



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

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA ASİT ENFEKSİYON NEDENLERİ  
VE TEDAVİYE CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Derya KARADAYI

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



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

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA ASİT ENFEKSİYON NEDENLERİ  
VE TEDAVİYE CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Derya KARADAYI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selim Giray NAK

BURSA-2012

## İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	26
Bulgular	27
Tartışma ve Sonuç	41
Kaynaklar	46
Teşekkür	56
Özgeçmiş	57

## ÖZET

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) dekompanse karaciğer sirozunun sık ve önemli komplikasyonlarından biridir. Yeni gelişmelere rağmen yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Klinik spontan bakteriyel peritonit özelliklerine ve yüksek asit polimorfölokozit sayılarına sahip hastaların asit kültürlerinin önemli kısmında etken izole edilememektedir.

Bu çalışmada spontan bakteriyel peritonitin klinik ve laboratuvar özelliklerini taşıyan hastaların başvuru ve prognostik özelliklerini, asit kültüründe elde edilen üreme sonuçları ile karşılaştırdık.

Retrospektif çalışmamıza Gastroenteroloji Bilim Dalımıza başvuran 107 spontan asit enfeksiyonlu siroz hastası (47 kadın, 60 erkek) dahil edildi. Asit kültürü pozitif ve negatif saptanan hastalar bazal değerler, gelişen komplikasyonlar ve hastane içi mortalite açılarından karşılaştırıldı.

Asit sıvısı kültürlerinde üreme oranı %47 olarak saptandı. Stafilokoklar %43 ile en fazla üretilen bakteri idi. Hastalar asit sıvısı kültürlerinde üreme durumuna bakılarak iki gruba (üreme olan veya olmayan şeklinde) ayrıldı. Bu iki grup arasında bazal değerler, hastane içi mortalite ve enfeksiyon rezolusyonu açısından anlamlı fark bulunamadı.

Asit kültürlerinde üreme oranlarımız literatürle benzerdir. Ama en sık üretilen bakteriler açısından literatürle farklı sonuçlar elde edildi. Çalışmamız kültür negatif nötroitik asit ve kültür pozitif SBP'li olgular arasında komplikasyonlar, prognoz, klinik ve laboratuvar bulgular açısından arada fark olmadığını desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Siroz, asit, spontan asit enfeksiyonları, spontan bakteriyel peritonit.

## SUMMARY

### **Causes Of Acid Infection In Patients With Liver Cirrhosis And Evaluation Of Treatment Response**

Spontaneous ascites infection (SBP) is a frequently encountered and important complication of decompensated liver cirrhosis. Although new developments occurred it has a high mortality rate. Despite the use of sensitive methods, ascites culture is negative in many patients with clinical manifestations suggestive of spontaneous bacterial peritonitis.

We compared patients with clinical and laboratory findings suggesting SBP according to ascitic fluid culture results.

The study was a retrospective performed in Uludag University Gastroenterology Department. Groups of patients with negative and positive ascitic cultures were compared by means of basal characteristic parameters and complications. Results: Fortyseven of 107 patients included were female and 60 were male.

Ascitic fluid culture revealed causative organism in 47% of the patients. Staflococcus was the most common isolate (43%) of ascitic fluid in our study. Patients acid liquid cultures by considering the two groups (with or without the reproductive form) were separated. Bbetween these two groups, no significant difference in baseline values, hospital mortality and infection resolution is found.

Bacterial isolation rate was similar to that reported in literature, but the spectrum of isolated bacteria was difference to that in the literature. Our study supports the idea which proposes no difference between SBP and culture-negative neutrocytic-ascites regarding complications, prognosis, and clinical and laboratory findings.

**Key words:** Cirrhosis, ascites, spontaneous ascites infections, spontaneous bacterial peritonitis.

# GİRİŞ

## I- Karaciğer Sirozu

### I.A. Epidemiyoloji

Karaciğer sirozu patolojik bir tanımdır ve karakteristik olarak hepatoselüler nekroz gelişimi, rejenerasyon nodüllerinin oluşumu, anormal bağ dokusu artışı ile vasküler yapının bozulması olarak tanımlanabilir (1). Klinik olarak ise mortal bir hastalıktır; hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyrederek (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılı içinde gelişen ölüm nedenlerine bakıldığında sirozun 25000 ölümden sorumlu olduğu ve ölüm nedenleri arasında 12. sırada yer aldığı görülmektedir (3). Asit, ensefalopati, ikter ve varis kanaması karaciğer sirozunun başlıca komplikasyonları olup; tek başına veya diğer bulgular ile hastalığın dekompanse evreye geçtiğini göstermektedirler (4). Sirozlu hastalarda asit gelişimi hiponatremi, renal fonksiyon bozukluğu, asit sıvısı infeksiyonları ve plevral efüzyona neden olabilmektedir. Asit sıvısı infeksiyonu %10-25 oranında rastlanan ve %30-50 oranında mortaliteyle seyreden ciddi bir komplikasyondur (5).

Prevalansda coğrafi açıdan farklılıklar vardır. Bu farklılıklar alkol tüketiminin yaygınlığı ve viral infeksiyon sıklığına bağlıdır (6). Genel olarak siroz sıklığı  $200-300 / 10^5$  kişidir (6).

### I.B. Sınıflandırma

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklere, fonksiyonel duruma, klinik evreye veya etyolojik nedenlere dayanılarak sınıflandırılmaktadır.

#### I.B.a. Morfolojik Sınıflandırma

Karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre üç morfolojik tip tanımlanır (7).

1- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterizedir. Nodüllerin çapı 5 cm'ye kadar ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Kronik viral hepatitlere bağlı postnekrotik siroz buna örnektir (8).

**2-Mikronodüler siroz:** Eşit çapta ve 1 cm'den küçük nodüller mevcuttur. Nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar bulunur. Alkolik sirozda karaciğer morfolojisi bu şekildedir (8).

**3-Miksnodüler siroz:** Makro ve mikronodüller birarada bulunur. En sık görülen morfolojik tiptir (8).

#### **I.B.b. Fonksiyonel Sınıflandırma**

Fonksiyonel olarak aktif ve inaktif olarak 2 grupta sınıflandırılabilir (2).

#### **I.B.c. Klinik Sınıflandırma**

Sirozda klinik olarak kompanse ve dekompanse olmak üzere iki dönem vardır. Hastaların ancak %25-30'u kompanse dönemde tanı alır (2).

#### **I.B.d. Etyolojik Sınıflandırma**

Etyolojik olarak sınıflandırıldığında; Ülkemizde, Uzak Doğu ve Orta Doğu ülkelerinde başlıca siroz nedeni viral hepatitlerken, Batı ülkelerinde en sık neden alkol kullanımınıdır (2). Ülkemizde 1998-2001 yılları arasında 573 karaciğer sirozlu hastada yapılan bir çalışmada etyolojik nedenler belirlenmiştir. Bu çalışmada; viral hepatitler %55, kriptojenik siroz %16.4, alkol %12.4, alkol+viral hepatitler %4, diğer nedenler (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %12 oranında bulunmuştur. Viral hepatli hastaların ise %46'sında HBV, %31.3'ünde HCV, %19.6'sında HDV tespit edilmiştir (9) (Tablo-1).

**Tablo-1:** Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler (9)

A) Nedeni kanıtlanmış olanlar	
1. Kronik hepatitler - Viral hepatitler (B,C,D) - Otoimmün hepatitler	8. Kalıtsal metabolik hastalıklar - Hemokromatozis - Wilson hastalığı - Alfa-1 antitripsin eksikliği - Kistik fibrozis - Glikojen depo hastalıkları - Galaktozemi - Herediter tirozinemi - Herediter fruktoz intoleransı - Abetalipoproteinemi - Porfiryra - Herediter hemorajik Telenjektazi
2. Alkol	
3. Biliyer hastalıklar - Primer biliyer siroz - Primer sklerozan kolanjit - Sekonder biliyer siroz	
4. İlaç ve toksinler	
5. Venöz çıkış obstruksiyonu - Budd-Chiari sendromu - Veno-oklüzif hastalık	
6. Kalp yetmezliği - Kronik sağ kalp yetmezliği - Triküspit yetmezliği	9. Diğer sebepler - Sifiliz - Sarkoidoz
7. İntestinal by-pass cerrahisi - Jejunioileal by-pass - Gastroplasti	
B) Kanıtlanmamış Nedenler	
1. Viral hepatit G	4. Malnutrisyon
2. Şistozomiasis	5. Obezite (NASH)
3. Mikotoksinler	6. Diabetes Mellitus
C) Nedeni Bilinmeyenler	
1. Kriptojenik (idyopatik)	2. İndian çocukluk sirozu



### **I.C. Patogenez**

Karaciğer sirozu gelişiminde hepatik parankimi rejenerasyon nodüllerine ayıran fibröz septalar oluşur (10). Hasarlı doku artıkları, arterio-venöz shuntlar, fibrozis ve neovaskülarizasyon içeren tamir elementleri fibroz septaları oluşturur (10). Fibröz septaların gelişiminde venlerde ve sinüzoidlerde sekonder olarak gelişen iskemi mekanizmaları rol oynar (10). Venoklüziv hastalıklarda ve mekanik biliyer obstrüksiyonda çok hızlı fibrozis gelişirken, diğer siroz nedenlerinde ise fibrozis gelişimi aylar hatta yıllar alan kronik bir süreçtir (11).

Fibrozis en erken, hasarın en çok olduğu karaciğer bölgesinde oluşur (12). Karaciğer dokusunda epitel vasküler aralıktan konnektif bir doku stromasıyla ayrılmıştır. Bu mesafeye Disse aralığı denir. Disse aralığında bulunan ekstraselüler matriks (ESM) karaciğer stromasını oluşturmaktadır. Kollojenler, kollojen olmayan glikoproteinler, matrikse bağlı büyüme faktörleri (growth faktörler), glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ile matriselüler proteinler ESM'de bulunan ve karaciğerin iskeletini oluşturan makromoleküllerdir (13). Normal karaciğerde, kapsülde büyük damarlar arasında, portal alanda kollajen tip I, III, V ve XI bulunurken subendotelyal alanda tip I ve tip III kollajenleri mevcuttur. Bunların dışında az miktarda kollajen tip VI, tip XIV ve tip XVI dahil diğer kollajen tipleri, glikoproteinler, fibronektin, laminin, tenascin ve Von Willebrand faktör de normal karaciğer dokusunda mevcuttur (13).

Karaciğerde fibrozis başladığında ESM' de kalitatif ve kantitatif önemli değişiklikler görülür. Total kollajen miktarı 3-10 kat artar (13). Tip-I kollajen ile Tip-III' ün birbirlerine olan oranları değişir. Normal karaciğerde Tip-I/Tip-III oranı 1:1 iken sirozda bu oran 4:1 olur (13). Heparan sulfat içeren glikoproteinlerden kondroitin ve dermatan sulfat içeren proteoglikanlara doğru bir kayma olur (13). Böylece normal düşük dansiteli bazal membran benzeri ekstraselüler matriksin yerini yüksek dansiteli intersitisiyel matriks alır (14). Yüksek dansiteli matriks hepatik stellate hücreyi aktive ederek hepatositlerdeki mikrovillusların ve endotelyal fenestrasyonların kaybına yol

açar (11). Sonuç olarak sinüzoidlerden hepatositlere solüt madde transportu bozulur (11).

Disse aralığında bulunan stellat hücreleri fibrogenezin ana hücreleridir (6). Komşu hepatositlerde hasar olunca ortama salınan Transforming Growth Factor Beta1 (TGF-1), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Epidermal Growth Factor (EGF) ve lipid peroksitler gibi sitokinler stellat hücrelerini aktive eder (6). Aktif stellat hücreleri bir dizi değişikliğe uğrayarak sitokinler, kemotaktik faktörler ve ekstraselüler matriksi yıkan enzimleri salgılar (6). Ayrıca TGF-1, interlökin 1 (IL-1), Tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar (6). Fibrozis derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile kupfer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt derecelerine bağlıdır (6).

#### **I.D. Klinik Bulgular**

Sirozlu hastaların yarısı nonspesifik yakınmalar ile hekime başvururlar, yapılan rutin tetkikler ile tanı alırlar. Hastaların geriye kalanları asit ve sarılık gibi dekompanzasyon bulguları ortaya çıktıktan sonra tanı alırlar. Kompanse olan hastalar hayat boyu bu aşamada kalabileceği gibi, aylar ya da yıllar içinde dekompanse hale gelebilir (15). Sarılık, kanama diatezi, genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diyabet, hipoglisemi, palmar eritem, spider anjiom, tenar ve hipotenar kas atrofileri, anemi, asit, ödem hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak görülebilir. Portal hipertansiyona bağlı olarak ise asit, ödem, splenomegali, özefagus varis kanamaları, siyanoz, dispne ve kollateral dolaşım saptanabilir (15).

Asit varlığı dekompanse döneme geçişi gösteren en önemli bulgudur (15). Hemodinamik faktörler, karaciğer lenf drenajında bozulma, intrahepatik sinüzoidal basınç artışı ve periton kapiller membranındaki değişiklikler asit gelişiminde rol oynar (6).

#### **I.E. Semptomlar**

Hastalarının yarısında dikkati çekecek derecede halsizlik, yorgunluk ve güçsüzlük görülür. Bu şikayetler uzun sürelidir, genellikle gün boyunca giderek artar. Siroz şiddeti arttıkça halsizlik güçsüzlük de artar (16).

İştahsızlık sık görülen bir semptomdur. Sarılığı olan hastalarda daha belirgindir. Tat ve koku bozuklukları iştahsızlığı artırır (16).

Bulantı ve kusma birlikte olabilir ancak daha sık kusma olmadan bulantı görülür (16).

Kaşıntı kolestatik orjinli siroz olgularında daha sık görülür. Ara ara ve hafif derecede olabileceği gibi normal aktiviteyi engelleyecek düzeyde şiddetli de olabilir. Ekstremitelerde belirgindir, gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Kaşıntıya plazma safra asit konsantrasyonundaki artışın sebep olduğu düşünülmektedir (17).

Ateş genellikle asit infeksiyonları ile birlikte dir. Ancak alkolik sirozda yaklaşık %40; postnekrotik sirozda %10 oranında sebepsiz ateş görülür (16).

Asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne görülür. Hipoksemi; hepatopulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir. Alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz hastalarında pulmoner tutulumla bağlı olarak dispne görülür (18).

Portal hipertansiyona bağlı olarak özefagus varis kanamaları başta olmak üzere duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal kolopati ve hemobiliya gibi gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları gelişebilir (19).

Kompanse sirozlu hastaların %20'sinde dekompanse hastaların %60'ında protein kalori malnutrisyonu meydana gelir. Oral alım azlığı buna katkıda bulunmaktadır. Nutrisyon durumu prognozla ilişkilidir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık sebebi vücutta sıvı birikimidir (20).

Erkek hastalarda feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. İmpotans erkek alkolik siroz olgularının %70'inde, non-alkolik sirozlularının %25'inde görülür. Alkolik olgularda impotans, non-alkolik sirozlulardan daha şiddetlidir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni olabilir (19).

#### **I.F. Fizik Muayene Bulguları**

Dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, ciltte solukluk, tüm vücutta ikter, temporal atrofi, alt ve üst ekstremitelerde adele atrofisi, tenar ve

hipotenar kaslarda atrofi, siyanoz, ödem, asit, splenomegali ve hipotansiyon sık görülen bulgulardır.

Spider anjiom santral bir arteriolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damardan oluşur. Bir örümceğin bacaklarına benzer görüntüsü vardır. Büyüklükleri 1-10 mm arasındadır. Büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. En sık yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks bölgesinde görülür. Karın üst bölümünde nadir görülür. Hepatik fonksiyonların düzelmesiyle küçülebilir hatta kaybolabilirler. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler (16).

Palmar eritem avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklığın olması, avuç içinin ortasının ise genellikle normal kalmasıdır. Ayak tabanında da olabilir. Östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğu düşünülmektedir (16).

Tırnak yatağında normal pembe rengin kaybolması sonucu beyaz tırnak görülebilir (16). Oksijen desatürasyonuna bağlı olarak gelişen hipertrofik osteoartropati çomak parmak görüntüsü oluşturur. Çomak parmak sık görülür ancak genellikle hafif derecededir. Primer bilier sirozda (PBS), pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir (16).

Elde palmar fasiadaki kalınlaşma ve kasılma sonucu parmaklarda fleksiyon deformitesi gelişmesine dupuytren kontraktürü denir ve alkolik sirozlarda %33 oranında görülür (16).

