

69262

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

SİROZA BAĞLI ASİTİ OLAN HASTALARDA SPONTAN ASİT İNFEKSİYONU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SALİH ÇOLAKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Dr. EMİN TAMER ELKIRAN

ADANA - 1998

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Tablo Listesi	II
Şekil Listesi	II
Özet	III
Abstract	IV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TANIM, TARİHÇE VE İNSİDANS	3
2.2 SPONTAN ASİT İNFEKSİYOLARININ ALT GRUPLARI	3
2.3 ETYOPATOGENEZ	6
2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER	14
2.5 LABORATUAR BULGULARI	16
2.6 MİKROBİYOLOJİ	21
2.7 AYIRICI TANI	24
2.8 TEDAVİ	26
2.9 PROFİLAKSİ	31
2.10 PROGNOZ	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54

Tablo Listesi

Sayfa no

Tablo I :	Spontan asit infeksiyonunun alt grupları	6
Tablo II :	Kronik karaciğere bağlı asit olan hastalarda bakteriyel peritonitin tanısı için kullanılan parametrelerin güvenilirliği ile ilgili yayınlanmış beş araştırma sonuçlarının özeti	19
Tablo III :	SBP tedavisinde kullanılan farklı antibiyotiklerin sonuçlarının karşılaştırılması	28
Tablo IV :	Çalışmaya alınan hastaların özellikleri	35
Tablo V :	Spontan asit infeksiyonlu olgularda cinsiyet dağılımı	39
Tablo VI :	Spontan asit infeksiyonlu olguların siroz etyolojisine göre dağılımı	39
Tablo VII :	Spontan asit infeksiyonlu olguların evrelendirilmesi	40
Tablo VIII:	Spontan asit infeksiyonlu olguların klinik bulguları	41
Tablo IX :	Spontan asit infeksiyonu ile serum ve asit sıvı biyokimyası arasındaki ilişki	42
Tablo X :	Spontan asit infeksiyonlu olguların asit sıvı proteini ile spontan asit infeksiyonun tipi arasındaki ilişki	42
Tablo XI :	Spontan asit infeksiyonlu olguların asit sıvı kültüründe üreyen mikroorganizmalar	43
Tablo XII :	Spontan asit infeksiyonlu olgularda nüks	45
Tablo XIII:	Mortalite ile serum ve asit sıvı biyokimyasının arasındaki ilişki	45
Tablo XIV:	Spontan asit infeksiyonlu olgularda mortalite	45

Şekil listesi

Şekil 1 :	SAİ'nun patogenezinde en çok kabul edilen translokasyon teorisi	13
Şekil 2 :	Nötroitik asitli (asit sıvı PMN sayısı ≥ 250 hücre/mm ³) hastaların değerlendirilmesi	25
Şekil 3 :	Spontan bakteriyel peritonitli hastaların tedavisi	30
Şekil 4 :	Spontan asit infeksiyonlu olguların siroz etyolojisine göre dağılımı	40
Şekil 5 :	Spontan infeksiyonlu olguların evrelendirilmesi	40
Şekil 6 :	Spontan asit infeksiyonlu olguların klinik bulguları	41
Şekil 7 :	Spontan asit infeksiyonlu olguların asit sıvı proteini ile spontan asit infeksiyonun tipi arasındaki ilişki	43
Şekil 8 :	Spontan asit infeksiyonlu olguların asit sıvı kültüründe üreyen mikroorganizmalar	44
Şekil 9 :	Spontan asit infeksiyonlu olguların asit sıvı kültüründe üreyen mikroorganizmaların gram boyanma özellikleri	44

ÖZET

Spontan asit infeksiyonu (SAİ), kronik karaciğer hastalığında konak savunma mekanizmalarının çeşitli komponentlerindeki defektler sonucu oluşan, sık görülen ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur.

Amacımız, bölgemizdeki sirozlu hastalarda SAİ'nun sıklığını, kliniğini, etken mikroorganizmayı, asit sıvı biyokimyası ve karaciğer fonksiyonları ile ilişkisini, nüks oranını ve prognozunu saptamaktır.

Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım ve Gastroenteroloji servisine yatan ve asidi olan 230 (168 erkek, 62 kadın; yaş ortalaması 54.6 ± 12.8 yıl) sirozlu hastada yapıldı. Hastaların tanıları, klinik bulgular, biyokimyasal, ultrasonografik ve histopatolojik inceleme ile konuldu. Olgularda kronik karaciğer hastalığı, çoğunlukla, viral nedenlere ve alkole sekonderdi; olguların çoğu, Child C evresindeydi.

En fazla görülen klinik semptomlar, karın ağrısı, karında hassasiyet ve ateşti.

En sık üreyen mikroorganizma gram-negatifler ve gram-negatiflerden de *E.coli* idi. Asit sıvı kültürleriyle eş zamanlı alınan kan kültüründe %37.5 oranında asit sıvı kültüründe üreyen aynı mikroorganizma üredi.

Hastaların %25.7'inde, SAİ saptandı. SAİ'ları içerisinde, kültür negatif nütrositik asit en fazla, spontan bakteriyel peritonit en az saptandı.

SAİ'lu hastaların, hastane içi ve dışı mortalitesi yüksekti; nüks oranı, hastane içinde düşük olmasına karşın 1 yıl içinde yüksekti.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, asit sıvı albumini düştükçe infeksiyona yakalanma riskinin de arttığını tespit ettik.

SAİ tespitinde, asit sıvı lökosit sayısını özellikle de asit sıvısı nötrofil sayısını, en güvenilir parametre olarak gözledik.

Anahtar kelimeler: Siroz, spontan asit infeksiyonu, spontan bakteriyel peritonit, kültür-negatif nütrositik asit, monobakteriyel nonnütrositik bakteriasit.

ABSTRACT

SPONTANEOUS ASCITES INFECTION IN PATIENTS WITH ASCITES SECONDARY TO CIRRHOSIS

Spontaneous ascites infection (SAI) is a frequent and life threatening complication in cirrhotic patients which occurs as the result of the defects in various components of the body defense mechanisms.

The aim of this trial was to assess the frequency of SAI during the course of cirrhosis, and to detect the pathogenic microorganisms and biochemical features of ascitic fluid, also to find out the relationship between ascitic fluid findings and functional capacity of liver and to determine the prognosis of cirrhotic patients.

168 men and 62 women total 230 cirrhotic patients (mean age 54.6 ± 12.8 years) with ascites hospitalized at Çukurova University Intensive Care Unit and Gastroenterology Ward were included in this study. Patients were diagnosed by clinical findings, biochemical, ultrasonographical and histopathological examinations. Majority of the cases were secondary to chronic viral hepatitis and chronic alcohol abuse and were classified in Child C stage.

The most common manifestations were abdominal pain, abdominal tenderness, and fever.

The most common encountered microorganisms were gram-negative bacilli with predominantly *E.coli*. In 35.7% of these patients, the same microorganisms were isolated in blood samples as well as ascites fluid which were cultured simultaneously.

SAI was found in 25.7% of cirrhotic patients. Neutrocytic ascites which was designated with negative bacterial culture was observed most frequently while spontaneous bacterial peritonitis was found least in these cases.

The mortality rate of our patients with SAI was high during hospitalization and outpatient period. The cases had low relapse rate during hospitalization, but it was increased during one year follow up period.

We observed that the infection risk was increased in contrast to the albumin content of ascites fluid either it was not found statistically significant.

Our findings was suggested that ascitic fluid leukocyte count (especially neutrocyte) was the most reliable parameter for the diagnosis of SAI.

Key words: Cirrhosis, spontaneous ascites infection, spontaneous bacterial peritonitis, culture-negative neutrocytic ascites, monobacterial nonneutrocytic bacterascites.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bakteriyel infeksiyonlar, siroz seyrinde sık rastlanan, yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Sirozdan ölüm nedenlerinin başında infeksiyonlar ve gastrointestinal sistem kanamaları gelir. Batı literatüründe infeksiyonlar sirozun en sık rastlanılan ölüm nedenidir. Siroza bağlı ölüm nedenlerini, Türkiye’de ilk sırada özefagus varis kanamaları ikinci sırada infeksiyonlar oluşturmaktadır.

Bakteriyel infeksiyonlar, kronik karaciğer hastalıklarında konak savunma mekanizmalarının çeşitli komponentlerindeki defektler nedeniyle oldukça sık görülür. Başlıca diş infeksiyonları, sinüzit, alt ve üst solunum yolu infeksiyonları, idrar yolu infeksiyonları, tüberküloz sık görülmekle birlikte karaciğer sirozunda rastlanan infeksiyonlar arasında en önemlisi, mortalitesinin yüksek olması sebebi ile, spontan asit infeksiyonlarıdır.

Kronik karaciğer hastalarında, parçalı lökositlerin kemotaksisi ve komplemanın aracılık ettiği opsonizasyonda azalma vardır. Kupffer hücre fonksiyonlarındaki bozulmalar ve portosistemik kollateraller splanknik yataktan gelen bakterilerin karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma geçmesine sebep olur. Hücresel immünite bozuklukları ayrıca sirozlu hastaların sık hastaneye yatmaları dolayısıyla oluşan hastane infeksiyonları sirozlu hastalarda infeksiyonların sık görülmesinin diğer nedenleridir.

Spontan asit infeksiyonları, başlıca gram-negatif bakterilerin özellikle *E.coli*’nin barsaklardan mezenterik lenf bezlerine translokasyonları oradan sistemik dolaşıma geçmesi ve asit sıvısına ulaşması ile olur. Bakteriler, asit sıvı opsonik aktivitesinin düşük olması, asit sıvısının uygun vasat olması ve bu bölgedeki organizma müdafaasının azalması nedeniyle kolaylıkla çoğalırlar. Genellikle karaciğer fonksiyonları bozulmuş, ağır portal hipertansiyonlu, asit sıvı proteini düşük ve gastrointestinal sistem kanaması olan sirozlu hastalar spontan asit infeksiyonlarına daha yatkındırlar.

Son senelerde spontan asit infeksiyonlarının fizyopatolojisindeki gelişmeler, yatak başında kan kültür şişelerine asit sıvı inokülasyon yöntemi ile tanı oranları yükseltilmiş; tedavisindeki başarılar ile mortalite, morbitite, nüks oranlarında azalma sağlanmış ve hastaların yaşam süreleri uzatılmıştır.

Karaciğer sirozu ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur.

Oldukça sık rastlanan bu ölümcül komplikasyonun bölgemizdeki sıklığını, kliniğini, etken mikroorganizmayı, asit sıvı biyokimyası ve karaciğer fonksiyonları ile ilişkisini, nüks oranı ve prognozunu saptamak amacıyla bu çalışma prospektif olarak yapıldı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM, TARİHÇE VE İNSİDANS

İntraabdominal cerrahi olarak tedavi edilebilir bir infeksiyon odağı olmadan meydana gelen asit sıvı infeksiyonuna, spontan asit infeksiyonu (SAİ) denir. SAİ, birbirine geçişli üç ayrı klinik tablodan oluşur. Spontan bakteriyel peritonit (SBP), bu üç ayrı klinik tablodan sadece biridir (59). SBP, sıklıkla fatal gelişen bir komplikasyondur (87).

SBP, ilk olarak 1950'li yılların sonlarında tanımlanmıştır (28). Conn ve Fassel isimli araştırmacıların serileri ile Amerikan Tıp otoriteleri SBP önemini anlamışlardır (87). Türkiye'de ise SBP ile ilgili ilk çalışma 1976 yılında Kıralp ve Çolakoğlu tarafından yapılmıştır (34).

Bakteriyel infeksiyonlar, akut ve kronik karaciğer hastalıklarında konak savunma mekanizmalarının çeşitli komponentlerindeki defektler nedeniyle, oldukça sık görülür (43). Karaciğer sirozunda rastlanan bakteriyel infeksiyonlar arasında en önemlilerinden biri mortalitesinin yüksek olması sebebi ile SBP'tir. SBP, hastaneye yatırılan sirozlu vakaların %7-31 oranında görülür (26,31,45,62,65). Karaciğer sirozunda meydana gelen tüm infeksiyonların %5-30'unu, bakteriyemik epizotların %19'unu, ciddi infeksiyonların %60-75'ini SBP oluşturmaktadır (30). SAİ'lu hastaların mortalitesi %48-57 arasındadır (26,86,90).

2.2 SPONTAN ASİT İNFEKSİYONLARININ ALT GRUPLARI

A- SBP klasik olarak

Hoefs ve Runyon (31, 82), SBP'i

1-Asitik sıvı nötrofil sayısının mm^3 'de 250 hücreye eşit veya daha fazla olması,

2-Asitik sıvı kültürünün pozitif olması,

3-İnfeksiyon için belirgin intraabdominal bir kaynak olmaması olarak tanımlamışlardır.

Conn ve Atterbury (18) ise,

1-Asit sıvısı polimorfonükleer lökositler $>500\text{ hücre/mm}^3$

2-Arteriyel ve asitik sıvı pH'sı eşitse veya 0.1'den büyükse SBP, teşhisi konulabileceğini, belirtmişlerdir.

Her iki formülde geniş serilere dayanmaktadır. Böylece hekim iki tanımdan, hastasının klinik durumuna uyanı kullanıp hemen tanıyı koymalı ve gerektiğinde tedaviye acilen başlamalıdır (26). Asit mayı pH'sı hastanın kliniğine bağlı olarak değişir. 7.34 veya daha düşük pH değerleri ile 500'den fazla polimorf nüveli lökosit bulunması SBP' te tanı koydurucudur (79).

B- Kültür negatif nötroitik asit (KNNa), SAl bir varyantıdır.

1-Runyon ve ark. göre asit sıvı nötrofil sayısının mm^3 'de 500 hücre veya daha fazla olması (64), Terg ve ark. göre asit sıvı nötrofil sayısı mm^3 'de 250 hücre veya daha fazla olması (82),

2-Asit sıvı kültürlerinin negatif olması,

3-İnfeksiyon için intraabdominal bir kaynak olmaması,

4-Son 30 gün içerisinde daha önceden bir antibiyotik tedavisi kullanılmamış olması,

5-Asit sıvısı polimorfonükleer nötrofil sayısının yükselmesini açıklayacak başka bir nedenin olmaması ile tespit edilir (64,82).

Runyon ve Hoesf, tarafından yapılmış bir retrospektif analizde KNNa'lı hastaların karakteristikleri kültür pozitif hastalarla karşılaştırılmıştır. Bu verilerden SBP'den şüphelenen hastaların %35'de KNNa tespit edilmiştir. Klinik bulgular ve semptomlar, asit sıvısı ölçümleri antibiyotik tedavisine cevap ve mortalite oranları açısından her iki grup karşılaştırıldığında arada belirgin bir istatistiki fark bulunmamıştır.

Kültür negativitesi mevcut kültür metotlarının sensitivitesi düşüklüğünden kaynaklanıyor olabilir veya antibiyotik yardımı olmaksızın organizmanın konakçı defans sistemleri tarafından rezolüsyone edildiği, SBP fazına denk geldiğinden dolayı kültürler negatif çıkabilir. Fakat asitik sıvı nötrofil sayısı yüksek olmaya devam eder.

KNNa'lı hastalar hızlı bir şekilde intravenöz antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Eğer kan veya idrar kültürleri pozitif ise, antibiyotikler kültürde üretilen mikroorganizmaları kapsayacak şekilde olmalıdır. Asit sıvısı, kan ve idrar kültürlerinin hepsinin negatif

olduğu durumlarda antibiyotik seçimi, SBP'den sorumlu olabilecek muhtemel organizmaların duyarlılığına göre yapılmalıdır (64).

C- Monobakteriyel nonnötrositik bakterasit (MNB), SAI bir varyantıdır.

1-Asit sıvı nötrofil sayısı mm^3 'de 250 hücreden daha az olması

2-Asit sıvı kültürlerinde tek bir bakterinin üremesi ile tespit edilir(52).

Bakterasit, asit sıvı nötrofil sayısında yükselme veya SBP'nin klinik bulguları olmaksızın asit sıvı kültüründe bakteri üremesidir (46).

MNB, daha önceki çalışmalarda 'asemptomatik bakterasit' olarak isimlendirilmiş olmasına rağmen Runyon ve ark. yaptığı çalışmada hastaların çoğu semptomatik bulunmuştur. Ancak semptomlar MNB'li hastalarda, SBP'li hastalara göre daha az sıklıkla görüldüğünden dolayı 'aseptomatik' yerine 'monobakteriyel' terimi kullanılmıştır.

MNB, tedavisiz iyileşebilen veya SBP'e progresyon gösterebilen asit sıvı enfeksiyonun sık bir varyantıdır. MNB de asitik sıvı kültürlerinde bakteri (tek bir mikroorganizmanın) üremesi tespit edilir.

Runyon yapmış olduğu prospektif bir çalışmada, spontan asit enfeksiyonu hastaların %31.9'da MNB olduğunu tespit etmiştir. Hem SBP hem de MNB'li hastaların yaklaşık yarısında parasentez endikasyonunu ateş oluşturmuştur. Karın ağrısı, SBP'li hastaların %50'sinde mevcutken, MNB'li hastaların sadece %11'inde görülmüştür. Ancak bakterasitli hastaların %32'sinde tanı konulduktan sonra ki 48 saatte ağrı görülmüştür. Bu nedenle, iki grup arasında ağrı açısından belirgin fark saptanmamıştır. Karın ağrısı, bakteri varlığının belirtisinden ziyade asit sıvısında nötrofil varlığının belirtisi olabilir. Bu pek çok hastada ilk diagnostik kontrolden sonra, ağrının ortaya çıkışını açıklayabilir. Semptomlara bakteri varlığından ziyade asitik sıvıdaki PMN mevcudiyeti neden olur.

