

Hepatik Ensefalopatili Hastalarımızda Presipitan Faktörlerin Değerlendirilmesi

Kenan ÇADIRCI^{1,a}, Serkan CERRAH²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hepatik ensefalopati, karaciğer yetmezliğine sekonder gelişen ve reversibl olabilen bir nöropsikiyatrik sendromdur. Ölümcül olabilen, ciddi bir klinik tablodur. Bu çalışmada karaciğer yetmezliği tanılı hastalarda, hepatic ensefalopati gelişmesini presipite eden faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde 2011-2014 yılları arasında Hepatik Ensefalopati tanısı ile yatarak tedavi gören hastalarda, (n =80) presipite edici faktörleri retrospektif olarak araştırdık. Ayrıntılı klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek presipitan faktörleri tespit etmeye çalıştık.

Bulgular: Çalışmaya alınan 80 hastadan, 56 (%70)'i daha önceden kronik karaciğer hastalığı tanısı almışken, 24 (%30) hastaya yeni tanı konuldu. En sık enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem kanaması ve konstipasyon hepatic ensefalopatiyi presipite edici faktör olarak tespit edildi. Enfeksiyon grubunda ise, en sık spontan bakteriyel peritonit tespit edildi.

Sonuç: Hepatik ensefalopati tedavisi oldukça güç, bazen ölümcül olabilen bir klinik durumdur. Bu nedenle presipitan nedenlerin iyi bilinerek önlem alınması, hastaların gerekli tedavilerini aksatmamlarının sağlanması klinik kötü gidişatın önüne geçecektir.

Anahtar Sözcükler: Hepatik Ensefalopati, Hazırlayıcı Faktörler, Siroz.

ABSTRACT

Evaluation of Precipitating Factors in Our Patients with Hepatic Encephalopathy

Objective: Hepatic encephalopathy is a neuropsychiatric syndrome that develops secondary to liver failure and can be reversible. It is a severe and potentially fatal clinical condition. In this study, we aimed to identify the factors that facilitate the development of hepatic encephalopathy in patients with liver failure.

Material and Method: We retrospectively investigated predisposing factors in patients with hepatic encephalopathy (n =80) admitted to the Gastroenterology Clinic at Erzurum Regional Training and Research Hospital in 2011-2014. We sought to determine the predisposing factors using detailed clinical and laboratory findings.

Results: Fifty-six (70%) of the 80 patients enrolled had been previously diagnosed with chronic liver disease, while 24 (30%) patients were newly diagnosed. Infections, gastrointestinal bleeding and constipation were identified as the most common predisposing factors for hepatic encephalopathy. Spontaneous bacterial peritonitis was detected most commonly in the infection group.

Conclusion: Hepatic encephalopathy is a clinical condition that is very difficult to treat and may sometimes be fatal. Precautionary measures based on a good knowledge of predisposing causes and ensuring that patients do not neglect the requisite treatment will therefore prevent a poor clinical course.

Keywords: Hepatic Encephalopathy, Predisposing Factors, Cirrhosis.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Çadircı K, Cerrah S. Hepatik Ensefalopatili Hastalarımızda Presipitan Faktörlerin Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2019; 24 (2): 75-79.

How to cite this article: Çadircı K, Cerrah S. Evaluation of Precipitating Factors in Our Patients with Hepatic Encephalopathy. Fırat Med J 2019; 24 (2): 75-79.

Hepatik ensefalopati (HE), karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda görülen nöropsikiyatrik anormalliklerin geniş bir spektrumunu içeren, klinik olarak zorlu ve tedavisi güç bir komplikasyondur. HE, flepping tremor, fetor hepatikus ve hiperventilasyon gibi klinik bulgularla birlikte hafif bir dikkat azalması, konuşma bozukluğu, öfori ve depresyon ile mental performansın azalmasından, ağrılı uyaranlara cevap veremeyecek düzeyde bir koma durumu arasında değişen çeşitlilikte klinik bulgulara sebep olabilir.

