



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**SPONTAN ASİT ENFEKSİYONU TANISINDA İDRAR AYIRAÇ
ŞERİTLERİNİN TANISAL DEĞERİ**

Dr.Serkan TORUN

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2006



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**SPONTAN ASİT ENFEKSİYONU TANISINDA İDRAR AYIRAÇ
ŞERİTLERİNİN TANISAL DEĞERİ**

Dr.Serkan TORUN

UZMANLIK TEZİ

Danışman : Prof. Dr. Enver DOLAR

BURSA 2006

İÇİNDEKİLER

Türkçe özet	-----	ii
İngilizce özet	-----	iii
Giriş	-----	1-11
Gereç ve yöntem	-----	12-13
Bulgular	-----	14-17
Tartışma ve sonuç	-----	18-23
Kaynaklar	-----	24-29
Teşekkür	-----	30
Özgeçmiş	-----	31

ÖZET

Sirozlu hastalarda, spontan asit enfeksiyonlarının hızlı ve doğru tanısı zamanında tedavi için zorunlu ve hayat kurtarıcıdır. Bu çalışmanın amacı spontan asit enfeksiyonunun hızlı, yatak başı tanısının konmasında idrar ayıraç şeritlerinin kullanılabilirliğini ve tanı değerini araştırmaktır.

Çalışmaya nisan 2005 ile temmuz 2006 tarihleri arasında toplam 63 ardışık sirotik hasta (38 bay, 25 bayan) dahil edildi. Tüm asit sıvıları idrar stripi ile değerlendirildi ve asit sıvısı hücre kültürü ve hücre sayımı ile karşılaştırıldı. Asit enfeksiyonu, asit sıvısında nötrofil sayısının $\geq 250/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlandı.

Spontan asit enfeksiyonu 63 örneğin 15'inde tespit edildi. Eğer strip pozitifliği lökosit esteraz 2+ ve üstü kabul edilirse yöntemin sensitivitesi, spesifitesi, Pozitif prediktif değeri ve Negatif prediktif değeri sırasıyla % 93, %100, %100 ve %98 idi, nitrit için ise sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif değer ve Negatif prediktif değeri sırasıyla %13, %93, %40, %77 idi. Nitrit ve lökosit esteraz pozitifliğinin birlikte değerlendirilmesinin ek tanısal faydası saptanmadı.

Sonuç olarak asitli sirotik hastalarda spontan asit enfeksiyonunun hızlı ve doğru tanısı için idrar stripleri faydalı olabilir. Test her yerde hasta yatağı başucunda uygulanabilir ve sonuçlar hızlı ve ucuz şekilde elde edilebilir. Ayrıca ayaktan büyük volümlü parasentez yapılan hastaların taranmasında da kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Spontan asit enfeksiyonu, idrar ayıraç şeriti, lökosit esteraz, nitrit

DIAGNOSTIC VALUE OF A URINE STRIP TEST IN SPONTANEOUS ASCITES INFECTIONS

SUMMARY

Rapid and accurate diagnosis of spontaneous ascites infection (SAI) is mandatory for timely treatment and life savior in cirrhotic patients. The purpose of this study was to investigate the usefulness of urine strips, for the rapid bedside diagnosis of spontaneous ascites infections.

Between April 2005 and June 2006, 63 consecutive cirrhotic patients (38 male, 25 female) with ascites were included in our study. All ascitic fluid was analyzed with the urine strips, and compared with the cell count with differential and ascitic fluid culture. Ascites infections was defined as an ascitic polymorphonuclear cell count $\geq 250/\text{mm}^3$.

Spontaneous ascites infection was diagnosed in 15 of the 63 samples. If we considered the positive Leucocyte esterase result of 2 or more, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were respectively %93, %100, %100, %98. For nitrite, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were respectively, %13, %93, %40, %77. To realize the value of nitrite and leucocyte esterase together, is not fixed addition benefit diagnosis.

In conclusion, urine strip test might be useful for rapid and accurate diagnosis of spontaneous ascites infection in cirrhotic patients with ascites. It can be used everywhere at the patient's bedside and is rapid, and inexpensive. In addition may be useful as a screening test in patients on large-volume paracentesis.

Key words: Spontaneous ascites infection, urine reagent strips, leucocyte esterase, nitrite

GİRİŞ

Spontan asit enfeksiyonları (SAE)'nın, asiti olan sirotik hastalardaki prevalansı %10-30 arasında değişmekte olup mortalitesi %20'nin üzerindedir. En sensitif tanı metodu olan asit sıvısı kültürünün negatiflik oranı klinik pratikte %60 düzeylerinde olup günler sonra sonuçlanır. Bu nedenle SAE tanısı asit sıvısı PNL sayısı temel alınarak konur. Asit sıvısında PNL sayısının $\geq 250/\text{mm}^3$ olması asit enfeksiyonu tanısı koydurur ve antibiyotik tedavisi için endikasyon oluşturur (1,2). Bununla beraber asit hücreleri sayımı her zaman her yerde bulunamayabilir yada acil şartlarda yapılamayabilir.

Daha önceki çalışmalarda üriner enfeksiyonların tanısındaki başarısı gösterilmiş olan (3-7) idrar ayıraç şeritlerinin (strip) Menenjit (8), Ampiyem (9), SAPD'li hastalarda Peritonit (10,11) ve Artrit (12) tanısında faydalı etkileri gösterilmiş ayrıca daha önce çalışmalarda spontan asit enfeksiyonları tanısında yararlı olduğuna ilişkin sonuçlar yayınlanmış idi (13-18). İdrar ayıraç şeritleri vücut sıvılarında; protein, glukoz, eritrosit, lökosit ve nitrit saptayabilmektedir. Daha önce yayınlanmış iki çalışmada (19,20) asit sıvısı nitrat düzeylerinin asit enfeksiyonu olan grupta, asit enfeksiyonu olmayan gruba göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmış olmasına rağmen idrar ayıraç şeritlerinin spontan asit enfeksiyonları'nın tanısında denendiği çalışmalarda strip testte nitrit pozitifliği bakılmamıştır. Biz bu çalışmada strip testte lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğini birlikte değerlendirerek spontan asit enfeksiyonları tanısındaki yerini değerlendirmeyi amaçladık.

Genel bilgiler

Spontan asit enfeksiyonları

Bakteriyel enfeksiyonlar, akut veya kronik karaciğer hastalıklarında konak savunma mekanizmalarındaki çeşitli defektler nedeniyle oldukça sık görülmektedir

Karaciğer sirozunda rastlanan bakteriyel enfeksiyonlar arasında en önemlisi, mortalitesinin yüksek olması sebebiyle spontan asit enfeksiyonlarıdır. SAE'ları hastaneye yatırılan sirozlu vakaların %24'ünde (2), ayaktan izlenirken terapötik parasentez yapılan asemptomatik hastalarda ise %3,5 oranında saptanmıştır (22). Karaciğer sirozunda meydana gelen tüm enfeksiyonların % 5-30'unu ciddi enfeksiyonların ise %60-75'ini SAE'ları oluşturmaktadır (23).