Özellikle alkolik sirozlarda parotis bezlerinde ağrısız büyüme görülebilir (16).

Ciltte pigmentasyon ya da vitiligo görülebilir. PBS'li olgularda vitiligo; diffüz pigmentasyondan daha sık görülür (16).

Jinekomasti, testiküler atrofi, vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulguları özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir (16).

Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan dişeti ve burun kanaması, ciltte morarmalar olabilir (16).

Sirozlu hastaların %10-20'si gerçek diyabettir ancak hastaların %80'inde glukoz intoleransı vardır (21).

Sirozlu olguların %11'inde peptik ülser saptanmıştır (22).

HCV'ye bağlı siroz olgularında kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (23).

### **I.G. Tanı**

Siroz şüphesi olan hastadan alınan anamnez, fizik muayene; tanı ve ayırıcı tanı için yol göstericidir. Hafif ateş, spider anjiom, palmar eritem, spontan dişeti ve burun kanamaları olan hastalarda siroz olabileceği düşünülmelidir (24).

Karaciğer başlangıçta sert olarak ele gelebilir ve splenomegali saptanabilir. Ayrıca sarılık, ensefalopati ve asit fizik muayene ile tespit edilebilir (24). En sık laboratuvar bulgusu hafif transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliğidir (24). Serum albumin düzeyinin düşük olması ve K vitamini ile protrombin eksikliğinin düzelmemesi karaciğer yetmezliğini gösterir (24). Genellikle normokrom normositer anemi görülmekle birlikte kanama öyküsü olan hastalarda hipokrom mikrositer anemi görülür (24). Hipersplenizme bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni gelişebilir (24). Bilirubin düzeyleri bilier siroz geliştiğinde ya da hastalar dekompanse evreye geçtiğinde yükselir (24).

Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi portal hipertansiyon bulguları saptanabilir (25).

Ultrasonografi (USG) aracılığı ile sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ /sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür. USG'de portal ven çap 13 mm'den az olanların ancak %10'unda varis saptanırken, 13 mm'den fazla olanların üçte ikisinde varis vardır (26, 27).

Histopatolojik tanıda perkütan, transjuguler ya da laparoskopi eşliğinde yapılabilen karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) ancak USG ile net değerlendirilemeyen lezyonların varlığında kullanılmaktadır. Siroz tanısında biyopsi ve BT'nin USG'ye göre sensitivite bakımından net üstünlüğü yoktur (USG %87, biyopsi %62). Bu yüzden biyopsi öncesi USG yapılmalıdır (20).

Siroz tanısı biyopsi yapılamayan durumlarda fibrozis markerları, USG ile splenomegali ve asit saptanması, özefagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bir etyolojik faktörün tespiti ile konulabilir (2).

### **I.H. Prognoz**

Sirozlu hastalarda prognoz etyolojik nedenler, hastalığın tanı konulduğu zamanki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Dekompense sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşam oranı %16, 5; yıllık yaşam oranı %8 kadardır (28).

Hepatik ensefalopati, asit, ödem, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özefagus varis kanaması ile klinik prezentasyon tanıya geç ulaşıldığının ve prognozun kötü olduğunun göstergesidir (29).

Prognozu belirlemede kullanılan en önemli ve objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Modifiye Child-Turcotte-Pugh sınıflamasıdır. Hastada belirlenen Child-Pugh evresi klinik olarak çok sık kullanılır ve prognoz ile korelasyon gösterir (29). Bu sınıflamaya göre siroz hastaları A, B ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için yapılan skora ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır (Tablo-2).

**Tablo-2.** Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

	Puanlar		
	1	2	3
<b>Ensefalopati</b>	Yok	Grade1-2	Grade 3-4
<b>Asit</b>	Yok	Hafif	Orta
<b>Bilirubin (mg/dl )</b>	1-2	2-3	>3
<b>Albumin (gr/dl)</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Protrombin zamanı (uzamış saniye)</b>	1-4	4-6	>6

Grup A=5-6 puan; Grup B=7-9 puan; Grup C=10-15 puan

Karaciğer sirozunda prognozu gösteren bir diğer sınıflama sistemi MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlamasıdır. MELD skoru: Hastanın INR (international normalized), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. MELD skoru:  $9.57 \times \log (\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log (\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 6.43$  formülü ile hesaplanmaktadır (30). Amerika Birleşik Devletleri'nde birden fazla merkezde yapılan araştırmalar, MELD skorlamasının 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda Child-Pugh sınıflamasına göre daha doğru sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (30). Child-Pugh sınıflamasının nakil hastalarının sıralamasında yetersiz olması nedeni ile bu hastalarda prognostik gösterge olarak MELD skoru kullanılmaktadır (31). MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite oranlarının biraz daha yüksek olduğu da bilinmektedir (32).

### **I.I. Komplikasyonlar**

Siroz sürecinde hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (29). GİS'de gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak özefagus ve gastrik varis kanamaları, peptik ülser, safra taşları, asit, spontan asit infeksiyonları, hepatik ensefalopati, karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinom görülebilir. Renal fonksiyon bozukluğunun da eşlik ettiği hepato-renal sendrom görülebilir. Solunum sistemi komplikasyonları (hepato-pulmoner sendrom),

endokrinolojik komplikasyonlar (diyabet, hipoglisemi, feminizasyon ve hipogonadizm), enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik komplikasyonlar ve arteriyel hipotansiyon gelişebilir (29)(Tablo-3).

<b>Tablo-3: Karaciğer Sirozu Komplikasyonları</b>	
1. Hepatik ensefalopati	7. Hepatopulmoner sendrom
2. Portal hipertansiyon	8. Hipersplenizm
3. Hepatorenal sendrom	9. Enfeksiyonlar
4. Asit ve spontan asit enfeksiyonları	10. Hematolojik bozukluklar
5. Hepatoselüler karsinom	11. Endokrin bozukluklar
6. Karaciğer yetmezliği	12. Gastrointestinal komplikasyonlar

## **II- Asit ve Asit Enfeksiyonları**

### **II.A. Asit**

Periton boşluğunda normalde diğer seröz boşluklarda olduğu gibi az miktarda (50ml'den az) ve yüksek proteinli (4 gr/dl) bir sıvı vardır. Periton boşluğunda normalden fazla sıvı birikmesine asit denir (33).

#### **II.A.a. Epidemiyoloji**

Sirozun majör komplikasyonları içerisinde en sık görülenidir. Asit oluşumu kompanse fazdan dekompanse faza geçişin en önemli işaretidir (34). Dekompanse siroz olgularının sıklıkla ilk bulgusudur (35). Dekompanse sirozlu olguların yarısında 10 yıllık takipte ortaya çıkmaktadır (4, 25).

#### **II.A.b. Etyopatogenez**

Klinik olarak asit tanısı ile değerlendirilen hastaların %75-85' inde asitin en sık sebebi karaciğer sirozudur (36, 37). Asit oluşumundaki farklı etyolojik nedenler tabloda verilmiştir (38)(Tablo-4).



**Tablo-4: Asit Oluşumunda Etyolojik Faktörler**

<b>1. Portal Hipertansiyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Siroz</li><li>- Fulminan karaciğer yetmezliği</li><li>- Konstriktif veya restriktif kardiyomyopati</li><li>- Budd-Chiari sendromu</li><li>- Venö –oklüzif hastalık</li><li>- Portal ven oklüzyonu</li></ul>	<b>6. Enfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bakteriyel peritonit</li><li>- Tüberküloz peritonit</li><li>- Fungal hastalıklar</li><li>- Candidiazis</li><li>- Histoplazmozis</li><li>- Cryptococcus</li><li>- Paraziter hastalıklar</li><li>- Schistosomiazis</li><li>- Amebiasis</li></ul>	<b>8. Hipoalbüminemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nefrotik sendrom</li><li>- Protein kaybettiren enteropatiler</li><li>- Malnütrisyon</li></ul>
<b>2. Malignite</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Mezotelyal hiperplazi</li><li>- Malign mezotelyoma</li><li>- Pseudomiksoma peritonei</li><li>- Sekonder tümörler</li></ul>	<b>7. Endokrin</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Miksödem</li><li>- Meigs sendromu</li><li>- Struma ovarii</li><li>- Ovaryen stimülasyon Sendromu</li></ul>	<b>9. Kollajen doku hastalığı</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vaskülit</li><li>- FMF</li><li>- Whipple hastalığı</li></ul>
<b>3. Pankreatik asit</b>		<b>10. Diğer nedenler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Peritoneal lenfanjektazi</li><li>- Endometriozis</li><li>- Melanozis</li><li>- Leiomyomatozis</li><li>- Granülomatoz peritonit</li><li>- Sklerozan peritonit</li><li>- Diyalize bağlı asit</li></ul>
<b>4. Biliyer asit</b>		
<b>5. Akut karaciğer yetmezliği</b>		

Asit sıvısının oluşumunda 3 ayrı teori ileri sürülmektedir (39). "Underfill" teorisine göre primer anormallik portal hipertansiyona bağlı olarak belirli bir miktar sıvının splanknik alanda hapsolmesine bağlı olarak efektif dolaşan kan miktarının azalmasıdır (40). Bu teoriye göre intravasküler volümdeki bu azalma böbrekler tarafından algılanır, plazma renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktive olur. Ardından tuz ve su tutulması şeklinde cevap verilir (40). "Overflow" teorisine göre önce sodyum retansiyonu ve buna bağlı hipervolemi ve ardından asitin oluştuğu iddia edilmiştir (41, 42). Üçüncü ve en yeni teori ise periferik arteriyel vazodilatasyon teorisidir (43). Bu teoriye göre, henüz asit gelişmemiş evrede sirozlu hastalarda splanknik ve sistemik arteriyel vazodilatasyona bağlı hiperdinamik dolaşım vardır.

Sirozlu hastalarda en erken hemodinamik değişiklik sinüzoidal hipertansiyon ve buna bağlı splanknik vasküler yatakta vazodilatasyon oluşmasıdır. Splanknik vazodilatasyonun mediatörleri olarak en başta

kuvvetli vazodilatör etkili nitrik oksit (NO) suçlanmıştır (44). Santral kan akımının azalması antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasına, RAAS ve SSS aktivasyonuna yol açar (45). RAAS ve SSS aktivasyonu ile sirozlu hastalardaki sodyum ve su retansiyonu daha belirgin ve sabit hale gelir (46). Bu dönemde başta prostaglandinler olmak üzere endojen vazodilatör sisteminin aktivitesi artar. Böylece renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon yeterli düzeyde kalır, aşikar azotemi gelişmez (47). Artmış ADH renal prostaglandin sentezini uyarırken, renal prostaglandinler hem ADH' nin renal antidiüretik etkisini inhibe eder, hem de RAAS ve SSS'nin renal vazokonstriktör etkilerini önlemeye çalışırlar (47, 48).

#### **II.A.d. Fizik Muayene Bulguları**

Asitin fizik muayenede saptanabilmesi için peritonda en az 1,5 litre sıvının birikmesi gerekir (49). Asit semikantitatif olarak sınıflandırılabilir (38). Bu sınıflamaya göre;

(+) Asit: Yalnızca dikkatli fizik muayene ile tespit edilebilir.

(++) Asit: Kolaylıkla tanınabilen ancak küçük hacimlidir.

(+++ ) Asit: Asit hacmi fazladır ama gergin değildir.

(++++ ) Asit: Gergin ("tense") asit, klinik olarak hastanın solunum güçlüğüne sebep olacak derecede çok miktarda, diafragmayı yukarı iten, mideye bası sonucu yeterli beslenmeyi engelleyen asit olarak tanımlanır (49).

Aşikar asiti olan bir hastada belirgin karın şişliği, sulkusların silinmesi, ksifoid-göbek mesafesinin artması, kurbağa karnı görünümü, portal tipte kollateraller ve splenomegali gibi bulgular görülebilir.

Karın yan kısımlarında matite alınması en spesifik fizik muayene bulgusudur (50). Bu durumda hasta parsiyel dekübit pozisyonuna getirilerek yer değiştiren matite aranmalıdır (50).

#### **II.A.c. Klinik Bulgular**

Hastalarda asite eşlik eden halsizlik, iştahsızlık, karın şişliği, ayak ödemi olabilir. Asitin yarattığı distansiyona bağlı künt karın ağrısı olabileceği gibi; malignite, infeksiyon ve hernilerde değişik karakterlerde ağrılar olabilir. Dispneye hepatik hidrotoraks, hepatopulmoner sendrom, pulmoner ve

kardiyak hastalıklar neden olabileceği gibi; sadece distansiyon da neden olabilir (51).

Asit, komplike olmayan asit ve refrakter asit olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir. Komplike olmayan asit enfekte olmayan ve hepatorenal sendrom gelişiminin eşlik etmediği asittir. Asit miktarına göre derecelendirilir (52). Grade 1 asit, fizik muayenede belirlenemez ancak USG ile saptanabilir. Grade 2 asit, karında simetrik şişlik olarak muayeneye fark edilebilir. Grade 3 asit, karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturur (52). Refrakter asit ise maksimum diüretik tedavisine (160 mg/gün furasemid + 400 mg/gün spironolakton) yanıtızsızdır, tüm asitli olguların %5-10'unda ortaya çıkar (48).

### **II.A.f. Tanı**

Asit tanısında karın muayenesinde perküsyonda matite saptanması ve bu matitenin yer değiştirmesi en önemli bulgudur (49).

Tanıda öykü ve fizik muayene önemlidir; ancak kesin tanı için parasentez yapılmalıdır (53).

Parasentez; steril koşullarda uygun bir iğne ile karın duvarından girilerek periton boşluğundan sıvı alınmasıdır. Uygulamanın emniyetli olabilmesi için spina iliaca anterior süperiorun iki parmak proksimali ve iki parmak medialindeki sol alt kadrandaki bölge seçilmelidir. Eğer sıvı obezite nedeniyle lokalize edilemiyorsa USG rehberliğinde parasentez faydalı olabilir (54). Bu işlem sadece asit sıvısının analizi için yapılmışsa diagnostik parasentez; aynı zamanda asit sıvısının boşaltılması için yapılmışsa terapötik parasentez denir. Parasentez, asitli hastalarda etyolojik tanı açısından süratli, ucuz ve yapılması kolay bir incelemedir (38). Parasentez şu durumlarda yapılmalıdır (Tablo-5).

<b>Tablo-5: Parasentez endikasyonları (53)</b>	
1	Yeni saptanan asit
2	Asiti bulunan tüm sirozlu olgular
3	Refrakter asiti olan hastalar
4	Asitli, açıklanamayan ensefalopatisi olan hastalar
5	Asitli, açıklanamayan karın ağrısı, ateş, veya lökosit yüksekliği olan hastalar

Alınan asit sıvısında hücre sayımı, hücre tiplendirmesi, albumin düzeyi bakılmalı ve kültür rutin olarak yapılmalıdır. Total protein, LDH, glukoz amilaz, trigliserit, bilirubin, sitoloji, gram boyama, tüberküloz smear ve tüberküloz kültürü gerektiğinde bakılabilir (53).

Serum-Asit Albümin Gradiyenti (SAAG) asit sıvısının niteliğini ve portal hipertansiyona bağlı olup olmadığını yansıtmakta olup, sirotik asitlerin belirlenmesindeki tanısal doğruluğu %95 civarındadır (55).

Karaciğer sirozuna bağlı asitte: SAAG 1,1'in üzerinde, hücre sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında, total protein %2,5 gr'ın altındadır (43).

### **II.A.g. Tedavi**

Asit tedavisinde amaç sodyum dengesini ve dolaşım fonksiyonunu dengelemektir. Yatak istirahati sodyum tutucu sistemleri inaktive eder. Dilüsyonel hiponatremisi olanlarda sıvı kısıtlaması (1 lt/ gün ) yararlıdır (56). Ciddi tuz tutulumu olan; diüretiklere cevapsız veya minimal cevaplı hastalarda tuz kısıtlaması faydalıdır (57). Genellikle düşük doz diüretikle asitte düzelme ve negatif sodyum dengesi sağlanır (58). Medikal tedaviye dirençli asit olgularında büyük miktarda ve hızlı volüm çekmek için parasentez yapılır. Geniş hacimli asiti olan hastalarda yapılan randomize çalışmalarda parasentez yüksek doz diüretik tedavisine göre etkin bulunmuştur (59, 60). Parasentez sonrası albumin solüsyonları başta olmak üzere volüm genişleticiler önerilmektedir (52). Transjuguler intrahepatik porto-sistemik şant (TİPS) uygulaması refrakter asitlerde nükslerin önlenmesinde etkilidir (61). Asit gelişen hastalarda transplantasyon düşünülmelidir. Çünkü transplantasyon sonrası 5 yıllık sağkalım %70-80' lere yükselmektedir (55).