Akut veya son dönem karaciğer yetmezliği tanılı hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi

bir komplikasyon olan HE (1)'nin teşhisi, klinik muayenede elde edilen nörolojik bulguların varlığına dayanır. Bilinç durumu, entelektüel fonksiyonlar, davranış-karakter değişikliği ve nöromusküler anormalliklere ait belirtilere dayanarak HE'nin tanısı (2) ve sıklıkla evrelemesinde kullanılan West Haven kriterleri; HE'yi, 4 grade olarak evreler (3). Klinik bulgularının ciddiyeti temelinde HE, Aşkar HE (Overt HE veya West Haven Grade 2-4 HE) ve gizli HE (Covert HE, minimal HE ve West Haven Grade 1 HE) olarak iki büyük gruba ayrılabilir (4, 5). Gizli HE, Aşkar HE' nin prekllinik safhaları olarak kabul edilmektedir (4). Aşkar HE, net

nörolojik bulguların varlığını vurgulamak için kullanılırken, gizli HE ancak uzmanlaşmış testlerle tanınabilen klinik tanıdan bahsetmektedir (2).

HE tanısının klinik muayene ve gözlemde elde edilecek nörolojik bulguların varlığına dayanması ve kesin tanı koyduracak net bir biyokimyasal veya radyolojik tetkin olmamasından dolayı, bilinen ya da şüpheli sirozu olan hastalarda tespit edilen böyle bilinç değişiklikleri hepatik ensefalopati olarak kabul edilmeli ve araştırılmalıdır. Hepatik ensefalopatinin koma ve ölüme kadar ilerleyebilmesi, tanısının çok acil bir şekilde konulmasının ve hemen tedaviye başlanılmasının ve alıtta yatan presipite edici faktörün de tespit edilerek acil bir şekilde tedavi ile ortadan kaldırılmasının, hastanın mortalitesinin azaltılması açısından önemli olduğunu göstermektedir. Bundan dolayı presipitan faktörlerin iyi bilinen karaciğer yetmezliği ile takip edilen hastaların bu faktörlere karşı bilgilendirilmesinin ve bizler tarafından da düzeltilebilir presipitan faktörlere karşı gerekli tedavi düzenlemesinin yapılmasının ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Biz çalışmamızda hepatik ensefalopati tanısı ile kliniğimize yatan hastaların hepatik ensefalopatiye girişinde etkili presipitan faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 07.06.2016 tarih ve 2017/ 07-47 no'lu etik kurul onayı alınarak düzenlendi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde 2011-2014 yılları arasında, siroz tanısı ile izlenen toplam 76 hasta ve akut karaciğer yetmezliği tanısı ile takip edilen 4 hasta, toplam da 80 hasta çalışmaya dahil edilerek retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza dahil etme kriteri olarak, hastada klinik, radyolojik ve biyokimyasal parametrelerle doğrulanmış karaciğer disfonksiyonu olması, hepatik ensefalopati tanısının, klasik klinik görüntü, yüksek arteriyel kan amonyak düzeyinin gösterilmiş olması ve mevcut nöropsikiyatrik tabloya sebep olabilecek kafa travması, meningitis/ensefalit veya beyin içi yer kaplayan kitle gibi intrakranial, hiperkalsemi, ciddi akut hiponatremi veya hiperosmolar koma gibi metabolik ve hemorajik/ iskemik strok gibi nörolojik patolojilerin dışlanmış olması ile konulmuş olması şartı arandı. Dışlama kriteri olarak da; hastada karaciğer disfonksiyonu ve HE düşündürülen klinik bulgular olmasına rağmen, hastanın HE tüm tanısız şartlarını sağlamıyor olması olarak kabul edildi. Mevcut kriterleri sağlayan toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 80 hasta çalışma süresi içerisinde kliniğimize toplam 119 kere hepatik ensefalopati tanısı ile yatırılarak tedavi edildi ve hastaların bütün verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Birden çok sayıda atak geçiren hastalar bu atakları, takiplerinin farklı zamanlarında geçirmiş olmalarından dolayı hasta yaş ortalamaları da 119 atak üzerinden hesaplandı.

