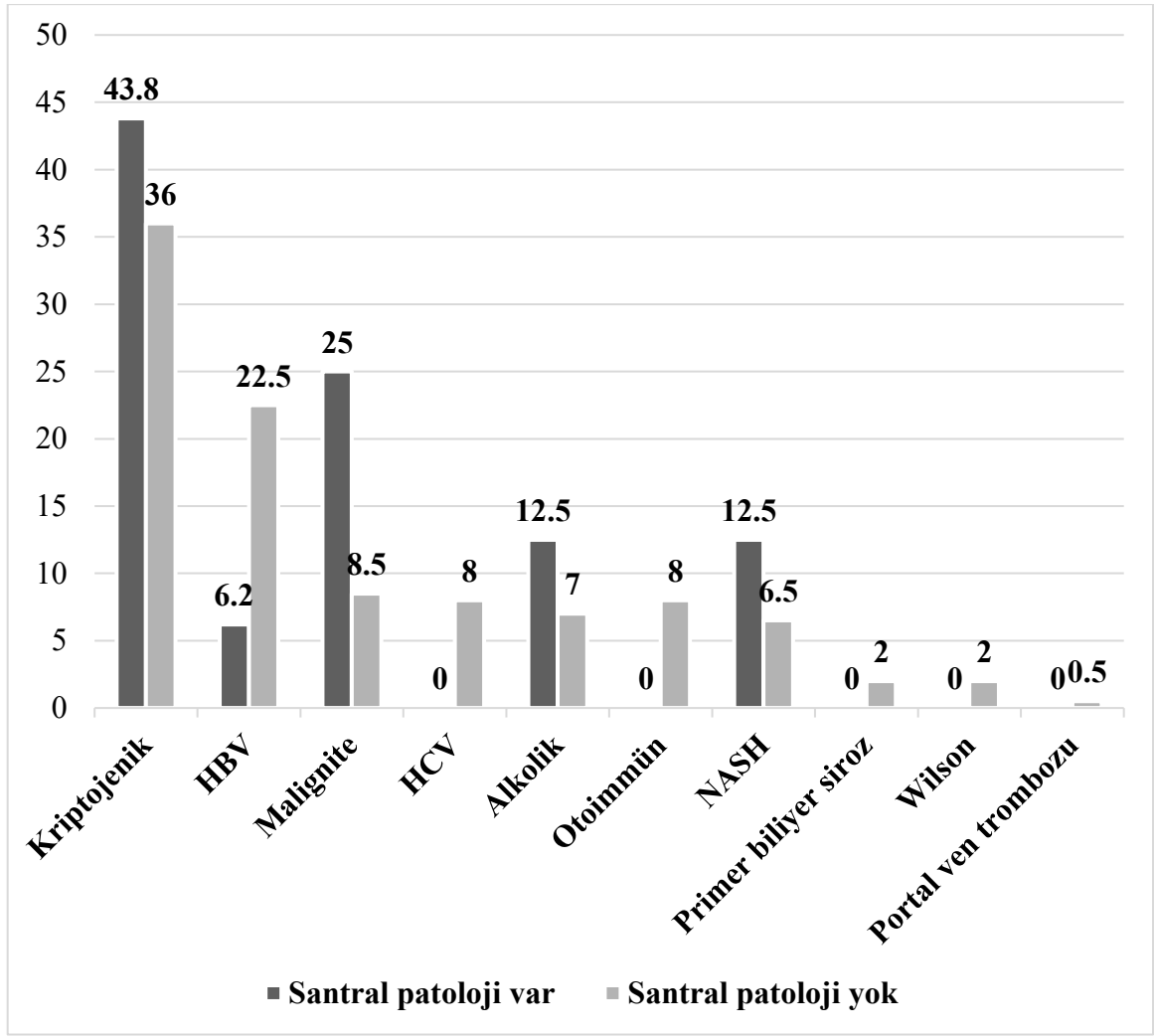
Tablo 17. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Santral patoloji (+)	Santral patoloji (-)	p değeri
	(n=16)	(n=200)	
	N (%)	N (%)	
Travma	0	4 (2,0)	0,733 [†]
İntrakraniyal kitle	0	2 (1,0)	0,857 [†]
İskemik SVO	0	2 (1,0)	0,857 [†]
Hemorajik SVO	1 (6,2)	2 (1,0)	0,207 [†]
Diğer kraniyal hadise	1 (6,2)	6 (3,0)	0,421 [†]

*SVO; serebrovasküler olay

[†]Fisher exact test

Görüntüleme yöntemlerinde santral patoloji izlenenlerde en sık karşılaşılan siroz etiyojileri sırasıyla kriptojenik (%43,8), malignite (%25), alkolik siroz (%12,5) ve NASH (%12,5) şeklindeydi. Ancak santral patoloji varlığına göre siroz etiyojilerinin dağılımında anlamlı bir farklılık izlenmedi (tüm analizlerde p>0,05) (Şekil 5).



Şekil 5. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre siroz etiyojilerinin dağılımı

Görüntüleme yöntemlerinde santral patoloji varlığına göre olguların vital bulguları analiz edildi. Ancak GKS, nabız, SKB, DKB ve SpO2 seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre vital bulguların karşılaştırılması

Özellik	Santral patoloji (+)	Santral patoloji (-)	p değeri
	(n=16)	(n=200)	
	N (%)	N (%)	
GKS	12,2 ± 2,2	12,1 ± 2,5	0,902 [†]
Nabız (atım/dk)	93,8 ± 26,5	82,9 ± 19,2	0,125 [†]
SKB (mmHg)	126 ± 23	125 ± 24	0,893 [†]
DKB (mmHg)	69,0 ± 13,6	70,0 ± 14,2	0,789 [†]
SpO2 (%)	94,5 ± 3,2	95,6 ± 3,4	0,223 [†]