MNB epizotlarının üçte birinden daha fazlası SBP'e geçiş göstermiştir. SBP geçiş gösteren hastalar ile herhangi bir tedavi vermeksizin enfeksiyonu gerileyen hastaları ayırt etmede tek özellik, enfeksiyon bulgu ve semptomlarının varlığıdır (52).

Tablo I: Spontan asit infeksiyonunun alt grupları (12)

Grup	Asit sıvı	
	PMN	Kültürleri
Spontan bakteriyel peritonit	≥ 250 hücre/mm ³	Pozitif
Kültür negatif nötroitik asit	≥ 500 hücre/mm ³	Negatif
Monomikrobiyel nonnötroitik bakterasit	< 250 hücre/mm ³	Pozitif

PMN: Polimorfonükleer lökosit

2.3 ETYOPATOGENEZ

Spontan asit infeksiyonları, klasik olarak dekompanze karaciğer sirozu, asit ve hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, uzamış protrombin zamanı ile ağır hepatik disfonksiyonlu ve özefagus varisi gibi porto-sistemik şantları olan hastalarda görülmektedir.

SBP ile alkolik karaciğer hastalığı arasında bir ilişki düşünülse de, postnekrotik sirozda, kronik aktif hepatitte, akut viral hepatitte, metastatik hastalıklarda ve hepatik problemi olmayan, asiti olan hastalarda da görülmektedir (87).

Asit sıvısına neden olan hastalığın özellikleri, asit sıvısının bakterilerle infekte olmasında en önemli etkidir. Karaciğer hastalığında oluşan asit sıvısının özellikleri, diğer nedenlerle oluşan asit sıvılarından farklıdır. Bu nedenle SAI karaciğer dışı hastalıklarda oldukça nadir görülmektedir (3,54,55,66).

Siroz dışı asitlerden, peritonitis karsinomatoza, tüberküloz peritonit ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı asit sıvılarında SAI oluşması çok nadirdir (31). Hepatosellüler karsinomalı hastalarda SBP oluşmasının, altta yatan siroz ile ilişkisine bağlı olduğu tespit edilmiştir (86). Literatürde; Kurtz ve ark., malignensisi olan 3 hastada asit sıvı infeksiyonu tespit etmişlerdir (36). SBP saptanan kardiak asitli bir hastanın otopsisinde, karaciğerde fibrozis ve gastroözefajiyal varis saptanmıştır (53).

Portal hipertansiyon, barsak duvarında ödem ve konjesyona neden olarak barsak lümeninden bölgesel lenf nodlarına, sistemik dolaşıma veya her ikisine birden bakterinin geçişini artırır; bu olay bakteriyel translokasyonla sonuçlanır. Portal hipertansiyon, sirozlu

hastalarda spontan infeksiyonların gelişmesinde, immun sistemdeki defektler gibi başka mekanizmalar olmadan, tek başına önemli bir faktör değildir (22).

Abdominal lenfatik sirkülasyonun bozulması, sirotik durumlarda karakteristiktir. Portal hipertansiyon, lenfatik sıvının hepatosplenik alana çıkmasına neden olur; bu durum torasik duktusta lenfatik akımın artışıyla kendini gösterir. Lenfatik sistem, infekte bölgeden bakteri taşınmasında önemli olduğundan, enterik patojenler hasarlı epitelden sirkülasyona girip, asiti kontamine etmiş olabilirler (87).

Bakteri, asit sıvısını transmural migrasyon ile de infekte edebilir. Köpeklere, işaretli *E.coli* IV verilerek, bakterinin transmural olarak asit sıvısına geçerek peritonit oluşturduğu gösterilmiştir. Fakat bu model insandaki durumu açıklayamaz. Transmural migrasyon için intraarteriyel vasopressin verildikten sonra polimikrobiyal peritonit gelişen 2 vaka, örnek olarak gösterilmiştir (10).

Vakaların çoğunda, asitteki infeksiyon muhtemelen hematojen akım ile gelir. Spontan gram-negatif bakteriyemi, sirozlu hastalarda sık görülürken, normalde bu durum oldukça nadir görülmektedir. Siroz hastalarında özellikle gram-negatiflere bağlı endokardit insidansı da artmıştır.

SBP'de kan ve asit sıvı kültürlerinde sıklıkla aynı mikroorganizma ürer. Kültür negatif nötroitik asitlerde de, kan kültürlerinde üreme olmaktadır. SBP'de bakteriyemi görülmesi her zaman asitin infekte olduğunu göstermez. Bakteriyeminin potansiyel kaynağı, infekte asit sıvısı olabilir. SBP vakalarının üçte birinin, barsak dışı mikroorganizmalar ile oluşması, sirkülasyonun en önemli infeksiyon kaynağı olduğu düşüncesiyle çatışmaktadır. *Pnömonok* pnömonisi olan bir hastada *pnömonokun* neden olduğu SBP gelişimi ve hayvan ısırgısı sonrası *Pasteurella multocida* neden olduğu SBP'i gelişmesi ise bakteriyeminin önemli mekanizma olduğunu desteklemektedir (87).

SBP'e neden olan mikroorganizma aynı zaman da bakteriuri ve bakteriyeminde nedendir. Bakteriüri ve bakteriyemi ile SBP arasındaki ilişki tekrarlayan SBP'lerde ilk SBP atağına göre daha sıktır. Aseptomatik bakteriüri, sıklıkla toplumdan kazanılmış SBP ile birlikte görülmektedir (28).

Solunum yolu ve üriner sistem infeksiyonlu hastalarda aynı mikroorganizma ile SBP gelişmesi hematojen yayılımın önemini göstermektedir. Enterik bakterilerin neden olduğu bakteriyemi, kronik karaciğer hastalığında iyi anlaşılmış bir komplikasyondur.

Gerçekten hastaların en az %50'sinde aynı organizma aynı zamanda hem kan hem de asit kültüründe üremektedir, diğerlerinde asit mayi sterilken kan kültürleri üreme olmaktadır. İntrahepatik ve portosistemik şantlarla birleşen retiküloendotelial sistem (RES) ve Kupffer hücre fonksiyonları, bakteriyemi ve SBP gelişiminde önemlidir (17).

İnvazif girişimlerin SBP gelişiminde rolü olabilse de bu olasılık düşüktür. Özefagus varis skleroterapisine bağlı bakteriyemi ve bunu izleyen SBP vakaları bildirilmiştir (33). Parasentez sırasında SBP oluşum sıklıkla suçlanmaktadır, barsak penetre veya lasere olup asiti kontamine edebilir. Ancak bu durum sık görülseydi, daha sık aerobik ve anaerobik karışık infeksiyonları içeren polimikrobiyal infeksiyonların görülmesi gerekirdi (18,42). Parasentez sırasında oluşan peritonit gelişimi, sekonder bakteriyel peritonite bağlıdır (33).

Patojen ajanların dışardan bulaşma yoluyla SBP'e neden olması, SBP patogeneğinde nadiren rol oynar. *Stafilokoka* bağlı peritonit, muhtemelen deriden, umbilikal herni erozyonu olan hastalarda görülmüştür (87).

SBP'in barsak dışı bakteri kaynakları arasında solunum ve üriner sistem ile birlikte fokal diş infeksiyonları başta gelir. Göğüs infeksiyonlarında bakteriler, transdiafragmatik lenfatikler boyunca peritoniyel kaviteye geçebilmektedir (17).

Transfallopyan yayılımı bildirilmiştir. Stassen ve arkadaşları, siroza bağlı asiti olan servikal ve asit kültürleri pozitif olup kan kültürleri negatif olan, intraabdominal veya tubaovariyen apsesi radyolojik olarak olmayan bir hasta da *N. gonore* peritoniti tespit etmişlerdir (78).

Alkolik sirozda daha fazla olmakla birlikte değişik tipte karaciğer hastalıkları içinde, bakteriyel infeksiyonlar görülür. Yapılan bir çalışmada alkolik sirozlu 187 hastanın %46'sında hastaneye kabul edildiğinde veya yattığı sırada bakteriyel infeksiyon tespit edilmiştir. Dekompanse sirotik hastalarda %40 bakteriyel infeksiyon görülmekte iken viral veya ilaca bağlı hepatitlilerde bu infeksiyonlar çok nadir görülmektedir (26). Alkolik sirozlularda bakteriyel infeksiyonların oluşması konağın savunma sistemlerindeki bozulmaya bağlıdır (48). Sirotik hastalarda, monositlerin (27) ve nötrofillerin (44) fagositik kapasitelerinin azalmasıyla birlikte, kemoatraksiyon defektleri görülür. Nötrofillerin kemotaksisindeki bozulma alkoliklerde ve alkolik sirozda belirgin olmakta, sirozun diğer tiplerinde ise daha az olmaktadır (91).

Humoral antikor üretimi, normallerle karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır (26).

Kronik karaciğer hastalarında sıklıkla görülen malnütrisyon ve alkolizm, konak savunma mekanizmasını bozan diğer etkenler olarak görülmektedir (17).

Karaciğer, kan akımı içindeki bakterilerin uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bunun sebebi, Kupffer hücreleri ve diğer sinüzoidal hücreleri içeren zengin retiküloendotelyal sistem (RES) ağıdır. Dekompanze sirozda karaciğerin, hematojen infeksiyonları engelleyememesinin çeşitli sebepleri vardır. Portal-sistemik venlerin gelişmesi önemlidir. Bu kollateraller karaciğeri doğrudan geçip kan kaynaklı bakterileri hepatik RES' ten uzak tutarlar. Bu şantlar, ekstra ve intrahepatiktirler. Portal ven içinde bulunan bakteriler, portal ven ile hepatik ven ve pulmoner arter ile portal ven arasındaki anastomozlar aracılığıyla hepatik RES'ten kaçabilirler. Böylece bakteri vücudun bir veya birden fazla yerinde örneğin kalp kapaklarında veya asit sıvısında kolonize oluncaya kadar sirkülasyonda dolaşabilir (26).

RES' teki fagositik aktivitenin sirozlu hastalarda bozulduğu gösterilmiştir. Rimola ve arkadaşları, 99m teknesyum-sülfür kolloid (k-TC)'i eliminasyon sabiti, olarak kullanıp RES' in bozulan fagositik aktivitesini değerlendirmiş ve sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre k-TC'nin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Hepatik RES, total vücut RES' inin en büyük kısmını oluşturduğundan sirozlu hastalarda görülen bakteriyel infeksiyonlar ile hepatik RES'in fagositik aktivitesi arasında doğrudan bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Siroz hastalarında, özellikle düşük k-TC olanlarda, spontan bakteriyemi %25 oranında görülmektedir. Tüm vücut RES'in fagosit aktivitesindeki azalma, kanın, şantlar aracılığıyla karaciğere gelmeden dolaşıma geçmesine bağlıdır (48).

Kupffer hücrelerinin bakterisit aktivitesi, siroz olmayan akut veya kronik hepatitlerde normal bulunurken siroz hastalarında %40 oranında, fulminan hepatitli hastalarda ise daha yüksek oranda azalmaktadır (90). Kupffer hücreleri total vücut RES hücrelerinin büyük bölümünü oluşturduğundan bunlardaki fonksiyon bozukluğu total vücut RES'ini olumsuz etkiler (23).

Gastrointestinal sistem (GIS) kanaması olan sirozlu hastalarda, kanama esnasında veya hemen sonra ağır bakteriyel infeksiyonlar gelişmektedir (13). GIS kanaması iki farklı mekanizma ile SAI gelişimini kolaylaştırır:

1-Barsak lümeninden mezenterik lenf damarlarına bakteriyel translokasyonu artırır,

2-Hipovolemi, RES' in fagositik aktivitesini bozar (76).

Bakteriyemilerin yarısı GIS kanaması sonrası olmaktadır; RES'in fagositik aktivitesini, kanamaların geçici olarak azalttığı gösterilmiştir (87). Sirotik vakalarda, üst GIS kanaması sırasında SBP, daha çok görülmektedir. Bu hastaların tedavisinde kullanılan vazoaaktif ilaçlar veya hipovolemiye bağlı iskemi nedeniyle intestinal permeabilitenin artması ve uygulanan invazif işlemler SBP sıklığından sorumludur (47,59). Özefagus varis skleroterapisine bağlı bakteriyemi ve bunu izleyen SBP vakaları bildirilmiştir (33).

Sirozlu hastalarda GIS kanaması ve bakteriyel infeksiyon arasındaki ilişki ortaya çıkarılmıştır. Fakat gastrointestinal kanamanın, bakteriyel infeksiyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Gerçekten bakteriyolojik örnekler sadece kanamayı takiben alınabilmektedir. Genellikle kabul edilen hipotezin, gastrointestinal kanamaya sekonder bakteriyel infeksiyon gelişmesi olmakla beraber; infeksiyonun kanamayı tetiklediğini söyleyen alternatif hipotez de son derece önemlidir. Bu nedenle sirozlu hastalarda uzun süreli antibakteriyel profilaksi yapılırsa gastrointestinal kanama insidansının azalması mümkün olacaktır (11).

Fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda serumdaki opsonizasyonun bozulduğu gösterilmiştir (69,89). Hepatik sirozun nedeni ve derecesi, serum kompleman düzeyindeki azalmaya sebep olmakta ve bunlara serum inhibitör faktör katkıda bulunmaktadır (91). Hipokomplementemiye bağlı olmayan, opsonizasyonda bozulmaya kronik karaciğer hastalığında rastlanmaktadır (88).

Asit sıvısı , bakteri üremesi için uygun bir ortamdır. Sıvı miktarı artınca bakterinin fagositik hücrelerce karşılaşma olasılığı azaldığından sıvı miktarı önemlidir. Artan asit sıvı miktarı ile asit sıvısındaki kompleman ve diğer antimikrobiyel faktörlerin azalması, dilüsyona bağlıdır (62). Akalın ve arkadaşları, asit sıvısı ve serumdaki C3, C4 ve IgM oranlarını normal peritoniyel sıvı, sirotik ve non-sirotik (konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz, karaciğer tutulumu olmayan malignensi) asitlerle karşılaştırmış, oranlar normal peritoniyel sıvı ile non-sirotik asitte eşdeğer iken her ikisinde de sirotik asitten daha büyük oranda bulunmuştur. Sirotik asit sıvısında, normal peritoniyel sıvıya ve non-

sirotik asit sıvısına göre bakterisidal ve opsonik aktivite azaldığından bakteriyel çoğalma daha da kolaylaşmaktadır (1). Normal peritoniyel sıvı bir çok mikroorganizmaya karşı antimikrobiyel özellik taşıırken SBP'in en sık etkeni olan *E. coli*, *S.fecalis* ve *pnömokoklara* karşı antimikrobiyel etkinliği daha azdır. Bu durum lökosit kemotaksisinin dilüsyona ve/veya primer azalmasına bağlı olabilir (90). Bu bulgular dilüsyon düşüncesini çürütmekte non-sirotik asitlerde SAI'in az görülmesini açıklamaktadır (87).

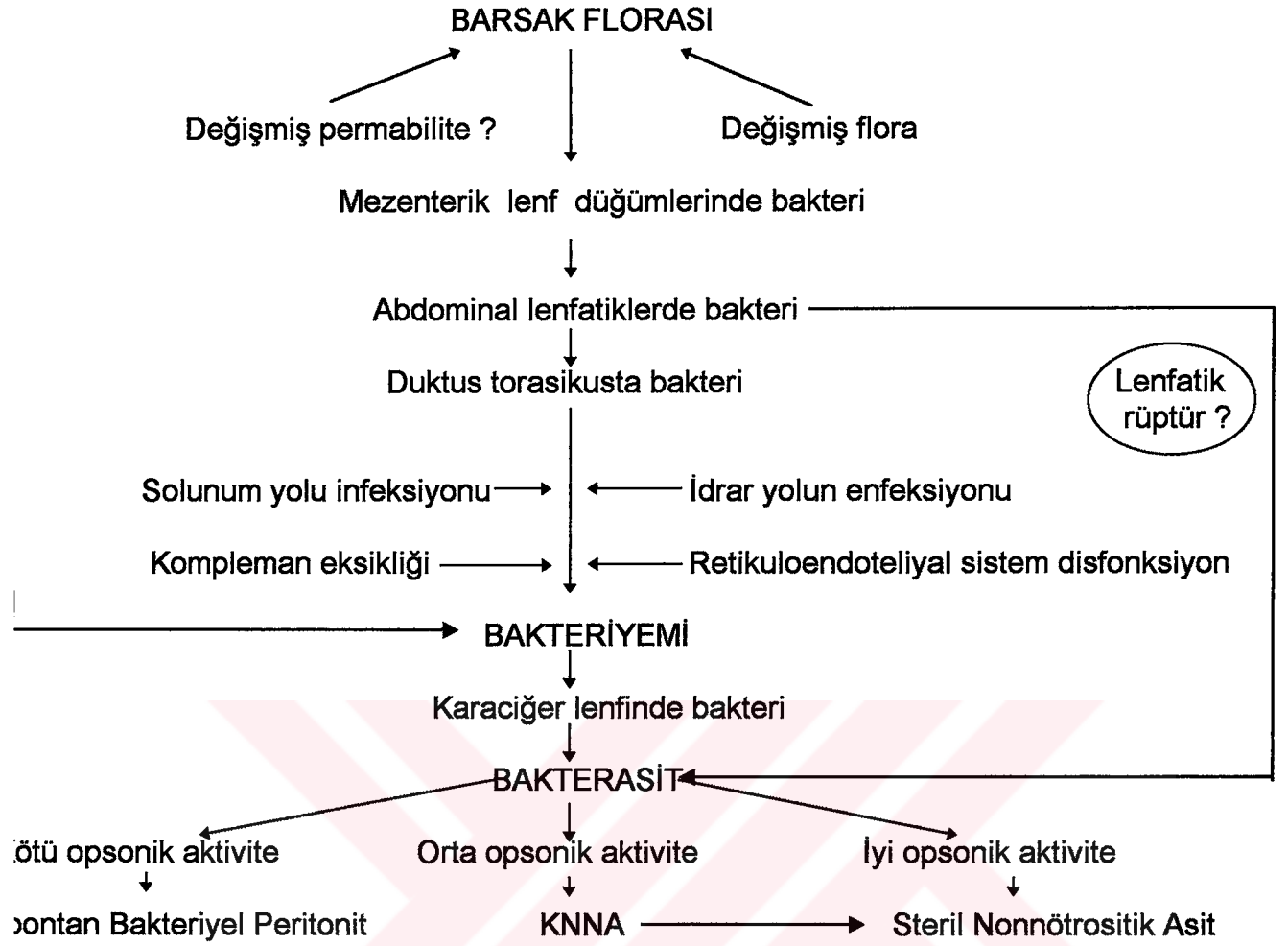
Sirotik asitlerde, sirotik olmayan asitlere göre total protein ve kompleman konsantrasyonunun ve opsonik aktivitenin düştüğü gösterilmiştir. Opsonik aktivite, sıvının protein konsantrasyonuyla yakından ilgilidir; protein seviyesi 1 gr/dl'nin altına indiğinde opsonik aktivite kaybolmakta ve sıvıda bakteri kolonizasyonu olmaktadır. SBP sıklığı, asit sıvı protein konsantrasyonu 1 gr/dl'nin altındakilerde, 1 gr/dl'nin üstündekilere göre 10 kat fazla bulunmuştur (67). SBP'li vakalardaki ortalama asit sıvı opsonik aktivitesi, hem kronik karaciğer hastalığına bağlı steril asit sıvı opsonik aktivitesinden, hem de peritonitis karsinomalı ve pankreatitli vakaların asit sıvı opsonik aktivitesinden anlamlı derecede düşüktür (57). Bu bulgular, SBP gelişmesine eğilimi artıran en önemli faktörün asit total proteini ile ilişkili olduğunu göstermektedir (33). Diürez, asit sıvısının protein konsantrasyonunu ve opsonik aktivitesini arttırmaktadır (56).