İngilizce literatürde Spontan bakteriyel peritonit (SBP), ilk olarak Conn tarafından, aşikar bir sebep olmaksızın gelişen asit enfeksiyonu olarak tarif edilmiştir (24,25). Ancak son yıllarda asit enfeksiyonlarının patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla SBP'in birbirine geçişli üç ayrı klinik tablodan sadece biri olduğu ortaya konmuştur. Kolesistit, pankreatit, intraabdominal abse, intestinal perforasyon gibi komşu enfeksiyon odağının yokluğunda meydana gelen asit enfeksiyonuna spontan asit enfeksiyonu denir (24). SAE'nun üç subtipi vardır: spontan bakteriyel peritonit, kültür-negatif nötroitik asit (KNNA) ve monomikrobik non - nötroitik bakterisit (MNB). Ancak konuyu ele alan çoğu yazar hâlâ ilk olarak tanımlanan ve asit enfeksiyonunu anlatmak için kullanılan SBP terimini SAE yerine kullanmayı yeğlemektedir. Asitin bütün nonspesifik bakteriyel enfeksiyonlarının tanı kriterleri Tablo 1'de topluca gösterilmiştir.

Tablo 1 Asitin nonspesifik bakteriyel enfeksiyonları ve tanı kriterleri (41)

Spontan asit enfeksiyonları

Spontan bakteriyel peritonit

- *asit PNL sayısı $\geq 250/mm^3$*
- *pozitif asit kültürü*

Kültür negatif nötroitik asit (KNNA)

- *asit PNL sayısı $\geq 250/mm^3$*
- *negatif asit kültürü*
- *son yedi gündür antibiyotik kullanılmıyor olması*
- *asit PNL sayısını artıran diğer nedenlerin (tüberküloz peritonit, peritonitis karsinomatoza, pankreatit, hemorajik asit, penetre duedonal ülser, bağ dokusu hastalıkları ile ilgili peritonit) bulunmaması*

Monomikrobik nonnötroitik bakterasit (MNB)

- *asit PNL sayısı $< 250/mm^3$*
- *pozitif asit kültürü (yalnız bir cins bakteri için)*

Sekonder bakteriyel peritonit

- *asit PNL sayısı $\geq 250/mm^3$*
- *karın içi perforasyon veya apse*
- *asit total proteini $>1gr/dl$, asit glukozu $<50 gr/dl$, asit LDH $> 225 U/ml$ (veya normal serum düzeyinin üst sınırı) kriterlerinden ikisinin varlığı*

Polimikrobiyal bakterasit

- *asit PNL sayısı $< 250/mm^3$*
- *asit kültüründe multipl mikroorganizmaların üremesi*

Patogenez

SAE'larının sıklıkla meydana geldiği klinik tabloların ortak özelliği asit total proteininin düşük olmasıdır (24). Asitin opsonik aktivitesi, asitin C3 kompleman düzeyi ile doğru orantılıdır. Karaciğer hastalığında C3 kompleman sentezi bozulur ve sonuçta asit opsonik aktivitesi azalır (26). Opsonik aktivitenin aynı zamanda asit total proteini ile de paralellik gösterdiği, protein 1gr/dl'nin altında olduğu durumlarda endojen antimikrobik aktivitenin kaybolduğu gösterilmiştir (30).

SAE'larında asit sıvısından enterik mikroorganizmaların sıklıkla izole edilmesi barsakların primer odak olduğunu düşündürmektedir. Bakterilerin asite nasıl ulaştığı sorusuna eskiden barsaktan transmural migrasyon hipotezi ile cevap veriliyordu (24). Ancak SAE'nın monomikrobik bir enfeksiyon olması ve etiyolojisinde en sık rastlanan bakterilerin (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Streptokoklar) intestinal florada en çok bulunan bakteriler (Enterokoklar, Anaeroblar) olmaması, bakterilerin barsak duvarını geçerek direkt asite ulaştıklarının aleyhine delillerdir.

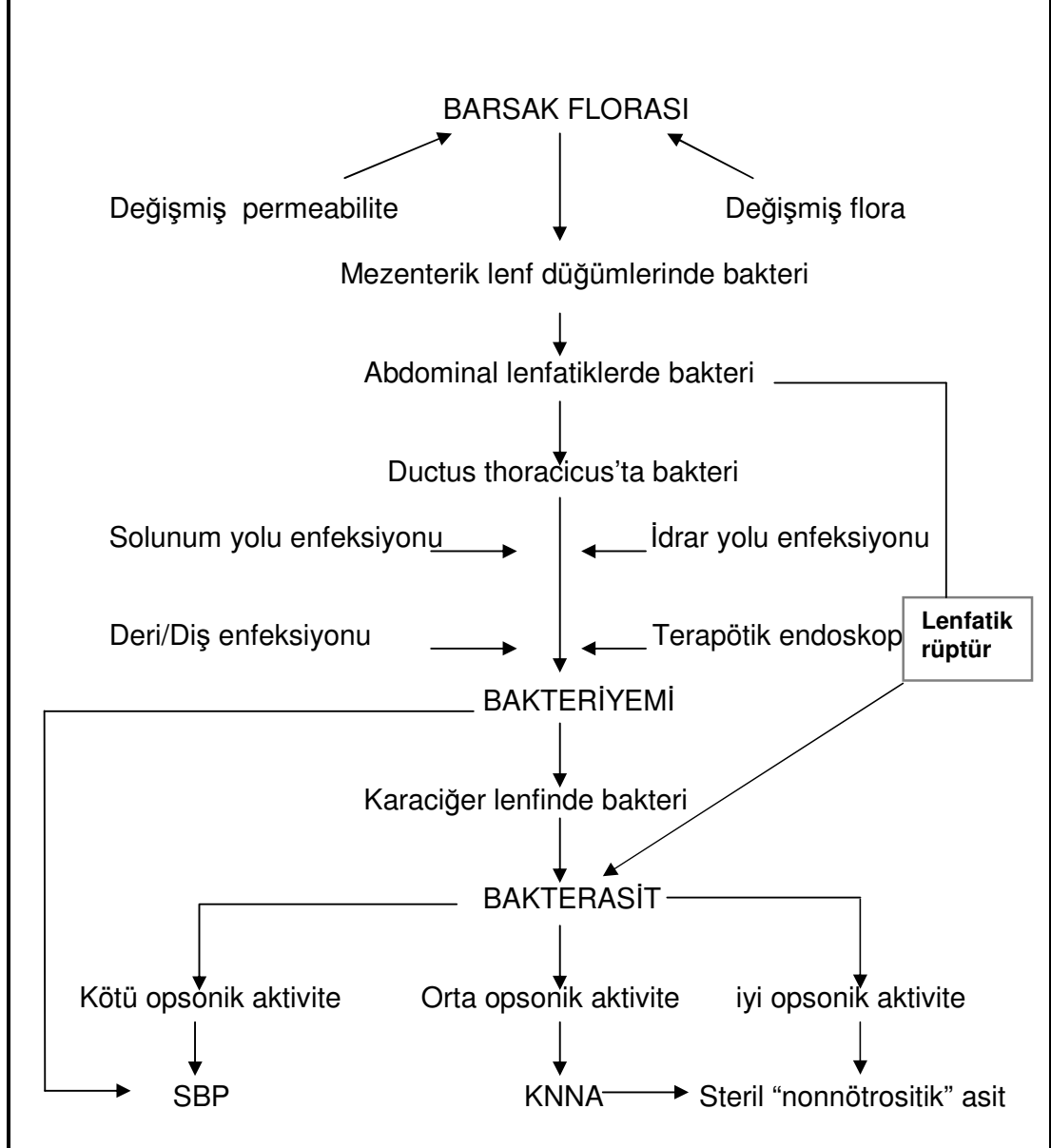
Deneysel karaciğer sirozlu ve SAE'lu hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalara göre, günümüzde SAE'nın patogenezini "translokasyon teorisi" ile izah edilmektedir (24,25) (Şekil 1). Bakteriler barsak lümeninden mukozayı geçerek submukozal lenfatiklere daha sonra da mezenterik lenf düğümlerine ulaşırlar. Karın içi lenf ganglionlarından "ductus thoracicus" yolu ile kana karışır ve bakteriyemi meydana getirirler. Kan dolaşımı ile karaciğerdeki sinuzoidlere gelen bakteriler lenf sıvısına geçerek karaciğer yüzeyinden lenf ile birlikte periton boşluğuna sızarlar. Bazen intraabdominal lenfatiklerin rüptüründen dolayı bakteriyemiye yol açmadan direkt asite ulaşarak kolonize olurlar (24). Bakterilerin asitte kolonize olduğu ancak henüz PNL göçünün meydana gelmediği başlangıç tablosuna monomikrobik non - nötroitik bakterasit (MNB) denir. Olayın bundan sonraki seyrini belirleyen, asitin