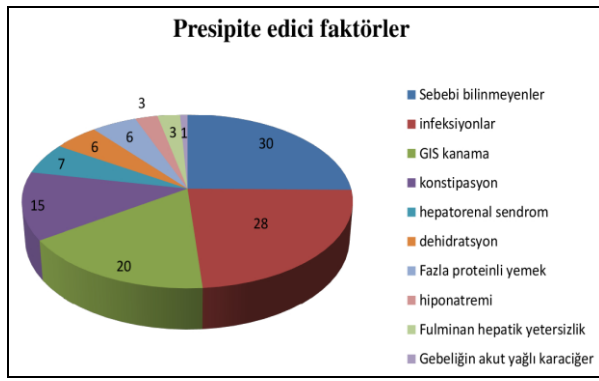
Burada hastaların siroz etiyolojileri ve hepatik ensefalopatiyi presipite edici faktörleri araştırıldı. Hepatik ensefalopatiyi presipite edici faktörler arasında gastrointestinal sistem kanaması, sepsis, infeksiyonlar, azotemi, akut hepatit, benzodiazepin-narkotik grubunda ilaçların kullanılması, elektrolit dengesizliği (diüretik kullanımı, fazla miktarda parasentez uygulanması, kusma ve ishal gibi nedenlere bağlı), konstipasyon, alkol alımı ve fazla proteinli beslenme gibi durumlar kayıt edildi. Çalışmamızda istatistiksel analizler için, IBM SPSS 20 istatistik analiz programı kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma, yüzde olarak sunuldu. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlanmadığı için Mann Whitney u testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 55 erkek (%68.75) ve 25 bayan (%31.25) olmak üzere toplam 80 hasta kabul edildi. Bazı hastalar, birden fazla sayıda hepatik ensefalopati atağı nedeni ile kliniğimize kabul edildiğinden ve her atakta farklı bir presipite edici faktör rol oynayabileceğinden dolayı, bir hastaya ait tüm ataklar çalışmaya dahil edildi. Bu sebeple hesaplamalarımızda 119 atağın her birine ait veriler ayrı ayrı değerlendirilerek çalışmaya alındı. Bu hali ile çalışmaya 88 (%74) tane erkek hastaya ait hepatik ensefalopati atağı ve 31 (%26) tane bayan hastaya ait atak alındı. Çalışmaya alınan hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, erkek hakimiyeti göze çarpmakta idi ve aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p = 0.04$). Çalışmaya alınan erkek hastaların yaş ortalaması 53.4 ± 15.5 yıl, bayan hastaların ise 51.6 ± 17 yıl olarak hesaplandı. Her iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p = 0.7$). Çalışmaya alınan 80 hastadan, 56 (%70)'ı daha önceden kronik karaciğer hastalığı tanısı almıştı. 20 (%25) hastaya ise kronik karaciğer yetmezliği tanısı, kliniğimize ilk hepatik ensefalopati atağı ile gelişlerinde konuldu. Diğer 4 (%5) hasta ise akut karaciğer yetmezliğine sekonder hepatik ensefalopati tanısı ile kliniğimize kabul edildi. 4 hastanın 3 (%3.75) tanesi fulminan hepatik yetmezlik ve 1 (%1.25) tanesi de gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanıları ile kliniğimize kabul edilmiş olup akut karaciğer yetmezliğine bağlı hepatik ensefalopati grubunda (Tip A, Alfa HE) ele alındı. Çalışmaya alınan diğer 76 hasta ise siroz ve portal hipertansiyon (Tip C) grubunda yer almakta idi. Çalışmaya alınan Tip C grubundaki hastalar etiyolojik olarak gruplara ayrıldığında 28 (%36.85) kişinin hepatit B'ye bağlı, 19 (%25) kişinin kriptojenik, 9 (%11.85) kişinin hepatit C'ye bağlı, 5 (%6.6) kişinin kist hidatit'e bağlı, 4 (%5.3) kişinin hepatit B ve alkol kullanımına bağlı, 4 (%5.3) kişinin sadece alkol kullanımına bağlı, 3 (%3.9) kişinin hepatit B ve hepatit C birlikteliğine bağlı, 2 (%2.6) kişinin hepatit C ve alkol kullanımına bağlı ve 2 (%2.6) kişinin hemokromatozise bağlı olarak karaciğer sirozu tanısı aldığı belirlendi. Daha önceden

tanı alan hastalara 1 ay - 20 yıl önce tanı konmuştu. Elli altı hastaya daha önceden tanı konulmuş olmasına rağmen sadece 8 hasta düzenli kontrollerine gelmekte ve düzenli tedavi almaktaydı.