*GKS; Glasgow Koma Skalası, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, SpO2; oksijen saturasyonu

[†]Bağımsız gruplarda t testi

Görüntüleme yöntemlerinde santral patoloji varlığına göre olguların laboratuvar sonuçları analiz edildi. Ancak glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, CRP, amonyak, WBC, hemoglobin, platelet, INR, pH ve laktat seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Görüntülemelerde santral patoloji varlığına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Özellik	Santral patoloji (+)	Santral patoloji (-)	p değeri
	(n=16)	(n=200)	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Glukoz (mg/dl)*	132 (76-353)	136 (49-635)	0,789 [†]
Üre (mg/dl)*	69,9 (20,6-363)	49,2 (12,6-362)	0,095 [†]
Kreatinin (mg/dl)	1,3 ± 0,9	1,3 ± 1,0	0,954 ^{††}
Sodyum (mmol/l)	132 ± 6	135 ± 5	0,103 ^{††}
Potasyum (mmol/dl)	4,7 ± 0,6	4,5 ± 0,8	0,280 ^{††}
CRP (mg/dl)*	21 (0,8-213)	14,8 (0,2-227)	0,310 [†]
Amonyak (µg/dl)*	212 (58-564)	230 (23,1-762)	0,347 [†]
WBC (10 ³ /µl)*	8,6 (2,5-19,2)	6,7 (1,3-25,3)	0,446 [†]
Hemoglobin (g/dl)	12,3 ± 2,5	11,3 ± 2,1	0,095 ^{††}
Platelet (10 ³ /µl)*	115 (45-373)	101 (25-388)	0,208 [†]
Platelet<100,000**	6 (37,5)	99 (49,5)	0,335 ^{†††}
INR	1,3 ± 0,2	1,6 ± 0,6	0,056 ^{††}
INR≥1,5**	8 (50,0)	104 (56,5)	0,614 ^{†††}
pH	7,3 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0,166 ^{††}
Laktat (mmol/l)*	2,0 (0,4-12,0)	2,8 (0,4-12,4)	0,497 [†]

*Median (min-max), **N(%), CRP; C reaktif protein, WBC; beyaz küre sayısı, INR; uluslararası normalize oran

[†]Mann Whitney U testi, ^{††}Bağımsız gruplarda t testi, ^{†††}Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Siroz hastalarında yaygın bir komplikasyon olan HES kognitif ve motor fonksiyonlarda bozukluk ile karakterizedir. Duygu-durum değişikliği, kişilik değişikliği, entelektüel kapasitede azalma veya kaybolma, anormal kas tonusu ve tremor gibi çok çeşitli semptom ve bulgulara yol açabilmektedir (92,93). Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcı olmasına rağmen, HES tanısına spesifik bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Serum amonyak seviyesi mental durum değişikliği olan siroz hastalarının ilk değerlendirmesinde yardımcı olabilir, ancak amonyak seviyelerinin tanısasal değeri çeşitli faktörlerden tarafından sınırlandırılmaktadır. Beyin BT ve MR görüntüleme çalışmalarında çeşitli bulgular elde edilmesine rağmen, bu santral bulgular HES için patognomonik değildir (9,94). Santral görüntülemeler daha çok HES'in ayırıcı tanısında kullanışlıdır. Bu nedenle, HES tanısı daha çok diğer beyin ve spinal disfonksiyon nedenlerinin dışlanması sonrasında klinik değerlendirmeyi temel almaktadır (95-98). Mental durum değişikliği veya santral sinir sistemi ile ilişkili semptomlarla acil servise başvuran hastaların büyük çoğunluğunda santral görüntülemeye başvurulmaktadır. Hastaların ilk defa değerlendirilmesi sırasında görüntüleme yöntemlerinin planlanması faydalı olabilmesine rağmen, istenen santral görüntüleme çalışmalarında sıklıkla anlamlı patoloji izlenmemektedir (66,99). Ayrıca, HES hastalarında rekürensler ve tekrar başvurular sık izlenmektedir. Bununla birlikte, tekrar başvurularda santral görüntüleme gerekliliğini destekleyen veri bulunmamaktadır (77). Çok sayıda görüntüleme tetkikinin istenmesi ise sağlık harcamalarını arttırmakta, iyonize radyasyon maruziyeti, acil serviste kalış süresinin uzaması, tedavinin gecikmesi gibi görüntüleme yöntemleriyle ilişkili komplikasyonları arttırmaktadır. Çalışmamızda bu nedenle acil servisteki değerlendirmeleri sonucunda HES tanısı alan hastaların santral görüntüleme sonuçlarının incelenmesi ve HES tanısında santral görüntüleme gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda santral görüntüleme ile değerlendiren 216 HES hastasının %3,7'sinde kranial BT'de, %6'sında diffüzyon MR'da, %7,4'ünde ise diffüzyon MR veya kranial BT ile santral patoloji izlenmişti. Bulgularımız HES tanısı için istenen çoğu santral görüntülemede herhangi bir patoloji izlenmediğine işaret etmekteydi. Görüntüleme yöntemlerinin HES için yeterli tanısasal performansına sahip olmaması ile birlikte düşünüldeğünde, HES tanısı için istenen santral görüntülemelerin tanı için görece kullanışlı

olmadığı, ancak sağlık harcamalarını belirgin şekilde arttırdığı söylenebilir. Hepatik ensefalopati hastalarında santral görüntülemeyi değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu çalışmalar görüntüleme yöntemlerinin gerekliliğinden ziyade HES varlığında izlenen görüntüleme bulgularına odaklanmıştır (66,67,100-102). Ayrıca bu çalışmalarda BT görüntülemenin gerekliliğinden ziyade kraniyal MR görüntüleme bulguları değerlendirilmiştir. Ancak kraniyal MR görüntülemenin HES hastalarının sıklıkla ilk başvuru yeri olan acil servislere kullanımını sınırlıdır. Az sayıda çalışmada ise HES tanısında görüntüleme yöntemlerinin gerekliliği değerlendirilmiştir (7,76,77,103). Hanna ve ark'nın (7) çalışmasında 2016-2018 yılları arasında acil serviste veya yatan hasta servislerinde HES tanısı alan ve kraniyal BT ile değerlendirilen 520 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların %2,5'inde kraniyal görüntülemeye santral patoloji izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise kraniyal BT'de olguların %3,7'sinde patoloji izlenmiştir. Bu çalışmadan farklı çalışmamızda acil serviste bilinç değişikliği olan olguların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan diffüzyon MR bulguları da değerlendirilmiştir.