SBP'te enterik organizmaların baskın olması, asit sıvısında bakteriyel kontaminasyon için primer kaynak olarak dikkatleri gastrointestinal sisteme çekmektedir. Normalde ince barsak, mikroorganizmalardan relatif olarak yoksundur. Sirozlu hastalarda, ileum, jejunum ve duodenum, çoğunluğu enterik gram-negatif basillerden oluşan mikroorganizmalar ile %75'in üzerinde kontaminedir. Hepatik siroz ve portal hipertansiyonlu hastalarda ince barsak üst kısım biyopsilerinde; yoğun venöz staz, villus ödemi, epitel ve bazal membranda dejenerasyon saptanmıştır. Buna bağlı olarak portal ven, bakterinin sirkülasyona girdiği yer olarak düşünülmektedir. Eğer mekanizma bu ise intestinal floranın major üyesi olan anaeroblara bağlı asit sıvı infeksiyon oranının daha fazla olması beklenirdi (87).

SBP'deki etken bakterilerin primer odağının genellikle barsak olduğu, tartışılmaz olarak kabul edilmektedir. Ancak, SBP'in monomikrobik bir infeksiyon olması ve etyolojisinde en sık rastlanan bakterilerin (*E.coli*, *K.pneumonea*, *Streptokoklar*) intestinal

florada en çok bulunan bakterilerin (enterokoklar, anaeroblar) olmaması, bakterilerin barsak duvarını geçerek doğrudan asit sıvısına ulaştıklarının aleyhindeki delillerdir (31).

Deneysel karaciğer sirozlu ve SBP'li hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalara göre, günümüzde SBP patogenezi 'translokasyon teorisi' ile açıklanmaktadır (22,59). (Şekil 1). Bakteriler, barsak lümeninden mukozayı geçerek submukozal lenfatiklere, daha sonrada mezenterik lenf düğümlerine ulaşırlar. Karın içi lenf ganglionlarından, duktus torasikus yolu ile kana karışır ve bakteriyemi meydana getirirler. Sirkülasyonla karaciğer sinüzoidlerine gelen bakteriler lenf sıvısına geçerek, karaciğer yüzeyinden lenf ile birlikte periton boşluğuna sızarlar. Bazen, intraabdominal lenfatiklerin rüptüründen dolayı, bakteriyemiye neden olmadan, doğrudan asit sıvısına ulaşarak kolonize olurlar (59). Bakterilerin asit sıvısına kolonize olduğu, ancak henüz PMN göçünün meydana gelmediği başlangıç tablosuna, MNB denir. Olayın bundan sonraki seyrini belirleyen, asit sıvısının endojen antimikrobiyel aktivitesidir. Kuvvetli opsonik aktivite mevcut ise, bakteriler temizlenerek, asit sıvısı steril hale gelir. Karaciğer sirozlu hastaların asiti, muhtemelen bakteriler tarafından belirli aralıklarla kolonize olmakta, ancak konak savunma mekanizmaları tarafından da aynı şekilde kolonizasyon ortadan kaldırılmaktadır. Lokal opsoninler, bakterileri temizleyemezler ise, enfeksiyonu kontrol etmek için PMN'ler ve peritoniyel makrofajlar, asite toplanırlar. Spontan asit enfeksiyonunun bu evresine, KNNa denir. KNNa'deki bakteri konsantrasyonu, mevcut kültür teknikleri ile tespit edilemeyecek kadar düşüktür. Eğer, opsonik aktivite çok zayıf veya hiç yoksa, PMN ve makrofajlarda bakteri kolonizasyonunu ortadan kaldıramamış ise SBP gelişir. SAİ'lerinin gelişmesi, kendi içinde geçişleri olan dinamik bir süreçtir. Aynı hastada, her üç klinik tablonun birbirini izleyerek meydana geldiği olgular bildirilmiştir (31). MNB, bu sürecin ilk dönemini oluşturduğu için, SBP'e göre daha sık meydana gelmekte; aşikar klinik tabloya sahip olan SBP, ise ancak, buzdağının görünen kısmını temsil etmektedir (59). Bu teorik gerçeğe rağmen sessiz vakaların fazlalığı nedeniyle, klinik ve laboratuvar (duyarlı kültür teknikleri kullanıldığında) olarak tanısı kesinleştirilen SAİ'lerinin %60'ını SBP, %30'unu MNB ve %10'unu da KNNa (konvansiyonel kültür metodu ile %35-58) oluşturmaktadır (52,55).



Şekil 1: SAİ'nun patogeneğinde en çok kabul edilen translokasyon teorisi (59)

SAİ patogeneğinde en çok kabul edilen teori şekil-1'deki olaylar dizisini içermektedir:

- 1-İntestinal bakterilerin barsak mukozası boyunca mezenterik lenf damarlarına geçişi
- 2-Kanın, infekte lenf sıvısı ile kontaminasyonu
- 3-RES' te bozulmuş fagosit aktivasyonuna bağlı uzamış bakteriyemi
- 4-Kan kaynaklı bakterilerce, asit sıvısının kontaminasyonu
- 5-Opsonik aktivitenin azaldığı asit sıvısında bakterinin kontrol edilemeyen çoğalması.

Bu teori birkaç gözleme dayanmaktadır:

- 1- SBP'in en çok etkeni, *E.coli* ve diğer gram-negatif bakterilerdir,

2- Sirozlu tavşanlarda deneysel olarak SBP'in, bakteriyel translokasyonla ortaya çıktığı bildirilmiştir (54).

3-SBP'li sirotik hastaların yaklaşık %50'sinde infeksiyondan sorumlu organizma, kan kültüründe de izole edilmiştir;

4-Bozulmuş RES fagositik aktivitesi olan sirozlu hastalarda SBP insidansı yüksekken, normal RES hücre fonksiyonu olanlarda fark edilir derecede düşüktür (48);

5-SBP gelişme olasılığı asit sıvı opsonik aktivitesi baskılanmış siroz hastalarında, normal asit sıvı opsonik aktivitesi olanlara oranla daha yüksektir; Asit sıvı opsonik aktivitesi, asit sıvı protein ve kompleman konsantrasyonuyla doğru orantılıdır (40,62,67).

Bu infeksiyonun monobakteriyel oluşu ya infeksiyon kaynağının monobakteriyel olduğunu yada polimikrobiyel kaynak ile asit sıvısı arasında bir filtre olduğunu göstermektedir. İlk filtre muhtemelen barsak mukozasının kendisidir. Translokasyon, mezenterik lenf nodlarının kültür pozitifliği (enterik flora ile) olarak tanımlanmaktadır. Bakteri ve hastaya ilişkin çeşitli faktörler, translokasyonu etkileyebilir. Barsak mukozasını Gram-negatif enterik bakteriler kolaylıkla; gram-pozitif koklar orta derecede, anaeroblar ise güçlükle geçebilirler (80). Eğer SBP gelişiminde translokasyon önemli bir role sahipse, SBP'deki gram-negatif enterik bakteri sıklığı, gram-negatif bakterilerin, gram-pozitif ve anaeroblara oranla daha kolay transloke olması ile açıklanabilir (51).

2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER

Spontan asit infeksiyonlarında klinik bulgu ve şikayetlerin varlığını ve ciddiyetini, infeksiyonun türü ile birlikte teşhis zamanı etkilemektedir. Son zamanlarda, genellikle vakaların erken teşhis edilmesine bağlı olarak karın ağrısı, abdominal hassasiyet, şok ve barsak seslerinde azalma gibi bulgu ve şikayetler daha az sıklıkla görülmektedir (59).

SBP'in klinik spektrumu sessiz subklinik durum ile ağır ve hızla ölümle sonuçlanabilen klinik tablo arasında değişmektedir (26).

İnfekte asitli hastalarda infeksiyonun semptom ve bulguları; karın ağrısı, karında hassasiyet, mental değişiklikler ve ileustur. Yapılan bir çalışmada, SBP'li hastaların %87'sinde infeksiyon tanısı konulduğunda, infeksiyon semptom ve bulguları sıklıkla hafif olarak gözlenmiştir. İnfeksiyonun belirtileri olmadığı zaman parasentez geciktirilirse,

infekte asit sıvısının tanı ve tedavisi gecikebilir. Tedavinin başlamasındaki gecikmeler genellikle infeksiyonun ilerlemesine ve irreversibl fatal değişikliklere sebep olur (50).

Sirozlu ve asitli bir hastada ateş ve/veya abdominal ağrı geliştiğinde, SBP'den şüphelenilmelidir. Abdominal ağrı, genelde ılımlıdır ve pek çok vakada yalnızca fizik muayenede tespit edilebilir. Rebound hassasiyetin varlığı, büyük oranda SBP'i telkin eder, bununla birlikte, bu bulguların olmadığı önemli sayıdaki hastada, SBP bulunabilir. Bu nedenle, asiti olan her hastada ve hepatik ensefalopati, progresif renal yetmezlik ya da gastrointestinal hemoraji ortaya çıktığında tanısız parasentez uygulanmalıdır (16).

SAİ'li hastalarda, değişik derecelerde hepatik ensefalopati, barsak seslerinde azalma, titreme ve hipotansiyon gibi bulgular da saptanabilir. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi gastrohepatoloji servisinde izlenen SBP'li hastaların %13.4'ü semptomsuz iken; karın ağrısı, ateş ve hepatik ensefalopati en sık semptom olarak gözlenmiş; büyük çoğunluğu, Child C evresindeki dekompanse karaciğer sirozu olan vakaların beşte birine, üst GİS kanaması eşlik ediyormuş (33).

Semptomatik vakalara, SBP'li hastalarda, MNB ve KNNA'lı hastalara göre daha fazla rastlanmaktadır. Ateş, karın ağrısı ve karında hassasiyet, SBP'te en sık görülen klinik bulgu ve şikayetlerdir.

Runyon, MNB ile ilgili çalışmasında, hastaların %34'ünün asemptomatik olduğunu; SBP'lilere göre karın ağrısı MNB'li hastalarda anlamlı derecede daha az görülmekle birlikte, diğer klinik bulgular yönünden aralarında bir fark bulunmadığını, ancak MNB'lilerde karaciğerin fonksiyon rezervinin daha iyi olduğunu bildirmiştir (52).

KNNA'lı hastalarda ise semptomsuz hastaların oranı (%27) olup, MNB'lilere göre biraz daha azdır. KNNA'lı hastaların klinik özellikleri, SBP'e benzer bulunmuştur (64).

Hoefs ve Runyon (31) inceledikleri 7 serideki toplam 246 hastada, ateşi %67; karın ağrısını %60; karın hassasiyetini %42; hepatik ensefalopatiji %57; barsak seslerinde azalma veya kaybolmayı %42 oranında tespit etmişlerdir. SBP'ye bağlı olmadan, karaciğer hastalığının şiddetine bağlı olarak sarılığa %81 vakada rastlamışlardır.

Klime ve arkadaşları (35), infekte ve infekte olmayan asit sıvısının klinik bulgularını karşılaştırmışlar ve karın ağrısının SBP için tek belirgin semptom olduğunu bulmuşlardır.

Klinik tablo hastalığı her zaman yansıtmadığından asit sıvısının laboratuvar bulguları ve daha da önemlisi PMN sayısı ve bakteri izolasyonu, asit sıvısı ve kanda aynı bakteriye rastlanması anlamlıdır (26).

Vakaların yaklaşık üçte birinde klinik bulgular sessiz seyrettiği göz önüne alınırsa, tanı için, şüphelenmek ve bu şüphede ısrarlı olmak büyük önem taşımaktadır. Ateş ve karın ağrısı, olmamasına rağmen, dekompanse karaciğer sirozlu bir hastada klinik kötüleşme, sarılıkta artış ve hepatik ensefalopatiye eğilim tespit edildiğinde, sebepler arasında mutlaka SBP, düşünülmelidir (33). Garcia ve ark. (23) yaptıkları bir çalışmada SBP'i hepatik ensefalopatisi olanlarda %36; olmayanlarda ise %10 oranında tespit etmişlerdir.

2.5 LABORATUAR BULGULARI

SBP tanısı için ilk yapılacak işlem, parasentezdir. Parasentezin morbiditesi düşüktür, %1 vakada karın cildinde hematoma görülürken, barsak perforasyonuna ancak %0.6 oranında rastlanmaktadır. Parasentez ile "manuel" hücre sayımı, otoanalizör ile biyokimik tetkikler ve kültür için yeterli miktarda asit alınmalıdır (33).

Asit sıvısı enfeksiyonunun tanısı parasentez ve asit sıvısı analizi gerektirdiği için, erken tanı için parasentez yapılmalıdır. Parasentez, hastaneye yatan tüm hastalarda rutin yapılmalı ve akut olarak klinik bozulma geliştiğinde tekrarlanmalıdır. Kanamanın başlamasından sonraki ilk 2-5 gün içinde enfeksiyon oluşma riskinin yüksekliğinden dolayı parasentezin kuvvetli endikasyonu vardır (50).

Parasentez, portal hipertansiyon ve peritonitin tanısında rol oynayan güçlü bir tanısal yöntemdir. Asit sıvısının gram boyaması ve kimyasal analizleri; SBP'in varlığının ortaya konmasında, mikroorganizmanın tespitinde ve peritonitin şiddetinin belirlenmesinde önemli bilgiler sağlar. Kimyasal analizler, hücre sayımları ve alt gruplarının belirlenmesi, sitolojik inceleme ile eğer etyoloji belli değil ise daha ileri çalışmalar ve tetkiklerin yapılmasıyla tanının doğrulanması mümkün olabilir. Parasentez ile birlikte kan örnekleri de alınır ise birkaç saat içerisinde bu örneklerin sonuçları öğrenilebilir. Bu sonuçlar, hasta tanısının, konulabilmesi için en iyi şekilde değerlendirilmelidir (29).

Rutin kan tetkiklerinde %75 lökositoz bulunabilir. Diğer testler örneğin karaciğer fonksiyon testleri SBP'den çok mevcut karaciğer hastalığına ve eşlik eden komplikasyonlara bağlı patolojik durumu yansıtır (26).

SBP teşhisinde, asit sıvısının incelenmesi anahtar rolü oynar. Sıvının gross görünümü güvenilir değildir. Sıvı bulanık veya berrak olabilir, sıvının görünümü infekte olayın olup olmadığını göstermez. Asit sıvı lökosit sayısı hatta daha önemli olarak asit sıvı nötrofil sayısı, SBP varlığı için tek ve en güvenilir parametre olarak bulunmuştur.

Hoefs ve Runyon (81), SBP'de asit sıvı polimorfonükleer lökosit (ASPMN) sayısını 250 hücre/ mm³'ten daha fazla;

Conn ve Atterbury (18) ise, SBP'de ASPMN >500hücre/mm³ olduğunu söylüyorlar.

Her iki formülde geniş serilere dayanmaktadır. Böylece hekim iki tanımdan, hastasının klinik durumuna uyanı kullanıp hemen tanıyı koymalı ve gerektiğinde tedaviye acilen başlamalıdır (26). Asit sıvı pH'sı hastanın kliniğine bağlı olarak değişir. 7.34 veya daha düşük pH değerleri ile 500'den fazla polimorf nüveli lökosit bulunması SBP'te tanı koydurucudur (79).

SBP'li hastaların %90'ından fazlasında, ASPMN sayısı 500 hücre/mm³'ten fazladır. Asit sıvı lökosit ve nötrofil sayısı SBP'li vakalarda, KNAA'lilere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Travmatik hemorajik asit varlığında gerçek PMN sayısı, her 250 eritrosit için bir nötrofil, olarak hesaplanabilir (33).