Tek tek ele alınan bu 119 hepatik ensefalopati atağının 30 (%25.2) tanesinde ensefalopatiye neden olan herhangi bir faktör tespit edilemedi. Tespiti yapılabilen; 28 (%23.5) vakada infeksiyonlar (10 vaka spontan bakteriyel peritonit, 7 vaka akut gastroenterit, 6 vaka pnömoni, 4 vaka idrar yolu infeksiyonu ve 1 vaka akut taşlı kolesistit atağı) ve 20 (%16.8) vakada gastrointestinal sistem kanaması (12 vakada diğer odaklardan kaynaklanan alt ve üst gastrointestinal sistem kanaması 8'vakada özefagus varis kanaması) ile en sık sebep olduğu tespit edildi. Diğer etiyolojik sebepler şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1: Presipite edici faktörlerin dağılımı.

Toplam 49 hastada batında asit mevcut olmasına rağmen sadece 10 hastada spontan bakteriyel peritonit gelişmişti.

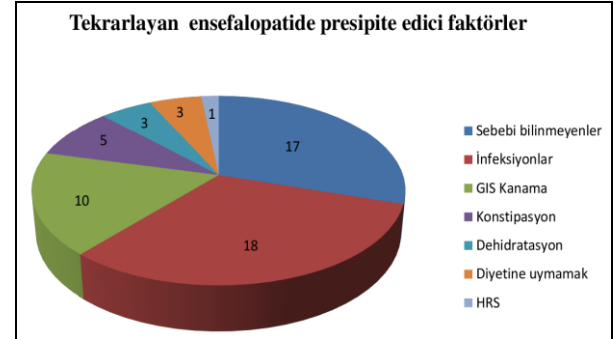
Çalışma grubu tek atak ve tekrarlayan ataklar yönü ile farklı bir açıdan incelendiğinde 62 (%77.5) hastanın tek atak ile 18 (%22.5) hastanın ise tekrarlayan ataklar ile başvurduğu tespit edildi. Böylece 18 hastanın toplamda 57 kere ensefalopati atağı ile kliniğimize kabul edildiği tespit edildi. Tekrarlayan atağa sahip hastaların 2 ile 8 atak arasında kliniğimize kabul edildiği tespit edildi. Tekrarlayan grubun yaş ortalaması 51.2±15.2 yıl, tek atak grubunun ise 54.5±16.3 yıl olarak hesaplandı. Aralarında istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edilemedi (p =0.1).

Tekrarlayan grupta 47 (%82.4) erkek ve 10 (%17.6) bayan hastaya ait atak mevcutken, tek atak ile çalışmaya alınan grupta 41 (%66.1) erkek hasta, 21 (%33.9) bayan hastaya ait atak mevcuttu.

Tekrarlayan grupta yer alan hastalar etiyolojik olarak incelendiğinde 10 (%55.5) hasta HBV, 3 (%16.7) hasta HBV+ alkol birlikteliği, 3 (%16.7) hasta kriptojenik, 1 (%5.5) hasta HCV ve 1 (%5.5) hasta otoimmün hepatite bağlı olarak karaciğer sirozu tanısı almıştı.

Yine tekrarlayan grupta HE presipitan faktörler incelendiğinde; 17 (%29.8) atakta ensefalopatiye neden olan faktör tespit edilemedi. Tespiti yapılabilen; 18 (%31.5) vakada infeksiyonlar (12 vaka spontan bakteriyel peritonit, 3 vaka akut gastroenterit, 3 vaka pnömoni) ve 10 (%17.5) vakada gastrointestinal sistem

kanaması (8 vakada özefagus varis kanaması, 2 vakada ise diğer odaklardan kaynaklanan alt ve üst gastrointestinal sistem kanaması) sonucu ensefalopatiye girdikleri tespit edildi. Diğer verilerimiz şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2: Tekrarlayan ensefalopati atağı grubunda etiyolojik faktörler. *HRS: Hepatorenal Sendrom

TARTIŞMA

Yaşamsal süreçler için kaçınılmaz karaciğer fonksiyonlarının artık yetersizliğini ifade eden karaciğer sirozu, birçok infeksiyöz ve metabolik etiyolojinin karaciğeri etkilemesi sonucu meydana gelen bir karaciğer yetmezliği durumudur. Birçok etiyolojik faktör karaciğere zarar verme ve sonuçta siroz oluşturabilmesi ile insan sağlığını tehdit etmektedir.