endojen antimikrobik aktivitesidir. Kuvvetli opsonik aktivite mevcut ise bakteriler temizlenerek asit steril hale gelir. Muhtemelen karaciğer sirozlu hastaların asiti belirli aralıklarla bakteriler tarafından kolonize olmakta ancak savunma mekanizmaları tarafından da aynı şekilde kolonizasyon ortadan kaldırılmaktadır. Lokal opsoninler bakteriyi yeterli şekilde temizleyemez ise enfeksiyonu kontrol etmek için PNL ve peritoneal makrofajlar asitte toplanırlar. SAE'nın bu evresine, Kültür negatif nötroitik asit (KNNA) denir. KNNA'deki bakteri konsantrasyonu, mevcut kültür teknikleri ile tespit edilemeyecek kadar düşüktür. Eğer opsonik aktivite çok zayıf yada hiç yoksa PNL ve makrofajlarda bakteri kolonizasyonunu ortadan kaldıramamış ise kontrolsüz fatal enfeksiyon yani Spontan bakteriyel peritonit (SBP) gelişir.

Görüldüğü gibi, SAE'nın gelişmesi kendi içinde geçişleri olan dinamik bir süreçtir. Aynı hastada her üç klinik tablonun birbirini izleyerek meydana geldiği bir çok vaka bildirilmiştir. MNB bu sürecin ilk dönemini oluşturduğu için SBP'ye göre daha sık meydana gelmekte, aşikar klinik tabloya sahip olan SBP ise buzdağının görünen ucunu temsil etmektedir. Eğer duyarlı kültür teknikleri kullanılırsa, muhtemelen KNNA'nın SBP'nin iyileşme dönemini temsil ettiği anlaşılacaktır. SBP spontan olarak iyileşirken, lokal defans mekanizmaları aracılığı ile asitteki tüm bakteriler öldürülmekte, ancak nötrofillerin normale dönmesi daha sonra meydana geleceğinden bu ara dönem KNNA'e karşılık gelmektedir (24). Klinik ve laboratuvar olarak tanısı kesinleştirilen SAI'nın %60'ını SBP, %30'unu MNB ve %10'unu da KNNA oluşturmaktadır (27).

Bakteri ve hastaya ilişkin çeşitli faktörler, translokasyonu etkileyebilir. Bu faktörlerden özellikle üçü çok önemlidir: bozulmuş immünite, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ve artmış intestinal permeabilite. SAE'lu hastalarda muhtemelen azalmış intestinal motiliteye bağlı intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ortaya çıkmakta ve bakteriyel translokasyon olasılığını artırmaktadır. Gram-negatif çomakların barsak mukozasını kolaylıkla geçmesine karşılık gram-pozitif koklar orta derece, anaeroblar ise güçlükle transloke olabilirler (28).

Şekil 1 Spontan asit enfeksiyonunun patogenezi (15)



Sirozlu vakalarda üst gastrointestinal sistem kanaması sırasında SAE daha sık görülmektedir. Bu hastaların tedavisinde kullanılan vazoaaktif ilaçlar veya hipovolemiye bağlı iskemi nedeniyle intestinal permeabilitenin artması ve uygulanan invaziv işlemler (kateter, endoskopi) artmış SAE sıklığından sorumludur (24). Spontan asit enfeksiyonlarının barsak dışı bakteri kaynakları arasında solunum ve üriner sistem ile birlikte fokal dış enfeksiyonları başta gelir. Özefagus varis skleroterapisine bağlı bakteriyemi ve bunu izleyen SAE yanı sıra rahim içi araç kullanan ve servikal gonoreesi olan kadınlarda da tuba uterina yolu ile yayılmaya bağlı SAE vakaları bildirilmiştir. Parasentez SAE'na yol açmaz fakat parasentez sırasında barsak delinmesi meydana gelmiş ise sekonder bakteriyel peritonit gelişir.

Sonuç olarak SAE riskini artıran faktörler: ciddi karaciğer hastalığı (Child C), düşük asit total proteini(< 1 gr/dl), gastrointestinal kanama, idrar ve solunum yolu enfeksiyonları, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma, önceden geçirilen SAE atağı ve iyatrojenik faktörler (idrar yoluna veya damar içine yerleştirilen kateterler) olarak özetlenebilir.

Klinik özellikler

Semptomatik vakalara, SBP'li hastalar arasında, MNB ve KNNNA' lilere göre daha fazla rastlanmaktadır. Ateş, karın ağrısı ve karında hassasiyet SAE'da en sık görülen klinik bulgu ve şikayetlerdir (27). Değişik derecelerde hepatik ensefalopati, barsak seslerinde azalma, titreme ve hipotansiyon gibi bulgularda saptanabilir.

Spontan asit enfeksiyonları vakalarının yaklaşık üçte birinin sessiz seyrettiği göze alınırsa tanı için şüphelenmek büyük önem taşımaktadır. Ateş ve karın ağrısı bulunmamasına rağmen dekompanse karaciğer sirozlu bir hastada klinik kötüleşme, sarılıkta artış ve hepatik ensefalopatiye eğilim tespit edildiğinde sebepler arasında SAE

düşünülmelidir. Asit kulübü uzlaşma toplantısı kararına göre: hastaneye yatırılan, peritonit (karın ağrısı, ileus) veya infeksiyon bulguları (ateş, lökositoz) gelişen, aşikar bir predispozan faktörün yokluğunda hepatik ensefalopati veya böbrek fonksiyon bozukluğu ortaya çıkan her hastada SAE tanısını elimine etmek için parasentez yapılmalıdır (29).