### **II.B. Spontan Asit İnfeksiyonları**

Sirotik hastalarda karın içinde kolesistit, pankreatit gibi intraabdominal inflamatuvar odağın ve intraabdominal apse, intestinal perforasyon gibi cerrahi olarak tedavi edilebilir bir infeksiyon odağının yokluğunda meydana gelen asit infeksiyonuna spontan asit infeksiyonu (SAİ) denir (62). SAİ; spontan bakteriyel peritonit (SBP), kültür negatif nötro sitik

asit (KNNa) ve monomikrobik nonnötrositik bakterasit (MNB) şeklinde üç alt grupta incelenebilir (63).

Spontan bakteriyel peritonit: Asit sıvısından alınan kültürün pozitif olması, asit sıvısında polimorf nüveli lökosit (PMNL) sayısının  $250/\text{mm}^3$  veya fazla olması ve karın içinde cerrahi ile tedavi edilebilir bir enfeksiyon kaynağının olmaması olarak tanımlanır (64). Sirotik hastalarda enfeksiyona karşı verilen savaşta, baskılanmış retiküloendotelial fagositik sistem aktivitesi, bozulmuş lökosit fonksiyonu, azalmış serum ve asit sıvısı kompleman seviyeleri gibi defans mekanizmalarındaki bazı zayıflıklar sonucunda SBP'nin ortaya çıktığı düşünülmektedir (65).

Kültür negatif nütrositik asit: Asit kültüründe bakteri ürememesi, asit sıvısında PMNL sayısının  $250$  hücre/ $\text{mm}^3$  veya fazla olması ve asit sıvısının PMNL sayısındaki artışı açıklayacak başka bir neden bulunmamasıdır (66).

Monomikrobiyal nonnütrositik bakterasit: Asit sıvısından alınan kültürde tek organizmanın ürediği, asit sıvısı PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$ 'den az bulunduğu ve SBP'de olduğu gibi karın içinde cerrahi olarak tedavi edilmesi gereken bir enfeksiyon kaynağının olmamasıdır (67).

### **II.B.a. Epidemiyoloji**

SBP, karaciğer sirozunun en sık görülen komplikasyonudur ve mortalitesi oldukça yüksektir (68, 69, 70). Sirozlu hastalarda meydana gelen tüm enfeksiyonların %5-30'unu oluşturmaktadır (71). SBP, hastaneye yatırılan sirozlu vakalarda %24, ayaktan izlenirken terapötik parasentez yapılan asemptomatik hastalarda %3.5 oranında saptanmıştır (72, 73). Spontan asit enfeksiyonu geçiren hastaların %69'unda bir yıl içinde hastalık tekrarlamakta, %50'si bu nedenle yaşamını yitirmektedir (74). SBP gelişme riski; daha önce SBP öyküsü olanlarda, eşlik eden GiS kanaması olan hastalarda ve asit protein düzeyi düşük saptanan sirozlularda artmıştır (75).

### **II.B.b. Etyopatogenez**

Asit enfeksiyonuna neden olan bakterilerin kaynağı hastaların %74'ünde barsak florasyken; %26'sında barsak dışı kaynaklardır (üriner sistem, solunum sistemi, fokal dış enfeksiyonları ve deride kolonize olan bakteriler gibi) (62).

Hastaların %90'ında infeksiyondan tek etken sorumludur. Bu etkenlerin %60-80'i gram negatif aerop basillerdir. *Eschericia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* ve diğer streptokoklar en sık etkenlerdir. Daha az olarak *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* ve *Pseudomonas aeruginosa* da etken olabilir (76). Gram-negatif basiller barsak mukozasından kolaylıkla geçerken, gram pozitif koklar orta derecede, anaeroplara ise güçlükle geçebilirler (77). Anaerop bakteriler ve *Candida albicans* nadiren asit infeksiyonuna neden olmaktadır. Bu yüzden bu etkenlerin saptandığı olgular sekonder asit infeksiyonu açısından incelenmelidir (68).

Bakterilerin asit sıvısına bakteriyemi ile ulaştığı ve barsaktan transmural migrasyon ile asite geçtiği düşünülüyordu (78). Ancak SBP'nin etyolojisinde en sık rastlanan bakterilerin enterokoklar ve anaeroplara gibi barsak florasında en çok bulunan bakteriler olmaması bu düşünceden uzaklaşılmasına sebep olmuştur (79).

Günümüzde SBP patogenezi "translokasyon teorisi" ile açıklanmaktadır (62, 80). Bu teoriye göre barsak lümeninden mukozayı geçen bakteriler submukozal lenfatiklere; oradan da mezenterik lenf düğümlerine ulaşırlar. Karın içi lenf ganglionlarından, *ductus thoracicus* yolu ile kana karışıp bakteriyemi oluştururlar. Kan dolaşımı ile karaciğerdeki sinusoidlere gelerek lenf sıvısına geçerler daha sonra lenf ile birlikte periton boşluğuna sızarlar.

Bakterilerin asitte kolonize olmasına rağmen henüz PMNL göçünün meydana gelmediği başlangıç tablosuna MNB denir. Konak savunma mekanizması güçlü olan hastalarda; yani kuvvetli opsonik aktivitesi olan hastalarda bakteriler temizlenerek asit steril hale gelir. Sirozlu hastaların asiti muhtemelen bakteriler tarafından belirli aralıklarla kolonize olmakta, ancak konak savunma mekanizmaları tarafından da aynı şekilde ortadan kaldırılmaktadır. Lokal opsoninler bakterileri temizleyemez ise, asitte PMNL ve peritoneal makrofajlar toplanırlar. Bu evreye KNNA denir. KNNA'daki bakteri konsantrasyonu, mevcut kültür teknikleri ile tespit edilemeyecek kadar düşüktür. Eğer opsonik aktivite çok zayıf veya hiç yoksa bakteri

kolonizasyonunu ortadan kaldıramaz ve kontrolsüz fatal infeksiyon yani SBP gelişir. SAI'ler kendi içinde geçişleri olan dinamik bir süreçtir. Aynı hastada, her üç klinik tablonun birbirini izleyebilir (81). Tüm SAI'lerin ilk dönemi MNB olarak başlar, bu nedenle MNB aşikar klinik tabloya sahip olan SBP'ye göre daha sık meydana gelmektedir (62). SBP spontan iyileşirken, lokal defans mekanizmaları aracılığı ile asitteki tüm bakteriler öldürülmekte, ancak PMNL sayısı normale gerileyene kadar geçen ara dönem KNNA'ya karşılık gelmektedir (82). Teorik olarak böyle olmasına rağmen sessiz vakaların fazlalığı nedeniyle, klinik olarak ve duyarlı kültür teknikleri kullanıldığında tanısı kesinleştirilen SAI'lerin %60'ını SBP, %30'unu MNB ve %10'unu da KNNA (konvansiyonel kültür metodu ile %35- 58) oluşturmaktadır (79).

Bozulmuş immünite, intestinal bakteriyel aşırı gelişim ve artmış intestinal permeabilite karaciğer sirozunda bakteriyel translokasyonu kolaylaştıran en önemli faktörlerdir (83).

SAİ gelişen hastaların sıklıkla ortak özelliği, asit total proteinin düşük olmasıdır (81). Asitin opsonik aktivitesi; yani endojen antimikrobik aktivitesi asitin C3 kompleman düzeyi ile doğru orantılıdır. Sirozlu hastalarda C3 kompleman sentezi bozulur ve sonuçta asit opsonik aktivitesi azalır (84, 85). Opsonik aktivitenin aynı zamanda asit total proteini ile de paralellik gösterdiği, asit total proteini 1 gr/dl'nin altında olan hastalarda endojen antimikrobik aktivitenin kaybolduğu bildirilmiştir (86). SBP gelişimi ile asit sıvı protein miktarında değişiklik olmamaktadır (87).

Runyon (75), dekompanse karaciğer sirozlu hastalardaki SBP sıklığını, asit protein konsantrasyonu 1gr/dl'nin altındakilerde, 1 gr/dl'nin üstündekilere göre 10 kat fazla bulmuştur (85). Bu bulgular, SBP gelişmesine eğilimi arttıran en önemli faktörün asit total proteini ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Üst GiS kanaması olan siroz hastalarında yatış anındaki infeksiyon riski %40 dolayındadır (88). Hipovolemiye bağlı iskemi ve tedavide kullanılan vazoaaktif ilaçlar intestinal permeabiliteyi artırmaktadır (88). Ayrıca hastalara uygulanan katater ve endoskopi gibi invaziv işlemler SBP sıklığından sorumludur (62, 89).

Fulminan karaciğer yetmezliği, serum bilirubin düzeylerinin yükselmesi ve hipoalbünemi (<1 gr/dl) SBP gelişimini kolaylaştıran diğer faktörlerdir (68, 69, 70, 90). Ancak karaciğer hastalığının spesifik etyolojisinin SBP için predispozisyon yarattığına, prognoz ve tedaviye yanıt üzerine etkisinin olduğuna dair ciddi kanıtlar yoktur (91, 92).

Portal hipertansiyon ince barsak duvarında yapısal değişikliklere yol açar ve motiliteyi azaltarak GİS'de bakteri aşırı çoğalmasına neden olur. Bu da bakteri translokasyonunu artırabilir (93, 94).

Parasentezin SAI için risk faktörü olduğu düşünülmüş ancak prospektif çalışmalarda bu risk kanıtlanamamıştır. Her 1000 parasetezden sadece birinde barsaktan geçilmesi ve kültür sonuçlarında deri florası üyelerinin baskın olmaması nedeniyle parasentezin SAI için önemli bir risk faktörü olmadığı söylenebilir (87, 95).

Sonuç olarak SBP, bakterilerinin barsak içinde sınırlandırılmaması ve immun sistemin barsaktan transloke olan virulan bakterileri öldürememesinin sonucudur (96).

### **II.B.c. Semptom ve Klinik Bulgular**

SBP gelişen hastaların 1/3'ü asemptomatik olabilir (66, 97). Bu nedenle SBP'nin varlığını araştırmak için; sirozlu hastalar, asit dışında başka sebeplerle hastaneye yatırılrsa bile, tanısal parasetez yapılması bir kural olarak benimsenmiştir (76). Semptomatik olan hastalarda titreme, ateş yüksekliği, hipotermi, hipotansiyon, GİS motilite değişiklikleri, bulantı, kusma, diyare, asit miktarında artma, karın ağrısı, hassasiyet, böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Ateş (%45-66) ve karın ağrısı (%42-73) en sık görülen semptomlardır (92). Dekompanse sirozlu hastaların %22.2'sinde ateş ve karın ağrısı saptanmıştır (92). Ancak hastaların 1/3'ünde abdominal yakınmalar bulunmayabilir (68, 70). Bir kısmı da ensefalopati, gastrointestinal kanama veya hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlarla karşımıza gelebilir. SBP tanısı olan hastalar genellikle Child B ve C evresindeki sirozlulardır (70). Bakteriyemi ise aerop bakterilerin neden olduğu SBP'lerin %75' inde gelişir (98).



## II.B.d. Tanı

SBP tanısı için ilk yapılacak işlem parasentezdir. Parasentezle hücre sayımı, biyokimyasal tetkikler ve kültür için yetecek miktarda asit alınmalıdır. Asit incelemesi infeksiyonu desteklerken klinik semptom olmaması halinde 24-48 saat sonra parasentez tekrarlanıp hasta yeniden değerlendirilmelidir (68, 69). İnfeksiyon varlığında asit sıvısı bulanıklaşır; ancak bulanıklaşma infeksiyon için her zaman şart değildir.

Parasentez yapılan vakaların %1'inde karın cildinde hematom görülürken barsak perforasyonu %0.6 oranında gelişebilir (99). Sirozlu hastaların %70'inde protrombin zamanı uzamış olsa da parasenteze bağlı ciddi hemorajik komplikasyonlar %0.1'den daha az oranda görülmektedir (100, 101).

Sirozlu hastalarda asitteki total lökosit sayısı en fazla  $500/\text{mm}^3$ 'e kadar yükselir. Ancak diüretik tedavisi sırasında, ömürleri saatlerle sınırlı olan lenfositlerin sıvıya göre daha yavaş kompartman değiştirmesi nedeni ile asit lökosit sayısı  $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkabilir (102). Bu yüzden asitteki lökosit sayısı yerine PMNL sayısı tanı için değerlidir. Asitte  $250/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde PMNL saptanması SAİ tanısını koydurur (62, 71, 79, 99). Asit PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$  veya  $500/\text{mm}^3$ 'den yüksek olmasını karşılaştıran çalışmalarda teşhis açısından aralarında bir fark tespit edilmemesi nedeniyle asit nötrofil sayısının  $250/\text{mm}^3$  olması SBP teşhisi için "eşik değer" olarak kabul edilmiştir (99).

Asit örneği alırken travmatize olan ve hemorajik asit alınan vakalarda düzeltilmiş PMNL sayısı, her 250 eritrosit için bir nötrofil düşülerek hesaplanabilir (102).

İdrar analiz stripleri ile asitin değerlendirilmesinin SBP'yi göstermedeki duyarlılığı %96, spesifitesi %89 bulunmuştur (103). Bu yöntemle asitteki lökosit esteraz aktivitesinde iki veya daha fazla pozitiflik PMNL sayısındaki artışın hızlı ve pratik tespitini sağlar.

Özellikle KNNA'lı vakalarda asit ve kanda bakteri DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile saptanmaya çalışılması SAİ tanısında yeni ve farklı bir yöntemdir (104).

Günümüzde asitli bir hastanın ayırıcı tanısında serum-asit albumin gradiyenti (SAAG)'ne dayanan yeni bir sınıflama önerilmektedir. Buna göre, SAAG 1.1 gr/dl'den büyük ise portal hipertansiyona bağlı, 1.1 gr/dl'den küçük ise portal hipertansiyona bağlı olmayan asit olarak kabul edilmektedir (105). Karaciğer sirozlu hastalarda gelişen SAI' lerde SAAG 1.1 gr/dl'den büyüktür. SBP sırasında, diğer vücut sıvılarındaki bakteriyel infeksiyonların aksine, asit protein konsantrasyonu yükselmez (87).

SBP'de asit pH'sı 7.32'nin altındadır, asit laktat düzeyi ise 25 mg/dl'nin üstündedir. Asit pH, laktat, glukoz ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri tek başına veya asit nötrofil sayısı ile birlikte SBP'nin erken tanısında kullanılması önerilmiştir (87, 106, 107, 108). Küçük vaka gruplarında, konvansiyonel kültür teknikleri kullanılarak yapılan ilk çalışmalarda asit pH ve laktat düzeylerinin teşhis değerleri nötrofil sayısına eş veya üstün bulunmuştur (97, 106, 107). Ancak geniş bir hasta grubunda duyarlı kültür tekniği kullanıldığında, SBP teşhisi için asit pH'sı ve laktat konsantrasyonunun nötrofil sayısına göre değersiz olduğunu tesbit edilmiştir (109). Enfekte asitte pH'nın düşüşünden en başta laktik asit olmak üzere lökositler, bakteriler ve anaerobik glikoliz sorumludur (108). Parçalanmış nötrofillerden de LDH enzimi salınması nedeni ile asit pH'sı, laktat ve LDH seviyeleri teşhis için ek bir fayda sağlamaz, üstelik oldukça pahalı olmaları nedeni ile SBP tanısında kullanılmamalıdır (62). Ancak sekonder bakteriyel peritonitli hastalarda asitin pH, glukoz, laktat ve LDH değerlerindeki anormallikler çok daha belirgin olduğu saptanmıştır (105). Asit pH' sı ve laktat düzeyleri prognozu belirlemede yardımcı olabilir (110).

Gram yöntemi ile asit boyandığında bakterinin tespit edilebilmesi için gereken eşik bakteri konsantrasyonu 10000/ml'dir. SBP'de bakteri konsantrasyonu çok düşük olduğundan dolayı, gram boyaması vakaların ancak %10-25'inde pozitif sonuç verir (62, 111). Bu yüzden SBP'lerde ampirik antibiyotik tedavisini yönlendirmede gram boyama çok az öneme sahiptir (87).