Kumar ve ark'nın (77) 2018 yılında yaptığı çalışmada üçüncü basamak bir sağlık merkezinde acil serviste veya yatan hasta servislerinde HES şeklinde teşhis edilen, kraniyal BT ile tetkik edilen 67 hasta ve bu hastaların 147 HES epizodu değerlendirilmiştir. Çalışmaya bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece reküren HES tanılı hastalar dahil edilmiş, ilk HES tanılı hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmada kraniyal BT ile hastaların sadece %4'ünde santral patoloji izlendiği bildirilmiştir. Çalışmada özellikle daha önce HES epizodu geçiren olgularda bilinç bozukluğu durumunda santral görüntülemenin her hastada gerekli olmadığı, bu hastalarda santral görüntülemeye sıklıkla patoloji izlenmediği ifade edilmiştir.

Başak ve ark'nın (103) acil serviste HES hastalarının değerlendirilmesi sırasında intrakraniyal patolojilerinin dışlanması amacıyla BT görüntülemenin çok fazla kullanıldığı düşünülerek 2022 yılında ülkemizde yaptığı çalışmada 2012-2018 yılları arasındaki HES hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada amonyak seviyesi 90 µg/dl'nin üzerinde olan GKS skoru 15'in altında olan ve beyin BT ile değerlendirilmiş 378 HES hastasında anormal görüntüleme olan hastaların oranı %4,8 bildirilmiştir. Bu oran çalışmamıza oldukça yakındı. Ancak çalışmamıza dahil edilen olguların dışlanmasında amonyak seviyeleri dikkate alınmamıştı.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, siroz etiyojileri, laboratuvar bulguları ve intrakraniyal öykü varlığının görüntüleme yöntemlerinde santral patoloji varlığıyla ilişkili olmadığı izlendi. Hanna ve ark'nın (7) çalışmasında da bulgularımıza benzer şekilde yaş, cinsiyet, ırk, siroz etiyojileri, hemoglobin ve platelet sayısının kraniyal BT bulgularıyla ilişkili olmadığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada bulgularımızdan farklı olarak aspirin kullanımının kraniyal görüntülemelerde patoloji varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda santral patoloji olan ve olmayan hastalar arasında antikoagülan/antiagregan kullanımı açısından farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda aspirin kullanan hasta sayısının yüksek olmaması ve bu nedenle aspirin kullanan hastaların antikoagülan/antiagregan kullanımı şeklinde sınıflandırılması bu sonuçlara neden olmuş olabilir. Hanna ve ark'nın (7) çalışmasında antikoagülan kullanımı ayrı sınıflandırılmış ve kraniyal BT'de santral patoloji varlığıyla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Başak ve ark'nın (103) çalışmasında da yaş, cinsiyet, platelet sayısı, GKS skoru, albümin, amonyak, AST, ALT, potasyum, kreatinin seviyeleri ve antikoagülan tedavi kullanımının santral patoloji varlığıyla ilişkili olmadığı bildirilmiştir.

Hanna ve ark'nın (7) çalışmasında kraniyal BT için fokal nörolojik defisit veya travma öyküsü olmayan ancak akut mental değişikliği olan hastalar düşük riskli, akut mental değişikliklerle birlikte fokal nörolojik defisit, düşme, travma, senkop ve baş ağrısı olan olgular ise yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Hanna ve ark'nın (7) çalışmasında yüksek riskli sınıflandırılan olguların kraniyal BT'lerinde daha sık patoloji izlendiği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu şekilde bir sınıflandırma yapılmamıştı. Bunun yerine semptom ve bulgular bireysel olarak değerlendirilmiş, semptom ve bulguların tek başına görüntülemelerde izlenen santral patolojilerle ilişkili olmadığı görülmüştü. Lateralizan bulgu, senkop, koma gibi daha önce yüksek risk şeklinde sınıflandırılan bulguların az izlenmesi nedeniyle çalışmamızda istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamış olabilir. Ancak hastaların başvuru şikayeti ve fizik muayenelerine göre risk sınıflarına ayrılması kraniyal görüntülemelerin gereksiz kullanımını azaltabilir. Hanna ve ark'nın (7) çalışmasında bir kraniyal BT patolojisi saptanması için gereken hasta sayısı hesaplanmış, düşük risk grubunda bu sayının 82, yüksek risk grubunda ise 14 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada yüksek risk grubunda kraniyal görüntülemenin mantıklı olabileceği, ancak düşük riskli grupta (sadece akut mental durum değişikliği) görüntülemelerin gereksiz olabileceği ifade edilmiştir. Ancak yüksek riskli grupta dahi 1/14 oranının yüksek olduğu, bu oranın daha da azaltılması için daha kapsamlı görüntüleme algoritmalarına ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Kumar ve ark'nın (77) çalışmasında BT görüntülemelerde santral patolojisi olan 6 HES hastası ile normal BT bulguları izlenen 141 hasta karşılaştırılmış, çalışmada iki grup arasında amonyak, sodyum, kreatinin, bilirubin, albümin, MELD skoru, INR ve ensefalopati evresi açısından farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Çalışmamızda bu parametrelerden sodyum, kreatinin, INR ve amonyak seviyesi değerlendirildi ve Kumar ve ark'nın (77) çalışmasına benzer şekilde santral patoloji varlığıyla ilişkili olmadığı görüldü. Kumar ve ark'nın (77) çalışmasında aynı zamanda santral patoloji izlenen 6 hastanın hiçbirinin antikoagülan tedavi kullanmadığını, bu nedenle antikoagülan tedavi kullanımının kranial BT endikasyonu için iyi bir belirleyici olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda santral patoloji izlenen olguların sadece birinde antikoagülan kullanımı mevcuttu. Kumar ve ark'nın (77) çalışmasına benzer şekilde santral patoloji varlığıyla antikoagülan kullanımı çalışmamızda da ilişkilendirilemedi.