Laboratuvar bulguları

Asit analizi

Spontan asit enfeksiyonları'nın tanısı için ilk yapılacak işlem parasentezdir. Parasentezin morbiditesi oldukça düşüktür, %1 vakada karın cildinde hematom görülürken, barsak perforasyonuna ancak %0.6 oranında rastlanmaktadır (30). Komplikasyonsuz sirotik asitlerde lökosit sayısı genellikle $300/\text{mm}^3$ 'ün altındadır, en fazla $500/\text{mm}^3$ 'e kadar yükselebilir. Ancak hücreler sıvıya göre daha yavaş kompartman değiştirdiği için diüretik tedavi sırasında asit lökosit sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkabilir. Diürez esnasında sayıları yükselen hücreler lenfositlerdir, ömürlerinin saatlerle sınırlı olması nötrofil sayısının nispeten sabit kalmasına yol açar (31). Bu nedenle asitte $250/\text{mm}^3$ ün üzerinde PNL saptanması, nötrofil sayısını artıran diğer durumlar elimine edilmiş ise SAE tanısını koydurur (23,30,32). SAE teşhisi için asit PNL sayısının 250 veya $500/\text{mm}^3$ 'den yüksek olmasını karşılaştıran çalışmalarda teşhis doğruluğu yönünden aralarında bir fark tespit edilememesi nedeniyle 250 rakamı "eşik değer" olarak kabul edilmiştir (30). Travmatik hemorajik asit varlığında gerçek PNL sayısı her 250 eritrosit başına bir nötrofil düşülerek hesaplanabilir (31). Spontan asit enfeksiyonları birbirine geçişli olaylar olduğu için asit PNL sayısının zaman içinde değişiklikler gösterebileceği hatırlanmalıdır.

Asit kültürü

Spontan bakteriyel peritonitin kesin tanısı, asit kültürü ile konur. Asitin ya laboratuvar da jelozlu besi yerinde (konvansiyonel metod), ya da yatak

başında hemokültür şişelerine inokülasyon yöntemi (optimal metod) ile kültürü yapılır. SAE'da asitteki mikroorganizma konsantrasyonu 1/mL civarındadır (33). Konvansiyonel metotta besiyerine ekilen sıvının küçük hacimli olmasından dolayı kültür pozitifliği oranı oldukça düşüktür. Hemokültür şişesine ekilebilecek optimal miktar 10 mL dir.

SAE'larının %60-80'inde aerop Gram-negatif, %20-40'ında aerop Gram-pozitif, %5-6'sında ise anaerob bakteriler etiyolojiden sorumludurlar (23). SAE'larında en sık saptanan bakteri %40-55 ile *E.coli*'dir (23,34). Streptokoklar ve Klebsiella, diğer çok görülen patojenler arasında yer alırlar. Yüzseksen dokuz hastayı kapsayan dört ayrı çalışmanın toplam sonuçlarına göre SAE'daki etiyolojik ajanlar Tablo 2'de gösterilmiştir (35).

Tablo 2. Spontan Asit Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizmalar(35)

<i>Etkenler</i>	%
Tek bakteri	90
Multiple bakteri	10
<i>Aerob bakteriler</i>	60
Gram (-) çomaklar	45
<i>E. Coli</i>	10
<i>K.Pneumonia</i>	5
Diğer (<i>Citrobacter, Proteus, Serratia, Enterobacter, vb.</i>)	
Gram pozitif koklar	
<i>S.fecalis</i>	10
<i>S.viridans</i>	8
<i>S.pneumoniae</i>	1
<i>S.aureus</i>	1
<i>Anaerob bakteriler</i>	40
<i>Bacteroides</i>	3
Diğer(<i>Clostridium, Lactobacillus</i>)	3

Ayırıcı tanı

Batın içinde cerrahi olarak tedavi edilmesi gereken bir enfeksiyon odağına bağlı olarak gelişen asit enfeksiyonuna sekonder bakteriyel peritonit denir. Bu odak bir iç organ perforasyonu, perinefritik apse yada bir safra kesesi ampiyemi olabilir. Dolayısı ile sekonder bakteriyel peritonit başlıca iki

durumda meydana gelebilir, serbest perforasyon veya perforasyon yokluğunda batın içi abse. Fizik muayene bulguları spontan ve sekonder bakteriyel peritonitin ayrılmasına genellikle pek katkıda bulunmamaktadır. Ayakta direkt batın grafisinde diyafragmalar altında serbest hava görülmesi ve/veya sindirim kanalının baryumlu grafilerinde kontrast maddenin dışarı kaçtığına tespiti perforasyon peritoniti tanısını koydurur ve laparotomi uygulanır. Safralı asit (asit bilirubini >6mg/dL veya asit/serum bilirubin>1) varlığında da biliyer perforasyon söz konusudur. Röntgen bulguları normal ve ultrasonografi ile lokalize enfeksiyon odağı saptanmamış ise tablo SAE olarak kabul edilebilir (36).

Sekonder bakteriyel peritonitte asit kültüründe ve gram boyamasında genellikle birden fazla mikroorganizma tespit edilir (37). Özellikle polimikrobiyal asit enfeksiyonlu bir hastada anaerob bakterilerin izole edilmesi perforasyon peritonitini düşündürmelidir (42).

Tedavi

Spontan asit enfeksiyonları'nın tedavisine, teşhis konulduktan hemen sonra, asit kültürünün sonucu beklenilmeden başlanılmalıdır. Bu nedenle tedavi empiriktir.

Komplikasyonsuz SAE'nun tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotikler parenteral sefotaksim veya oral kinolonlardır. Kaymakoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (38) günde 3 defa 2gr intravenöz yolla 5 gün süre ile verilen sefotaksim ile SAE'lu vakaların %95'inde enfeksiyon kür olmuştur. Toplumda kazanılan, komplikasyonsuz (hepatik ensefalopati ve böbrek yetersizliği gelişmemiş) SAE'lu hastalarda oral ofloksasin (2x400 mg /gün) ve parenteral sefotaksim, enfeksiyonun kontrolü yönünden eşdeğer etkinlikte bulunmuştur (39).

Profilaksi

Spontan asit enfeksiyonlarının mortalite ve nüks oranlarının yüksek olması; araştırıcıları dekompanse karaciğer sirozlu hastaları bu enfeksiyondan korumanın yollarının araştırılmasına yöneltmiştir. Çoğu SAE atağı intestinal orjinli gram-negatif bakterilerle meydana geldiği için, antibiyotik profilaksisi barsakta kolonize olan potansiyel patojenlere yönelik olmalıdır. SAE profilaksisi için, aerop mikroorganizmalara spesifik antibiyotikler ile selektif barsak dekontaminasyonu uygulanır(23). SAE nüksünün uzun süreli profilaksisinde norfloksisin'in etkinliğini araştıran bir çalışmada ilaç, 11-24 ay süreyle ağızdan günde 400mg dozunda verilmiş; norfloksasin grubunda vakaların %12'sinde, plasebo grubunda ise %35'inde enfeksiyonun tekrarladığı görülmüştür. 5 çalışmalık bir metaanalizde norfloksasin ve trimetoprim/sulfamethoxazole ile yapılan selektif intestinal dekontaminasyonun %9,1 lik bir sürvi avantajı elde ettiği saptanmıştır(51).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya nisan 2005 ile temmuz 2006 tarihleri arasında UÜTF Gastroenteroloji kliniği ve polikliniğine başvuran toplam 63 ardışık sirotik hasta (38 bay, 25 bayan) dahil edildi. Tüm parasentezler hastane şartlarında ve klinik endikasyonu bulunan hastalara yapıldı. Karaciğer sirozu aşağıdaki özellikleri içeren bir klinik tablo olarak tanımlandı: (1) Sirozun histolojik kanıtı ve (2) Karaciğer sirozunun aşikar klinik (özefageal yada gastrik varisler, asit, ensefalopati) ve/veya ultrasonografik (nodüler kontur, değişmiş hepatoportal akım, kollateraller) kanıtlarının varlığı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Etiyolojisine bakılmaksızın Karaciğer sirozu tanısı olan ve Serum-Asit Albümin gradienti (SAAG) $\geq 1,1$ gr/dl olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. SAAG'i $< 1,1$ gr/dl olan hastalar
2. SAAG'i $\geq 1,1$ gr/dl olan Karaciğer sirozu dışı tanısı olan hastalar

Spontan asit enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyon odağı yokluğunda asit sıvısında PNL $\geq 250/\text{mm}^3$ olarak tanımlandı. Asit sıvısında PNL artışı yapabilecek tüberküloz, peritoneal karsinomatozis ve pankreatit gibi diğer nedenler dışlandı.