SBP'nin kesin tanısı, asit kültürü ile konur. Deri florasının kontaminasyonunu engellemek için parasentezde kullanılan iğne ucu yenisi

ile değiştirildikten sonra kültür tüpüne sıvı aktarılmalıdır. Asit kültürü konvansiyonel yöntem ya da optimal metod ile yapılır. Konvansiyonel yöntemde labaratuarda jelozlu besi yerlerine ekim yapılır. Çikolata jelozu, kanlı jeloz ve McConkey jelozlarına iki-üç damla asit direkt ekilir. Farklı olarak bir mililitre (ml) asit öncesinde beyin-kalp infüzyonu ya da kıymalı buyyon içeren tüplere inokule edilir, iki günlük inkübasyondan sonra çikolata jelozuna pasaj yapılır. Bazı labaratuarlarda ise iki ml asit direkt veya 50 ml santrifüj edilip sedimenti inokule edilir. Optimal metodda yatak başında 100 ml triptik soya buyyonu veya thiol içeren aerop ve anaerop kan kültürü şişelerine parasentez yapılır yapılmaz, 10 ml asitle ekim yapılır. Konvansiyonel yöntemlerle kültürde üreme oranı %42-43 iken optimal metodla %91-93'dür. (111, 112). Konvansiyonel kültür metodlarının üstün olduğunu gösteren tek bir çalışma olmaması nedeni ile konvansiyonel yöntem terk edilmeli, optimal metod tercih edilmelidir (62). Optimal metodun kullanılmasına rağmen klinik SBP özelliklerine ve yüksek asit PMNL sayılarına sahip hastalardan alınan asit kültürlerinin %40'ında etken izole edilememektedir (70). Bu nedenle International Ascites Club tarafından asit PMNL sayısı 250/mm<sup>3</sup> ve daha fazla olan hastaların asit kültür sonuçları beklenmeden SBP kabul edilmesi ve bunlara antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir (76). Asit kültürü ile aynı anda alınan kan kültüründe üreme oranı %43-60'dır. Her iki kültürde üreyen bakteri florası birbirinin aynıdır (111, 112).

Spontan bakteriyel peritonitte vakaların %90'ında asit kültüründe tek bir bakteri türü ürerken, %10'unda birden çok bakteri türünün ürediği tespit edilmiştir (99). SBP ve MNB'nin bakteriyolojik özellikleri arasında farklılık yoktur (113). SBP'de etken olan bakteriler %60-80 gram negatif, %20-40 aerop gram-pozitif, %5-6 oranında ise anaerop bakterilerdir (71). En sık saptanan bakteri ise *E. coli*'dir ve %40-55 oranındadır (71, 113, 114). Streptokoklar ve *Klebsiella* diğer çok görülen patojenlerdir (71). *Staphylococcus aureus* peritovenöz şant gibi kateter uygulanan hastalarda SBP gelişmesinde rol oynar (115). Uzun süreli proflaktik norfloksasin kullanımı nedeni ile kinolonlara dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlar artmıştır (116).

### **II.B.e. Prognoz**

SBP'nin hastane mortalitesi %50, infeksiyonla ilgili mortalitesi %30'un altındadır (74, 79, 81, 117). Mortalite oranları 1980'li yıllardan sonra gittikçe düşmüştür. Bunun nedeni karaciğer sirozlu hastalarda genel ve bakteriyel infeksiyonlardan dolayı gelişen komplikasyonların spesifik tedavisindeki ilerlemeler, daha uygun antibiyotiklerin kullanıma girmesi ve hastalığın erken tanınmaya başlamasıdır (118). MNB ve KNNA'lı vakaların sağ kalım oranları SBP'lilere göre daha iyidir (113, 119). Ayrıca ateşi 38°C'den, periferik kan lökosit sayısı 25000/mm<sup>3</sup>'den, serum kreatinini 2.1 mg/dl'den ve serum bilirubini 8 mg/dl'den yüksek olan SBP'lilerde, sağkalım oranları anlamlı derecede düşük saptanmıştır (113). Başvuru anında GİS kanaması varlığı, asit sıvısındaki PMNL oranı, serum kreatinin yüksekliği, protrombin zamanı uzunluğu, sodyum düzeyi, kolesterol düzeyi ve karın ağrısı varlığı ölüme bağımsız etki eden faktörler olarak bildirilmiş; asit PMNL sayısı mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır (120). SBP hastalarının %30'unda renal bozukluk gelişmekte ve bu durum hastane içi mortalitenin en önemli belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (121).

Sonuç olarak SBP' de prognozu tayin eden en önemli faktörler, infeksiyonun ve karaciğer sirozunun ciddiyeti ile birlikte tedaviye başlama zamanıdır.

### **II.B.f. Tedavi**

Günümüzde SBP tedavisinde sağlanan gelişmelere bağlı olarak uygun tedavi alan hastalarda mortalite oranı %20-30'dan %10'lara kadar azaltılabilmektedir (64, 122). Bu durumda tedaviye başlamada gecikmenin neden olacağı sorunlar nedeni ile asit enfeksiyonu düşünülen hastalara kültür sonucu çıkana kadar olası etkenleri kapsayacak şekilde ampirik antibiyoterapi verilmelidir (64, 76).

SBP'nin ampirik tedavisinde en sık tercih edilen antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinlerdir. Bu yönde yapılan çalışmalarda üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim'in etki spektrumu, güvenilirliği ve asite geçişinin iyi olması nedeniyle uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir (70, 123). Bir başka çalışmada amoksisilin-klavulanik asitin de üçüncü kuşak

sefalosporinler ile kıyaslanabilir etkinliği olduğu vurgulanmıştır (117, 124). Ofloksasin (oral yolla, 12 saatte bir, 400mg) ve sefotaksim kullanıldığı karşılaştırılmalı bir çalışmada her iki ilaç infeksiyonun tedavisinde aynı derecede etkili bulunmuştur (125). Bu durumda oral alımı iyi olan, renal ve mental fonksiyonları yerinde olan hastalarda SBP'nin en az beş gün oral ofloksasin ile tedavi edilebileceği söylenebilir (126).

SBP tedavisinde 1980'lerin ilk dönemlerine kadar en çok kullanılan rejim beta-laktam ve aminoglikozid gruplarından birer antibiyotiği kombine etmek şeklindeydi. Ancak aminoglikozidlerin asite penetrasyonunun yavaş olması, sirozlu hastalarda aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisitenin sık gelişmesi ve genellikle lme sebep olması nedeniyle bu antibiyotik grubunun kullanımından uzaklaşılmıştır (81, 127, 128). Son dönemde SBP tedavisinde en çok kullanılan ve hakkında en fazla araştırma yapılan antibiyotik, üçüncü kuşak bir sefalosporin olan sefotaksim'dir (118, 129, 130). Kontrollü bir çalışmada Sefotaksim' in ampisilin+tobramisin kombinasyonuna üstün olduğu gösterilmiştir (130). SBP'lilerde en sık izole edilen anaerop bakteri *Bacteriodes fragilis*'dir ve sefotaksim bir diğer avantajı bu bakteriyeye karşı da etkili olmasıdır (99). Aztreonam, seftriakson, oral perfloksasin ile birlikte çeşitli antibiyotiklerin kombinasyonu ve tek başına amoksisilin-klavulonatin etkinliğini araştıran çalışmalarda; genellikle hem survi oranlarının daha düşük olduğu, hem de vakaların bir kısmında kullanılan antibiyotiğe dirençli süper infeksiyonların geliştiği tespit edilmiştir (62, 76, 80, 117). Sonuç olarak SBP'nin tedavisinde sefotaksim veya bir üçüncü kuşak sefalosporin ilk seçenek olmalıdır. Sefotaksim 5 gün boyunca 8 saatte bir 2 gram uygulanması oldukça etkili bir dozdur (80).

Spontan bakteriyel peritonitin mortalite ve nüks oranlarının yüksek olması nedeni ile henüz asit infeksiyonu geçirmemiş, ancak asit enfeksiyonu gelişimi için varis kanaması gibi yüksek risk yaratan durumlarda, siroz hastalarına birincil profilaksi önerilmektedir (131, 132, 133). Proflekside amaç barsak florasındaki gram-negatif bakterileri seçici olarak ortadan kaldırmaktadır. Etkili bir profilaksi 7 gün süreyle, oral sabah-akşam 400 mg norfloksasin veya parenteral günde 400 mg ofloksasin verilerek yapılabilir

(134, 135). Haftada 5 gün, sabah akşam Trimetoprim/sulfametoksazol veya haftada bir kez parenteral 750mg siprofloksasin kullanıldığında da yüksek riskli siroz hastalarında bakteriyel enfeksiyonları engellemişlerdir (136). Asite dağılımı mükemmel olduğu için en çok norfloksasin üzerinde çalışılmıştır ve norfloksasinin seçici barsak dekontaminasyonu yaptığı böylece varis kanamalı hastalarda asit enfeksiyonunu önlediği gösterilmiştir (131, 136, 137). Ancak sağkalım oranı üzerinde olumlu etki yaptığı gösterilememiştir (131, 136, 137).

Tedaviye cevap alınan hastalarda nüks oranı %68'ler civarındadır. İlk SBP atağından sonra 1 yılda tekrarlama olasılığı %40-69 oranında bildirilmiştir (139, 140). Bu yüzden nüksü engellemek için profilaktik antibiyotik şarttır.

Biz de çalışmamızda SAI tanısı alan karaciğer sirozlu hastalarda asit enfeksiyonuna neden olan patojenler, antibiyotik dirençleri ve ampirik tedavi başlanma oranını değerlendirmeyi hedefledik. Böylece SAI'lu hastalarda doğru ampirik tedavi seçimiyle hastanede kalış süresinin ve mortalitenin azaltılması sağlanabilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya fakültemiz Araştırma Etik Kurulu'nun 31 Mayıs 2011 tarih ve 2011-12/7 nolu kararı ile başlanmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Ocak 2002-Mayıs 2010 tarihleri arasında yatan ve karaciğer sirozuna bağlı asiti olan hastalar alındı. Hastaların tümü daha önce karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulgularıyla karaciğer sirozu tanısı almıştı. Profilaktik antibiyotik verilenler, sekonder bakteriyel peritoniti olanlar, asit enfeksiyonu dışında enfeksiyonu olanlar, hepatosellüler karsinom dahil malignite tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. 47 kadın, 60 erkek olmak üzere toplam 107 SAİ'li hasta değerlendirmeye alındı. Çalışma bu 107 hastadan tanı anında alınan hemogram, asit hücre sayımı, asit biyokimyası, asit kültür sonuçları, kültür antibiyogramları esas alınarak geriye dönük olarak, veriler dosyadan taranarak yapıldı. Hastaların hemogram ve asit hücre sayımı örnekleri Etilendiamintetra-asetatlı (EDTA) tüplere alınarak Cell-Dyn 3700 cihazı ile, biyokimyasal tetkikleri kuru tüpe alınarak Abbott 16000 cihazı ile çalışılmıştı. Asit kültürleri ise hasta başında asit örneği bactec şişelerine ekilerek Becton Dickinson cihazı ile çalışılmıştı. Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 16.0 Windows istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken Mann Whitney U, Pearson korelasyon ve Continuity Correction testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak p değeri < 0,05 ise anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya karaciğer sirozuna bağlı asiti olan toplam 107 SAİ'li hasta alındı. Vakaların 47'si (%43.9 ) kadın, 60'ı (%56.1 ) erkekti. Tüm hastalarda ortalama yaş 58.2, kadınların yaş ortalaması 59.2, erkeklerin yaş ortalaması 57.4 idi. Karaciğer sirozu etyolojisinde rol oynayan nedenler HBV (%37.4), kriptojenik (%15) , HCV (%12.1), etilik (%12.1), otoimmün hepatit (%4.7), primer biliyer siroz (%4.7), NASH (%0.9), Budd chiari (%4.7), Wilson (%2.8) ve diğer nedenler (%4.7) idi. Siroz şiddeti Modifiye Child-Turcotte-Pugh skoru ile belirlendi. Hastaların 36'sı (%33.65) Child-B, 71'i (%66.35) Child-C evresindeydi. Hastalarla ilgili demografik veriler Tablo-1'de verilmiştir.

**Tablo-1:** Tüm hastalarda demografik veriler

<b>Yaş ortalaması</b>	Kadın:59.23	Erkek:57.46
<b>Cins</b>	Kadın: 47 (%43.9)	Erkek: 60 (%56.1)
<b>Karaciğer sirozu nedeni</b>	HBV : 40 (%37.4) Kriptojenik: 16 (%15) HCV: 14 (%13.1) Etilik: 13 (%12.1) NASH: 1 (%0.9)	Primer biliyer siroz: 5 (%4.7) Otoimmün hepatit: 5 (%4.7) Budd chiari: 5 (%4.7) Wilson: 3 (%2.8) Diğer nedenler: 5 (%4.7)
<b>Modifiye Child-Turcotte-Pugh skoru</b>	Child B: 36 (%33.65)	Child C: 71 (66.35)

Hastaların özgeçmişi varis kanama ve siroza eşlik eden diğer komplikasyonlar bakımından incelendi. 26 hastada (%24.3) varis kanama öyküsü varken, 81 hastada (%75.7) yoktu. 56 (%52.3) hastada SAİ'ye sirozun diğer komplikasyonları eşlik ediyordu. Bu hastaların 18'inde ensefalopati, 11'inde varis kanama, 4'ünde hepatorenal sendrom ve 23'ünde birden fazla komplikasyon vardı. Hastaların tümünde karın ağrısı, abdominal distansiyon ve hassasiyet mevcuttu. Tanı anında 73 hastanın ateşi subfebril



(36.5 °C -37.4 °C) sınırlarda ölçülürken, 18 hastanın ateşi 37.5 °C -38.1 °C arasında ve 16 hastanın ateşi  $\geq 38.2$  °C saptandı. Hastaların özgeçmiş, semptom ve fizik muayene verileri Tablo-2’de özetlenmiştir.

**Tablo-2:** Tüm Hastalarda Özgeçmiş, Semptom ve Fizik Muayene Bulguları

<b>Varis kanama öyküsü</b>	Var: 26 hasta (%24.3) Yok: 81 hasta (%75.7)
<b>Eşlik eden diğer komplikasyonlar</b>	Var: 56 hasta (%52.3) Yok: 51 hasta (%47.7)
<b>Karın ağrısı</b>	Var:107 hasta (%100)
<b>Abdominal distansiyon ve hassasiyet</b>	Var:107 hasta (%100)
<b>Ateş</b>	36.5-37.4 °C: 73 hasta (%68.2) 37.5-38.1 °C: 18 hasta (%16.8) $\geq 38.2$ °C: 16 hasta (%15)

Başvuru anında alınan kan örneklerinde lökosit sayısının minimum 940/mm<sup>3</sup>, maksimum 41000/mm<sup>3</sup> ve median değer 7200/mm<sup>3</sup> olduğu görüldü. Asit örneklerinde nötrofil sayısı minimum10/mm<sup>3</sup>, maksimum 50100/mm<sup>3</sup>, median değer 380/mm<sup>3</sup> idi. 107 hastanın 73’ünde asit total protein değeri bakılmış; bunlardan 24 hastada asit total proteini 1gr/dl veya daha düşük saptanmıştı. 49 hastada ise asit total proteini 1gr/dl’den yüksekti. Hastalara ait labratuvar verileri Tablo-3’de özetlenmiştir.

**Tablo-3:** Tüm hastaların labratuvar verileri

<b>Kan lökosit sayısı</b>	Minimum: 940/mm <sup>3</sup> Maksimum: 41000/mm <sup>3</sup> Median: 7200/mm <sup>3</sup>
<b>Asit nötrofil sayısı</b>	Minimum: 10/mm <sup>3</sup> Maksimum: 50100/mm <sup>3</sup> Median: 380/mm <sup>3</sup>
<b>Asit total protein</b>	Değerlendirilmemiş: 34 hasta (%31.7) $\leq 1$ gr/dl: 24 hasta (%22.4) $> 1$ gr/dl: 49 hasta (%45.79)
<b>Asit kültüründe üreme</b>	Var: 51 hasta (%47.66) Yok: 56 hasta (%52.33)

Tanı anında lökositozu olmayan (wbc  $\leq 10000$ ) 68 hasta vardı. Bu hastalardan 10'unun (%14) ateşi 38.2 °C ve üstündeydi. Asit hücre sayımlarında nötrofil sayısının minimum 10/mm<sup>3</sup>, maksimum 20000/mm<sup>3</sup>, median değer 330/mm<sup>3</sup> olduğu görüldü. Bu hastaların 54'üne ampirik tedavi başlanırken, 14'üne başlanmadığı, sadece 31'inin asit kültüründe üreme olduğu görüldü.