Önceki çalışmalarda hepatik ensefalopati hastalarında santral görüntülemelerin fokal nörolojik defisit veya kafa travması öyküsü gibi durumlarda yapılması gerektiği, bunların haricinde HES nedeninin gösterilmesinde kranial görüntülemelerin yeterli tanısal performansa sahip olmadığı bildirilmiştir (7,77,103). Bizim çalışmamızda ise travma öyküsü olan veya lateralizan bulgu izlenen hastaların hiçbirinde santral patoloji izlenmemiştir. Bunun muhtemel nedeni bilinç bozukluğu ile gelen hastada fokal nörolojik defisitlerin daha önceki nörolojik olaylara bağlı olmasıydı. Bilinç bozukluğu olanlarda hasta öyküsünün önemi sınırlanmaktadır. Çalışmamızda bu nedenle fokal nörolojik defisit varlığının eski bir patolojiye bağlı olabileceği, hastanın bakım verenlerinden alınacak bilgilerle fokal nörolojik defisit aydınlatılması gerektiği söylenebilir. Başak ve ark'nın (103) çalışmasında fokal nörolojik defisiti olanlarda santral patolojinin daha sık izlendiği ifade edilmiştir, ancak multivaryant analizlerde fokal nörolojik defisit anormal beyin BT görüntülemelerde belirleyici olmadığı ifade edilmiştir. Diğer taraftan, izlenen fokal nörolojik defisit HES nedeniyle gelişmiş olabilir. Cadranel ve ark'nın (104) çalışmasında fokal nörolojik defisitlerin HES'in bir bulgusu olabileceği ifade edilmiştir. Çalışmada bir yıllık süre içerisinde HES nedeniyle yoğun bakım ünitesinde hospitalize edilen 34 hastanın 38 HES atağı prospektif olarak değerlendirilmiştir. HES ataklarının 24'ünde fokal nörolojik defisit izlenmezken, 8'inde fokal nörolojik defisit, 6'sında hemipleji izlenmiştir. Ancak hastaların hiçbirinde kranial BT görüntüleme, beyin-omurilik sıvısı incelemesi ve MR görüntülemelerde patoloji izlenmemiştir. Sağ kalan hastaların takipleri sırasında 6 ay içerisinde fokal nörolojik defisitlerin tamamen iyileştiği bildirilmiştir. Çalışmada fokal nörolojik defisitlerin HES

hastalarında sanıldığı gibi nadir olmadığı ve kötü prognozla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ışığında fokal nörolojik defisitlerin her zaman HES ayırıcı tanısıyla ilişkili olmayabileceği söylenebilir. Ayrıca görüntüleme tetkiklerinin planlanmasında fokal nörolojik defisitlerin varlığı doğru bir gösterge olmayabilir.

Çalışmamızda santral görüntülemesi yapılan HES hastalarında incelenen demografik ve klinik özelliklerin anormal görüntüleme sonuçlarıyla ilişkili olmadığı izlendi. Ancak spesifik parametrelerde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttu. Başak ve ark'nın (103) çalışmasında trombosit sayısı 100,000'in altında olanlarda, INR seviyesi 1,5'in üzerinde olanlarda, intrakraniyal kanama veya aktif malignite öyküsü olanlarda görüntüleme tetkiklerinde santral patoloji sıklığının daha fazla izlendiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise böyle bir ilişki gösterilemedi. Siroz hastalarında trombositopeni sıklığının yüksek olduğu, intrakraniyal hemoraji sıklığının genel popülasyondan yaklaşık 5 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (105-107). Çalışmamızda böyle bir ilişkinin gösterilememesinde sadece sekiz hastanın kraniyal BT'sinde anormal sonuçların olması etkili olmuş olabilir. Kraniyal BT'de patoloji izlenen hasta sayısının az olması nedeniyle çalışmamıza diffüzyon MR bulguları da dahil edilerek istatistiki sınırlılık azaltılmaya çalışılmıştır. Ancak INR yüksekliği ve trombositopeni sıklıkla kraniyal BT'de saptanabilecek bulgulara neden olmaktadır. Çalışmamızda bu nedenle trombositopeni ve INR yüksekliği ile santral patoloji varlığı ilişkilendirilememiş olabilir. Klinik pratikte trombositopeni veya INR yüksekliği olan, bilinç bozukluğu nedeniyle HES'ten şüphelenilen hastaların kraniyal BT ile değerlendirilmesi olası bir yaklaşımdır. Mazer ve ark'nın (108) çalışmasında acil servis, cerrahlar, iç hastalıkları ve gastroenterologlardan oluşan 1286 hekim değerlendirilmiştir, çalışmada acil servise başvuran siroz hastalarında travma ve fokal nörolojik defisit eşlik etmediği bilinç bozukluğu durumunda kraniyal BT isteme sıklıkları sorgulanmıştır. Çalışmada BT isteme sıklığı acil servis hekimlerinde %79, cerrahlarda %60, iç hastalıkları hekimlerinde %52, gastroenterologlarda ise %32 şeklindeyken, trombositopeni veya INR yüksekliği eşlik ettiğinde aynı hasta senaryosunda BT isteme sıklıkları sırasıyla %86, %64, %63 ve %41'e yükselmiştir. Çalışmada siroz ile ilişkili koagülopatinin BT isteme sıklığını arttırabileceği belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca acil servis hekimlerinin kraniyal BT'yi diğer hekimlerden daha fazla istediği ifade edilmiştir. Ancak bu durumun muhtemel nedeninin hastaların ilk defa acil serviste değerlendirilmesi ve hastanın acil serviste tanı almasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Mazer ve ark'nın (108) çalışmasında aynı zamanda hekimlere görüntüleme sonuçlarının düşük tanısal performansa