Asit sıvısı kültürü, hasta yatağı başında sıvı kan kültürü şişelerine (BACTEC 9240 ; Becton Dickinson Microbiology Systems). 10 mL ekilerek yapıldı. Asit sıvısı kültürü ile eş zamanlı olarak kan kültürleri alındı.

Parasentezden hemen sonra asit sıvısı lökosit esteraz ve nitrit algılayıcı ayıraç şerit ile test edildi. Bu amaç için AUTION Sticks 10 EA (ARKRAY Inc.KYOTO 601, JAPAN) idrar ayıraç şeritleri kullanıldı. Şeritler 5 mL asit sıvısı bulunan kuru tüpe daldırma işleminden üretici firmanın önerileri doğrultusunda 90 saniye sonra sonuçlardan habersiz iki araştırmacı tarafından

kolorimetrik 5 dereceli skala vasıtasıyla okundu. PNL sayısı ile 5 dereceli skala arasındaki korelasyon şöyleydi: grade 0, 0 PMN/mL; grade 1, 25 PMN/mL; grade 2, 75 PMN/ mL; grade 3, 250 PMN/mL; ve grade 4, 500 PMN/mL.

Asit sıvısından ayrıca rutin testler olan hücre sayımı (PNL ve Lenfosit sayımı), gram boyama, sitoloji ve uygun biyokimyasal testler (glukoz, total protein, Albumin, LDH) çalışıldı.

Asit örneği Total lökosit ve PNL sayımı için EDTA'lı tüplere toplandı parasentezden sonraki 2 saat içinde analiz edildi. Bu işlem için hematolojik aygıt (Cell-Dyn 3700 ; Abbott Diagnostics) kullanıldı.

Bu çalışma sağlık merkezimiz etik komitesi tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 14.0 istatistik paket programı kullanıldı.

Sensitivite, ayıraç şerit testi pozitif olan hastaların, SAE tanıli hastalara oranı olarak tanımlandı. Spesifite, ayıraç şerit testi negatif olan hastaların, SAE olmayan toplam hasta sayısına oranı olarak tanımlandı. Pozitif prediktif değer (PPV), ayıraç şerit testi gerçek pozitif olan hastaların, ayıraç şerit testi pozitif olan toplam hasta sayısına oranı olarak tanımlandı. Negatif prediktif değer (NPV), ayıraç şerit testi gerçek negatif olan hastaların ayıraç testi negatif olan toplam hasta sayısına oranı olarak tanımlandı.

Veriler kantitatif değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir ve kalitatif değişkenler için ise sıklık olarak sunulmuştur. Her istatistiğin kesin 95% güven aralığı binominal dağılımla hesaplanmıştır

BULGULAR

Toplam 63 sirotik hastaya parasentez yapıldı. Hastaların yaş ortalaması $59 \pm 11,6$ ve kadın/erkek oranı 0,65/1 (25/38) idi. Child-Pugh sınıflamasına göre 38 hasta (%60) Child – C, 25 hasta (%40) ise Child – B grubunda idi. Siroz etiyolojilerine bakıldığında, 7 hastada (%11) alkol, 19 hastada (%30) kronik hepatit B infeksiyonu, 11 hastada (%17) kronik hepatit C infeksiyonu sorumlu iken, 20 hastada (%32) etiyoloji saptanamamış idi (kriptojenik). 6 hastada ise (%10) çeşitli etiyolojiler sorumlu idi (Primer biliyer siroz, Sekonder biliyer siroz, Otoimmün hepatit, ilaca bağlı karaciğer sirozu). Hastaların özellikleri Tablo 3 de özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların özellikleri

Değişken	Sayı (%)
Cinsiyet (K/E)	25/38
Yaş (Yıl)	59 ($\pm 11,6$)
Child-Pugh sınıflaması	
A	0 (0)
B	25 (40)
C	38 (60)
Siroz etiyolojisi	
Alkol	7 (11)
Hepatit B virüsü	19 (30)
Hepatit C virüsü	11 (17)
Kriptojenik	20 (32)
Diğer	6 (10)

15 hastada (%24) spontan asit enfeksiyonu saptandı. SAE'lu hastaların 6'sında (%40) asit kültürü pozitifliği saptanırken, 9 hastada (%60) asit kültürü negatif bulundu. 2 hastada (%3) ise Bakterasit tespit edildi. Tüm hastaların 46'sında (%73) ise asit enfekte değildi. İdrar strip test sonuçları nihai tanılarla bağlantılı olarak Tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4. İdrar strip test sonuçları ve nihai tanılar

Nihai Tanı	Sayı (%)	Lökosit Esteraz					Nitrit		
		0	1	2	3	4	0	1	2
SBP Kültür (+)	6 (10)			2		4		1	1
SBP Kültür (-)	9 (14)		1	1	6	1	9		
Bakterasit	2 (3)	1	1						
Enfekte Olmayan Asit	46 (73)	23	23				4	3	

SBP, spontan bakteriyel peritonit

SAE saptanmayan hastaların ortalama PNL sayıları 69 /mL(+/- 63), SAE olan hastaların ise 4064 (+/- 4486) idi. SAE olan 15 hastanın 14'ünde Lökosit esteraz (LE) $\geq 2+$ iken bir tanesinde 1+ idi. SAE olan hastaların 2 tanesinde Nitrit pozitifliği bulundu. Asitte kültür pozitifliği saptanan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stafilococcus warneri*, *Streptococcus bovis* idi. SAE saptanan 15 hastanın ayrıntılı laboratuvar analizleri ve idrar strip test sonuçları Tablo-5 de gösterilmiştir

Tablo 5. Her bir SAE'lu hasta için idrar strip test, kültür ve asit sıvısı PNL sayıları

Olgu	Strip		PNL sayısı(/mm ³)	Kültür
	LE	NIT		
1	1+	0	490	Negatif
2	4+	0	3860	<i>Escherichia coli</i>
3	2+	0	510	Negatif
4	3+	0	802	Negatif
5	3+	0	311	Negatif
6	4+	0	7130	<i>Escherichia coli</i>
7	4+	1+	16700	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
8	2+	0	280	<i>Stafilococcus warneri</i>
9	4+	0	3810	<i>Streptococcus bovis</i>
10	3+	0	9100	Negatif
11	3+	0	6120	Negatif
12	3+	0	2460	Negatif
13	4+	0	5330	Negatif
14	3+	0	3790	Negatif
15	2+	2+	270	<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Escherichia coli</i>

LE, lökosit esteraz; NIT, nitrit; PNL, polimorfonükleer lökosit; SAE, spontan asit enfeksiyonu

Sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif değer (PPV), Negatif prediktif değer (NPV) ve Tanısal doğruluk oranları (TD) Lökosit esteraz $\geq 2+$ için sırasıyla; %93, %100, %100, %98, ve %98, Lökosit esteraz $\geq 3+$ için sırasıyla %73, %100, %100, %92, ve %93, Nitrit pozitifliği için sırasıyla %13, %93, %40, %77 ve %79, Lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin birlikte değerlendirilmesi durumunda ise sensitivite %93, spesifite %100, PPV %100, NPV %98 ve TD %98 olarak bulundu. Sensitivite, spesifite, PPV ve NPV ve tanısal doğruluk oranları Tablo 6 de gösterilmiştir.