Ülkemizde karaciğer sirozu nedenlerinin; viral hepatitler (%60, HBV>HCV>HDV), kriptojenik (%16), alkol (%11), alkol ve viral hepatit birlikteliği (%4) ve diğer nedenler (%9) şeklinde sıralandığı bildirilmiştir (6). Biz de çalışmamızda, hastaları siroz etiyolojileri bakımından sınıfladığımızda %52.7 (n =40) viral hepatit, %25 (n =19) kriptojenik, %7.9 (n =6) alkol ve viral hepatit birlikteliği, %5.3 (n =4) sadece alkol kullanımına bağlı ve %9.1 (n =7) diğer sebepler şeklinde sıralandığını tespit ettik. Ülkemizde yapılan ve siroz etiyolojisinin araştırıldığı farklı çalışmalarda da viral hepatit sıklığının ilk sırada ve kriptojenik olguların ise ikinci sırada yer aldığı, alkol, alkol ve viral hepatit birlikteliğinin ve diğer etiyolojilerin ise değişen ağırlıkta etiyolojiye katıldığı bildirilmiştir (7, 8). Sonuç olarak hem bizim çalışmamızda ve hem de diğer çalışmalarda siroz etiyolojisinde birinci sırayı kronik viral hepatitlerin özellikle de hepatit B'nin aldığı gözlemlendi.

Karaciğer sirozu, hastada birçok metabolik problem oluşturmakta ve bunların neticesinde ciddi komplikasyonlar ile bulgu vermekte ve hastanın mortalitesine sebep olmaktadır. Bu komplikasyonlardan en önemlilerinden bir tanesi hepatik ensefalopati gelişmesidir.

HE, sirozun kötü prognoz ile ilişkili sık görülen bir komplikasyondur ve HE gelişmesi %64'e varan bir yıllık mortalite oranı ile en kötü prognozu gösterir (9). Hepatik ensefalopatinin farklı karaciğer hastalıklarında, değişik seyir ve özelliklerde ortaya çıkmasından dolayı bir sınıflama ihtiyacı doğmuştur. Hepatik anormalliğin göz önüne alındığı sınıflama sistemine göre Tip A

(Alfa HE, akut karaciğer yetmezliği), Tip B (Hepatoselüler yetmezlik olmaksızın portal sistemik bypass) ve Tip C (Siroz ve portal hipertansiyon varlığı) olarak adlandırılan alt gruplar tariflenmiştir (10). Bizim çalışmamıza aldığımız 119 atağın 4 tanesi Tip A grubunda ve geri kalan 115 tanesi ise Tip C grubunda yer almaktaydı.

Daha önceden hastaneye yatan hastaların yaklaşık olarak %40'ı 1 yıl içerisinde yeni bir hepatik ensefalopati atağı nedeni ile hastaneye kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye başvuran hastalarda mortalite oranı %7 ile %15 arasındadır. Tekrarlayan HE siroz komplikasyonları açısından yaşam kalitesi bakımından bozulma ile ilişkilidir. Buna ek olarak özellikle hastaneye yatışı gerektiren nüks; kalıcı bilişsel bozuklara sebep olabilmektedir (11). Bizim serimizde ise 18 hasta toplam 57 ensefalopati atağı ile kliniğimize yatırılarak tedavi altına alınmıştır. Bu da bize bazı hastaların birden çok kez atak ile başvurduğu göstermektedir.

Karaciğer sirozlu hastalarda hepatik ensefalopatiyi presipite edici faktörlerin araştırılması amacıyla Öztürk ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada; hepatik ensefalopati tanılı 81 olgu presipite edici faktörler açısından incelenmiş ve sonuç olarak sıklık sırasına göre %33 enfeksiyonlar, %25 konstipasyon, %12 elektrolit imbalansı, %9 hepatoselüler kanser (HCC), %7 gastrointestinal sistem (GIS) kanaması ve %14 diğer nedenler olarak saptandığı raporlanmıştır. Enfeksiyonlar içinde ise en sık neden olarak spontan bakteriyel peritonit (%36) tespit edildiği belirtilmiştir. Magsood ve arkadaşları (13) tarafından yapılan bir çalışmada ise hepatik ensefalopatiyi presipite edici en sık faktör olarak enfeksiyonlar (%44), GIS kanaması (%38) ve konstipasyon (%38) raporlanmıştır. Vergara-Gomez