Lökositozu olan (wbc >10000) hasta sayısı 39'du. Ateşi 38.2 °C ve üstünde ölçülen 6 hasta (%15) vardı. Bu hastaların asit hücre sayımlarında nötrofil sayıları minimum 20/mm<sup>3</sup>, maksimum 50100/mm<sup>3</sup>, median değer 490/mm<sup>3</sup> tü. Lökositozu olan hastaların 33'üne ampirik tedavi başlandığı, 6'sına başlanmadığı; 20'sinin kültüründe üreme olduğu görüldü. Lökositoz ile ateş yüksekliği, asit nötrofil sayısı, ampirik tedavi başlanma oranı ve kültürde üreme arasında anlamlı ilişki elde edilemedi. Lökositoz olan ve olmayan hastaların ateş ölçümleri, asit nötrofil sayıları, ampirik tedavi başlanma oranı ve kültür sonuçlarına ilişkin veriler Tablo-4'de verilmiştir.

**Tablo-4:** Lökositoz ile ateş, asit nötrofil sayısı, ampirik tedavi başlanma oranı arasındaki ilişki

	Periferik kan lökosit sayısı $\leq 10.000$	Periferik kan lökosit sayısı >10.000	p değeri
<b>Hasta sayısı</b>	68 (%63.6)	39 (%36.4)	
<b>Ateş</b> A: 36,5-37,4 °C B: 37,5-38,1 °C C: 38,2 °C ve üstü	A: 46 hasta (%67.6) B: 12 hasta (%17.6) C: 10 hasta (%14.7)	A: 27 hasta (%69.2) B: 6 hasta (%15.4) C: 6 hasta (%15.4)	0.955
<b>Asit nötrofil sayısı</b> A : Minimum B : Maksimum C : Median	A: 10/mm <sup>3</sup> B: 20000/mm <sup>3</sup> C: 330/mm <sup>3</sup>	A: 20/mm <sup>3</sup> B: 50100/mm <sup>3</sup> C: 490/mm <sup>3</sup>	0.165
<b>Kültürde üreme</b> A : Var B : Yok	A: 31 hasta (%45.6) B: 37 hasta (%54.4)	A: 20 hasta (%51.3) B: 19 hasta (%48.7)	0.714
<b>Ampirik tedavi</b> A : Alan B : Almayan	A: 54 hasta (%79.4) B: 14 hasta (%20.6)	A: 33 hasta (%84.6) B: 6 hasta (%15.4)	0.684

Asit nötrofil sayısına göre hastalar iki gruba ayrıldığında; asit nötrofil sayısı 250/mm<sup>3</sup>'ün altında olan 25 hasta (%23.37), 250/mm<sup>3</sup>'den yüksek olan 82 hasta (%76.63) vardı. Asit nötrofil sayısı 250/mm<sup>3</sup>'den yüksek olan 82 hastanın 55'inin (%67.07) ateşi normal sınırlardaydı. Hastaların 12'sinin (%14.63) ateşi subfebril, 15'inin (%18.3) ateşi  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  idi. Bu hastaların 74'üne (%90.24) ampirik tedavi başlandığı ancak ampirik tedavi başlananların 22'sinde (%28.6) asit kültüründe üreme olduğu görüldü. Asit nötrofil sayısı 250/mm<sup>3</sup>'ün altında olan hastaların 18'nin (%72) ateşi normal sınırlarda, 7 (%28) hastanın ateşi subfebril ve  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ölçüldü. Bu gruptaki hastaların 13'üne (%52) ampirik tedavi başlandığı görüldü. Asit nötrofil sayısı ile ateş yüksekliği ve kan lökosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Asit nötrofil sayısı ile ateş, kan lökosit sayısı ve ampirik tedavi başlanma oranı arasındaki ilişki Tablo-5'de verilmiştir.

**Tablo-5:** Asit nötrofil sayısı ile ateş, kan lökosit sayısı, kültürde üreme ve ampirik tedavi başlanma oranı arasındaki ilişki

	Asit nötrofil sayısı<250	Asit nötrofil sayısı>250	p değeri
<b>Hasta sayısı</b>	25 (%23.37)	82 (%76.63)	
<b>Ateş</b> A: 36,5-37,4 °C B: 37,5-38,1 °C C: 38,2 °C ve üstü	A: 18 hasta (%72) B: 6 hasta (%24) C: 1 hasta (%4)	A: 55 hasta (%67.07) B: 12 hasta (%14.63) C: 15 hasta (%18.30)	0.225
<b>Kan lökosit sayısı</b> A: Minimum B: Maksimum C: Median	A: 1890/mm <sup>3</sup> B: 15500/mm <sup>3</sup> C: 6495/mm <sup>3</sup>	A: 940/mm <sup>3</sup> B: 41000/mm <sup>3</sup> C: 7570/mm <sup>3</sup>	0.209
<b>Ampirik tedavi</b> A: Alan B: Almayan	A: 13 (%52) B: 12 (%48)	A: 74 (%90.24) B: 8 (%9.76)	<0.001

Tüm hastaların 73'ünde asit total proteini değerlendirildiği görüldü. Bunların 24'ünde (%32.8) asit total proteininin 1 gr/dl veya daha düşükken ( $\leq 1\text{gr/dl}$ ), 49'unda (%67.2) 1gr/ dl'den yüksekti. Asit total proteini  $\leq 1\text{gr/dl}$  olan

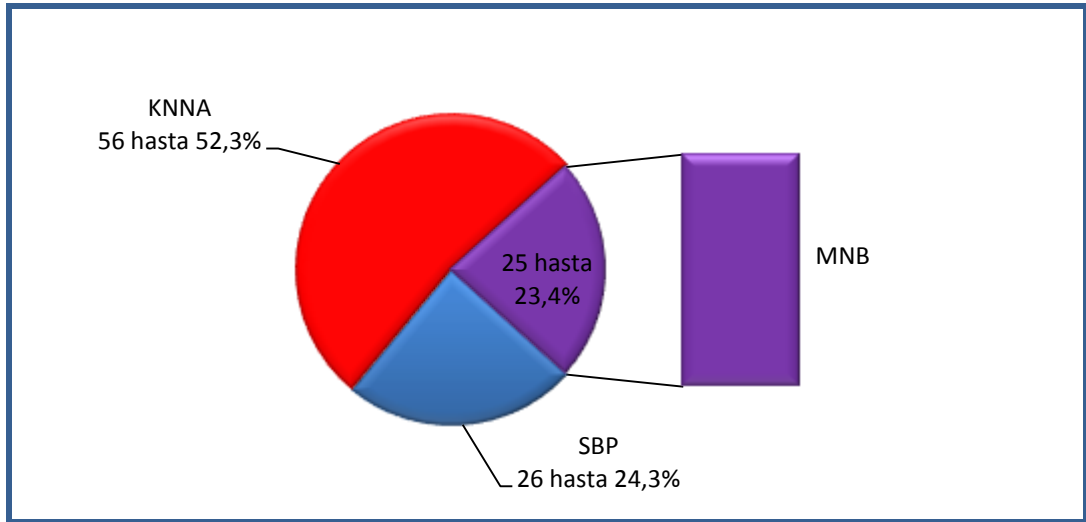
hastaların 16'sında (%66.7) ateş yüksekliği görülmezken; 5'inde (%20.8) subfebril, 3'ünde (%12.5)  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ateş değerleri ölçüldü. Bu hastaların kan lökosit sayısı minimum  $940/\text{mm}^3$ , maksimum  $19600/\text{mm}^3$ , median değer  $7165/\text{mm}^3$ 'tü. Asit nötrofil sayıları minimum  $10/\text{mm}^3$ , maksimum  $20000/\text{mm}^3$ , median  $260/\text{mm}^3$  ölçüldü. Bu gruptaki hastaların 5'inde SBP, 10'unda KNNA, 9'unda MNB saptandı.

Asit total proteini  $>1$  gr/dl olanların 34'ünde (%69.4) ateş yüksekliği görülmezken; 6'sında (%12.2) subfebril, 9'unda (%18.4)  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ateş değerleri ölçüldü. Bu hastaların kan lökosit sayısı minimum  $1250/\text{mm}^3$ , maksimum  $41000/\text{mm}^3$ , median değer  $8200/\text{mm}^3$ 'tü. Asit nötrofil sayıları minimum  $20/\text{mm}^3$ , maksimum  $50100/\text{mm}^3$ , median değer  $440/\text{mm}^3$  ölçüldü. Bu gruptaki hastaların 12'sinde SBP, 27'sinde KNNA, 10'unda MNB saptandı. Asit total proteini ile ateş yüksekliği, kan lökosit ve asit nötrofil sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Konuyla ilgili sonuçlar Tablo-6'da özetlenmiştir.

**Tablo-6:** Asit total proteini ile ateş, kan lökosit sayısı ve asit nötrofil sayısı arasındaki ilişki

	Total protein $\leq 1\text{gr/dl}$	Total protein $>1\text{gr/dl}$	p değeri
<b>Hasta sayısı</b>	24 (%32.8)	49 (%67.2)	
<b>Ateş</b> A: $36,5-37,4^{\circ}\text{C}$ B: $37,5-38,1^{\circ}\text{C}$ C: $38,2^{\circ}\text{C}$ ve üstü	A: 16 hasta (%66.7) B: 5 hasta (%20.8) C: 3 hasta (%12.5)	A: 34 hasta (%69.4) B: 6 hasta (%12.2) C: 9 hasta (%18.4)	A-B:0.488 A-C:0.739 B-C:0.400
<b>Kan lökosit sayısı</b> A: Minimum B: Maksimum C: Median	A: $940/\text{mm}^3$ B: $19600/\text{mm}^3$ C: $7165/\text{mm}^3$	A: $1250/\text{mm}^3$ B: $41000/\text{mm}^3$ C: $8200/\text{mm}^3$	0.716
<b>Asit nötrofil sayısı</b> A: Minimum B: Maksimum C: Median	A: $10/\text{mm}^3$ B: $20000/\text{mm}^3$ C: $260/\text{mm}^3$	A: $20/\text{mm}^3$ B: $50100/\text{mm}^3$ C: $440/\text{mm}^3$	0.165
<b>Asit enfeksiyon tipi</b> A: SBP B: KNNA C: MNB	A: 5 hasta B: 10 hasta C: 9 hasta	A: 12 hasta B: 27 hasta C: 10 hasta	0,189

Asit örneği alınarak hasta başında kan kültür şişelerine yapılan ekimlerin 51'inde (%47.66) üreme mevcuttu. Her hasta için yalnızca tanı anında asit hücre sayımı ile eş zamanlı alınan kültürler değerlendirmeye alındı. Asit hücre sayımı ve kültür sonuçlarına göre SAI'ler gruplandırıldığında; 26 hasta (%24.3) SBP, 56 hasta (%52.3) KNNA, 25 hasta (%23.4) MNB kabul edildi. Asit enfeksiyon tipine göre hasta sayıları ve oranları Şekil-1'de verilmiştir.



**Şekil-1:** Asit enfeksiyon tipine göre hasta sayıları ve oranları

SBP'li 26 hastanın 8'inde (%30.8) varis kanama öyküsü varken, 18'inde (%69.2) yoktu. 16 (%61.5) hastada asit enfeksiyonuna sirozun diğer komplikasyonları eşlik ediyordu. Kan lökosit sayıları minimum 1250/mm<sup>3</sup>, maksimum 31700/mm<sup>3</sup>, median 10350/mm<sup>3</sup>tü. Asit nötrofil sayısı minimum 260/mm<sup>3</sup>, maksimum 50100/mm<sup>3</sup> ve median değer 555/mm<sup>3</sup> saptandı.

KNNA'lı 56 hastanın 15'inde (%26.8) varis kanama öyküsü, 29'unda (%51.8) sirozun diğer komplikasyonları vardı. Kan lökosit sayısı minimum 940/mm<sup>3</sup>, maksimum 41000/mm<sup>3</sup>, median 6865/mm<sup>3</sup> saptandı. Bu hastaların asit nötrofil sayısı minimum 255/mm<sup>3</sup>, maksimum 20000/mm<sup>3</sup> ve median değer 475/mm<sup>3</sup>tü.

MNB'li 25 hastanın 3'ünde (%12) varis kanama öyküsü varken, 22'sinde (%88) yoktu. Hastaların 11'inde (%44) asit enfeksiyonuna sirozun diğer komplikasyonları eşlik ediyordu. Bu grupta kan lökosit sayısı minimum

2100/mm<sup>3</sup>, maksimum 15000/mm<sup>3</sup> median değer 6430/mm<sup>3</sup> saptandı. Asit nötrofil sayısı minimum 10/mm<sup>3</sup>, maksimum 225/mm<sup>3</sup> ve median değer 60/mm<sup>3</sup> ölçüldü. Bu üç grup karşılaştırıldığında varis kanama öyküsü, SAI'ye eşlik eden diğer siroz komplikasyonları, kan lökosit sayısı ve ast nötrofil sayısı anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlar Tablo-7'de özetlenmiştir.

**Tablo-7:** Asit enfeksiyon tipine göre hastalar gruplandırıldığında varis kanama öyküsü, eşlik eden diğer komplikasyonlar, periferik kan lökosit sayısı ve asit nötrofil sayılarına ait veriler

	SBP	KNNA	MNB	p değeri
<b>Hasta sayısı</b>	26 (%24.2)	56 (%52.33)	25 (%23.36)	
<b>Varis kanama öyküsü</b> A : Var B : Yok	A: 8 hasta (%30.8) B: 18 hasta (%69.2)	A:15 hasta (%26.8) B: 41 hasta (%73.2)	A: 3 hasta (%12.0) B: 22 hasta (%88.0)	0.242
<b>Eşlik eden komplikasyon</b> A : Var B : Yok	A: 16 hasta (%61.5) B: 10 hasta (%38.5)	A: 29 hasta (%51.8) B: 27 hasta (%48.2)	A: 11 hasta (%44.0) B: 14 hasta (%56.0)	0.453
<b>Kan lökosit sayısı</b> A: Minimum B: Maksimum C: Median	A: 1250/mm <sup>3</sup> B: 31700/mm <sup>3</sup> C: 10350/mm <sup>3</sup>	A: 940/mm <sup>3</sup> B: 41000/mm <sup>3</sup> C: 6865/mm <sup>3</sup>	A: 2100/mm <sup>3</sup> B: 15000/mm <sup>3</sup> C: 6430/mm <sup>3</sup>	0.428
<b>Asit nötrofil sayısı</b> A: Minimum B: Maksimum C: Median	A: 260/mm <sup>3</sup> B: 50100/mm <sup>3</sup> C: 555/mm <sup>3</sup>	A: 255/mm <sup>3</sup> B: 20000/mm <sup>3</sup> C: 475/mm <sup>3</sup>	A: 10/mm <sup>3</sup> B: 225/mm <sup>3</sup> C: 60/mm <sup>3</sup>	

Asit kültüründe üreme olan 51(%47.66) hasta ve üreme olmayan 56 (%52.34) hasta ateş yüksekliği, lökositoz, asit nötrofil sayısı, asit total proteini açısından kıyaslandı. Bu iki grup arasında ateş yüksekliği, lökositoz ve asit total proteini açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kültürde üreme olan hastaların asit nötrofil sayısı minimum 10/mm<sup>3</sup>, maksimum 50100/mm<sup>3</sup>, median değer 160/mm<sup>3</sup>dü. Kültürde üreme olmayan hastaların asit nötrofil

sayısı minimum 255/mm<sup>3</sup>, maksimum 20000/mm<sup>3</sup> ve median değer 475/mm<sup>3</sup> saptandı. Kültürde üreme ve asit nötrofil sayısı ilişkisi açısından anlamlı sonuç elde edildi. Konuyla ilgili veriler Tablo-8’de detaylarıyla verilmiştir.

**Tablo-8:** Kültürde üreme olan ve olmayan hastalarda ateş yüksekliği, periferik kan lökosit sayısı, asit total protein miktarı, asit nötrofil sayısı arasındaki ilişki.