Spontan asit infeksiyonları birbirine geçişli olaylar olduğu için, ASPMN sayısı zaman içinde değişiklikler gösterebilmektedir. Başlangıç PMN sayısı 60 hücre/mm³ olan eş zamanlı olarak alınan asit kültürü pozitif sonuçlanınca sonradan MNB tanısı kesinleşen fakat 40 dakika içinde PMN sayısı 2900 hücre/mm³'e yükselen hastalar bildirilmiştir. Bu nedenle, spontan asit infeksiyonundan şüpheleniliyorsa; asit nötrofil sayısının normal olduğu vakalarda, kesin tanı için kültür sonucu beklenirken, düzenli aralıklarla nötrofil sayısı tekrarlanmalıdır (52).

Asit sıvısının rutin kimyasal analizi, SBP teşhisinde kıymetli değildir. Steril asite göre protein konsantrasyonu daha düşüktür (65). Düşük asit sıvı proteini, SBP için predispoze faktördür; diürez uygulaması, asit sıvı protein konsantrasyonunu yükselttiği için önerilmektedir (56).

Asit sıvı glikoz konsantrasyonu pek değişmez, bazen hafif azalabilir. Ancak hastaların üçte birinde asit-serum glikoz oranı azalır ve laktik dehidrojenaz artar. İnfekte asitteki glikozun metabolize olmasıyla asit metabolitler oluşur ve asitik sıvı pH'sı düşer.

İnfekte olmayan asitte ise asit sıvı pH'sı, serumdakine yakındır. Oluşan arteriyel-asitik sıvı pH farkının, SBP tanısında relatif güvenilir bir parametre olduğu bulunmuştur (41). İnfekte olmayan asit sıvılarının %99'unda fark <0.10 iken infekte asit sıvılarının %58'inde fark >0.10 bulunmuştur. Sadece asit sıvı pH'sı bile iyi bir parametredir; steril asit sıvılarının %98'inde asit sıvı pH'sı 7.34'ten yüksek iken, infekte asit sıvılarının %50'sinde asit sıvı pH'sı 7.34'ün altındadır (26). İnfekte asit sıvılarında, pH'yı düşüren, çoğunluğunu laktik asit oluşturan asit metabolitlerindeki artıştan; lökositler, bakteriler ve anaerobik glikoliz sorumludur (79). Parçalanmış nötrofillerden salınan laktik dehidrojenaz, enzimin seviyesini yükseltir (63). Bu nedenle asit sıvı pH'sı laktat ve laktik dehidrojenaz seviyeleri, asit sıvı nötrofil sayısının indirekt bir göstergesidir (59).

Asit sıvı pH'sı ve laktat düzeyleri, prognozu belirlemede yardımcı olabilirler. Attali ve ark., asit pH'sı 7.15'in altında olan sekiz SBP'li hastadan yedisinin bir hafta içinde öldüğünü bildirmiştir (9).

Albillos ve ark., duyarlı kültür tekniğinin kullanıldığı hasta grubunda, SBP'li sirotik hastalarda steril asiti olanlara göre ortalama asit sıvı pH'sı daha düşük ve ortalama asit sıvı laktatı daha yüksek olmasına karşın SBP teşhisi için asit sıvı pH'sı ve laktat konsantrasyonunun, asit sıvı nötrofil sayısına göre değersiz olduğunu tespit etmişlerdir.

Malign asitte olduğu gibi tüberküloz peritonitte ve pankreasa bağlı asit sıvısında asit sıvı pH'sında azalma ve laktatta artma vardır. Bu yüzden bu ölçümlerin tanısal değeri, SBP'e neden olan siroz dışı hastalar dahil edildiğinde düşüktür (3).

Asit sıvısı laktat konsantrasyonu veya pH'sı SBP'te bir tanısal araç olarak gösterilse de, Wang ve ark. bu metotların duyarlı ve nonspesifik olduğunu göstermiştir. ASPMN sayısının ≥ 250 hücre/mm³ veya ≥ 500 hücre/mm³ oluşu SBP'in klinik tanısı için en önemli kriterdir. Spesitivitesi %85-91 arasında değişmektedir. Hastaların %9-15'inde SBP yokken varmış gibi değerlendirilmektedir. En sık rastlanan yanlış tanı durumu; karın ağrısı, hepatosellüler karsinoma ve diğer malignensiye bağlı asitlerde olmaktadır. Bu durumda ayırıcı tanı için asit sıvısı eritrosit sayısının ≥ 10000 hücre/mm³, asit sıvısı eritrositinin total lökosit sayısına oranı; asit sıvısı PMN'in total lökosit sayısına oranı ≤ 75

olması hepatasellüler karsinoma; serum-asit albumin farkı ≤ 1.1 gr/dl ve asit PMN/total lökosit sayısının %75 olması peritoneal karsinomatozis veya yaygın karaciğer metastazını göstermektedir (85).

SBP'li hastalarda, MNB ve KNNA'lı hastalara göre asit sıvı pH'sı daha düşük, asit nötrofil ve laktik dehidrojenaz değerleri ise daha yüksek bulunmuştur (52).

Asit sıvı pH, laktat, glikoz ve laktik dehidrojenaz değerleri tek başına veya asit sıvı nötrofil sayısı ile kombinasyon halinde; SBP'in erken tanısında çeşitli araştırmacılar tarafından önerilmiştir (63,79,90).

Tablo II: Kronik karaciğer hastalığına bağlı asiti olan hastalarda bakteriyel peritonitin tanısı için kullanılan parametrelerin güvenilirliği ile ilgili yayınlanmış beş araştırmanın özeti (46)

Otörler	BP	Asit sıvı pH< 7.35	Serum-asit sıvı pH farkı>0.10	Asit sıvı laktatı >25mg/dl	Serum- asit sıvı laktat >15 mg/dl	Asit sıvı PMN >500/mm ³	Asit sıvı PMN >250mm ³
Stassen ve ark.	(+)	8/9	7/9	8/9	8/9	8/9	9/9
	(-)	0/37	1/37	3/37	2/37	3/37	5/37
Attali ve ark.	(+)	12/18	15/18	-	-	24/32	26/32
	(-)	7/129	2/129	-	-	0/129	0/129
Yang ve ark.	(+)	6/10	6/9	8/8	2/4	10/10	?
	(-)	3/56	1/51	5/48	0/40	4/56	?
Scemama ve ark.	(+)	4/12	6/12	-	-	8/12	11/12
	(-)	1/43	1/43	-	-	1/43	2/43
Garcia ve ark.	(+)	8/14	8/14	9/14	6/14	12/14	12/14
	(-)	2/51	0/51	1/51	0/51	1/51	7/51
Toplam	(+)	38/63	42/62	25/31	16/27	62/77	58/67
	(-)	13/316	5/311	9/136	2/128	9/316	14/260
Sensitivite ^a		38/63 (%60)	42/62 (%68)	25/31 (%81)	16/27 (%59)	62/77 (%81)	58/67 (%81)
Spesifisite ^b		303/316 (%96)	306/311 (%98)	127/136 (%93)	126/128 (%98)	307/316 (%97)	246/260 (%95)
Tanısal doğruluk ^c		341/379 (%90)	348/373 (%93)	152/167 (%91)	142/155 (%92)	369/393 (%94)	304/327 (%93)

BP: Bakteriyel peritonit; PMN: Polimorfonükleer lökosit; (+): Asit sıvı kültür pozitif; (-): Asit sıvı kültür negatif; ?: Sonuçlarda ilgili veri yok; ^a: Pozitif teste sahip bakteriyel peritonitli hastaların oranı; ^b: Negatif teste sahip bakteriyel peritonitli olmayan hastaların oranı; ^c: Testler ile doğru tanı konulan toplam hastaların oranı.

Sekonder bakteriyel peritonitli hastalarda asitin pH, glikoz, laktat ve laktik dehidrojenaz değerlerindeki anormallikler çok daha belirgin olur.

Asit dansitesinin ve Rivalta testinin, SBP'te herhangi bir teşhis değeri yoktur. Günümüzde, asitli hastanın ayırıcı tanısına yaklaşımda, eskiden kullanılan transüda / eksüda şeklindeki gruplamadan ziyade, serum-asit albumin (S-AA) farkına dayanan yeni bir sınıflandırma önerilmektedir. Albumin farkı (serum albumini-asit albumini) 1.1gr/dl'den büyükse portal hipertansiyon lehinedir, 1.1gr/dl'den küçük ise portal hipertansiyona bağlı olmayan asit denilmektedir; fakat peritonitis karsinomatoza ve tüberküloz peritonitli vakalarda da, zeminde portal hipertansiyon var ise, S-AA'nın 1.1 gr/dl'den büyük olacaktır (29).

Malign asit tanısı için S-AA, 1.1 gr/dl'den küçük olması tek başına doğru bir parametredir; fakat malign asitli hastaların %38'inde gözlenen yüksek S-AA, yaygın karaciğer metastazı sonucunda gelişen portal hipertansiyon nedeniyle olabilir. S-AA'nın, SBP teşhisine katkısı yoktur. Albillos ve arkadaşları 242 dekompanse karaciğer sirozlu vakanın sadece birinde S-AA'nı 1.1gr/dl'den küçük bulmuştur (3).

Tek değişkenli analizde, ilk SBP epizodu için haberci beş değişken istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu beş değişken:

- a-Kötü beslenme şartları,
- b-Serum bilirubin seviyelerinde yükselme,
- c-Serum AST düzeylerinin yükselmesi,
- d-Protrombin zamanının uzaması,

e-Asit sıvı total protein konsantrasyonudur. Bu beş değişken, çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde sadece asit sıvı protein konsantrasyonunun SBP gelişimiyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu; asiti olan sirozlu hastalarda ilk SBP epizodunun gelişiminin en önemli belirleyicisinin asit sıvı total protein konsantrasyonu olduğunu bulmuşlardır (37).

Başka bir çalışmada ise tek değişkenli analizde (serum albumini, serum bilirubini, protrombin aktivitesi, trombosit, serum sodyumu, asit sıvı protein konsantrasyonu) kullanılan parametrelerin sadece önemli değişkenleri kullanarak yapılan çok değişkenli analizde asit sıvı total protein konsantrasyonunda azalmayla birlikte bilirubin

konsantrasyonundaki artış; ilk SBP epizodunun en uygun belirleyicisi olduğu bulunmuştur.

Asit sıvı opsonik aktivitesi ve asit sıvı protein konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu, M. Andreu ve ark., yaptıkları çalışmada tespit etmişlerdir; asit sıvı proteinlerinin ölçümü klinik olarak SBP oluşumunun habercisi olarak asit sıvı opsonik aktivitesinin yerini alabilir (5).

2.6 MİKROBİYOLOJİ

SBP kesin tanısı, asit sıvı kültürü ile konulur (33).

SBP hemen hepsi monobakteriyel bir enfeksiyondur (5,37,45,52,69,84). SBP'li hastaların asit sıvılarındaki bakteri konsantrasyonları genelde çok düşüktür (mililitre küpte 1 organizma) (69). Bu durum neden tek başına gram boyamasının SBP'in tanısında yardımcı olduğunu ve kültür negatif SBP'in nasıl çok sık görüldüğünü izah etmektedir, SBP'den sorumlu organizmaların optimal kültür metotları kullanıldığında vakaların çoğunda izole edilebilecekleri söylenece de (10 ml asit mayinin kan kültür şişesi içine inokülasyonu) (16,60,69); Arroyo ve ark., SBP epizotlarının %40-50'sinin, kültür negatif olduğunu söylüyorlar (8).

SBP'li hastalarda, asit sıvı kültürü ile aynı anda yapılan kan kültürlerinde de %43-60 üreme tespit edilebilir. Kan kültürü ile asit sıvı kültürünün bakteri florası, aynıdır (68,69).

Polimikrobiyel bakterasitler, 1000 parasentezin sadece 1'inde gözlenir (55). Birden fazla organizmanın tespiti; abdominal parasentez esnasında oluşan, kolonik perforasyon, dilatasyon veya herhangi bir intraabdominal enfeksiyon odağı ile ilişkilidir (74).

Sekonder peritonitler ve polimikrobiyel bakterasitler genellikle polimikrobiyeldir. Sekonder peritonitlerde sıklıkla funguslar, anaeroblar, enterokoklar izole edilirken bunların hiçbirisi SBP'de izole edilmez (50). Opportunistik organizmalar, immün suprese kişilerde izole edilmektedir (74). Geç pozitiflik (yedi günden sonra) veya *Difteroid* ve *Bacillus* türleri ile birlikte *Staphylococcus epidermis*'e ilişkin üreme durumlarında, kontaminasyon ihtimali yüksektir (61).

Sirozlu hastalarda, spontan bakteriyemi ve peritonit esas olarak enterik bakterilerle gelişir (22,59). SBP'li hastaların %60-80'inde aerob gram-negatif, %20-40'ında aerob gram-pozitif, %5-6'sında ise anaerob bakteriler etyolojiden sorumludurlar (30). SBP'e neden olan mikroorganizmalar genelde gastrointestinal sistemde bulunmaktadır. *E.coli*, *Streptokok* ve *Klebsiella* türleri yaklaşık %80 ile %85 vakayı oluşturmaktadırlar (2,31,32,59). SAI'larında en sık rastlanan bakteri, %40-55 ile *E.coli*'dir (20,30,31,69). Selektif intestinal dekontaminasyon (SID) uygulanmayan sirozlu hastalarda, aerobik gram-negatifler infeksiyon yapmasına rağmen SID uygulanan hastalarda genellikle gram-pozitif koklar infeksiyona neden olmaktadır (77).

E.coli, *Streptokoklar* (özellikle *pnömokoklar*), *Klebsiella* ve gram-negatif enterik organizmalar ve gram-pozitiflerden biri SBP ve MNB'li hastaların asit sıvısından izole edilir. SBP, MNB laboratuvar yanılması veya kontaminasyon oluşmadıkça esas olarak monomikrobiyeldir. SBP ve MNB'nin bakteriyolojik özellikleri arasında bir fark yoktur (52).

Anaeroblar, SBP ve MNB'nin %1 sebep olur (52,69). Anaerobların mevcudiyeti ile polimikrobiyel infeksiyonlar arasında güçlü bir ilişki vardır (32). Yaşlı sirozlu SBP'li hastalardaki anaerob prevalansı yaklaşık olarak %6 olması muhtemelen tanımlanamayan sekonder bakteriyel peritonitin dahil edilmesi sonucudur (81).

SBP vakalarının büyük bir kısmını barsak florası oluşturmalarına rağmen, anaerob bakteri sıklığının az olması; asit sıvı parsiyel oksijen basıncının yüksek olması (32,71,81), anaerobların barsak mukazasından translokasyon kabiliyetinin iyi olmaması (81) ve kültür tekniklerinin yetersiz olmasıyla ilişkili gözükmetedir (32,81).

Anaerobik veya mikroaerofilik bakterilerle oluşan bakterasitlerin kliniği; aerobik bakterilerle oluşan SBP kliniğinden farklı değildir (81).

Asit sıvısının ya laboratuvarda jelozlu besi yerlerine (konvansiyonel metot) ya da yatak başında kan kültür şişelerine inokülasyon yöntemi (optimal metot) ile kültürü yapılır. Konvansiyonel kültür metotlarında, çikolata jelozu, kanlı jeloz, McConkey jelozlarına iki-üç damla asit sıvısı ekilir veya önce beyin-kalp infüzyonu ya da kıymalı bunyon içeren tüplere bir mililitre asit sıvısı inoküle edilir, iki günlük inkübasyon sonrası çikolata jelozu pasaj yapılır. Yatak başı kan kültür şişesine inokülasyon yönteminde ise 100 ml triptik soya buyyonu veya tiol içeren aerob ve anaerob kan kültür şişelerine (her ikisi de

antikoagulan ve opsonin inhibitörü sodyum polyanetol sülfonat), parasentez yapılır yapılmaz, 10-20 ml asit sıvısı ekilir (33).

Gram boyama yöntemiyle tespit edilmesi için gereken eşik bakteri konsantrasyonu, 10000/ml'dir. SBP'te bakteri konsantrasyonu çok düşük olduğundan gram boyama, vakaların ancak %10-25'inde pozitif sonuç verir (68). Bir damla infekte asit sıvısının, gram boyaması ile hastaların sadece üçte birinde organizma gösterilmiş, santrifüj edildikten sonra boyama ile bu oran %55'e çıkmıştır. Hasta başında alınan 5 ml sıvının kan kültür şişelerine ekilmesiyle, kültür pozitiflik oranı artar (31). Kan kültür şişelerine bir, iki, beş ve on ml asit sıvısının inoküle edilmesi ile elde edilen üreme oranları sırasıyla %53, %67, %70 ve %93 olarak bulunmuştur. 10 ve 20 ml arasında ise bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle, kültür için kullanılacak en uygun asit sıvı miktarı 10 mililitredir (69). Asit sıvısını kan kültür şişelerine yatak başında ekilmesi, laboratuarda ekim yapılmasına göre daha üstün bulunmuştur (12,60).

Kültür pozitifliğini artırmak için önerilen konvansiyonel yöntemlerle asit sedimentinin kültürü, üreme oranlarını düşürmektedir. Bu modifiye yöntemin kullanıldığı bir çalışmada, sadece %33 vakada bakteriyel üreme tespit edilmiştir (69). Çünkü sedimentte bakteriler kadar nötrofillerde konsantre olmakta, birbiriyle teması artırmakta, sonuçta, bakterilerin nötrofiller tarafından fagositoz olasılığı yükselmektedir. Nitekim, santrifüj edilmiş ve edilmemiş asitin gram boyamaları karşılaştırıldığı zaman santrifüj edilmiş örnekte daha fazla bakterinin PMN'ler içinde bulunduğu tespit edilmiştir. Yatak başında kan kültür şişesine ekim metotuna yöneltile en önemli eleştiriler, kontaminasyon olasılığının yüksek olmasıdır (33).