Tablo 6. Lökosit esteraz $\geq 2+$ ve $\geq 3+$ için spesifite , sensitivite, PPV, NPV ve tanısal doğruluk oranları

Değişken	LE $\geq 2+$ (95% C.I.)	LE $\geq 3+$ (95% C.I.)	Nitrit (95% C.I.)	Nitrit ve LE $\geq 2+$ (95% C.I.)
Sensitivite	93,3(68-98,9)	73,3(44,9-92)	13,3(2-40,5)	93,3(68-98,9)
Spesifite	100 (92,5-100)	100(92,5-100)	93,7(82,8-98,6)	100 (92,5-100)
PPV	100	100	40	100
NPV	98	92,3	77,6	98
TD	98,4	93,6	79,4	98,4

LE, lökosit esteraz; PPV, pozitif prediktif değer; NPV, negatif prediktif değer; CI, güvenlik aralığı; TD, tanısal doğruluk

TARTIŞMA

Karaciğer sirozunda rastlanan bakteriyel enfeksiyonlar arasında en önemlisi, mortalitesinin yüksek olması sebebiyle spontan asit enfeksiyonları (SAE)dir. Karaciğer sirozunda meydana gelen tüm enfeksiyonların % 5-30'unu, ciddi enfeksiyonların ise %60-75'ini SAE'ları oluşturmaktadır (23). SAE'nın, asiti olan sirotik hastalardaki prevalansı %10-30 arasında değişmekte olup mortalitesi %20'nin üzerindedir. En sensitif tanı metodu olan asit sıvısı kültürünün negatiflik oranı klinik pratikte %60 düzeylerinde olup günler sonra sonuçlanır. Bu nedenle SAE tanısı asit sıvısı PNL sayısı temel alınarak konur ($PNL \geq 250/mm^3$). Ayrıca spontan asit enfeksiyonları'nın prognozu oldukça kötüdür ve enfeksiyonun saptanmasından hemen sonra hızla ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Bununla birlikte küçük sağlık kuruluşlarında ve özellikle ülkemizdeki bazı ilçe merkezlerinde dahi laboratuvar olanakları sınırlı olup, plazma ve vücut sıvılarında hüce sayımı yapılamamakta, lökosit sayımı yapılsa dahi lökosit subtip analizi yapılamamakta, yada özellikle acil şartlarda PNL sayımı yapılamayabilmektedir. Bu durumda tanının erken konması ve tedavinin erken başlanabilmesi hayat kurtarıcı olabilmektedir.

SAE tanısı halen asit sıvısında PNL sayısı temel alınarak konmaktadır ($PNL \geq 250/mm^3$). Bununla birlikte SAE tanısı için çeşitli başka testler de geliştirilmeye çalışılmıştır; Asit sıvısında ve serumda bakılan CRP düzeylerinin SAE'daki tanısal doğruluğu düşük bulunmuştur (40). Prokalsitonin de serumda ve asit sıvısında bakılmış ve SAE olan ve olmayan sirotik hastaları ayıramamıştır (40). Coşkun ve arkadaşları nitrik oksid'in serum ve asit sıvısındaki düzeylerinin, SAE olan sirotik hastalarda, olmayanlara göre anlamlı oranda daha yüksek olduğunu yayınlamışlardı (20). Ancak ölçümler fazlasıyla uzun prosedür gerektirmektedir. Tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi diğer bazı belirteç düzeyleri SAE'nu tahmin ettirebilir (25,26), fakat bu sitokinlerin rutin ölçümleri klinik ortamda pratik değildir. Bu durumda SAE'nun tanısında daha hızlı ve pratik tanısal yöntemler gereklidir.

İdrar ayıraç şeritleri diğer adıyla idrar tarama testi, bir lökosit esteraz testi olup temel çalışma prensibi şöyledir: Granülositik lökositlerin içerdiği esterazlar pirol aminoasit ester derivelerini hidrolize ederek 3-hidroksi-5-fenil pirol serbestleştirirler. Oluşan pirol diazonium tuzu ile reaksiyona girerek eflatun renk oluşturur. Başlangıçta üriner enfeksiyonların hızlı tanısı için geliştirilmiş fakat sonraları menenjit, ampiyem, artrit ve periton diyalizi hastalarındaki peritonit'lerin tanısında başarısı gösterilmiş idi (8 - 12).

Daha önce Spontan asit enfeksiyonlarının tanısında idrar ayıraç şeritlerin kullanımını değerlendiren birkaç çalışma yayınlanmış idi. 90 asit örneğinin dahil edildiği bir çalışmada 9 hastada SAE mevcuttu, sensitivite ve spesifite %89 ve %99 idi (14). Bir diğer çalışmada ise ayıraç şeritlerin SAE'nu saptamadaki sensitivitesi %100 bulunmuştu (13). Bu konudaki ilk büyük çalışma Castellote ve arkadaşları tarafından yapıldı. 128 hastayı içeren bu çalışmada ayıraç şeritlerin sensitivitesi %89, spesifitesi %99 ve SAE tanısındaki doğruluğu %97 bulunmuş idi (16). Thevenot ve arkadaşları 2 ayıraç şeridin yararını değerlendirdiler, Multistix test ve Combur 2 testin sensitivite %89, spesifite %100 bulundu (15). Yakın zamanda yayınlanan başka bir çalışmada Sapey ve arkadaşları iki ayrı lökosit esteraz testi (Nepheur-Test ve MultistixSG10) iki ayrı merkezde (Fransa ve America Birleşik Devletleri) yürüttüler, 76 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada testin tanısal doğruluğu %94-100 bulundu (17). Vanbiervliet ve arkadaşları asiti olan ve strip test sonucu pozitif bulunan hastalara antibiyotik tedavisinin başlanması gerektiğini önerdiler (18).

Castellote ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Aution sticks kullanılmış idi ve bu çalışmada lökosit esteraz $\geq 3+$ 'in sensitivitesi %89, spesifitesi %99, PPV %98, NPV %97 bulunmuştu. Lökosit esterazın cut off değeri $\geq 2+$ 'ye çekildiğinde ise sensitivite %96'ya çıkmakta fakat spesifite %89'a ve PPV %74'e inmekte idi. Bu çalışmada Lökosit esterazı 2+ olan hastaların çoğu enfekte değildi (22'de 18) bu durumda cut off değeri 2+ alındığında 18 hasta gereksiz tedavi edilmiş olacak, Lökosit esteraz 3+ dikkate alındığında ise enfekte olmuş 4 hasta hatalı sınıflandırılmış olacak ve enfekte olmamış kabul edilecekti. Bu çalışmada araştırmacı, en iyi doğruluk her ne kadar 5 kalorimetrik

skalada 3+'lik pozitif kabul edildiğinde başarılımış olsa da halen mortalitesi çok yüksek olan bir enfeksiyon hastalığında sensitivitesi en iyi olan cut off değerinin tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (16).