	Kültürde üreme var	Kültürde üreme yok	p değeri
<b>Ateş</b> A: 36,5-37,4 °C B: 37,5-38,1 °C C: 38,2 °C ve üstü	A: 35 hasta (%68.6) B: 9 hasta (%17.6) C: 7 hasta (%13.7)	A: 38 hasta (%67.9) B: 9 hasta (%16.1) C: 9 hasta (%16.1)	0.932
<b>Kan lökosit sayısı</b> A: Minimum B: Maksimum C: Median	A: 1250/mm <sup>3</sup> B: 31700/mm <sup>3</sup> C: 7740/mm <sup>3</sup>	A: 940/mm <sup>3</sup> B: 41000/mm <sup>3</sup> C: 6865/mm <sup>3</sup>	0.935
<b>Asit nötrofil sayısı</b> A: Minimum B: Maksimum C: Median	A: 10/mm <sup>3</sup> B: 50100/mm <sup>3</sup> C: 160/mm <sup>3</sup>	A: 255/mm <sup>3</sup> B: 20000/mm <sup>3</sup> C: 475/mm <sup>3</sup>	<0.005
<b>Asit total protein</b> A: Minimum B: Maksimum C: Median	A: 0.4 gr/dl B: 4.2 gr/dl C: 1.3 gr/dl	A: 0.3 gr/dl B: 3.6 gr/dl C: 1.4 gr/dl	0.309

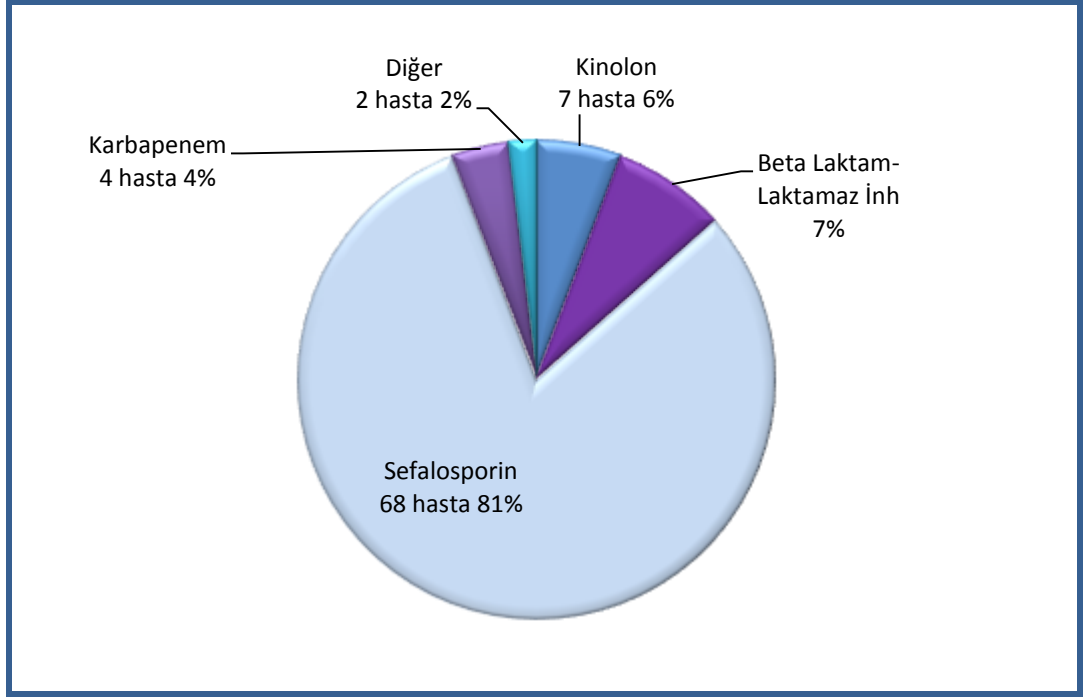
Hastaların 87’sinde hücre sayımı sonrası kültür sonucu beklenmeden ampirik antibiyotik başlanırken 20’sinde başlanmadığı görüldü. Ampirik tedavi başlanan hastaların 37’sinde (%42.52) kültürde üreme olurken 50’sinde (%57.48) kültürde üreme yoktu. Ampirik tedavi almayan 20 hastanın 14’ünün (%70) kültürlerinde üreme varken 6’sında (%30) kültürde üreme yoktu. Sonuçlar Tablo-9’da verilmiştir.

**Tablo-9:** Ampirik Tedavi Başlama- Kültür Sonucu İlişkisi

	Kültürde Üreme Var	Kültürde Üreme Yok	Toplam Hasta Sayısı
Ampirik Tedavi Alan	37 hasta (%42.52)	50 hasta (%57.48)	87 hasta
Ampirik Tedavi Almayan	14 hasta (%70)	6 hasta (%30)	20 hasta

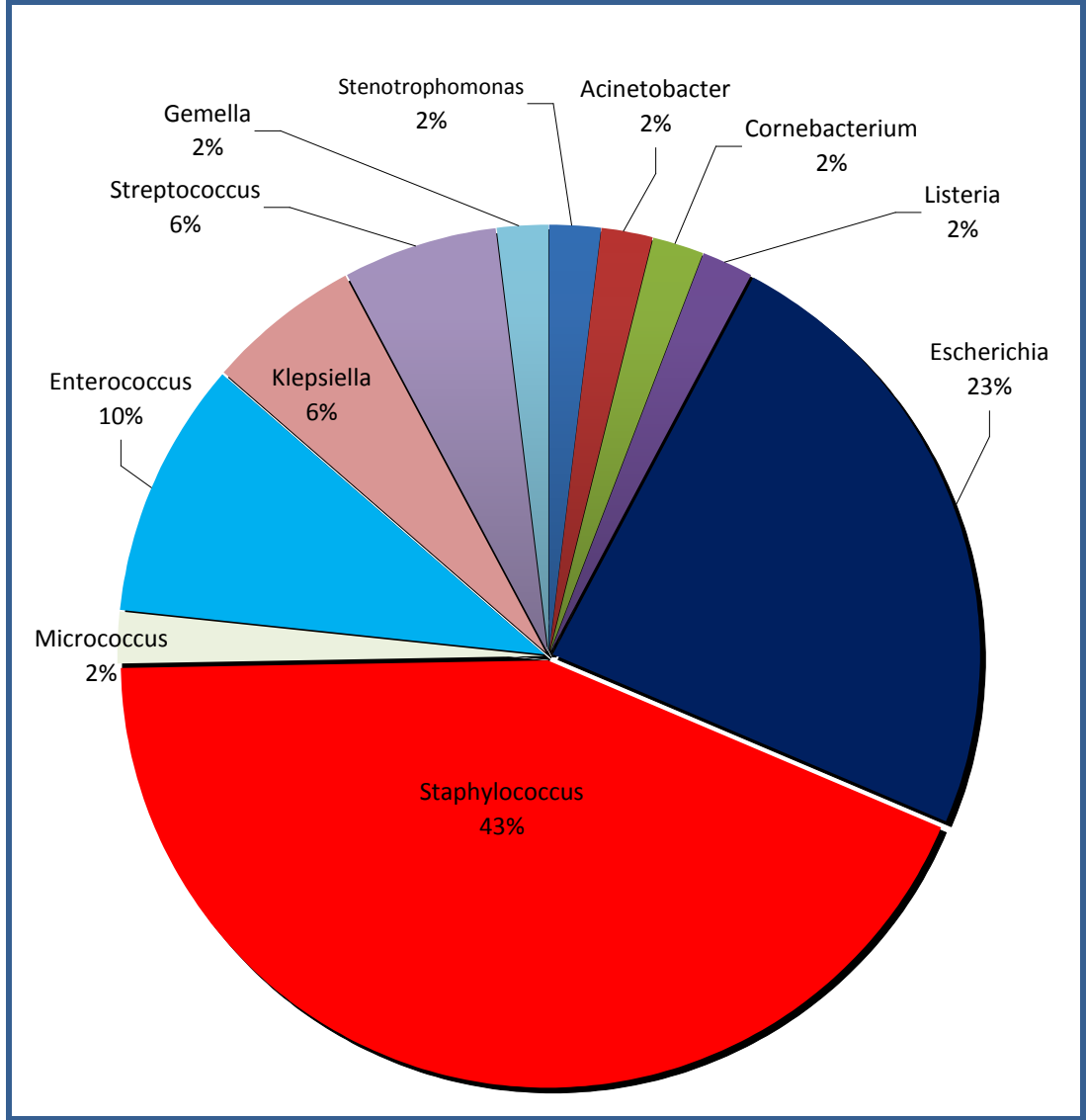
Ampirik tedavi başlanan 87 hasta antibiyotik türüne göre değerlendirildi.. 68 hastaya (%81) sefalosporinler, 7 hastaya (%7) beta laktam-laktamaz inhibitörleri, 6 hastaya (%6) kinolonlar, 4 hastaya (%4) karbapenemler, 2 hastaya (%2) sefotaksim+imipenem kombinasyonu veya sefepim+teikoplanin kombinasyonu başlandığı görüldü. En çok başlanan antibiyotik türü sefalosporinlerdi. Sefalosporin başlanan hastaların 63'ünde (%92.63) sefotaksim tercih edilmişti. 2 hastaya sefazolin, 1 hastaya seftriakson, 1 hastaya sefaperazon-sulbaktam, 1 hastaya sefepim başlanmıştı. Beta laktam-laktamaz inhibitörlerinden ampisilin-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam kullanıldığı görüldü. Kinolon grubunda levofloksasin ve siprofloksasin tercih edilmişti. Karbapenemlerden meropenem ve imipenem verilmişti. Kombinasyon tedavisi başlanan hastaların tanı anında septik tabloda olduğu görüldü. Şekil-2'de ampirik başlanan antibiyotikler grupları ve oranları ile verilmiştir.





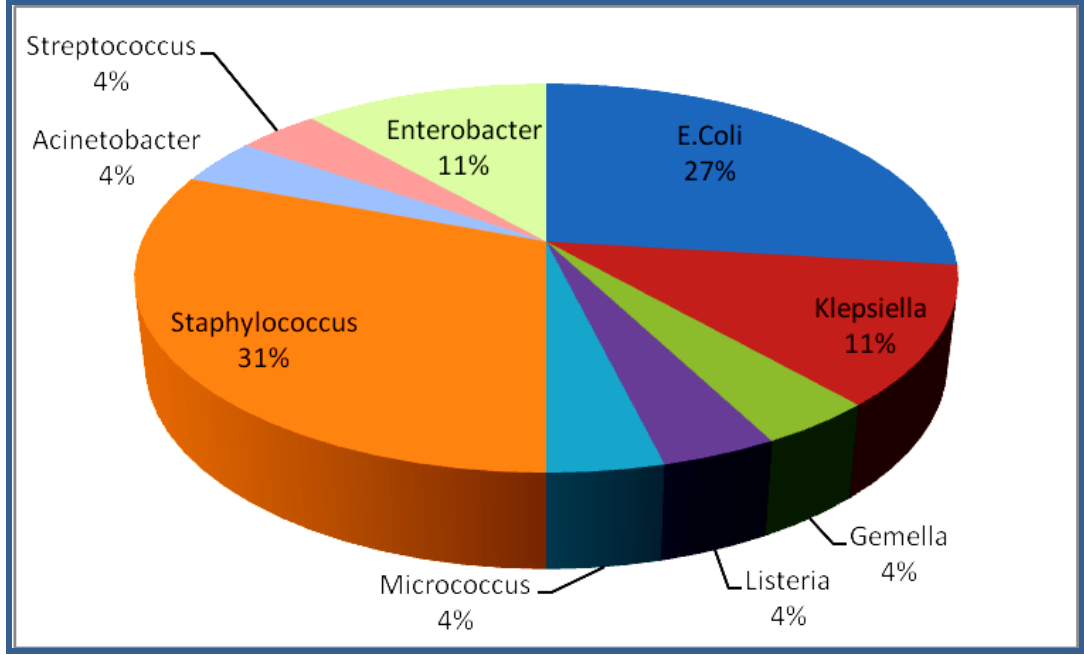
**Şekil 2:** Ampirik tedavide verilen antibiyotik türleri ve oranları

Asit kültür sonuçları değerlendirildiğinde 22 kültürde (%43) koagülaz negatif stafilokoklar (*Staf. epidermidis*, *Staf. heamolyticus*, *Staf. saprofiticus*, *Staf. kloosii*, *Staf. capitis*), 15 kültürde (%31) gram (-) enterik bakteriler (*E.coli*, *Klepsiella*, *Gemella*), 3 kültürde (%6) grup B streptokoklar, 5 kültürde (%10) enterokoklar (*E.feacalis*, *E.feacum*), 1 kültürde (%2) *Listeria monocytogenezis*, 1 kültürde (%2) *Acinetobacter baumani*, 1 kültürde (%2) *Stenotromonas maltophilia*, 1 kültürde (%2) *Micrococcus* ve 1 kültürde (%2) *Corynebacterium* izole edildiği görüldü. Gram negatif enterik bakteri üretilen kültürlerin 12'sinde (%23) *E.coli*, 2'sinde (%6) *Klepsiella* ve 1'inde (%2) *Gemella* izole edildi. Tüm kültürlerde üreyen bakteriler ve oranları Şekil-3'de verilmiştir.



**Şekil-3:** Kültürde üreyen bakteriler ve oranları

SBP'li 26 hastanın kültür sonuçları değerlendirildiğinde; en çok üreyen mikroorganizma %42 oranıyla (11 hastada) gram (-) enterik bakterilerdi. Bu grupta *E.coli*, *Klepsiella* ve *Gemella* izole edildi. Kültürlerin 8'inde (%31) koagülaz negatif stafilokoklar, 4'ünde (%11) *Enterobacter* üredi. B grubu streptokoklar, *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter baumani* ve *Micrococcus* toplam 3 kültürde üredi ve oranları ayrı ayrı %4 oranında saptandı. SBP'li hastaların kültür sonuçları Şekil-4'de verilmiştir.



**Şekil-4:** SBP'li hastaların kültür sonuçları

Tüm kültürlerde en çok üreyen bakteri %43 oranı ile koagülaz negatif stafilkoklardı. Bu grup içerisinde *Staf. epidermidis*, *Staf. heamolyticus*, *Staf. saprofiticus*, *Staf. kloosii*, *Staf. capitis* vardı. Metisilin direnci %36, teikoplanin direnci %9 oranında görülürken, vankomisin direnci yoktu. Koagülaz negatif stafilkokların metisilin, teikoplanin, vankomisin direnci açısından sonuçları Tablo-10'da verilmiştir.

**Tablo-10:** Koagülaz negatif stafilkokların metisilin, teikoplanin, vankomisin direnci

Koagülaz Negatif Stafilkoklar ( <i>Staf. epidermidis</i> , <i>Staf. heamolyticus</i> , <i>Staf. saprofiticus</i> , <i>Staf. kloosii</i> , <i>Staf. capitis</i> )	Antibiyotik Adı	Dirençli	Duyarlı
	Metisilin	8 kültür (%36.36)	14 kültür (%63.63)
	Teikoplanin	2 kültür (%9 )	20 kültür (%91)
	Vankomisin	0 kültür (%0)	22 kültür (%100)

Tüm kültürlerde üreyen bakterilerin %31'i gram (-) enterik bakterilerdi. Bu grupta *E.coli*(%23), *Klepsiella* (%6) ve *Gemella* (%2) izole

edildi. ESBL (extended spectrum beta lactamase) pozitifliği 5 kültürde vardı. Trimetoprim-Sulfometaksazol (TMT-SMZ) direnci %46.66 ve ampisilin-sulbaktam direnci %40 oranında görüldü. Sefotaksim, sefepim, siprofloksasin ve levofloksasin direnci ayrı ayrı %33.3 oranında saptandı. Amikasin direnci %6.6 iken karbapenem direnci görülmedi. Sonuçlar Tablo-11'de verilmiştir.

**Tablo-11:** Gram(-) enterik bakterilerde antibiyotik direnci

	Antibiyotik adı	Dirençli	Duyarlı
<b>Gram (-) Enterik Bakteriler (<i>E.coli</i>, <i>Klepsiella</i>, <i>Gemella</i>)</b>	<b>Sefotaksim</b>	5 kültür (%33.33)	10 kültür (%66.66)
	<b>Sefepim</b>	5 kültür (%33.33)	10 kültür (%66.66)
	<b>Ampisilin-sulbactam</b>	6 kültür (%40)	9 kültür (%60)
	<b>Siprofloksasin</b>	5 kültür (%33.33)	10 kültür (%66.66)
	<b>Levofloksasin</b>	5 kültür (%33.33)	10 kültür (%66.66)
	<b>Meropenem</b>	0 kültür (%0)	15 kültür (%100)
	<b>İmipenem</b>	0 kültür (%0)	15 kültür (%100)
	<b>TMT/SMZ</b>	7 kültür (%46.66)	8 kültür (%53.33)
	<b>Amikasin</b>	1 kültür (%6.66)	14 kültür (%93.33)

Kültürlerin %10'unda enterokoklar (*E.feacalis*, *E. feacum*) üredi. Antibiyogramlarında ampisilin direnci %20 oranında görülürken vankomisin direnci yoktu. Sonuçlar Tablo-12'de verilmiştir.