Kültürde üreme oranı, konvansiyonel metotla %42-43, optimal metotla %91-93 civarındadır (68). Gram-negatif bakterilerin konvansiyonel kültürde üreme oranı %20 iken BACTEC'de %47, *streptokok* (*S.viridans* ve *E.fekalis*)'ların tespiti %0'a karşılık %33'tür. SBP tanısında BACTEC kültür metodu, konvansiyonel kültür metoduna göre daha üstündür (73). Konvansiyonel kültür metotlarının üstün olduğunu gösteren tek bir çalışma mevcut değildir (59).

Kan kültür şişelerindeki kültür pozitiflik oranının konvansiyonel kültür metoduna göre yüksek olmasının nedeni;

1- Düşük bakteri konsantrasyonu içeren asit sıvısının fazla miktarda kültür edilmesi, buna karşın konvansiyonel metot ile yapılan kültürde kullanılan asit sıvı miktarı az hacimdedir.

2-Triptik soya buyyonlu kan kültür şişeleri, antikoagülan ve opsonin inhibitörü (Sodyum polyanetol sulfonat) içerdiklerinden bakteriyi, kompleman ve fagositin aracılık ettiği ölümden korur (35).

2.7 AYIRICI TANI

Cerrahi olarak tedavi edilebilen batın içinde bir infeksiyon odağına bağlı gelişen asit sıvı infeksiyonuna, sekonder bakteriyel peritonit denir. Otopsi çalışmalarında başlangıçta SBP'i andıran vakaların yaklaşık %15'inin gerçekte sekonder bakteriyel peritonit olduğu gösterilmiştir (31). Sekonder bakteriyel peritonitte, asit sıvı kültüründe genellikle birden fazla mikroorganizma tespit edilir (29).

Spontan ya da sekonder bakteriyel peritonitli hastalar benzer semptomatoloji ile temsil edilebilir ve sadece klinik kriterlerle güvenli olarak ayırmak imkansızdır. Spontan peritonit, asitli hastalarda predominant olarak oluşmasına rağmen sekonder peritonit asitin herhangi bir formunda oluşabilir. Cerrahi olarak tedavi edilebilecek infeksiyon kaynağı, sadece antibiyotik tedavisine karar verilmeden önce araştırılmalıdır.

E.Akriviadis ve B.Runyon'un yaptıkları prospektif çalışmaya göre sekonder bakteriyel peritonit etyolojisinde perfore organ ya da perinefritik abse gibi, asit sıvı infeksiyonunun karın içi bir kaynağı vardır. Sekonder bakteriyel peritonitin 2 formu biliniyor:

1-Karın içi organ perforasyonu ile ilişkili olan

2-Karın içi organ perforasyonu ile ilişkisi olmayan.

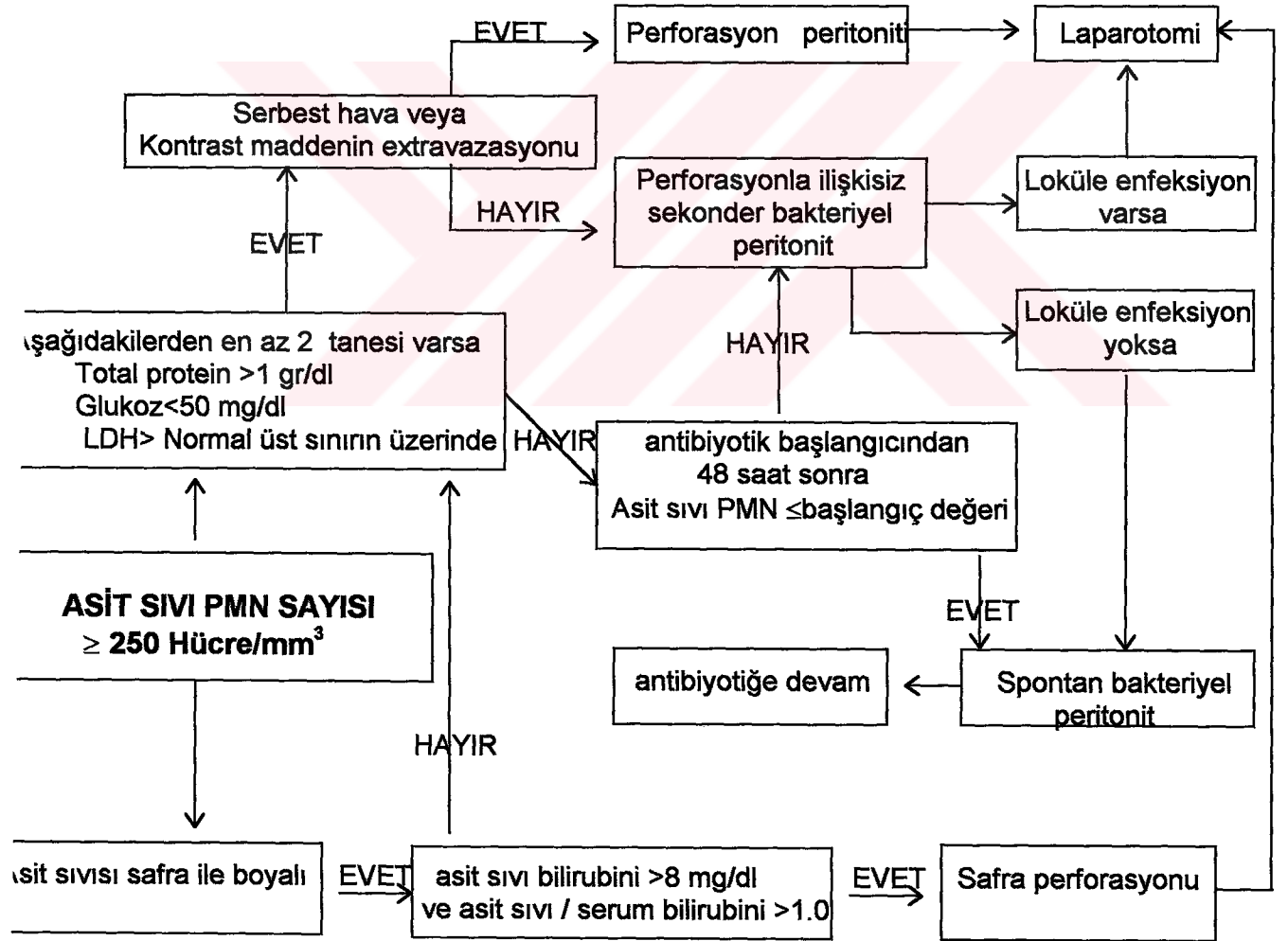
Sekonder bakteriyel peritonitlerin ayırımında kullanılan kimyasal parametreler:

a-Asit sıvısı proteini >1gr/dl

b-Glukoz <50mg/dl

c-Laktik dehidrojenazın, serum değerlerden daha fazla olması; bu parametrelerden en az ikisi saptanmış ise tanıda sekonder bakteriyel peritonit düşünülmelidir (2). Sekonder peritonitte asit sıvı lökosit sayısı ve protein konsantrasyonu

daha yüksek ise de bu bilgi tek tek olgularda yardımcı olmayabilir (90). Barsak perforasyonu için gerekli radyolojik incelemeler yapılmalı eğer serbest hava veya kontrast maddenin ekstrevasyonu tespit ediliyorsa perforasyonla ilişkili peritonit tanısı konulur ve laparotomi uygulanır; karında serbest hava veya kontrast maddenin ekstrevasyonu yoksa; perforasyonla ilişkisiz sekonder bakteriyel peritonitin teşhisi daha olasıdır. Röntgen bulguları normal ise ultrasonografi ile lokalize infeksiyon odağı araştırılır, tespit edildiğinde hasta laparotomiye verilir. Lokalize infeksiyon odağı yoksa tablo büyük olasılıkla SBP'tir (2). SBP'li vakalarda laparotomi mortalitesi %80 dolayındadır; sekonder bakteriyel peritonitliler ise tek başına tıbbi tedaviye cevap vermezler, mutlaka cerrahi girişim uygulanmalıdır (55). Bu nedenle, spontan-sekonder bakteriyel peritonitin ayırımı son derece önemlidir (33).



Şekil 2: Nötrostitik asitli (Asit sıvı PMN sayısı ≥250 hücre/mm³) hastaların değerlendirilmesi (2)

2.8 TEDAVİ

Mortalite ve morbiditesinin yüksekliği nedeniyle enfeksiyonun indirekt parametrelerine göre SBP düşünöldüğünde veya klinik bulgular SBP'i gösterdiğinde uygun antibiyotik tedavisine intravenöz olarak başlanmalıdır.

Santrifüj edilmiş asit sıvısından yapılmış gram boyama, uygun antibiyotiğın seçiminde başlangıçta en değerli tetkiktir. Asit sıvısının gram boyamasında bir şey tespit edilmeyen veya başka bir enfeksiyon kaynağı saptanmayan hastalarda tedaviye ampirik olarak başlanmalıdır (26).

SBP, çok sayıda potansiyel ölümcül komplikasyonları (septik şok, ilerleyici dolaşım ve böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği) ortaya çıkaracak ciddi bir enfeksiyon olduğundan, enfeksiyon tanısı konulur konulmaz antibiyotik tedavisine, sorumlu mikroorganizmanın belirlenmesinden önce başlanmalıdır (8).

Herhangi bir enfeksiyonda olduğu gibi enfeksiyona neden olması beklenen mikroorganizmalara uygun geniş spektrumlu antibiyotik başlanır. SBP'de %90 etken enterik gram-negatif aeroblar özellikle *E.coli* ile beraber gram-pozitif koklar sıklıkla *Streptokoklar* olduğundan ampisillin ve aminoglikozitler ampirik tedavide önerilir. Her iki ilaçta asit sıvıda uygun terapötik konsantrasyonlara ulaşılır ve klinik olarak yeterlidir (26).

1985'ten önce aminoglikozitler (gentamisin yada tobramisin) bir β laktam antibiyotikle (ampisillin yada sefalotin) kombinasyonu, SBP'li sirotik hastalarda en sık kullanılan ampirik antibiyotik rejimiydi. Bununla beraber, SBP'li hastalardan izole edilen organizmaların çoğu invitro olarak böylesi antibiyotik kombinasyonlarına hassas da olsa, enfeksiyonun geçmesi vakaların %60'ından azında gözleniyordu. Bundan başka, birçok çalışma, asitli sirotik hastaların aminoglikozitlerle tedavi edildiklerinde nefrotoksisite gelişimine yüksek oranda yatkınlık olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden SBP'li hastalarda ampirik antibiyotik rejimi, optimal olarak aerobik gram-negatif basilleri ve gram-pozitif kokları kapsayan uygun bir antibiyotik yada antibiyotik kombinasyonu içermeli fakat potansiyel nefrotoksisiteye sahip olmamalıdır (8).

Serum kreatinin seviyesi yüksek olan renal fonksiyonu bozuk SBP'li hastalarda aminoglikozitlerin nefrotoksik etkisinden dolayı geniş spektrumlu sefalosporinler tek olarak verilebilirler. Bu durumda en sık sefoksitin ve sefotaksim önerilir.

Sefoksitin, *B.fragilis* dahil anaeroblara, gram-negatif basillere olduğu kadar etkili bakterisidal ikinci kuşak sefalosporindir. Ancak, enterokoklara karşı etkisi yoktur.

Sefotaksim, aerobik gram-negatif patojenlere sefoksitinden daha etkili, anaeroblara daha az etkili ve enterokoklara etkisi olmayan üçüncü kuşak sefalosporindir. Hastanede edinilmiş SBP'de alternatif ampirik tedavidir (26).

1985'te Felisart (20), SBP'li hastalarda sefotaksim etkinliğini değerlendiren ilk çalışmayı yayınladı. Bu çalışmayı takiben sefotaksim, sirozlu hastalardaki SBP'in ampirik tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotik olarak kullanılmaktadır.

SBP'li sirozlu hastalarda sefotaksimin optimal tedavi süresi ve dozajını değerlendiren Runyon, infeksiyonun iyileşmesi, hastanede kalış süresince SBP'in rekürrensi ve hastane mortalitesi yönünden sefotaksimin kısa süreli (5gün; 3x2gr, IV) kullanımının uzun süreli (10 gün; 3x2gr, IV) kullanım kadar etkili olduğunu tespit etmiştir (66).

1986'da Ariza (7), enterobakterilerin neden olduğu SBP epizotlarında aztreonamın kullanımını değerlendirdiği çalışmada, SBP'e neden olan potansiyel organizmaların yaklaşık %75'ine aztreonamın etkinliğini göstermiştir.

Aztreonamın infeksiyonu kontrol etmekte etkin olduğu gözlenmesine rağmen hastaların %62.5 ölmüş, hastaların %18.9 da peritoneal gram-pozitif süperinfeksiyon gelişmiştir (6). Bu nedenlerden, SBP'in başlangıç tedavisinde aztreonamın kullanılmaması eğer başlangıç tedavisinde kullanılacaksa gram-pozitif etkinliği olan ilaçlarla kombinasyonu önerilmektedir (12).

Amoksisillin-klavulanik asid, SBP'in başlangıç tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

1990'da Grange tarafından yayınlanan bir araştırmada 4x1gr amoksisillin-klavulanik asid 14 gün uygulananı SBP'in %85'inde etkin bulunmuştur. Belirgin bir yan etki bu tedavide belirtilmemiştir (25).

Karbapenemler, SBP tedavisinde alternatif antimikrobiyel ajanlardandır (32).

Sirozlu hastalarda SBP'in ampirik tedavisi için sefotaksim haricindeki diğer antibiyotik rejimlerinin etkinliğini değerlendiren pek çok araştırma mevcuttur (Tablo III).

Tablo III: SBP tedavisinde kullanılan farklı antibiyotiklerin sonuçlarının karşılaştırılması (8)

Antimikrobiyel ajanlar	T+A	CTX	AZT	CFN	P+OA	AMX+CA
SBP rezolüsyonu	%61	%86	%56	%83	%87	%85
Nefrotoksisite	%7	0	0	0	0	0
Süperenfeksiyon	%16	0	%19	RE	%7	%4
Sağ kalım süresi**	%61	%73	%38	RE	%60	%63

T+A: Tobramisin-ampisilin; CTX: Sefotaksim; AZT: Aztreonam; P+OA: Diğer antibiyotiklerle oral pefloksazin kombinasyonu; AMX+CA: Amoksisillin-Klavulanik asid; RE: Rapor Edilmemiş; **:Hastaneden taburcu edilme süresi

Dirençli organizmaların neden olduğu SBP, tedavisinde günümüzde kullanılan antibiyotik tedavi seçenekleri içerisinde aztreonam, sefotaksim ve amoksisillin-klavulanik acid mevcuttur. Bunların hepside genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilmekte ve belirgin bir nefrotoksik etki göstermeksizin asit sıvısı içerisinde hızla bakterisidal etkinliğe ulaşmaktadırlar (2).

SBP; septik şok, ileus, gastrointestinal sistem kanaması yada hepatik ensefalopati ile komplike iken parenteral antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulurken, klinik olarak daha iyi durumdaki hastalar oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Oral uygulamada tam olarak absorbe edilen ve hızla asit sıvısına difuze olan geniş spektrumlu kinolonlar ve kombinasyonları (ko-trimaksazol, amoksellin, sefadroksil) kullanılmış; intravenöz sefotaksim (4x2gr) ile oral ofloksasin (2x400mg) karşılaştırıldığında infeksiyonun iyileşmesi, hastanın sağ kalım süresi ve antibiyotik tedavi süresi benzer olarak bulunmuştur (8).

Navasa ve ark., komplike (şok, GİS kanaması, ileus, böbrek yetmezliği ve hepatik koma) olmayan SBP'li hastalarda oral ofloksasinin, intravenöz sefotaksim kadar etkili

olduğunu söylemektedirler. Böbrek fonksiyonları normal, hepatik ensefalopatisi olmayan ve komplike olmayan hastane dışı kaynaklı SBP'li hastalar hospitalize edilmeden oral oflaksasin ile tedavi edilebilirler (40).

SAİ'li hastada asit sıvı PMN sayısı >500 hücre/mm³ ise kültür negatif olsa da antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Etkin bir tedavide asit sıvı PMN sayısı mutlaka düşmelidir. Antibiyotik tedavisinin başlangıcından 24-48 saat sonra hastada klinik düzelme yoksa parasentez tekrarları yapılmalıdır. Eğer PMN sayısı düşmüyorsa ya antibiyotiğin etkisiz olduğu kabul edilmeli veya başka tanı düşünülmelidir (26).

Antibiyotik tedavisine başladıktan sonra tekrarlanacak parasentez için optimal zaman 48 saattir. Uygun antibiyotik tedavisi ile asit sıvı PMN sayısı, antibiyotik tedavisine başlandıktan 48 saat sonra başlangıç değerlerin altında tespit edilmiş ve asit sıvı kültürleri hastaların %95.5'inde 48. saatte negatifleşmiştir (2,21).

Asitli hastalarda hem spontan hem de sekonder peritonit olabileceğinden; bu iki durumu birbirinden tam olarak ayırt edebilmek hem semptomuyla hem de bulgularıyla benzer olduğundan dolayı sıklıkla güç olmaktadır. Bununla birlikte başlangıç tedavisinden sonraki 48. saatte yapılacak tekrar parasentezinde asit sıvı PMN sayısının başlangıç değerlerinden daha yüksek olduğunun ve/veya pozitif asit sıvı kültürlerinin devam ettiğinin gösterilmesi hastanın sekonder peritonit olabileceğini gösterir. Başlangıç tedavisinden 48 saat sonra yapılacak parasentez, spontan ile sekonder peritonitleri ayırmada da faydalı olacaktır (2).

Tedavinin süresi:

SBP tanısı konulan hastalar, parenteral antibiyotiklerle 10-14 gün süreyle ampirik olarak tedavi edilirler. Son zamanlarda uzun süreli tedavi kadar etkin kısa süreli antibiyotik kullanılabileceği gösterilmiştir (21,66).