ve arkadaşlarının (14) yapmış olduğu çalışmada en sık presipitan faktör olarak enfeksiyonlar (%22), diüretik kullanımı (%21) ve GIS kanama (%21) belirtilmiştir. Biz de bu çalışmamızda en sık presipite edici faktör olarak enfeksiyon varlığını tespit ettik. Buna sebep olarak da sirozlu hastalarda immün sistem yetersizliğinin ana faktör olduğu düşünüldü. Yine tekrarlayan ensefalopati atağı ile kliniğimize kabul edilen grupta da en sık presipitan faktör olarak enfeksiyon varlığı tespit edildi.

Amonyak yüksekliğinin artmış enfeksiyon riski ile beraber olduğu bu durumun nötrofil kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarında azalmaya sekonder olduğu bildirilmiştir (15). Borzio ve arkadaşları (16) tarafından yapılan ve karaciğer sirozlu hastalarda meydana gelen enfeksiyonların araştırıldığı bir çalışmada en sık idrar yolu enfeksiyonu tespit edildiği, ardından asit enfeksiyonu, kan ve solunum sistemi enfeksiyonları tespit edildiği bildirilmiştir. Yine karaciğer sirozlu hastalarda enfeksiyon sıklığı ve lokalizasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada spontan bakteriyel peritonit olgularının daha fazla oranda görüldüğü, ardından idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ve spontan bakteriyemi vakalarının görüldüğü bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda enfeksiyon olguları içerisinde en sık olarak spontan bakteriyel peritonit varlığını, ardından gastroenterit, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu geliştiğini tespit ettik.

Sonuç olarak karaciğer hastalığı zemininde gelişen önemli komplikasyonlardan biri olan hepatik ensefalopati, tekrarlayabilen, tedavisi oldukça güç ve bazen ölümcül olabilen bir klinik durumdur. Bu nedenle presipitan nedenlerin iyi bilinerek önlem alınması, hastaların uygun tedavilerini aksatmamalarının sağlanması klinik kötü gidişatın önüne geçecektir.

KAYNAKLAR

1. NeSmith M, Ahn J, Flamm SL. Contemporary understanding and management of overt and covert hepatic encephalopathy. *Gastroentero Hepatol* 2016; 12: 91-100.
2. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54: 1030-40.
3. Sharma P, Sharma BC. Management of overt hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 82-7.
4. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2048-61.
5. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 28; 5: 142-51.
6. Sonsuz A. Karaciğer sirozunun etyolojisi ve patogenezi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s.87-91.
7. Koruk M, Onuk MD, Yılmaz A. Erzurum yöresinde siroz hastalarının etiyolojik ve klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2000; 11: 17-20.

8. Ökten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma etiyojisi. *Güncel Gastroenteroloji*. 7/3. 187-191. Eylül 2003.
9. Shawcross DL. Is it time to target gut dysbiosis and immune dysfunction in the therapy of hepatic encephalopathy? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 539-42.
10. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
11. Saab S. Evaluation of the impact of rehospitalization in the management of hepatic encephalopathy. *Int J Gen Med* 2015; 8: 165-73.
12. Öztürk O, Tuncer İ, Doğanay L, Yorulmaz E, Çolak Y, Enç FY. Sirozlu hastalarımızda hepatic ensefalopatıyı tetikleyici faktörler. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010; 25: 164-8.
13. Magsood S, Saleem A, Iqbal A, Butt JA. Precipitating factors of hepatic encephalopathy: experience at Pakistan Institute of Medical Sciences Islamabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18: 58-62.
14. Vergara-Gomez M, Flavia-Olivella M, Gil-Prades M, Dalmau –Obrador B, Cordoba- Cardona J. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in Spain: result of a survey of hepatologists. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 1-6.
15. Shawcross DL, Wright GA, Stadlbauer V, et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology*, 2008; 48: 1202-12.
16. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41-8.
17. Mathurin S, Chapelet A, Spanevello V, et al. Infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 229-38.

Kenan ÇADIRCI 0000-0002-2765-4288
Serkan CERRAH 0000-0002-9139-8039