**Tablo-12:** Enterokoklarda antibiyotik direnci

	Dirençli	Duyarlı
<b>Ampisilin</b>	1 kültür (%20)	4 kültür (%80)
<b>Vankomisin</b>	0 kültür (%0)	5 kültür (%100)

Grup B streptokoklar tüm pozitif kültürlerin %6'sında izole edildi ve penisilin direnci görülmedi. *Acinetobacter baumani*'de kolistin, imipenem,

meropenem, sefaperazone-sulbactam ve sefepim direnci yoktu. *Stenotrophomonas maltophilia*'da levofloksasin direnci görülürken, sefepim, TMT-SMZ ve tazobaktam-piperasilin direnci görülmedi. *Listeria monocytogenes*'de ampisilin, imipenem ve vankomisin direnci yoktu. Gram pozitif bakterilerden *Micrococcus*'da ve *Corynebacterium*'da antibiyotik direnci görülmedi. Sonuçlar Tablo-13'de verilmiştir.

**Tablo-13:** Grub B Streptokoklar, *Acinetobacter baumani*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Listeria monocytogenes*'de antibiyotik direnci

Bakteri Adı	Antibiyotik Adı	Antibiyotik Direnci
<b>B Grubu Streptokoklar</b>	Penisilin	Yok
<b><i>Acinetobacter baumani</i></b>	Kolistin	Yok
	İmipenem	Yok
	Meropenem	Yok
	Sefaperazon-sulbactam	Yok
	Sefepim	Yok
<b><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></b>	Levofloksasin	Var
	Sefepim	Yok
	TMT-SMZ	Yok
	Tazobaktam- Piperasilin	Yok
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	Ampisilin	Yok
	İmipenem	Yok
	Vankomisin	Yok

Tedaviye cevap açısından hastalar asit infeksiyon tipine göre üç gruba ayrılarak değerlendirildi. 4'ü KNNA'lı 4'ü MNB'li olmak üzere 8 hasta kendi isteği ile taburcu olduğu için değerlendirmeye alınamadı. SBP'li hastaların 16'sında (%61.53) iyileşme görülürken 10 (%38.47) hasta eksitus oldu. KNNA tanısı olan hastaların 52'si değerlendirmeye alındı, bunların 43'ünde (%82.69) iyileşme görülürken 9'u (%17.31) eksitus oldu. MNB'li hastaların 21'i değerlendirildiğinde 19'unda (%90.47) iyileşme görülürken, 2'si (%9.53) eksitus oldu. Toplam değerlendirmeye alınan hasta sayısı 99,

eksitus sayısı 21 idi, mortalite oranı (%21.21) saptandı. Asit enfeksiyonu tipine göre tedaviye cevap değerlendirilmesi Tablo-14'de verilmiştir.

**Tablo-14:** Asit enfeksiyon tipine göre tedaviye cevabın değerlendirilmesi

Asit enfeksiyon tipi	İyileşen hasta sayısı	Eksitus olan hasta sayısı	Toplam hasta sayısı
SBP	16 (%61.53)	10 (%38.47)	26
KNNA	43 (%82.69)	9 (%17.31)	52
MNB	19 (%90.47)	2 (%9.53)	21
Tüm hastalar	78 (%78.78)	21 (%21.21)	99

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Spontan asit infeksiyonları; SBP, KNNA ve MNB olmak üzere üç gruba ayrılabilir (63). SBP; pozitif asit kültürü ve asit PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$  veya fazla olması, karın içinde cerrahi ile tedavi edilebilir bir infeksiyon kaynağının olmaması olarak tanımlanır (64). KNNA; asit kültüründe bakteri ürememesi, asit sıvısında PMNL sayısının  $250$  hücre/ $\text{mm}^3$  veya fazla olması ve asit sıvısının PMNL sayısındaki artışı açıklayacak başka bir neden bulunmamasıdır (66). MNB; asit sıvısından alınan kültürde tek organizmanın ürediği, asit sıvısı PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$ ' den az bulunduğu ve SBP' de olduğu gibi karın içinde cerrahi olarak tedavi edilmesi gereken bir infeksiyon kaynağının olmamasıdır (67).

Literatürde SBP hastaları genellikle yüksek bilirubin düzeyine ve uzamış PTZ değerlerine sahip Child B, C siroz hastalarıdır (75). SBP'li hastalarda hastanede yatış sırasında mortaliteyi belirleyen en önemli faktör karaciğer hastalığının ciddiyetidir (153).

Çalışmaya aldığımız 107 hastanın 36'sı (%33.65) Child B, 71'i (%66.35) Child C evresindeydi.

Tüzün ve ark.'nın (147) yaptığı çalışmada hasta grubunda Child B oranı %27 iken, Child C oranı %73 bulunmuştur.

SAİ tanısı ile takip edilen ve çalışmaya aldığımız hastalarımızın literatürle uyumlu olarak ciddi karaciğer yetmezliği olan vakalar olduğu görüldü.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz tüm hastalar SAİ tanısı ile izleniyordu. Bu hastalar asit infeksiyon tipine göre üç gruba ayrıldığında 26 hastada (%24.29) SBP, 56 hastada (%52.33) KNNA, 25 hastada (%23.36) MNB saptandı.

Bor ve ark.'nın (148) yaptığı bir çalışmada ise 102 asitli sirotik hastanın 29'unda (%28.4) SAİ saptanmıştır. SBP 11 hastada (%37.93), MNB 6 hastada (%20.68) ve KNNA 12 hastada (%41.37) görülmüştür.

Çalışmamızda SAI'ler içinde SBP oranı (%24.29) literatüre göre daha düşük, KNNA oranı (%52.33) literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak; özellikle genel durumu kötü olan hastalarımıza, asit kültürü alınmadan ampirik antibiyotik başlanılmış olabileceği, bu nedenle asit kültüründe etkenin izole edilemediği düşünöldü.

Bizim çalışmamızda 107 SAI'li hastanın tamamının kültür sonuçları değerlendirildiğinde 51'inde (%47.66) bakteri izole edilirken 56'sında (%52.33) izole edilemedi. Tüm pozitif kültürler değerlendirmeye alındığında en sık izole edilen etkenler %43 oranıyla koagölaz negatif stafilokoklardı (*Staf. epidermidis*, *Staf. hemolyticus*, *Staf. saprofiticus*, *Staf. kloosii*, *Staf. capitis*). Sıklık sırasına göre ikinci sırada %31 oranı ile gram negatif enterik bakteriler (*E.coli*, *Klepsiella*, *Gemella*) izole edildi. Yalnızca SBP tanısı olan 26 hastanın kültür sonuçları değerlendirildiğinde; en çok üreyen mikroorganizma %42 oranıyla (11 hastada) gram (-) enterik bakterilerdi. Bu grupta *E.coli*, *Klepsiella* ve *Gemella* izole edildi. Sıklık sırasına göre ikinci sırada koagölaz negatif stafilokoklar (%31) izole edildi.

Tüzün ve ark.'nın (147) 48 asitli hasta ile yaptığı çalışmada duyarlı yöntemler kullanılmış olmasına rağmen olguların %30'unda etken üretilebilmiştir. Bu çalışmada *E. coli* en sık izole edilen bakteri olmuştur. Üreme oranının düşüklüğü, hastaların etkenin ortadan kaldırıldığı ama inflamatuvar sürecin devam ettiği infeksiyonun ileri dönemlerinde başvurmasına, inflamatuvar süreci tetikleyen bakteri değil bakteri DNA'sı olabirmesine veya teknik hatalara bağlanmıştır.

Bor ve ark.'nın (148) 29 SAI'li ile yaptığı çalışmada ise SBP 11 hastada (%37,93) saptanmış. Üretilen bakterilerin %64.7'si gram negatif, %35.3'ü gram pozitifdir saptanmıştır.

Özmen ve ark.'nın (149) 40 SBP hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada; asit sıvısı kültürlerinde üreme oranı %35 olarak saptanmıştır. En sık izole edilen bakteri *E. coli* (%57) bulunmuştur.

Çalışmamızda tüm hastaların kültür sonuçları değerlendirildiğinde; en sık izole edilen etkenin koagölaz negatif stafilokoklar olduğu göröldü. Ancak yalnızca SBP tanısı olan hastaların kültür sonuçları değerlendirildiğinde en



sık izole edilen etken, gram negatif enterik bakterilerdi ve sonuçlarımız literatürle uyumluydu. Çalışmamızda en sık izole edilen etken bakımından tüm hastaların sonuçları ile SBP tanısı olan hastaların sonuçları arasında farklılık saptandı. Bunun nedeni olarak özellikle MNB'li hastalarda uygunsuz alınan asit kültürlerinin cilt flora bakterileri (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri* ve *Corynebacterium*) ile kontamine olması, alınan asit örneklerinin kültür ortamına ekimi sırasında iğne ucunun değiştirilmemesi olabileceği düşünüldü.

Hastalarımız asit örneğindeki PMNL sayısı ve kültürde üreme arasındaki ilişki bakımından değerlendirildi. Asit PMNL sayısı 250/mm<sup>3</sup>'den yüksek olan 82 hasta vardı ve bu hastaların % 31.7'sinde etken izole edilirken, %68.3'ünde etken izole edilemedi. En sık izole edilen bakteri %42.3 oranıyla gram negatif enterik bakterilerken, sıklık sırasına göre ikinci sırada %30.76 oranı ile koagülaz negatif stafilokoklar saptandı.

Yapılan çalışmalarda daha duyarlı metodlar kullanılmasına rağmen klinik SBP özelliklerine ve yüksek asit PMNL sayılarına sahip hastaların asit kültürlerinin %40-75'inde etken izole edilememektedir (112, 142). En sık izole edilenler *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *pneumococci* gibi gram negatif aerob bakteriler ve nonenterokok streptokok türleridir (81, 120, 143, 144, 145, 146).

Çalışmamızda yüksek PMNL sayısına sahip hastalarımızın %31.7'sinde alınan kültürlerde üreme saptanması ve en sık izole edilen bakterinin gram negatif enterik bakteriler olması literatürle uyumlu bulunmuştur.

SBP tanısı olan hastalarımızın asit total protein değeri, KRNA ve MNB tanıları olan hastalardaki asit total protein miktarı ile kıyaslandığında; anlamlı farklılık saptanmadı.

Tüzün ve ark.'nın (147) yaptığı çalışmada hastaların %37'sinde asit protein düzeyi 1 g/dl'nin altında saptanmıştır.

Ljubicic ve ark.'nın (152) yaptığı bir çalışmada, karaciğer sirozuna bağlı asiti olan 19 hasta SBP tanısı olup olmasına göre iki ayrı gruba ayrılmış. Bu iki grupta asit total protein, albumin, globulin ve kompleman

komponentleri (C3, C4) düzeyi değerlendirilmiş. SBP tanısı olan grupta (n=8) total protein, albumin, globulin ve kompleman düzeyleri, SBP olmayan gruba (n=11) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Runyon BA. ve ark. (75) tarafından yapılan bir çalışmada; spontan bakteriyel peritoniti olan hastaların asit total protein konsantrasyonu, portal hipertansiyona bağlı steril asidi olan ve diğer nedenlere bağlı asidi olan hastaların asit total protein konsantrasyonuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Literatürde karaciğer yetmezliğinde; düşük protein ve/veya düşük kompleman seviyeleri ve opsonik aktivitede azalma asit sıvısında infeksiyon gelişimine predispozisyon oluşturan faktörlerdir (84, 85, 150, 151) .

Çalışmamızdaki 107 hastanın 34'ünde asit total protein bakılmaması, bu hastaların 9'unun SBP'li hastalar olması nedeni ile değerlendirmenin optimal olmadığı düşünüldü.

Bizim çalışmamızda SBP' li hastaların %42.3' ünde asit PMNL sayısı 1000/mm<sup>3</sup> den yüksek saptandı. Bu hastaların 6' sında (%54.54) hastane içi mortalite gelişti.

Lipka ve ark.' nın (154) çalışmalarında asit PMNL sayısı 1000/mm<sup>3</sup> den yüksek olduğunda mortalitenin %88 olduğunu bildirmişlerdir.

Tüzün ve ark.' nın (147) yaptığı çalışmada hastaların %62' sinde başlangıç asit PMNL sayısı 1000/mm<sup>3</sup> den yüksek saptanmış, bunların 9 tanesinde (%82) hastane içi mortalite geliştiği bildirilmiştir.

Llovet ve ark. (120) ise asit PMNL sayısı ile mortalitenin ilişkili olmadığını savunmuşlardır.

Sonuçlar doğrultusunda yaptığımız çalışmada asit PMNL sayısı ile mortalite arasında ilişki olmadığı düşünüldü.

Bizim çalışmamızda SAİ tanısı olan hastalarda iyileşme oranı %78.78 idi. İyileşme oranı SBP' li hastalarda %61.53, KNNA' lı hastalarda %82.69, MNB' li hastalarda %90.47 saptandı.

Literatürde SBP' de başvuru anında GİS kanaması varlığı, asit sıvısındaki PMNL oranı, serum kreatin yüksekliği, protrombin zamanı uzunluğu, sodyum düzeyi, kolesterol düzeyi ve karın ağrısı varlığı ölüme

bağımsız etki eden faktörler olarak sunulmuş, asit PMNL sayısı mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır (120).

Değişik çalışmalarda, SBP infeksiyonda iyileşme oranı %77-90 olarak bildirilmiştir (92, 124, 142, 155). İyileşme oranındaki artış; asitli hastalarda başvuru anında rutin parasentez yapılmasına, SBP tanısı için nötrofil sayısının 500 den 250 hücre/mm<sup>3</sup> e geriletilmesine ve tedavide nefrotoksik olmayan üçüncü kuşak sefalosporin gibi antibiyoterapinin tercih edilmesine bağlanmıştır (81, 112, 146, 156).

Tüzün ve ark.'nın (147) yaptığı bir çalışmada SBP infeksiyon iyileşme oranı %87 bulunmuştur.