Asit sıvı PMN sayısı 250 hücre/mm³'e eşit veya daha az olduğunda antibiyotik tedavisinin güvenli bir şekilde sonlandırılabilceği ve etkinliğin de belirgin bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (21).

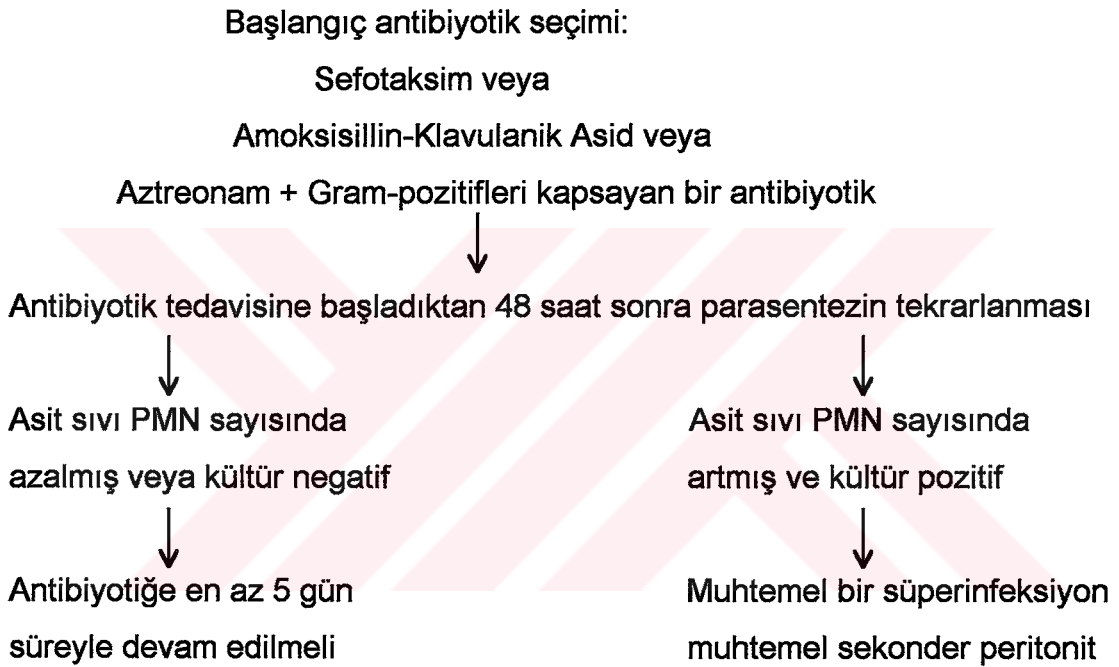
SBP tedavisindeki optimal süreyi tayin etmek için yapılan prospektif bir çalışmada, 5 günlük kısa süreli tedavinin 10 günlük tedavi kadar etkin olduğu; her iki grup arasında infeksiyonla ilişkili mortalite, kür oranları ve tekrarlama oranları bakımından belirgin bir istatistikî fark olmadığı gösterilmiştir. 5 günlük tedavi süresi daha kısa olmasına rağmen

her iki grup arasında hastanede kalış süreleri arasında istatistik olarak belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Kısa süreli tedavi, uzun süreli grubun yaklaşık yarısı kadar tedavi maliyetine sahiptir. Böylelikle sefotaksimın 5 günlük sürede verilmesinin hem güvenli hem de ucuz olduğu sonucuna ulaşılmıştır (66).

SBP’de aşağıdaki durumlarda antibiyotik verilmesi önerilmektedir:

1-Asit sıvı polimorfonükleer lökosit (ASPMN) sayısı 500 hücre/mm³ ve SBP klinik olarak düşünülüyorsa;

2-ASPMN sayısı 1000 hücre/mm³ ise klinik bulgu şart değildir (64).



Şekil 3: Spontan bakteriyel peritonitli hastaların tedavisi (12)

SBP, KNA ve MNB’li hastalar parenteral antibiyotiklerle agresif olarak tedavi edilmelidir. Nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Sefotaksim, geniş spektrumlu etkisinden ve %85 kür etkinliğinden dolayı başlangıç tedavisinde önerilmektedir (12).

Antibiyotik tedavisine başlandıktan 48 saat sonra parasetez tekrarlanmalıdır. Asit sıvı PMN sayısı, azalmış ve hastanın semptomlarında düzelme varsa antibiyotik tedavisi 5 günlük süreden sonra durdurulabilir. 5 gün sonrası tekrardan bir parasetez yapılması gerekli değildir. Asit sıvı PMN sayısı, başlangıç değerden yüksek veya asit sıvısı kültür

pozitifliği devam ediyorsa sefotaksime dirençli bir organizma veya sekonder peritonitten şüphelenilmelidir (2).

Eğer organizma sefotaksime dirençli ise uygun alternatif antibiyotikler başlanmalıdır. Birçok antibiyotiğe duyarlı organizmaların tespit edildiği vakalarda antibiyotik kapsamı maliyeti düşürmek açısından dar tutulmalıdır. Hastalar, en az 5 gün süreyle uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir (66). 5 günlük antibiyotik tedavisine rağmen enfeksiyona ait klinik semptom ve bulgular devam ediyorsa 5 günlük süre sonunda tekrar parasentez yapılmalı; asit sıvı, kan ve idrar kültürleri yeniden alınmalı; elde edilecek verilerin sonucuna göre hastanın daha fazla antibiyotik tedavisi alıp almayacağına karar verilmelidir (12).

2.9 PROFİLAKSİ

SBP epizodu sonrasında yaşayan hastalarda SBP'nin, tekrarlama riski oldukça fazladır (83). SBP'in tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, yinede mortalite ve nüks oranlarının yüksek olması; araştırmacıları, karaciğer sirozlu hastaları, bu enfeksiyondan korumanın yollarının araştırılmasına yöneltmiştir.

Albumin infüzyonları ve diüretik tedavi, SBP'i önlemenin antibiyotik dışı stratejileri arasında yer alırlar. İnsan protein konsantrasyonlarının infüzyonu pahalı bir yöntemdir; pratik bir değeri yoktur. Diüretik tedavi sırasında, asit protein konsantrasyonu ve opsonik aktivite artmaktadır (33). Diürez veya antibiyotik profilaksisi SBP rekürensini azaltılmasında etkilidir. Diüretik tedavisi sırasında asit sıvıdaki opsonik aktiviteyi arttırmak mümkün olabilir. Fakat bazı hastalar diüretik tedavisine cevap vermezler (12). Runyon ve ark., diüretik ile yapılan asit tedavisinin asit sıvı protein konsantrasyonunu, kompleman komponentlerini ve opsonik aktiviteyi arttırdığını bu verilere göre bu hastalarda diüretik tedavisinin, SBP gelişimini, engellediğini ileri sürmüşlerdir (56).

Sirotik asitli hastalarda, parasentez ve diüretik tedavi öncesi ve sonrası, asit sıvı protein konsantrasyonu, opsonik aktivitesi ile serum komplemanlarının karşılaştırıldığı çalışmada diüretik tedavi sonrası parametrelerde değişiklik olmasına rağmen parasentez grubunda parametreler değişmemiştir (58). Terapotik parasentez ile fazla asiti olan siroz hastalarında SBP gelişim riski artmamaktadır (75).

Sirozda SBP'in en sık etkeni, fekal floranın gram-negatif basilleri olduğundan; SBP profilaksisi, oral absorbe edilmeyen ya da çok az absorbe edilen antibiyotiklerle gram-negatif barsak florasının, azaltılması yada baskılanması yönünde düzenlenmektedir. Oral norfloksasin, sirozlu hastalarda SBP profilaksisinde en fazla kullanılan antibiyotik olmuştur. Bu kinolon, inkomplet olarak absorbe edildiğinden, anaerob florayı koruyup, aerob gram-negatif florayı inhibe ederek selektif intestinal dekontaminasyon (SİD) sağladığından dolayı, SBP profilaksisinde ilk seçenek antibiyotiktir (8). Norfloksasin ile SİD, hem infeksiyonun oluşumunda yüksek risk altındaki sirozlu hastalarda, SBP oluşumunu (primer proflaksi) (5,84) hem de SBP rekürrensini (sekonder proflaksi) (38) önlemek için başarıyla kullanılıyor.

Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması olan sirozlu hastalarda, kanama epizotları esnasında veya hemen sonra ağır bakteriyel infeksiyon gelişme eğilimindedirler. SİD, GİS kanaması olan sirozlu hastalarda SBP'den korumada etkindir (8,12,53). Sirozlu hastalarda eğer uzun süreli antibakteriyel profilaksi uygulanırsa gastrointestinal kanama insidansının azalmaktadır (11).

Düşük asit sıvı total protein konsantrasyonu olan hastalarda hastanede yattıkları süre içinde SBP gelişme riski yüksektir. Soriano, asit sıvı total protein konsantrasyonu 1.5 gr/dl'in altında olan asit tedavisi için hastaneye gelen hastalara, hastanede kaldıkları süre boyunca oral norfloksasin vermiş; SBP, oral norfloksasin verilen hastaların hiçbirinde saptamamışken; oral norfloksasin verilmeyen grupta %22 oranında SBP, saptamıştır; bu sonuçtan dolayı düşük asit sıvı total protein konsantrasyonu olan hastaların intestinal dekontaminasyondan fayda gördüklerini söylemektedir (77).

400mg/gün norfloksasin uygulanması diğer mikroorganizmaları etkilemeksizin aerob gram-negatif basillerin intestinal floradan eliminasyonunu sağlayabilir. Bakteriyel kaynak durumundaki intestinal floranın ortadan kaldırılmasıyla infeksiyon riskide azalır. Akut karaciğer yetmezliğiyle hastaneye gelen hastalara norfloksasin ile kısa süreli antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (12).

Uzun süreli SİD yapılan sirozlu hastalarda fekal florada kinolona dirençli gram-negatif bakteri prevalansı arttığından, bu bakteriler tarafından oluşturulan SBP, acil bir problemdir. SİD yapılan hastalarda SBP oluşumuna en fazla % 79 gram-pozitif koklar neden olmaktadır; kinolona dirençli gram-negatif bakterilerin neden olduğu hiçbir SBP

vakası gözlenmemiştir. SİD uygulanan hastalar ve SİD uygulanmayan hastalarda oluşan SBP kliniği, tedaviye cevabı ve prognozu arasında fark gözlenmemiştir (38).

Sirotik sıçanlarda uzun dönemli norfloksasin ile yapılan SİD, bakteri translokasyonunu ve SBP'i, azalttığı gözlenmiştir. Norfloksasin ile yapılan SİD, asit sıvı C₃ ve total protein düzeylerini artırır; bu yüzden sirotik hastalarda asit sıvının antimikrobiyel aktivitesi artmaktadır (41).

Norfloksasin kullanan hastalarda, norfloksasinin yan etkileri düşüktür; bunu doğrulayan uzun süreli SİD çalışmalarında sadece bir hastada oral kandidiazis gelişmiştir. Uzun süreli norfloksasin ile devamlı olarak yapılan SİD'un yüksek riskli sirotik hastalarda ilk SBP'ni önlemede etkilidir; fakat norfloksasine dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlardan dolayı, sürekli uzun süreli profilaksinin yararlarına karşı dikkatli olmak gerekir (41,77).

SBP profilaksisi uygulaması geniş kabul görmüş olsa bile, antibiyotik seçimi, optimum metot ve uygulama sıklığı tam olarak kararlaştırılmamıştır.

Singh ve ark., haftada 5 gün süreyle günde bir kez trimetoprim-sülfametoksazol ile yapılan profilaksi de, ilacın iyi tolere edildiğini ve peritonit insidansını azalttığını bildirmişlerdir (72).

Siprofloksasinin, bu konudaki rolünü ve hafta da bir tedaviyi ilk defa değerlendiren bir prospektif çalışmada haftada bir 750 mg dozda siprofloksasin kullanımı ilacın kendisine bağlı herhangi bir yan etkiye veya dirence yol açmadığını, sirozlu hastalarda uzun dönemde SAI'nun profilaksisinde yararlı olduğuna bildirmişlerdir (49).

SBP rekürrensinde azalmayla sebep olan profilaktik önlemlere rağmen hastaların yaşam sürelerinde değişiklik olmamıştır (12).

2.10 PROGNOZ

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanılmasına rağmen, siroz hastalarında ölümlerin %25'ini, infeksiyonlara bağlı ölümler oluşturur. SBP, sirozlu hastalarda ağır klinik seyir göstermekte ve fatal olabilmektedir (26).

SBP atağı geçiren hastalarda infeksiyon sıklıkla tekrarlamaktadır (83).

SBP'li hastaların prognozu son iki dekat içinde dramatik olarak değişmiştir. Enfeksiyonun iyileşme oranı %50'den %92'ye yükselmiş ve hastane mortalitesi yaklaşık %100'den %30'lardan daha aşağıya kadar düşmüştür (4,20,84). Bu farklıklar:

- Sirozla ilgili komplikasyonların tedavisindeki gelişmelere (38)

- Son yıllarda asit sıvı enfeksiyonlarından daha fazla şüphelenilmesi ve bunlarda rutin tanısal parasentez yapılmasına (39),

- SBP'in daha iyi tanınması ve erken teşhisin yapılmasına (31),

- Asit sıvı PMN sayısı için teşhiste kullanılan sınır değerinin 500 hücre/mm³'den 250 hücre/mm³'e düşürülmesine (39),

- Enfeksiyonun ampirik tedavisinde nefrotoksik etkisi olmayan, gram-negatif bakterilere daha etkili olan ve III.kuşak sefalosporinlerin (özellikle sefotaksim) kullanılmasına (20,39)

- Kısa antibiyotik tedavilerinin kullanılmasıyla hastaların hastanede kalma süresinin azalması ve yeni komplikasyonların gelişme riskinin azalması (39) gibi bir çok faktörü içeren nedenlere bağlı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ekim 1994 ile Haziran 1997 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Balcalı hastanesi Dahiliye yoğun bakım ünitesi ve Gastroenteroloji servisine yatırılan kronik karaciğer hastalığına bağlı asiti olan 230 hastada (168 erkek, 62 kadın; yaş ortalaması 54.6 ± 12.8) prospektif olarak yapıldı. 157 hasta viral etyolojili, 38 hasta alkolik, 35 hasta kriptojenik ve diğer nedenlere bağlı sirozdu (Tablo IV).

Tablo IV: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Ortalama yaş $\pm$ SD
Erkek	168	70	53.5 ± 14.02
Kadın	62	30	57.0 ± 9.89

Siroz etyolojisi	Sayı	Yüzde
Virütik	157	68.3
Alkol	38	16.5
Kriptojenik ve diğer nedenler	35	15.2

Hastaların tanıları, klinik bulgular, biyokimyasal, ultrasonografik ve histopatolojik inceleme ile konuldu. Histopatolojik inceleme yapılabilen hastalarda doku örnekleri, peritonoskopi veya perkütan karaciğer iğne biyopsisi ile alındı.

- Kronik karaciğer hastalığına bağlı asiti olan,
- Son 20 gün içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmamış olan,
- Herhangi bir invaziv girişimi tarif etmeyen,
- Son 30 gün içerisinde batin ponksiyonu yapılmamış olan,
- Sekonder peritoniti olmadığı ispat edilen hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların özellikle şuur durumu, ateş, karın ağrısı ve hassasiyeti, barsak sesleri gibi bulgular kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalardan parasentez, aseptik koşullarda suprapubik yolla yapıldı. Hastaneye yatırıldıktan sonra ilk 24 saat içerisinde ve ilk ponksiyondan sonra 5'er günlük periodlarla parasentez yapılarak, biyokimyasal tetkikler ve kültür tekrarlandı. SAI tespit edilen olgulara 5 gün süre ile III. jenerasyon sefalosporin (sefotaksim

3x2gr/gün) verildi. Hastalar, en az bir yıl boyunca takip edildiler. Hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 3 ayda her ay daha sonradan her 3 ayda bir asit sıvısının lökosit sayısı ve kültürü yapıldı.

Alınan asit sıvısının :

- Biyokimyasal tetkikleri: dansite, total protein, albümin, laktik dehidrogenaz, glikoz, klorür, pH ;
- Thoma lamı ile direkt mikroskopta 10x40'lık büyütme alanında lökosit sayımı; Giemsa boyaması yapılarak asit sıvısı nötrofil yüzdesi;
- Yatak başında en az 10 mililitre asit sıvısının, kan kültür şişesine ekimi ;
- Yatak başında anaerob kültür şişesine (thioglukonatlı agar) asit sıvısının, ekimi yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalardan asit sıvısı ponksiyonuyla eş zamanlı olarak biyokimyasal parametrelere (Serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT), Gama glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin (direkt ve indirekt), laktik dehidrogenaz (LDH), total protein ve albümin) ve protrombin zamanına bakıldı. Asit sıvı kültürleriyle eş zamanlı olarak kan kültürleri alındı. ÇÜTF merkez laboratuvarı ve Mikrobiyoloji ana bilim dalı laboratuvarında kültürlerin ekimi yapıldı.

- Asit sıvı pH'sı ve dansitesi: Multistix 10 SG (Bayer Diagnostic) stripler ile;
- LDH, SGPT (ALT), SGOT (AST): İU/lt olarak Olympus AU5241 cihazında Scandinavian Committee on Enzymes (SCE) metodu ile;
- GGT: İU/lt olarak Olympus AU5241 cihazında Kinetik kolorimetrik test kullanılarak;
- Glikoz: mg/dl olarak Olympus AU5241 cihazında GOD veya PAP metodu ile;
- Bilirubin: mg/dl olarak Olympus AU5241 cihazında DMSO metodu ile;
- Total protein: gr/dl olarak Olympus AU5241 cihazında Biuret metodu ile;
- Albümin: gr/dl olarak Olympus AU5241 cihazında bromkresol yeşili (BCG) metodu ile değerlendirildi.