sahip olduğu ile ilişkili bir eğitim verildikten sonra kraniyal BT isteme sıklıklarının tüm branşlarda azaldığı belirtilmiştir. Siroz hastalarında HES'in tanınmasında rehberlerin net olmayışının görüntüleme tetkiklerinin daha fazla istenmesine yol açtığı, uygun tanısal yaklaşım için multidisipliner bir yaklaşımla uygun tanısal algoritmalar oluşturulması gerektiği ifade edilmiştir. Donovan ve ark (94) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise bilinç bozukluğu ile başvuran siroz hastalarında anormal kanama parametrelerine rağmen intrakraniyal hemoraji riskinin yüksek olmadığı, ancak anormal kanama parametrelerinin fokal nörolojik defisit veya travma öyküsü ile birlikte olduğunda intrakraniyal hemoraji açısından değerli olduğu bildirilmiştir.

Rahimi ve ark'nın (76) 2016 yılındaki çalışmasında acil servise bilinç bozukluğu ile kabul edilen 1218 siroz hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada bilinç bozukluğunun en sık nedeninin HES olduğu (%47) bildirilmiştir. Bilinç bozukluğu ile başvuran hastaların %64'ü kraniyal BT ile değerlendirilmiş (HES hastalarında %60), ancak HES hastalarının hiçbirinde görüntüleme santral patoloji izlenmediği, hiçbir HES hastasında fokal nörolojik defisit görülmediği ifade edilmiştir. Kraniyal BT'de patoloji izlenen hastaların hepsinde ise fokal nörolojik defisit olduğu belirtilmiştir. Çalışmada bu nedenle yeni başlayan fokal nörolojik defisit olmadığı sürece HES hastalarında kraniyal BT'nin endike olmadığı ifade edilmiştir. Çalışmada ayrıca kraniyal BT görüntülemesi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında mortalite açısından farklılık olmadığı, bu nedenle siroz hastalarında bilinç bozukluğu durumunda kraniyal BT'nin prognozla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise santral görüntüleme yapılan HES hastalarının oranı %76 idi. Çalışmamızda HES hastalarında santral görüntüleme oranı Rahimi ve ark'nın (76) çalışmasından daha yüksekti (%76 & %60). Çalışmamızda kraniyal BT isteme sıklığının daha yüksek olmasında çalışmamızın üçüncü basamak bir hastanenin acil servisinde yapılması etkili olmuş olabilir. Ayrıca Rahimi ve ark'nın (76) çalışmasının daha eski bir tarihte yapılması daha az görüntüleme istenmesiyle ilişkili olabilir. Gelişmiş bir ülkede yapılan bir araştırmada 1980 yılında BT görüntüleme tetkikinin yılda 3 milyon defa istendiği, bu sayının 2006 yılında 67 milyona yükseldiği ifade edilmiştir (109). Çalışmada sağlık sisteminin gelişmesi, sağlık kaynaklarına ulaşımın artması ve görüntüleme tetkiklerinin zaman içerisinde birim maliyetlerinin azalması nedeniyle daha sık kullanıldığı belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada acil servis hekimlerinin kraniyal BT planlanma kararında malpraktis, klinik karar verme kuralları ve sağlık harcamalarından etkilendiği bildirilmiştir (110). Huang ve ark'nın (111) Çin'de yaptığı çalışmada acil servis hekimlerinin kraniyal BT nedeniyle hastaların gereksiz

radyasyondan korunma protokollerine karşı farkındalığı sorgulanmıştır. Çalışmada acil servis hekimlerinin yaklaşık yarısının malpraktis korkusu nedeniyle radyasyon maruziyetini dikkate almadığı ifade edilmiştir. Bu çalışma minör kafa travmalarında yapılmış olmasına rağmen HES hastaları için de dikkate alınabilir. Görüntüleme tetkiklerinin planlanması için oluşturulacak protokoller, bu protokoller ışığında hekimlerin malpraktisten yasal olarak korunması ve hekimlerin HES hakkında bilgilendirilmesi ile acil serviste kraniyal görüntüleme sıklığı azaltılabilir.

Siroz hastalarında HES varlığında sadece bilinç bozukluğu durumunda santral görüntülemelerde akut patoloji saptama olasılığı düşüktür. Ancak kraniyal BT ve MR görüntüleme gibi tetkiklerin rutin kullanımı sağlık harcamalarını arttırabilir. Stepanova ve ark'nın (112) çalışmasında HES hastalarının her bir hospitalizasyonunun yaklaşık 45,000-63,000 \$ maliyete neden olduğu bildirilmiştir. Sağlık harcamaları hastane, ülke ve sağlık sigortalarına göre değişebilmektedir. Üçüncü basamak bir hastanede kraniyal BT'nin maliyeti 1390 ± 686 \$ şeklinde hesaplanmıştır (113). Bu nedenle özellikle tekrarlayan HES ataklarında, bu hastalarla ilişkili yüksek maliyet temel alındığında, görüntüleme çalışmaları istenirken ihtiyatlı davranılması ve tanısal verimliliğinin göz önünde bulundurulması tavsiye edilmektedir. Maliyetin azaltılması için hastaların acil serviste kanama, elektrolit anormallikleri ve enfeksiyon gibi durumların varlığı aydınlatılarak gereksiz görüntülemelerin önüne geçilmelidir.