Bor ve ark.'nın (148) yaptığı çalışmada 11 SBP'li hastanın 5'i, 6 MNB'li hastanın 1'i ve 12 KNA'lı hastadan 3'ü hastanede hayatını kaybetmiştir. Total hastane mortalitesi %8.8 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızda SBP'li hastalarda iyileşme oranının literatüre göre düşük olduğu görüldü. Ancak hastalarımızın %61.5'inde asit infeksiyonuna diğer siroz komplikasyonlarının eşlik etmesi nedeniyle iyileşme oranının düşük olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak spontan bakteriyel peritonit; karaciğer sirozunun en sık görülen ve mortalitesi oldukça yüksek bir komplikasyonudur. Ancak son yıllarda erken tanı, duyarlı kültür yöntemlerinin kullanılması ve doğru ampirik antibiyotik seçimi ile mortalite oranları oldukça gerilemiştir. Erken tanıda altın standartın parasentez olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle hastaneye başvuran ve asiti olan tüm sirozlu olgularda; başvuru sebebi ne olursa olsun, asit hücre sayımı yapılmalıdır. Asit hücre sayımında PMNL sayısı 250/mm<sup>3</sup> den yüksek olan vakalara kültür alınmalıdır. Kültür alırken uygun koşullar sağlanarak cilt flora bakterileri ile kontaminasyon önlenmeli, asit örneği kültür ortamına aktarılırken iğne ucu değiştirilmelidir. Kültür alındıktan sonra, muhtemel etkene uygun, ampirik antibiyotik başlanması; hastanede yatış süresini kısaltmakta ve mortaliteyi azaltmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Brenner DA, Rippe RA. Pathogenesis of hepatic fibrosis. In: T.Yamada (ed.).Textbook of Gastroenterology. 4th edition. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2003. 987.
2. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J (eds.). Diseases of the liver and biliary system. 10th edition. New York: Blackwell Science; 1997. 371-3.
3. Anderson RN. Deaths: leading causes for 2000. Natl Vital Stat Rep 2002; 50:1-85.
4. Gines P, Quintero E, Arroyo V,et al. Compensated cirrhosis: natura history and prognostic factors. Hepatology. 1987;7:122-8.
5. Filik L, Unal S. Clinical and Labaratory features of spontaneous bacterial peritonitis. East Afr Med J 2004;81:474-9.
6. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J (eds.). Disease of the Liver and Biliary System. 11th edition. New York: Blackwell Science, 2002: 365-380.
7. Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer Sirozu. İçinde: Ökten A, (editör). Gastroenterohepatoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 449-50.
8. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E,et al. Conversion of micronoduler cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology 1983; 3: 928-31.
9. Çakaloğlu Y. Kronik Hepatit. İçinde: Ökten A (editör). Gastroenterohepatoloji.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001;387-400.
- 10.Wanless IR. Pathogenesis of cirrhosis. J Gastroenterology and Hepatology 2004; 19: 369-71.
- 11.Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis, Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3: 6-18.
- 12.Ismair MG, Stieger B, Cattori V, et al. Hepatic uptake of cholecystokinin octapeptide by organic anion-transporting polypeptides OATP4 and OATP8 of rat and human liver. Gastroenterology 2001 Nov;121:1185-90.
- 13.Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. Semin Liver Dis 2001 Aug;21:351-72.
- 14.Gressner, AM. The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. Cell Tissue Res 1998; 292:447-52.
- 15.Büyüköztürk K, Ökten A. (editörler). İç Hastalıkları Kitabı. 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007;1077-1080.
- 16.Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıkları 2002; 343-61.
- 17.Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. In: Schiano TD, Bodenheimer HC (eds.). Friedman

- Gastroenterology 2 nd edition. New York: McGrawHill 2003. 630-93.
18. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut 2000;46:1-4.
  19. F. Memik, Dolar E. Karacığır Sirozu. İçinde: Faruk Memik (editör). Klinik Gastroenteroloji. Bursa: Nobel&Güneş Tıp Kitapevi, 2005; 626-53.
  20. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the European Societi of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999;2:345-9.
  21. Polio J, Groszmann RJ. Hemodriamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. Semin Liver Dis 1986, 8:318-31.
  22. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. J Hepatology 1995;22: 633-41.
  23. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. Semin Nephrol 2000;20:286-92.
  24. Christensen E, Schlichting P, Anderson P.K. Updating prosnosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox s multiple regression model for time dependent variables. Scand J Gastroenteroloji 1986;21:163-68.
  25. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-HillCompany, 1999: 549-58.
  26. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. J Hepatology 1997;27:979-85.
  27. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: Evaluation of their precancerous potentiality. Hepatology 1990;12: 592-8.
  28. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. Hepatology 1992;175-9.
  29. Christensen E, Schlichting P, Anderson PK, et al. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with COX' s multiple regression model for time dependent varieibles, Scand J Gastroenterol 1986;21:163-74.
  30. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003.124: 91.
  31. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, (eds.). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 7th edition. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002.175-82.

32. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1395.
33. Spraycar M. *Stedman's Medical Dictionary*. 23th edition Baltimore: Williams and Wilkins; 1976;129.
34. D'Amico G, Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 217-31.
35. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. In: Schiano TD, Bodenheimer HC (eds.). *Friedman Gastroenterology*. 2nd edition. New York: McGrawHill 2003.639-63.
36. Çakaloğlu Y. Asit: Tanı, ayırıcı tanı ve klinik özellikler. İçinde: Ökten A (editör), *İstanbul Tıp Fak Ders Kitapları* 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2001.345-68.
37. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.
38. Çakaloğlu Y, Asit: Tanı-Ayırıcı Tanı, Klinik Özellikler. İçinde: Ökten A, (editör). *Gastroenterohepatoloji*. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2001;345-68.
39. İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları* 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi 2003;1669-1730.
40. Unikowsky B, Wexler MJ, Levy M. Dogs with experimental cirrhosis of the liver but without intrahepatic hypertension do not retain sodium or from ascites. *J Clin Invest* 1983;72:1594-8.
41. Lieberman FL. Overflow theory of ascites formation. *Gastroenterology* 1989;96:274-8.
42. Henriksen JH. The 'overflow' theory of ascites formation: a fading concept? *Scand J Gastroenterol* 1983;18:833-7.
43. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
44. Martin P-Y, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-9.
45. Trevisani F, Sica G, Mainqua P. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999;30:1387-92
46. Çakaloğlu Y, Ökten A, Özel E. Karaciğer sirozunda asit ve böbrek fonksiyon bozukluklarının patogenezi ve tedavisi (I). *İst. Tıp. Fak. Mecm.* 1990;53:139-49.
47. Çakaloğlu Y, Ökten A, Özel E. Karaciğer sirozunda asit ve böbrek fonksiyon bozukluklarının patogenezi ve tedavisi (II). *İst. Tıp. Fak. Mecm.* 1990;53:135-141.

48. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
49. Runyon BA. Approach to the patient with ascites. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powel DW (eds.). *Textbook of Gastroenterology*. 2 nd edition. LWW, Philadelphia, Volume 1,2003;948-72.
50. Julien TY. Miscellaneous diseases of the peritoneum and mesentery, In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, (eds.). *Current Drognosis and Treatment in Gastroenterology*. 2 nd edition. New York : McGraw-Hill Companies, Inc 2003;166-76.
51. Zeybel M, Çolakoğlu Ö, Uğur F. Asit, İçinde: Ünsal B (editör) *Portal hipertansiyon ve komplikasyonları*. 1. baskı. İzmir: Meta Basım, 2003;123-59.
52. Moore KP, Wong F, Gine`s P et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38: 258-66.
53. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, şimşek İ, Gören A (editörler). *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2007;855-78.
54. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39;1-16.
55. Gines P, Cardenas A. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54.
56. Gines P, Beri T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-64.
57. Sherlock S, Dooley J. Ascites. In: Sherlock S, Dooley J, (eds.). *Diseas of the Liver and Biliary System*. 11th. Edition. New York: Blackwell Science, 2002:127-46.
58. Bruce A. R. Management. of Adult Patients With Ascites Caused by Cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-72.
59. Gines P, Arroyo V, Quintero E. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastrenterology* 1987;93:23441.
60. Salerno F, Badalamenti S, Guevara M. Repeated paracentesis and iv. albumin infusion to treat 'tense' ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102-8.
61. Ochs A, Rossle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt prosedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192-7.
62. Runyon BA. Pathogenesis and diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. In: Rodes J, Arrovo V (eds.). *Therapy in liver disease*. 2 nd edition. Barcelona: Doyma,1992:388-96.
63. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1988;27:669-676.
64. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49:2087-107.

65. Hallak A. Spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterology* 1989;84:345-50.
66. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1984;4: 1209-11.
67. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, (eds.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2006:1935-64.
68. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15: 363-71.
69. Çağatay AA, Öztürk S. Spontaneous asit enfeksiyonu. *Klimik Derg* 2002;15:3-7.
70. Such J, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27: 669-76.
71. Hoefs JC. Spontaneous bacterial peritonitis: prevention and therapy (editorial). *Hepatology* 1990;12: 776-81.
72. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35: 140-8.
73. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37: 897-901.
74. Tito L, Rimola A, Gines P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8: 27-31.
75. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-6.
76. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142-53.
77. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria, from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes. *J Infect Dis* 1988;157:1032-8.
78. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 1964;60:568-80.
79. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: an explosion of information. *Hepatology* 1988;8:171-5.
80. Runyon BA, Sugano S, Kanel G, Mellencamp M. A rodent model of cirrhosis, ascites and bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:489-93.
81. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Mon* 1985;31:1-48.
82. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds.). *Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*:



- Pathophysiology, Diagnosis, Management vol.2, 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002;1517-42.
83. Kaynarca C, Kaymakoğlu S, Uyar A. Intestinal bacterial overgrowth in liver cirrhosis: is it a predisposing factor for spontaneous ascitic infection? *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1851-7.
  84. Larcher VF, Wyke RJ, Mowat AP, Williams R. Bacterial and fungal infection in children with fulminant hepatic failure: Possible role of opsonisation and complement deficiency. *Gut* 1982;23: 1037-43.
  85. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity and predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988;8: 632-5.
  86. Runyon BA, Morrissey R, Hoefs JC. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5: 634-7
  87. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:257-9.
  88. Bernard B, Cadranet JF. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828-34.
  89. Rimola A, Borry F, Teres J, et al. Oral nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5: 463-7.
  90. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193-7.
  91. Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1851-9.
  92. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic features. A singlecenter experience. *Eur J Intern Med* 2002;13:194-8.
  93. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
  94. Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features. *Am J Gastroenterol* 1992;87:944-54.
  95. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med* 1986;146:2259-61.
  96. Runyon BA. Early events in spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2004;53:782-4.
  97. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis, and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:295-300.

98. Levison ME, Bush LM. Peritonitis and other intra-abdominal infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). Principles and practice of infectious diseases. 1st edition Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 821-56.
99. Wrigt TL, Boyer TD. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Zakim D, Boyer TD (eds.). Hepatology: A Textbook of Liver Disease vol. 2, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2006:336-9.
100. Gilbert JA, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis: an update, Mayo Clin Proc. 1995;70: 365-70.
101. Mc Vay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. Transfusion 1991;3:164-71.
102. Hoefs JC. Increase in ascites WBC and protein cocentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. Hepatology 1981;1:249-55.
103. Castellote J, Lopez C, Gornals J. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial eritonitis by use of reagent strips. Hepatology 2003;37:893-6.
104. Such J, Frances R, Munoz C. Detectiopn and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonnuetrocytic ascites. Hepatology 2002;36:135-41.
105. Hoefs JC. Diagnostic paracentesis. A potent clinical tool. Gastroenterology 1990;98:230-6.
106. Garcia-Tsao G, Conn HO, Lerner E. The diagnosis of bacterial peritonitis: comparison of pH lactate concentration and leukocyte count. Hepatology 1985;5:85-90.
107. Yang C-Y, Liaw Y-F, Chu C-M, Sheen I-S. White count, pH, and lactate in ascites in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1985;5:91-6.
108. Stassen WN, McColough AJ, Bacon BR. Immediate daignostic criteria for bacterial infection of ascitic fluid. Evaluation of ascitic fluid polymorphonuclear leukocyte count, pH and lactate concentration alone and in combination. Gastroenterology 1986;90:1247-54.
109. Albillos A, Cuervas-Mons V, Millan I. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. Gastroenterology 1990;98:134-40.
110. Attali P, Turner K, Pelletier G, Ink O, Etienne JP. PH of ascitic fluid: diagnostic and prognostic value in cirrhotic and noncirrhotic patients. Gastroenterology 1986;90: 1255-60.
111. Runyon BA, Umland ET, Merlin T. Inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid. Improved detection of spontaneous bacterial peritonitis. Arsh Intern Med 1987;147:73-5.
112. Runyon BA, Canawati HN, Akriavidis EA. Optimization of ascitic culture technique. Gastroenterology 1988;95: 1351-5.
113. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1990;12: 710-5.

114. Hoefs JC, Canawati HN, Spacio FL, Hopkins RR, Weiner J, Montgomerie JZ. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982;2:399-407.
115. Prokesch RC, Rimland D. Infectious complications of the peritoneovenous shunt. *Am J Gastroenterol* 1983;78:235-41.
116. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726-48.
117. Grange JD, Amiot X, Grange V. Amoxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;11: 360-4.
118. Rimola A. Treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. In: Rodes J, Arroyo V (eds.). *Therapy in Liver Disease*. 3rd Edition. Barcelona: Doyma, 1992:397-406.
119. Pelletier G, Salmon D, Ink O. Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990;10:327-31.
120. Llovet JM, Planos R, Morillas R, et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol* 1993;88:388-92.
121. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20: 1495-1501.
122. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341:403-9.
123. Kaymakoğlu S, Eraksay H, Ökten A, et al. Spontaneous ascitic infection in different cirrhotic groups: Prevalance, risk factors and the efficacy of cefataxime therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:71-6.
124. Ricart E, Soriano G, Novella MT, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596-602.
125. Novasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011-7.
126. Wongcharatrawee S, Garcia-Tsao G. Clinical management of ascites and its complications. *Clin Liver Dis* 2001;5:833-50.
127. Papadaki MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: prospective study. *Am J Med* 1987;82: 945-9.
128. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Increased risk of renal dysfunction due to interaction of liver disease and aminoglycosides. *Am J Med* 1986;80:1093-9.

129. Rimola A, Toledo C, Arroyo V. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: therapeutic efficacy of cefotaxime and predictive factors of treatment failure and death. *Hepatology* 1990;12: 992-7.
130. Felisart J, Rimola A, Arroyo V. Randomized comparative study of efficacy and nephrotoxicity of ampicillin plus tobramycin versus cefotaxime in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-62.
131. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: result of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-24.
132. Grange JD, Roulot D, Pelletier G, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites-A double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29:430-6.
133. Guarner C, Sola R, Soriano G, et al. Risk of first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999; 117:414-9.
134. Soriano G, Guarner C, Tomas A. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-72.
135. Blaise M, Paterson D, Trinchet JC. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-8.
136. Singh N, Gayowski T, Yu VL. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595-9.
137. Sarino G, Guarner C, Tomas A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-72.
138. Young S. Effect of selective bowel decontamination with norfloxacin on spontaneous bacterial peritonitis, translocation and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21:1719-24.
139. Guarner C, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis and management. *Gastroenterologist* 1995;3:311-28.
140. Tito L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27- 31.
141. Bağcı S, Ayta H, Tüzün A, ve ark. Sirozlu hastalarda spontan asit enfeksiyonunun görülme oranı ve risk faktörleri. *Gastroenteroloji Derg.* 2003;69-75.
142. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993;17:251-7.
143. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:257-75.

144. Rimola A. Infections in Liver Disease. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizetto M, Rodés J, (eds). Oxford Textbook of Clinical Hepatology. 2nd edition, Oxford: 1999:1861-74.
145. Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1996;111:1011-7.
146. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. Hepatology. 1985;5:457-62.
147. Tüzün Y, Kılınç İ, Akın D, Çil T, Özcan M. Spontan Bakteriyel Peritonit Hastalarında Mortalite İle İlişkili Faktörler. Dicle Tıp Dergisi, 2008;35:10-5.
148. BOR S, Erdem İ, Özgüder T, Bağra E, Özütemiz Ömer, Yüceyar H, Batur Y. Siroza Bağlı Asitlerde Spontan Asit Sıvısı Enfeksiyonu. Türkiye klinikleri, Gastrohepatoloji, 1996;7:5-10.
149. Özmen Ş, Danış R, Altıntaş A, Bayan K, Yılmaz Ş. Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda asit kültür sonuçları ve klinik özellikler. Akademik Gastrontoloji Dergisi 4 / 3 Sayfa : 154-7
150. Sola R, Andrew M, Coll S, Ville MC, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: Results of a randomized study. Hepatology 1995; 21:340-4.
151. Such J, Guarner C, Enriquez J, et al. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 1988;6:80-4.
152. Ljubici N, Bili A, Babi Z, Roi D, Bani M. The significance of low levels of total proteins, albumins, globulins and complement factors in ascitic fluid and the development of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Lijec Vjesn. 1992 Sep-Dec;114:213-5.
153. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis—in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988–1998. Am. J.Gastroenterol.1988;96:1232–6.
154. Lipka JM, Zibari GB, Dies DF, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in liver failure. Am Surg 1998;64:1155-7.
155. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2003;38:1210-8.
156. Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. Hepatology. 1983;3:545-9.

## TEŞEKKÜR

Eğitimimde emeği geçen anabilim dalı baŐkanımız Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran başta olmak üzere tım İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalıŐanlarına; tez danışmanım Prof. Dr. Selim Giray Nak başta olmak üzere Gastroenteroloji Bilm Dalı öğretim üyelerine ve çalıŐanlarına; Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalıŐanlarına; bilhassa yakın ilgi ve alakalarından dolayı Doç. Dr. Emel Yılmaz'a; çalıŐmamda verilerinden faydalandığım Biyokimya Merkez Labratuarı çalıŐanlarına, ailem başta olmak üzere ihtisasım boyunca acı tatlı pek çok Őeyi paylaŐtığım Dr. Belkıs Nihan CoŐkun, Dr. Gülen Tandoğan, Dr. Ayça Eroğlu, Dr. Duygu Nurdan Avcı ve birlikte çalıŐtığım tım asistan arkadaşlarıma katkılarından ve de kattıklarından dolayı teŐekkürü borç bilirim.

## ÖZGEÇMİŞ

29.03.1982 tarihinde Isparta'da doğdum. İlkokulu Yalvaç Kaymakam Abdurrahman Bey İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Yalvaç Anadolu Lisesi'nde, liseyi Isparta Mürşide Ermumcu Anadolu Öğretmen Lisesi'nde okudum. 2000 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2006'da mecburi hizmet yükümlüsü olarak Yozgat'a atandım. 2008 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.