Asit sıvı örnekleri, laboratuvarında anaerob mikroorganizmaların izolasyonu için thioglukonatlı buyyon besi yerine, aerob bakteri izolasyonu içinde triptikase soy broth ve triptikase soy agardan oluşan bifazik kan kültürü besi yerine ekildi.

Ekim yapılan vasatlar, 37°C'de 14 gün süre ile inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon süresi boyunca 2. 3. 7. ve 14. günlerde üreme tespit edilenlerin, vitamin K₁ ve hemin ihtiva eden %7 at kanlı anaerob besi yerine ve %7 koyun kanlı agar base aerob besi yerine, bakteri identifikasyonu için inokülasyonları yapıldı.

%7 at kanlı anaerob besi yerleri, %5 CO₂ , %10 H₂ , %85 N₂ ihtiva eden vasata anaerob şartlarda; koyun kanlı besi yerleri ise anaerob üremeyi kontrol amacı ile aerob şartlarda inkübasyona bırakıldı.

Bifazik kan kültür besi yerinde sıvı ve katı fazda üremenin olduğu örneklerin, %7 koyun kanlı agar ve endo besi yerlerine inokülasyonları yapılarak, 37°C'de aerob şartlarda inkübasyona bırakıldı.

Bakteri kolonileri, API 20 Ana yöntemi ile anaerob bakteri identifikasyonu ve A, B sistemi ile aerob bakteri identifikasyon yapıldı.

8-10 cc kan, BACTEC aerobik kan kültür şişelerine alınarak ÇÜTF Merkez laboratuvarına gönderildi. Kan kültürleri, en az bir hafta süreyle BACTEC 9240 (Becton Dickinson) isimli cihazda metoda uygun olarak bekletildi.

Hastalarımız, aşağıdaki kriterlere göre spontan asit infeksiyonunun alt gruplarına ayrıldı:

- 1.Spontan bakteriyel peritonit (SBP)
- 2.Nötrositik asit (KNNA)
- 3.Bakteriyel asit (MNB)

1.Spontan bakteriyel peritonitin özellikleri:

- Asit kültüründe üreme olmalı,
- Asit sıvısında nötrofil sayısı 250 hücre/mm³ 'nin üstünde olmalı,
- Son 20 gün içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmamış olmalı,
- Asit sıvısındaki yükselmiş nötrofil sayısını açıklayacak başka bir patoloji olmamalı,

olmamalı,

•-Cerrahi olarak tedavi edilebilecek intraabdominal infeksiyon kaynağı olmamalıdır.

2.Nötrositik asitin özellikleri:

- Asit kültüründe hiçbir bakteri ürememeli,
- Asit sıvısında nötrofit sayısı 250 hücre/mm³ 'nin üstünde olmalı,

- Son 20 gün içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmamış olmalı,
- Asit sıvısındaki yükselmiş nötrofil sayısını açıklayacak başka bir patoloji olmamalıdır.

3.Bakteriyel asitin özellikleri:

- Asit sıvı kültüründe bakteri üremeli,
- Asit sıvısında nötrofit sayısı 250 hücre/mm³'nin altında olmalı,
- Son 20 gün içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmamış olmalı,
- Cerrahi tedaviye gereksinim gösterecek intraabdominal enfeksiyon olmamalıdır.

İSTATİSTİK ANALİZ

Çalışmanın istatistik işlemleri "SPSS for Windows (ver 5.01)"paket programında yapıldı. SAI olan olgular ile SAI olmayan olguların asit sıvı biyokimyasal tetkikleri (dansite, total protein, albümin, laktik dehidrogenaz, glikoz, klorür, pH) ve SGOT, SGPT, GGT, total protein, albümin, bilirubin, PTZ farkı, Student-t testi ile karşılaştırıldı. SAI'lu olgularımızın siroz etyolojisine göre dağılımı, Child evrelendirilmesi ve asit sıvı proteini ile SAI arasındaki ilişki Ki kare testi kullanılarak istatistik olarak değerlendirildi. Testlerde p değerinin 0.05'ten küçük değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 59 hastada (%25.7) spontan asit infeksiyonu (SAİ) saptandı. 25 (%42.4) kadın hastada ve 34 (%57.6) erkek hastada SAİ saptandı (Tablo V).

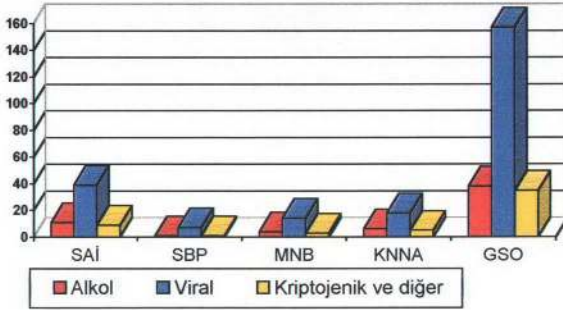
Tablo V: Spontan asit infeksiyonlu olgularda cinsiyet dağılımı

	Toplam	Toplam	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek
Gruplar	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Spontan asit infeksiyonu	59	25.7	25	42.4	34	57.6
Spontan bakteriyel peritonit	9	3.9	2	22.2	7	77.8
Bakteriyel asit	21	9.1	9	42.9	12	57.1
Nötrositik asit	29	12.6	14	48.3	15	51.7
Sirozlu olgular	230	100	62	30	168	70

SAİ saptanan 9 hasta (%15.2) spontan bakteriyel peritonit (SBP); 21 hasta (%35.6) monobakteriyel peritonit (MNB) ve 29 hasta (%49.1) kültür negatif nötrositik asit (KNNA) olarak gruplandırıldı. Alkolik sirozlu 11 hastada (%18.6), viral etyolojili 39 hastada (%66.1), kriptojenik ve diğer nedenlere bağlı 9 hastada (%15.3) SAİ saptandı (Tablo VI, şekil 4).

Tablo VI: Spontan asit infeksiyonlu olguların siroz etyolojisine göre dağılımı

	Alkol		Viral		Kriptojenik ve diğer nedenler	
Gruplar	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Spontan asit infeksiyonu	11	18.6	39	66.1	9	15.3
Spontan bakteriyel peritonit	1	11.1	7	77.8	1	11.1
Bakteriyel asit	4	19	14	66.7	3	14.3
Nötrositik asit	6	20.7	18	62.1	5	17.2
Genel siroz ortalaması	38	16.5	157	68.3	35	15.2

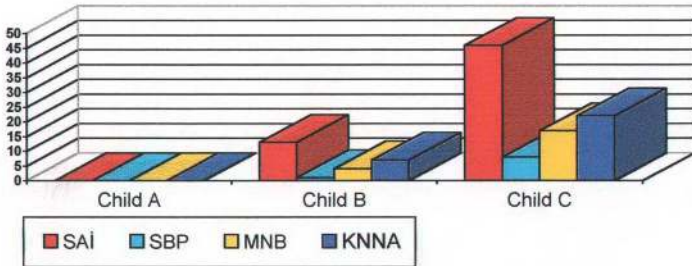


Şekil 4: Spontan asit infeksiyonlu olguların siroz etyolojisine göre dağılımı

SAİ'li 59 hastamız, Child-Pugh derecelendirilmesi kullanılarak evrelendirildi. SAİ saptanan 46 (%78) hasta Child-Pugh-C ve 13 (%22) hasta Child-Pugh-B grubundayken Child-Pugh-A grubunda SAİ saptanmadı; istatistiksel olarak ($p>0.05$) anlamlı fark gözlenmedi (Tablo VII, şekil 5).

Tablo VII: Spontan asit infeksiyonlu olguların evrelendirilmesi

Gruplar	CHILD A		CHILD B		CHILD C		toplam sirozlu	
	sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Spontan asit infeksiyonu	0	0	13	22	46	78	59	25.7
Spontan bakteriyel peritonit	0	0	1	11.1	8	88.9	9	3.9
Bakteriyel asit	0	0	4	19	17	81	21	9.1
Nötrositik asit	0	0	7	24.1	22	75.9	29	12.6

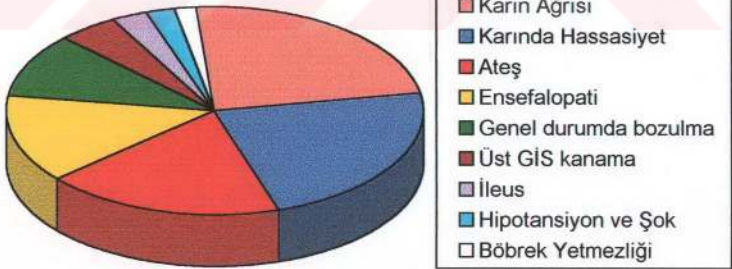


Şekil 5: Spontan asit infeksiyonlu olguların evrelendirilmesi

SAİ saptanan 16 (%27.1) hasta asemptomatik, 43 (%72.9) hasta semptomatikti. Semptom olarak, 43 hastada (%72.9) karın ağrısı, 42 hastada (%71.2) karında hassasiyet ve 34 hastada (%57.9) ateş görülürken; ileus, hipotansiyon, şok, böbrek yetmezliği, değişik oranlarda tespit edildi. 9 (%15.3) hastada SAİ'u, üst gastrointestinal kanaması ile birlikteydi (Tablo VIII, şekil 6).

Tablo VIII : Spontan asit infeksiyonlu olguların klinik bulguları

Semptomlar	Sayı	Yüzde(%)
Karın ağrısı	43	72.9
Karında hassasiyet	42	71.2
Ateş	34	57.9
Ensefalopati	25	42.4
Genel durumda bozulma	18	30.5
Üst gastrointestinal kanama	9	15.3
İleus	5	8.5
Hipotansiyon veya şok	4	6.8
Böbrek yetmezliği	3	5.8



Şekil 6: Spontan asit infeksiyonlu olguların klinik bulguları

Hastalarda, SAI predictor faktörlerini araştırmak için asit sıvının pH, dansite, total protein, albümin, glikoz, laktik dehidrogenaz parametreleri ve serum total protein, albümin, bilirubin, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, protrombin zamanı ve albümin grandienti (serum albümini-asit albümini) istatistiksel olarak değerlendirildi. SAI'lu hastalarımız ile SAI olmayanlar arasında istatistiksel olarak ($p>0.05$) anlamlı fark gözlenmedi (Tablo IX).

Tablo IX: Spontan asit enfeksiyonu ile serum ve asit sıvı biyokimyası arasındaki ilişki

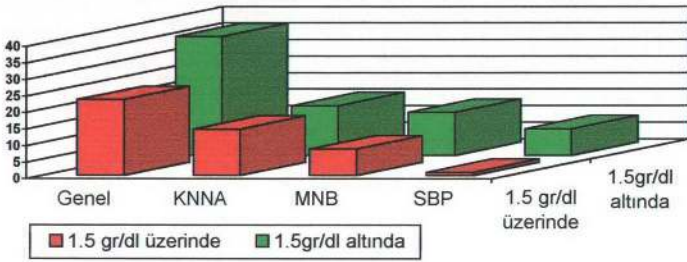
	SAI'lu	SAI'suz	p
Asit nötrofil sayısı	205,5±213,70	13,3±33,9	0,0039
Asit lökosit sayısı	293,3±329,2	70,9±71,1	0,0462
Asit albümin	0,45±0,38	0,61±0,64	NS
Asit protein	0,95±0,58	1,28±0,99	NS
Serum albümin	2,54±0,38	2,78±0,45	NS
Serum protein	5,69±1,19	6,01±0,86	NS
Albümin grandienti	2,18±0,531	1,65±120	NS
SGOT (AST)	101,1±105,3	65,4±36,7	NS
SGPT (ALT)	66,1±63,8	44,6±27,1	NS
GGT	60,4±68,9	37,4±28,1	NS
Bilirubin	4,15±4,02	3,74±5,01	NS
PTZ farkı	8,5±5,3	7,9±8,4	NS
Glikoz	135,3±74,5	110,3±39,2	NS

NS: $p>0,05$

Asit sıvı proteini 1.5 gr/dl'den, daha az ve daha fazla olan SAI'lu hastalar karşılaştırıldı. 1.5 gr/dl altında olanlarda SAI %61 görülürken 1.5 gr/dl'den fazla olanlarda %28.8 görüldü. SBP, asit sıvı proteini 1.5 gr/dl'den az olan hastalarda, asit sıvı proteini 1.5 gr/dl'den fazla olan hastalara göre 8 kat fazla görüldü. İstatistik olarak ($p>0.05$) anlamsızdı (Tablo X, şekil 7).

Tablo X: Spontan asit enfeksiyonlu olguların asit sıvı proteini ile spontan asit enfeksiyonun tipi arasındaki ilişki

	Asit sıvısında protein miktarı (Gr/dl)			
	1.5 gr/dl'in üzerinde		1.5 gr/dl'in altında	
Gruplar	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Spontan asit enfeksiyonu	23	39	36	61
Spontan bakteriyel peritonit	1	11.1	8	88.9
Bakteriyel asit	8	38.1	13	61.9
Nötositik asit	14	48.3	15	51.7



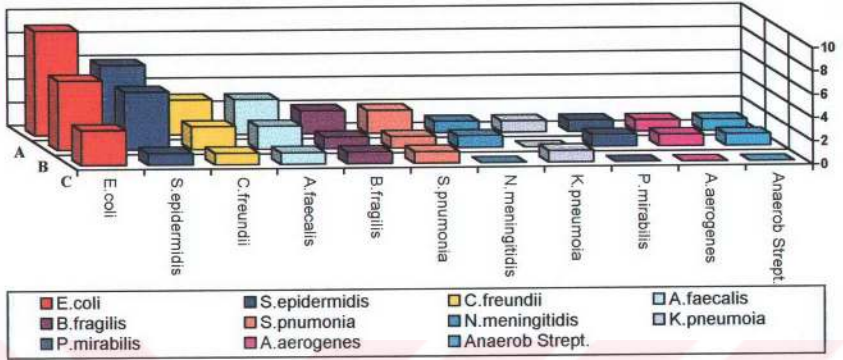
Şekil 7: Spontan asit infeksiyonlu olguların asit sıvı proteini ile spontan asit infeksiyonun tipi arasındaki ilişki

230 hastanın 60'ında, asit sıvı kültürüyle eş zamanlı olarak kan kültürü gönderildi. Bu hastaların 8'inde SAI saptandı. SAI'lu 8 hastanın 3 tanesinde (%37,5) (2 hastamızda *E.coli*, 1 hastamızda *S.epidermitis*) asit sıvı kültüründe üreyen mikroorganizma kan kültüründe de üredi. MNB ve KNNA'li hastalarda kan kültürlerinde üreme saptanmadı.

SAI'lu hastalarda üreyen mikroorganizmaların, %70'i gram-negatif; %30'u gram-pozitif. *E.coli*, en fazla (%43,3) üerken; *S. epidermitis*, *C. freundi*, *A. faecalis*, *B. fragillus*, *S. pneumonia*, *N. meningitis*, *K. pneumonia*, *P. mirabillis*, *A. aerogenes*, *Anaerob streptococcus* değişik oranlarda üredi (Tablo XI, şekil 8,9).

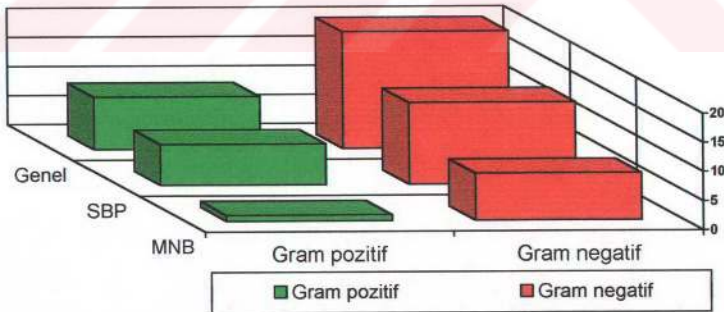
Tablo XI: Spontan asit infeksiyonlu olguların asit sıvı kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizma	Gram	Genel	MNB	SBP
<i>Escherichia coli</i>	negatif	9	6	3
<i>Staphylococcus epidermitis</i>	pozitif	6	5	1
<i>Citrobacter freundi</i>	negatif	3	2	1
<i>Alcaligenes faecalis</i>	negatif	3	2	1
<i>Bacterioides fragillus</i>	negatif	2	1	1
<i>Streptococcus pneumonia</i>	pozitif	2	1	1
<i>Neisseria meningitis</i>	negatif	1	1	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	negatif	1		1
<i>Proteus mirabillis</i>	negatif	1	1	
<i>Aerobacter aerogenes</i>	negatif	1	1	
<i>Anaerob streptococcus</i>	pozitif	1	1	



A: GENEL B: MNB C: SBP

Şekil 8: Spontan asit infeksiyonlu olguların asit sıvı kültüründe üreyen mikroorganizmalar



Şekil 9: Spontan asit infeksiyonlu olguların asit sıvı kültüründe üreyen mikroorganizmaların gram boyanma özellikleri

SAİ'lu hastalardaki nüks oranı, hastane içi (8 hasta) %13.6; bir yıllık nüks (37 hasta) %62.7 oldu. SBP'li hastalarda hem hastane içi hem de bir yıllık nüks oranı, MNB ve KNNA'lı hastalara göre daha fazla görüldü. İstatistik olarak anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII : Spontan asit enfeksiyonlu olgularda nüks

Gruplar	Hastane içi		Bir yıllık	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Spontan asit enfeksiyonu	8	13.6	37	62.7
Spontan bakteriyel peritonit	3	33.3	8	88.9
Nötrositik asit	3	10.3	18	62.1
Bakteriyel asit	2	9.5	17	52.4

Mortalite ile asit sıvı pH, asit sıvı albümini, serum albümini, bilirübin ve PTZ farkı arasındaki ilişki değerlendirildi. İstatistik olarak ($p>0.05$) anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo XIII).