Biz çalışmamızda toplam 63 ardışık sirotik hastayı inceledik. Hastaların 15'inde (24) Spontan asit enfeksiyonu mevcut iken 15 hastanın, 6 tanesinin (%40) asit kültüründe üreme saptandı. Lökosit esteraz 2+ ve üstü oldukça yüksek spesifite (%100) ve yüksek PPV'ye (%100) sahipti. Lökosit esteraz pozitifliği 3+ dikkate alındığında sensitivite %73 iken 2+ dikkate alındığında sensitivite %93'e çıkmaktaydı, fakat spesifite ve PPV oranları düşmemektedir. Strip test sonuçları 0 ve 1+ olan hastalarda asit enfeksiyonu tanısı güvenle dışlanabildi çünkü NPV %98 idi.

Nitrik oksid (NO) önceleri sadece atmosferi kirletici bir gaz olarak bilinmekte iken, memeli hücreleri tarafından üretilmesinin ve birçok biyolojik süreçte katılımının keşfi ile 1992 yılında yılın molekülü seçilmiştir. Enflamasyon sırasında değişik pro-enflamatuvar sitokinler (TNF ve IL-1) indüklenebilir NO sentaz (iNOS) enzim aktivasyonu sağlayarak artmış nitrik oksid yapımına neden olur (43,44). Garcia-Tsao G ve arkadaşları tarafından 87 sirotik hastayı içeren çalışmada (45) ve Park YS ve arkadaşları (49) tarafından yapılan ve 84 sirotik hastayı içeren çalışmalarda spontan asit enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların asit sıvısı nitrat düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştı. Buna karşın Borjes ve arkadaşları (19) ve Coşkun ve arkadaşları (20) nitrik oksid'in serum ve asit sıvısındaki düzeylerinin SAE olan sirotik hastalarda olmayanlara göre anlamlı oranda daha yüksek olduğunu yayınlamışlardı. Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spontan bakteriyel peritonit'i bulunan sirotik hastaların asit sıvısındaki nitrat konsantrasyonu 302.4±/66 micromol/l iken spontan bakteriyel peritoniti bulunmayan sirotik hastaların asit sıvısındaki nitrat konsantrasyonu 135.4±/65.8 micromol/l bulunmuştu (p<0.001).

Gaz formunda olması ve yarı ömrünün saniyelerle ifade edilecek şekilde kısa olması nedeniyle nitrik oksid'in invivo ölçümü zordur (46). Ancak nitrik oksid üretiminin stabil son ürünü olan nitrit ve nitrat biyolojik sıvılarda

kolayca ölçülebilir. Bu nedenle, in vivo ve in vitro olarak nitrik oksid üretiminin indikatörleri olarak kullanılabilirler (47).

Griess miyarı sülfanilik asit ve alfa-naftilaminden meydana gelir ve nitrit'le diazotizasyon reaksiyonuna girerek azo boyası meydana getirir. Sonuçta pembeden kırmızıya kadar değişen renk tonları ortaya çıkar (48). Likid Griess miyarları bulunduğu gibi stick tarzında hazırlanmış şeritlerde mevcuttur. Bizim çalışmamızda lökosit esteraz testi için kullandığımız AUTION stick 10EA'da halihazırda Griess reaksiyonu da bulunmakta idi.

Çalışmamızda strip testte nitrit pozitifliğinin sensitivitesi düşük (%13) bulunmuştur. Bu değer nitrit'in üriner enfeksiyonlardaki sensitivitesinden sadece hafifçe düşüktür. Zira çeşitli çalışmalarda üriner enfeksiyonlardaki sensitivitesi %19 - 48 arasında değişmektedir (50). Ayrıca vücut sıvılarında nitrit ve nitrat düzeyleri, hastanın besinlerle aldığı nitrat miktarı, karaciğer sentez kapasitesi, enfeksiyon etkeni olan patojenlerin nitrat redüktaz kapasitelerindeki farklılıklar gibi çok çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir (46). Asit sıvısındaki bakteri yoğunluğunun oldukça düşük olmasının, nitrit'in çalışmamızdaki sensitivitesinin düşük bulunmasında önemli katkısının olduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışmada nitrit pozitifliğinin, lökosit esteraz pozitifliği ile birlikte değerlendirilmesi durumunda lökosit esteraz'ın sensitivite, spesifite, PPV, NPV ve tanısal doğruluğunu değiştirmedeği, başka bir deyişle spontan asit enfeksiyonu tanısında ek katkı sağlamadığı görüldü. Bu durum, nitrit'in sensitivite ve pozitif prediktif değerinin düşük olması yanında lökosit esteraz testinin tanısal doğruluğunun oldukça yüksek bulunmasının bir sonucu gibi durmaktadır. Çünkü çalışmada nitrit pozitifliğinin bulunduğu hastalarda aynı zamanda Lökosit esteraz testinde en az $\geq 2+$ olacak şekilde pozitifli.

Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalarda (13-18) çeşitli marka stripler (Multistix test, Combur test, Nephur- test, Uriscan test) kullanılmıştır ve her

birinin cutt off değerleri farklıdır. Biz alışmamızda AUTION Stick kullandık ve cut off değeri olarak Lökosit esteraz 2+ ve üstünü önermekteyiz.

Her ne kadar strip testte griess reaksiyonunun ek katkısı bulunmasada idrar strip testi ile lökosit esteraz bakılmasının asiti olan sirotik hastalardaki spontan asit enfeksiyonlarının tanısında oldukça kullanışlı olabileceğini düşünmekteyiz. Testin sensitivitesi, spesifitesi ve tanısal doğruluğu yüksektir, hasta yatağı başucunda uygulanabilir ve özellikle laboratuvar olanaklarının oldukça sınırlı olduğu ölkemiz kırsal bölgelerinde ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında bile test ucuz şekilde elde edilebilir, kolay uygulanır ve hızlı sonuçlanır. Ayrıca ayaktan büyük volümlü parasentez yapılan hastaların taranmasında da kullanışlı olabilir. Olasılıkla SAE'nun erken tanısında yakın gelecekte idrar striplerinin kullanımını yaygınlaşacaktır.