Çalışmamızda kraniyal BT veya diffüzyon MR'da patoloji izlenen olgular arasında 5 hastada laküner infarkt, 2 hastada subakut infarkt, 4 hastada subdural kanama, 2 hastada metastaz, 1 hastada kitle, 1 hastada hidrosefali ve 1 hastada beyin ödemi izlenmişti. Kumar ve ark'nın (77) çalışmasında ise santral patoloji izlenen 6 hastanın 3'ünde intraserebral hemoraji, 1'inde subdural hemoraji, 1'inde epidural hemoraji, 1'inde serebral ödem izlenmişti. Hanna ve ark'nın (7) çalışmasında ise santral patoloji izlenen 13 hastanın 7'sinde intraserebral hemoraji, 2'sinde akut infarkt, 4'ünde subdural hematoma izlenmişti. Başak ve ark'nın (103) çalışmasında ise santral patoloji izlenen 18 hastanın 12'sinde intrakraniyal hemoraji, 5'inde kitle, 1'inde subakut infarkt görüldüğü bildirilmiştir. İnfarkt izlenen hasta oranının görece daha yüksek olmasında çalışmamızda kraniyal BT ile birlikte diffüzyon MR görüntülemenin yapılması etkili olmuş olabilir. Ancak diğer çalışmalarda sadece kraniyal BT sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda en sık izlenen semptom bilinç bozukluğu (%97,2) iken en sık izlenen bulgular arasında oryantasyon ve kooperasyon bozukluğu (%83,3) ve konfüzyon yer almaktaydı. Bu semptom ve bulgular aynı zamanda kraniyal BT endikasyonlarını oluşturmaktaydı. Kraniyal BT endikasyonları arasından bilinç bozukluğunun en sık neden olduğu diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (7,77,103). Ancak çalışmamızda bilinç bozukluğu veya diğer semptom ve bulgulara göre santral patoloji sıklığının değişmediği izlendi. Bu nedenle HES hastalarında bilinç bozukluğunun tek başına ayırıcı tanıya götürmediği, görüntüleme planlanırken diğer semptom ve bulguların ve laboratuvar sonuçlarının birlikte dikkate alınarak karar verilmesi daha uygun olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamız retrospektif bir dizayna sahip olduğu için bu dizaynın sınırlılıklarını da taşımaktaydı. Çalışmamızda acil serviste HES tanısı alan hastalar değerlendirilmişti, HES tanısında ise klinik değerlendirme ve diğer olası tanıların dışlanması şeklinde bir yaklaşım benimsenmişti. Tanı için altın standart bir laboratuvar veya görüntüleme bulgusu olmaması ise HES tanı güvenilirliğini azaltmaktaydı. Ancak bu durum HES ile ilişkili tüm çalışmalar için geçerliydi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hepatik ensefalopati siroz hastalarında bilinç bozukluğu veya değişikliğinin önde gelen nedenidir. Hastalar sıklıkla ilk defa acil serviste değerlendirilmekte ve tanı almaktadır. Acil serviste bilinç bozukluğu ile gelen hastalarda tanı ve ayırıcı tanı için fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak hepatik ensefalopati hastalarında kraniyal görüntüleme sonuçları spesifik değildir, bu nedenle kraniyal BT gibi tetkikler daha çok ayırıcı tanı amacıyla istenmektedir. Ayırıcı tanı için istenen çoğu santral görüntüleme tetkikinde de anlamlı patoloji izlenmediği düşünülerek gerçekleştirilen çalışmamızda santral görüntüleme yapılan HES hastalarının sadece %3,7'sinde kraniyal BT ile, %6'sında ise diffüzyon MR ile patoloji izlenmiştir. Bulgularımız acil serviste HES hastalarında ayırıcı tanı için kraniyal görüntüleme yöntemlerinin fazla kullanıldığına işaret etmekteydi.

Santral görüntüleme patoloji izlenen hastalar değerlendirildiğinde, semptom, fizik muayene bulguları, siroz etiyojisi ve amonyak, platelet ve INR seviyesi gibi laboratuvar sonuçlarının santral patoloji varlığıyla ilişkili olmadığı görüldü. Bu nedenle HES hastalarında görüntüleme planlanırken izole bulguların yeterli düzeyde yol gösterici olmadığı düşünüldü. HES tanısında görüntüleme tetkiklerinin düşük tanısal performans gösterdiğinin bilinmesi, görüntüleme yöntemlerinin planlanması için algoritmaların oluşturulması ve acil servis hekimlerinin HES hakkındaki farkındalığının artırılması ile istenecek görüntüleme yöntemlerinin sayısı azaltılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020;73(6):1526-47.
2. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):43.
3. Kibble H, Ryan JM, Shawcross DL. Hepatic encephalopathy. *Medicine.* 2023; 51(6): 440-4.
4. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2021;25(2):393-417.
5. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int.* 2018;12(1):135-47.
6. Karanfilian BV, Cheung M, Dellatore P, Park T, Rustgi VK. Laboratory Abnormalities of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020;24(2):197-208.
7. Hanna A, Gill I, Imam Z, Halalau A, Jamil LH. Low yield of head CT in cirrhotic patients presenting with hepatic encephalopathy. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):000609.
8. Gundling F, Zelihic E, Seidl H, et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol.* 2013;12(1):108-14.
9. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al.. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. *Hepatology* 2014;60:715–35.
10. Balzano T, Forteza J, Borreda I, et al. Histological features of cerebellar neuropathology in patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018;77: 837-45.
11. Mosher VAL, Swain MG, Pang JXQ, et al. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal structural changes in patients with primary biliary cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9:169.