SONUÇ

Karaciğer sirozunda meydana gelen enfeksiyonların en sık görüleni ve mortalitesi en yüksek olanı Spontan asit enfeksiyonlarıdır ve tanısı asit sıvısında PNL sayısı temel alınarak konmaktadır ($PNL \geq 250/mm^3$). Tanıdaki gecikme ise mortalitenin belirgin şekilde artmasına sebep olmaktadır. Asit sıvısında PNL sayımının yapılamayacağı yada tanı sürecinin uzayabileceği durumlarda tanı için idrar ayıraç şeritleri güvenle kullanılabilir. Testin sensitivitesi, spesifitesi ve tanısal doğruluğu yüksektir, hasta yatağı başucunda uygulanabilir ve test ucuz şekilde elde edilebilir, kolay uygulanır ve hızlı sonuçlanır. Test sonucu (Aution sticks) Lökosit esteraz $\geq 2+$ olarak bulunduğunda ampirik antibiyoterapi başlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Runyon BA, Management of Adult Patients With Ascites Caused by Cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-272.
2. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J, Management of Cirrhosis and Ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54.
3. Whiting P, Westwood M, Watt I, et al. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2005 ;5(1):4.
4. Lammers RL, Gibson S, Kovacs D, Sears W, Strachan G. Comparison of test characteristics of urine dipstick and urinalysis at various test cutoff points. *Ann Emerg Med.* 2001;38:505-512.
5. Deville WL, Yzermans CJ, Van Duijn NP, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A metaanalysis of the accuracy. *BMC Urology* 2004;4:4.
6. Gorelick MH, Shaw KN, Screening Tests for Urinary Tract Infection in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 1999; 104(5):54.
7. Ronald VS, Zalstein S, Cameron P, Campbell D, Dipstick Urinalysis and The Accuracy of The Clinical Diagnosis of Urinary Tract Infection. *The Journal of Emergency Medicine*, 2001;20:13-19.
8. Romanelli RM, Thome EE, Duarte FM, et al. Diagnosis of meningitis with reagent strips. *Pediatr.* 2001;77(3):203-8.

9. Azoulay E, Fartoukh M, Galliot R, et al. Rapid diagnosis of infectious pleural effusions by use of reagent strips. *Clin Infect Dis.* 2000;31(4):914-9.
10. Cropper E, Coleclough S, Griffiths S, et al. Rapid diagnosis of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *J Nephrol.* 2003;16(3):379-83.
11. Akman S, Uygun V, Güven AG, Value of the urine strip test in the early diagnosis of bacterial peritonitis. *Pediatrics International* 2005;47: 523–527.
12. Ravaud P, Hudry C, Giraudeau B, Weill B, Dougados M. Rapid diagnosis of inflammatory synovial fluid with reagent strips. *Rheumatology.* 2002;41(7):815-8.
13. Sapey T, Kabissa D, Fort E, et al. Instant diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis using leukocyte esterase reagent strips: Nephur-Test vs. MultistixSG. *Liver Int.* 2005;25(2):343-8.
14. Butani RC, Shaffer RT, Szyjkowski RD, et al. Rapid diagnosis of infected ascitic fluid using leukocyte esterase dipstick Testing [Abstract]. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(3):532-7.
15. Thevenot T, Cadranel JF, Nguyen-Khac E, et al. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients by use of two reagent strips [Abstract]. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(6):579-83.
16. Castellote J, Lopez C, Gornals J, et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003;37(4):893-6.
17. Sapey T, Mena E, Fort E, Laurin C, Kabissa D, Runyon BA, Mendler MH. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with

- leukocyte esterase reagent strips in a European and in an American center. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(2):187-92.
18. Vanbiervliet G, Rakotoarisoa C, Filippi J, et al. Diagnostic accuracy of a rapid urine-screening test (Multistix8SG) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis [Abstract]. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(11):1257-60.
 19. Bories PN, Campillo B, Azaou L, Scherman E. Long-lasting NO overproduction in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis [Abstract]. *Hepatology* 1997; 25(6):1328-33.
 20. Coşkun U, Ozenirler S, Sancak B, Bukan N. Serum and ascitic fluid nitrate levels in patients with cirrhosis. *Clin Chim Acta.* 2001;306(1-2):127-32.
 21. Fernandez J, Navasa V, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-48
 22. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS, Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897-901
 23. Hoefs JC, Spontaneous bacterial peritonitis: prevention and therapy. *Hepatology* 1990;12:776-81
 24. Runyon BA, Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. Feldman M, Friedman FS, Sleisenger MH (eds). In: Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management.* Vol 2, 7th ed. Saunders: Philadelphia. 2002;1517-1542
 25. Runyon BA. Early events in spontaneous bacterial peritonitis. *Gut.* 2004;53(6):782-4.

26. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988;8:632–5.
27. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710–15.
28. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes [Abstract]. *J Infect Dis* 1988;157(5):1032-8.
29. Rimola A, Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32(1):142-53.
30. Runyon BA, Morrissey R, Hoefs JC, et al. Opsonic activity of ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:634–7.
31. Hoefs JC. Increase in ascites WBC and protein concentrations during diuresis in patients With chronic liver disease. *Hepatology* 1981;1:249-55
32. Runyon BA. Pathogenesis and diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. In: Rodes J, Arrovo V, eds: *Therapy in Liver Disease*. Barcelona: Doyma. 1992:388-96
33. Runyon BA. Ascitic fluid culture technique. *Hepatology* 1988;8:983-84
34. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.
35. Runyon BA, Spontaneous bacterial peritonitis: an explosion of

- information. *Hepatology* 1988;8:171-75
36. Akriviadis EA, Runyon BA. The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
 37. Hoefs JC. Diagnostic paracentesis. A potent clinical tool. *Gastroenterology* 1990;98:230-36
 38. Kaymakoğlu S, Eraksoy H, Oktan A, et al. Spontaneous ascitic infection in different cirrhotic groups: prevalence, risk factors and the efficacy cefotaxime therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:71-6
 39. Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
 40. Runyon BA, Management of Adult Patients With Ascites due to Cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1-16
 41. Kaymakoğlu S, Spontan Bakteriyl Peritonit. *Klinik Pratikte Asitli Hasta* Ed: Atilla Ökten. 2005:81-101
 42. Wright TL, Boyer TD. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Zakim D, Boyer TD (eds) *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Vol 2. 2nd. ed. Philadelphia:WB Saunders. 1990:621-24
 43. Anggard E. Nitric oxide: Mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-206
 44. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxide in response to interferon gamma in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:772-6

45. Garcia-Tsao G, Angulo P, Garcia JC, et al. The diagnostic and predictive value of ascites nitric oxide levels in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998;28(1):17-21
46. Moncada S, Palmer RM, Higgs A, Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42
47. Hibbs JB, Westenfelder C, Taintor R, Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginin in patients receiving interleukin-2 therapy. *J Clin Invest* 1992;89:867-77
48. Roy JB, Wilkerson RG, Fallibility of Griess (Nitrite) test. *Urology* 1984;22(3):270-271
49. Park YS, Chov CY, Kim H, et.al. Changes of ascites nitric oxide according to the treatment course in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Korean J Hepatol.* 2004;10(3):207-15
50. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005;71(6):1153-62
51. Bernard B, Grange JD, Khac N, et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a metaanalysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum İç hastalıkları AD, Kardiyoloji AD, Göđüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD ve Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD öğretim üyelerine teşekkür ederim. Tezime olan katkılarından dolayı Doç. Dr. Emre Sarandöl'e, Yard. Doç. Dr. Melda Sınırtaş'a, İç Hastalıkları AD asistanlarına, Gastroenteroloji klinik ve poliklinik çalışanlarına teşekkür ederim. Tez danışmanım Prof. Dr. Enver Dolar'a uzmanlık eğitimim ve tez sürecimdeki katkılarından, ilgisi ve sabrından ötürü teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Artvin'in Yusufeli ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kırıkkale'de tamamladım. 1993 yılında başladığım Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1999 yılında mezun oldum. 1999-2002 yılları arasında Sakarya ili, Akyazı ilçesi, Küçücek beldesi sağlık ocağında çalıştım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.