12. Grover VPB, Southern L, Dyson JK, et al. Early primary biliary cholangitis is characterised by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:936-45.
13. Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl.* 2011;17:38-46.
14. Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:184-92.
15. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010;51:1675–82.
16. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: . 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014; 61: 642-59.
17. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep.* 2017;5(2):138-47.
18. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2011;54:1030-40.
19. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:739-47.
20. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci.* 2008;53(2):529-38.
21. Ortiz M, Cordoba J, Doval E, et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:859-67.
22. Jalan R, Olde Damink SW, et al. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. *J Hepatol.* 2004;41:613-20.
23. Bosoi CR, Rose CF. Oxidative stress: a systemic factor implicated in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2013;28:175-8.
24. Rama Rao KV, Norenberg MD. Brain energy metabolism and mitochondrial dysfunction in acute and chronic hepatic encephalopathy. *Neurochem Int.* 2012;60:697-706.

25. Wijarnpreecha K, Werlang M, Panjawatnan P, et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2020;19(3):245–50.
26. Nardelli S, Lattanzi B, Merli M, et al. Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(5):1704–13.
27. Kato M, Hughes RD, Keays RT, et al. Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1992;15: 1060–6.
28. Romero-Go´mez M. Role of phosphate-activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2005;20:319–25.
29. Zwingmann C. The anaplerotic flux and ammonia detoxification in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2007;22:235-49.
30. Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol.* 2002;67:259-79.
31. Bosoi CR, Zwingmann C, Marin H, et al. Increased brain lactate is central to the development of brain edema in rats with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2014;60:554-60.
32. Rackayova V, Braissant O, McLin VA, et al. ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy in a rat model of chronic hepatic encephalopathy: in vivo longitudinal measurements of brain energy metabolism. *Metab Brain Dis.* 2016;31:1303-14.
33. Weiss N, Barbier Saint Hilaire P, Colsch B, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2016;65:1120-30.
34. Benyoub K, Muller M, Bonnet A, et al. Amounts of bile acids and bilirubin removed during single-pass albumin dialysis in patients with liver failure. *Ther Apher Dial.* 2011;15:504-6.
35. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;35:598-604 .

36. Bezzi P, Domercq M, Vesce S, Volterra A. Neuron-astrocyte cross-talk during synaptic transmission: physiological and neuropathological implications. *Prog Brain Res.* 2001;132:255-65.
37. Butterworth RF. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:522-8.
38. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2007;22:125-38.
39. Hung TH, Lay CJ, Chang CM, et al. The effect of infections on the mortality of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Epidemiol Infect.* 2013;141:2671-8.
40. Amodio P, Montagnese S, Gatta A. et al. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253–67.
41. McCrea M, Cordoba J, Vessey G. et al. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758–63.
42. Montagnese S, De Pitta C, De Rui M. et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:705–12.
43. Eleftheriadis N, Furla E, Eleftheriadis D. et al. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand.* 2003;107:142–4.
44. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003;114(3):188–93.
45. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19(3–4):345–9.
46. Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, et al. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(3):982-94.
47. Vierling JM, Mokhtarani M, Brown RS Jr, et al. Fasting blood ammonia predicts risk and frequency of hepatic encephalopathy episodes in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(6):903–6.
48. Haj M, Rockey DC. Ammonia levels do not guide clinical management of patients with hepatic encephalopathy caused by cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(5):723–8.

49. Thabut D, Bouzbib C, Meunier L, et al. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy: The French recommendations. *Liver Int.* 2023;43(4):750-62.
50. Kircheis G, Hilger N, Haüssinger D. Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2014;146(4):961-9.
51. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatol Baltim Md.* 2002;35(2): 357-66.
52. Romero-Go´mez M, Co´rdoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatol Baltim Md.* 2007;45(4): 879-85.
53. Agarwal A, Taneja S, Chopra M, Duseja A, Dhiman RK. Animal Naming Test - a simple and accurate test for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy and prediction of overt hepatic encephalopathy. *Clin Exp Hepatol.* 2020;6(2):116-24.
54. Labenz C, Beul L, Toenges G, et al. Validation of the simplified animal naming test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med.* 2019;60:96-100.
55. Ucar F, Erden G, Ozdemir S, et al. First data on the biological variation and quality specifications for plasma ammonia concentrations in healthy subjects. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(5):857-63.
56. Amodio P, Del Piccolo F, Petteno` E, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2001;35(1):37-45.
57. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, et al. Hepatic encephalopathy 2018 A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis.* 2019;51:190-205.
58. Ge PS, Runyon BA. Serum ammonia level for the evaluation of hepatic encephalopathy. *JAMA.* 2014;312(6):643-4.
59. Elgouhari HM, O’Shea R. What is the utility of measuring the serum ammonia level in patients with altered mental status? *Cleve Clin J Med.* 2009;76(4):252-4.

60. Montoliu C, Cauli O, Urios A, et al. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1629-37.
61. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, et al. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1680–9.
62. Rudler M, Marois C, Weiss N, et al. Status epilepticus in patients with cirrhosis: how to avoid misdiagnosis in patients with hepatic encephalopathy. *Seizure.* 2017;45:192–7.
63. Guerit J-M, Amantini A, Fischer C, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int Off.* 2009;29(6): 789–96.
64. Amodio P, Montagnese S. Clinical neurophysiology of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(1):60–8.
65. Campagna F, Montagnese S, Schiff S, et al. Confounders in the detection of minimal hepatic encephalopathy: a neuropsychological and quantified EEG study. *Liver Int.* 2015;35(5):1524-32.
66. McPhail MJ, Patel NR, Taylor-Robinson SD. Brain imaging and hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2012;16(1):57-72.
67. Lim CG, Hahm MH, Lee HJ. Hepatic encephalopathy on magnetic resonance imaging and its uncertain differential diagnoses: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci.* 2023;40(2):136-45.
68. Zerón HM, Rodríguez MR, Montes S, Castañeda CR. Blood manganese levels in patients with hepatic encephalopathy. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25:225–9.
69. Pujol A, Pujol J, Graus F, et al. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology.* 1993;43:65–9.
70. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet.* 1995;346:270–4.
71. Lee DH, Lee HJ, Hahm MH. The pallidal index in patients with acute-on-chronic liver disease: is it a predictor of severe hepatic encephalopathy? *Investig Magn Reson Imaging.* 2017;21:125–30.

72. Rovira A, Córdoba J, Sanpedro F, Grivé E, Rovira-Gols A, Alonso J. Normalization of T2 signal abnormalities in hemispheric white matter with liver transplant. *Neurology*. 2002;59:335–41.
73. Gabriel S, Grossmann A, Höppner J, Benecke R, Rolfs A. Marchiafava-Bignami syndrome: extrapontine myelinolysis in chronic alcoholism. *Nervenarzt*. 1999;70:349–56.
74. Matsusue E, Kinoshita T, Ohama E, Ogawa T. Cerebral cortical and white matter lesions in chronic hepatic encephalopathy: MR-pathologic correlations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:347–51.
75. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006;44(4):788–94.
76. Rahimi RS, Rockey DC. Overuse of Head Computed Tomography in Cirrhosis With Altered Mental Status. *Am J Med Sci*. 2016;351(5):459-66.
77. Kumar S, Modi R, Bhandari BM, Sass DA, Rothstein KD. A Head CT is Unnecessary in the Initial Evaluation of A Cirrhotic Patient with Recurrent Hepatic Encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2018;17(5):810-4.
78. Liotta EM, Romanova AL, Lizza BD, et al. Osmotic Shifts, Cerebral Edema, and Neurologic Deterioration in Severe Hepatic Encephalopathy. *Crit Care Med*. 2018;46(2):280-9.
79. Sunil HV, Mittal BR, Kurmi R, Chawla YK, Dhiman RK. Brain perfusion single photon emission computed tomography abnormalities in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2(2):116–21.
80. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL, et al. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol*. 2004;14(1):21–33.
81. Laemmle A, Gallagher RC, Keogh A, et al. Frequency and pathophysiology of acute liver failure in ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD). *PLoS One*. 2016;11(4):0153358.
82. Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2012;27:205–15.

83. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:003044.
84. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-63.
85. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:008716.
86. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:001939.
87. Privitera G, Figorilli F, Jalan R, Mehta G. Portosystemic shunt embolization and recurrent ascites: a single-center case series. *Gastroenterology*. 2018;155:1649-50.
88. Sharma BC, Singh J, Srivastava S, et al. Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:1234-9.
89. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013;57:1153-62.
90. Jalan R, Kapoor D. Enhanced renal ammonia excretion following volume expansion in patients with well compensated cirrhosis of the liver. *Gut*. 2003;52:1041-5.
91. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int*. 2014;34:42-8.
92. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs* 2019;79:5–9.
93. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–23.

94. Donovan LM, Kress WL, Strnad LC, et al. Low likelihood of intracranial hemorrhage in patients with cirrhosis and altered mental status. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):165-9.
95. Edula RG, Pyrsopoulos NT. New Methods of Testing and Brain Imaging in Hepatic Encephalopathy: A Review. *Clin Liver Dis.* 2015;19(3):449-59.
96. Mullen KD, Ferenci F, Bass N, et al. An algorithm for the management of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2007;27(2):32–47.
97. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):70-80.
98. Amodio P. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Liver Int.* 2018;38(6):966-75.
99. Zeneroli ML, Cioni G, Vezzelli C, et al. Prevalence of brain atrophy in liver cirrhosis patients with chronic persistent encephalopathy. Evaluation by computed tomography. *J Hepatol.* 1987; 4: 283-92.
100. Zhang XD, Zhang LJ. Multimodal MR imaging in hepatic encephalopathy: state of the art. *Metab Brain Dis.* 2018 ;33(3):661-71.
101. Scheau C, Dinu R, Tarta-Arsene E, et al. Current Stance of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis and Monitoring of Hepatic Encephalopathy. *Maedica.* 2015;10(3):243-47.
102. McKinney AM, Lohman BD, Sarikaya B, et al. Acute hepatic encephalopathy: diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery findings, and correlation with plasma ammonia level and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(8):1471-9.
103. Basak B, Ersin A, Sefer O, et al. The independent risk factors for abnormal head computed tomography in patients with hepatic encephalopathy. *Medicine.* 2022;101(51):32469.
104. Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):515-8.

105. Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalization for intracerebral hemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:16.
106. Xiong J, Xu W, Huang H, et al. Cirrhosis and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2018;275:296-303.
107. Northup PG, Lisman T, Roberts LN. Treatment of bleeding in patients with liver disease. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1644-52.
108. Mazer LM, Méan M, Tapper EB. Who orders a head CT?: perceptions of the cirrhotic bleeding risk in an international, multispecialty survey study. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:632–8.
109. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277–84.
110. Gimbel RW, Pirralo RG, Lowe SC, et al. Effect of clinical decision rules, patient cost and malpractice information on clinician brain CT image ordering: a randomized controlled trial. *BMC Med Inform Decis.* 2018;18(1):20 .
111. Huang X, Zhou JC, Pan KH, Zhao HC. Awareness and use of the Canadian computed tomography head rule for mild head injury patients among Chinese emergency physicians. *Pak J Med Sci.* 2013;29(4):951-6.
112. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, et al. In-Hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034–41.
113. Paul AB, Oklu R, Saini S, et al. How much is that head CT? price transparency and variability in radiology. *J Am Coll Radiol* 2015;12:453–7.