Tablo XIII: Mortalite ile serum ve asit sıvı biyokimyasının arasındaki ilişki

	Mortal olmayan olgular	Mortal olgular	p
Asit sıvı albümini	0,65±0,66	0,33±0,25	NS
Serum albümini	2,36±0,28	2,12±0,59	NS
Albümin gradienti	2,69±0,32	2,76±0,47	NS
Asit sıvı pH	8,04±0,32	7,33±2,02	NS
Bilirübin	1,36±4,20	3,89±5,0	NS

NS: $P>0,05$

SAİ'lu hastaların mortalitesi, hastanede yatarken (17 hasta exitus oldu) %28.8, bir yıllık (25 hasta exitus oldu) %42.4 oldu. SBP'lu hastalarımızda mortalite, MNB ve KNNA'lı hastalara göre daha fazla görüldü. İstatistik olarak anlamsızdı (Tablo XIV).

Tablo XIV : Spontan asit enfeksiyonlu olgularda mortalite

Gruplar	Sayı	Hastane mortalitesi		1 yıllık mortalite	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Spontan asit enfeksiyonu	59	17	28.8	25	42.4
Spontan bakteriyel peritonit	9	3	33.3	5	55.5
Nötrositik asit	29	8	27.6	12	41.4
Bakteriyel asit	21	6	28.6	8	38.1

4. TARTIŞMA

Bakteriyel infeksiyonlar, siroz seyrinde sık rastlanan, yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Karaciğer sirozu, ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur. Genel hijyen koşulları ile sosyokültürel düzeyin düşük olması, sağlık ve sosyal güvenlik kurumlarının yetersizliği, gibi faktörlerin yanında sirozlu hastalardaki hücrel immünitedeki bozukluk, kollateraller dolayısıyla karaciğerin filtrasyon fonksiyonundaki bozukluk, asit sıvı opsonik aktivitesindeki azalma, sirozlu hastaların çoğu kere infeksiyonlarla sık karşılaşmasına neden olmaktadır. Yakın zamana kadar SAI, karaciğer sirozunun koma veya varis kanaması gibi diğer komplikasyonları yanında hak ettiği önem, dikkat ve ilgiden mahrum kalmıştır.

230 sirozlu hastanın 59 (%25.7)'unda SAI, saptandı. SAI oranı, Batı literatüründe hastaneye yatırılan sirozlu vakaların %10-27'inde (31,45,67), Türkiye'de %14.5-34.3 arasındadır (14,15,19,33). %25,7 oranında saptanan SAI'ı, literatürdeki oranlarla uyum göstermektedir.

SAI saptanan 59 hastada SBP %15.3, MNB %35.6 ve KNNa %49.1 oranında tespit edildi. Literatürde duyarlı kültür yöntemleri ile SAI'lı hastalarda SBP %60; MNB %30 ve KNNa %10 oranında saptanmıştır (52,55). Türkiye'de kan kültür şişelerine ekim yapılan çalışmalarda ise SBP %15.9-37.9; MNB %16.6-36.3 ve KNNa %41.3-58.3 olarak tespit edilmiştir (14,15,19). Arroyo ve ark.(8) optimal kültür metotları kullanılarak yapılan asit sıvı kültürlerinde dahi SAI'lı olgularda %40-50 oranda kültürün negatif çıktığını söylemektedirler. Ülkemizde bulunan sonuçların (SBP oranları), batı literatürüne göre daha düşük olduğu görülmektedir. Batı literatürüne göre sonuçlarımızdaki SBP'in KNNa'a göre daha az oranda olmasının nedenleri arasında, ülkemizde viral etyolojili sirozun alkolik siroza göre daha fazla olması (alkolik sirozda, bakteriyel infeksiyonlar daha fazla görülmekte oysa viral veya ilaca bağlı sirozlarda bu infeksiyonlar daha az görülmektedir (26), anamnezlerinde dikkatle sorgulanmasına rağmen, hastane dışında sık antibiyotik suistimali nedeni ile hastaların yakın zamana kadar antibiyotik kullanma ihtimali,

biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvar standardizasyon sorunları ve belki de infeksiyonun ülkemizdeki özel koşulları sayılabilir. Ogutu ve ark., Kenya'da yattıkları bir çalışmada KNNA %40, SBP %40 ve MNB %20 bulmuşlardır (70). Bu çalışmanın sonuçları, SAI alt gruplarının ülkelere göre değişebileceğinin bir göstergesidir.

SAI'nun klinik spektrumu, sessiz subklinik durum ile hızla ölümle sonuçlanan klinik tablo arasında değişmektedir (26). SAI'li hastaların %87'sinde infeksiyon tanısı konulduğunda infeksiyon semptom ve bulguları genellikle hafif olmaktadır (50). Semptomatik vakalara, SBP'li hastalar arasında, MNB ve KNNA'lilere göre daha fazla rastlanmaktadır. Ateş, karın ağrısı ve karında hassasiyet, SBP'te en sık görülen klinik bulgu ve şikayetlerdir (52). Klime ve ark. (35) infekte ve infekte olmayan asitin klinik bulgularını karşılaştırmışlar ve SBP için tek belirgin semptomun karın ağrısının olduğunu bildirmişlerdir. Hoefs ve Runyon (31) inceledikleri 7 serideki toplam 246 hastada, ateşin %67, karın ağrısının %60, rebound hassasiyetin %42, hepatik ensefalopatinin %57, barsak seslerinde azalma veya kaybolmanın %42 oranında olduğunu tespit etmişlerdir. İstanbul Tıp Fakültesi gastrohepatoloji servisinde izlenen SBP'li hastaların %13.4'ü semptomsuz olup; semptomatik olanlarda en sık rastlanan semptom olarak karın ağrısı, ateş ve hepatik ensefalopati olarak tespit edilmiştir (33). Ege Üniversitesi gastroenteroloji servisinde yapılan çalışmada hastalarda en sık karşılaşılan semptom, karın ağrısı olarak bildirilmiştir (14). Kendi serimizdeki SAI'lu 59 hastamızın 16 (%27.1)'i asemptomatik iken 43 (%72.9)'u semptomatiktir. En sık semptomlar ise karın ağrısı %72.9; karında hassasiyet %71.2; ateş %57.9; ensefalopati %42.4'dir. Buna dayanarak klinisyenler açısından dikkat edilmesi gereken nokta; vakaların yaklaşık üçte birinin sessiz seyrettiği göz önüne alınırsa, tanı için, şüphelenmek ve bu şüphede ısrarlı olmak büyük önem taşımaktadır. Asitli hastalarda karın ağrısı ve hassasiyet olduğunda SBP düşünülmeli uygun tetkiklerle titizlikle incelenmelidir.

SAI'lu 59 hastamız Child-Pugh derecelendirilmesi kullanılarak evrelendirildi. SAI saptanan 59 hastamızdan %78'i Child-Pugh-C ve %22'si Child-Pugh-B grubundayken Child-Pugh-A grubunda SAI tespit edilmedi. Andreu ve ark.(5) Child-Pugh derecelendirilmesi kullanılarak evrelendirme yaptıkları 110 hastayı içeren çalışmada Child-Pugh-C %71.5 ve Child-Pugh-B %28.5 oranında bulurlarken Child-Pugh-A grubunda SAI saptamamışlardır. Serimizdeki yüzde değerler literatürdeki değerlerle

uyuşmaktadır. Child-Pugh-A grubunda SAI tespit edilmemesi, Child-Pugh-A grubunda asit oluşma olasılığı az olduğundan ve karaciğer patolojisi daha hafif olduğundan beklenen bir sonuçtur.

SAI'lu 59 hastanın 30 tanesinde (%50.8)'inde etken mikroorganizma üretilmiştir. Yatak başı kültür tekniği kullanılarak yapılan çalışmalara göre %90-93 oranında etken mikroorganizma üretilmiştir (16,29,61,68). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %34.2-58.5 arasında değişmektedir (14,15,19). Çalışmamızda optimal metot (yatak başında kan kültür şişelerine inokülasyon yöntemi) ile kültür ekimleri dışında konvansiyonel metot (asit sıvısının laboratuarda jelozlu besi yerlerine ekimi) yöntemi kullanılmadı. Dolayısıyla her iki yöntem arasındaki mikroorganizma üreme hassasiyet farkını inceleyemedik; ancak Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığı zaman optimal yöntemdeki mikroorganizma üreme oranı konvansiyonel yöntemdeki üreme oranına göre daha yüksektir (14,15,19,24,33).

SBP'li hastaların hemen hepsinde infeksiyon, monobakteriyeldir (5,37,45,69,84). Kendi serimizdeki SBP ve MNB olarak kabul ettiğimiz hastaların hepsinde tek bir bakteri üredi. SAI'lu hiçbir hastamızda multiple bakteri ürememiştir. Hastalarımızda böylelikle sekonder bakteriyel peritoniti ekarte edebilmekteyiz.

SAI'larının gelişmesi, kendi içinde geçişleri olan dinamik bir süreçtir. Aynı hastada, her üç klinik tablonun birbirini izleyerek meydana geldiği vakalar bildirilmiştir (31). SBP ve MNB'nin bakteriyolojik özellikleri arasında bir fark yoktur (52). Kendi serimizdeki SBP ile MNB arasında da bakteriyolojik özellik olarak fark tespit edilmedi. Kültürde üreyen mikroorganizmalar literatürde bildirilen oranlarla uyuşmaktadır. SBP ile MNB arasında da bakteriyolojik özellik olarak fark tespit edilmemesi bu süreci destekleyebilir.

SBP'li hastaların %60-80'inde aerob gram-negatif, %20-40'ında aerob gram-pozitif bakteriler etyolojiden sorumludurlar (30). *E.coli*, *Streptokok* ve *Klebsiella* türleri yaklaşık olguları %80 ile %85'ini oluşturmaktadırlar (2,31,59) ve en sık rastlanan bakteri %40-55 ile *E.coli*'dir (20,31,30,69). Çalışmamızda üreyen bakterileri %70 aerob gram-negatif %26.7 aerob gram-pozitif bakteriler ve %3.3 anaerob gram-pozitif bakteri oluşturdu. Bu oranlar literatürdeki oranlarla uyuşmaktadır. Kendi serimizdeki üremesi olan SBP ve MNB'li 30 hastanın 9'unda (%43.3) *E.coli*, üredi. SBP'deki etken bakterilerin primer odağının genellikle barsak olduğu, tartışmasız olarak kabul edilmektedir (31). SBP

gelişiminde translokasyon teorisi önemli bir role sahipse, gram-negatif enterik bakterilerin SBP'e daha fazla neden olması, gram-negatif bakterilerin, gram-pozitif ve anaeroblara oranla daha kolay transloke olabilmesi ile açıklanabilir (51). *S.epidermis*'e ilişkin üreme durumlarında, kontaminasyon ihtimali yüksektir (61). Dolayısıyla serimizdeki *S.epidermis* sonuçlarının değerlendirilmesi daha dikkatli yapılabilir.

Bir hastada *Anaerob streptococcus* (%3.3) üredi. Literatürde, Targan ve ark., anaeroblar yaklaşık olarak %6 prevalansı olduğunu (81) bildirirken, Runyon ve ark., SBP ve MNB'nin etkeni %1 oranında anaerobların olabileceğini bildirmişlerdir (52,69). Hoefs, SBP'li hastaların %5-6'sında ise anaerob bakterilerin etyolojiden sorumlu olduğunu bildirmiştir (52). Anaerob bakteri sıklığının az olması, asitin parsiyel oksijen basıncının yüksek olması (32,71,81) ve anaerobların barsak mukozasından translokasyon kabiliyetinin iyi olmamasındandır (51,81).

230 sirozlu hastanın 60'ında asit sıvı kültürleriyle aynı anda alınan kan kültürlerinde %37.5 oranında üreme tespit edildi. Yapılan bir çalışmada kan kültürlerinde üreme oranı %43-60 arasında tespit edilmiştir (90). SBP'de kan ve asit sıvı kültürlerinde sıklıkla aynı mikroorganizma ürer; bu durum bakteriyeminin SBP patogeneğinde önemli mekanizma olduğunu desteklemektedir (87). Bakteriyemi ile SBP arasındaki ilişki rekürren SBP'lerde ilk SBP atağına göre daha sıktır (28).

SAİ olan hastalar ile SAİ olmayan hastaların asit sıvısının kimyasal analizleri arasında istatistiki olarak fark tespit edilmedi. Asit sıvı PMN'sini, SAİ tespitinde en önemli parametre olarak tespit ettik. Asit sıvı pH, laktat, glikoz ve laktik dehidrojenaz değerleri tek başına veya asit nötrofil sayısı ile kombinasyon halinde; SBP'in erken tanısında çeşitli araştırmacılar tarafından önerilmiştir (63,79,90). SAİ'lu hastalarda asit sıvısı Glikoz konsantrasyonu pek değişmez, ancak bazen hafif azalabilir. Ancak hastaların üçte birinde asit-serum Glikoz oranı azalır ve laktik dehidrojenaz artar (63). Arteriyel-asitik sıvı pH farkı, SBP varlığında relatif güvenilir bir parametre olduğu bulunmuştur (41). Sadece asit sıvı pH'sı bile iyi bir parametredir (26,79). Asit sıvı pH'sı, laktat ve laktik dehidrojenaz seviyeleri, asit sıvısı nötrofil sayısının indirekt bir göstergesidir (59). Albümin farkı (serum albümini-asit albümini) SBP teşhisinde kıymeti yoktur (29). Asit sıvısının rutin kimyasal analizi SBP teşhisinde kıymetli değildir (65), Albillos ve ark., SBP teşhisi için asit sıvı pH'sı ve laktat konsantrasyonunun, nötrofil sayısına göre değersiz

olduklarını tespit etmişlerdir (3), asit sıvı PMN sayısı, SBP'in klinik tanısı için en önemli parametredir (3,26,85); bizim bulgularımızda bunu desteklemektedir.

Asit sıvı opsonik aktivitesi ve asit sıvı protein konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon olduğundan dolayı asit sıvısı proteinlerinin ölçümü klinik olarak SBP'nin oluşumunun habercisi olarak asit sıvısı opsonik aktivitesinin yerini alabilir (5). SBP sıklığını, asit sıvı protein konsantrasyonu 1 gr/dl'nin altındakilerde, 1 gr/dl'nin üstündekilere göre 10 kat fazla bulunmuştur (67). SBP gelişmesine eğilimi artıran en önemli faktörün asit total proteini (33). SBP insidansı asit sıvı proteini 1.5 gr/dl'nin altında olan hastalarımızda %88.9 iken asit sıvı proteini 1.5 gr/dl'nin üzerinde olan hastalarımızda ise %11.1 tespit edildi. SAI saptanan hastalar arasında asit sıvı proteini açısından istatistiksel bir fark bulunmadı. SBP ve MNB gruplarında asit protein miktarı KNNA grubuna göre daha düşük bulundu. Bu durum asit sıvısında bakteri bulunması ile uyumlu gözükmemektedir. Asit sıvı proteini, opsonik aktivitenin indirek bulgusu olduğundan çalışmamızda asit sıvı proteini ile birlikte asit sıvı opsonik aktivitesini incelemedik.

Serimizdeki hastalarda, hastane içi nüks oranı SBP'li 3 hastada (% 33.3); MNB'li 2 (%9.5) hastada ve KNNA'lı 3 (%10.3) hastada tespit edildi ve SAI'lu hastalarımızda bir yıllık nüks, 37 (%62.7) hastamızda görüldü. Runyon yaptığı çalışmada, MNB ile SBP nüks oranı ile benzer olduğunu ve ilk epizot meydana geldiğinde (hastane içi) oran %10 olarak bulmuştur (52). Literatürde bir yıllık nüks oranı %69; iki yıllık nüks oranının ise %74 civarındadır (83). Hepatit-B'e bağlı sirozlu hastalarda SBP'ine yıllık nüks %47.3 saptamışlardır (86). Tito ve ark.(83), gecikmiş protrombin zamanı ve yüksek serum bilirubin seviyesi olan hastalarda rekürrens olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Tito ve ark. bildirdiği bulguları, Hepatit-B'ye bağlı 262 sirozlu hastada prospektif olarak Wang ve ark.(86) tarafından yapılan çalışmada bulunmamıştır. Kendi serimizdeki hastalarda, PTZ farkı, bilirubin seviyesi ile nüks arasında ilişki bulamadık.

SAI'lu 17 (%28.8) hasta, hastanede exitus oldu. SAI'lu hastalarda bir yıllık mortaliteyi %42.4 oranında tespit ettik. Literatürde, SAI'lu hastalarda, hastane mortalite oranı, %48-57 arasındadır (26,86,90). Kendi serimizde, bir yıllık mortalite oranı SBP'li 5 (%55.5), MNB'li 8 (%38.1) ve KNNA'lı 12 (%41.4) hastada saptandı. SAI'lu hastalarımızın mortalite oranı literatürde belirtilen oranlara paraleldir.

SBP'li hastaların prognozu son iki dekat içinde dramatik olarak değişmiştir. Enfeksiyon iyileşme oranı %50'den %92'ye yükselmiş ve hastane mortalitesi yaklaşık %100'den %30'ların aşağısına kadar düşmüştür (4,20,84). Literatürdeki, bu müspet iyileşme ve literatüre göre kendi serimizdeki oranlarında, daha düşük olması; SBP'in daha iyi tanınması ve erken teşhisine (31), enfeksiyonun ampirik tedavisinde nefrotoksik etkisi olmayan, gram-negatif bakterilere karşı daha etkili olan antibiyotiklerin kullanılmasına (III. jenerasyon sefalosporinler; özellikle sefotaksim) (20,39), kısa antibiyotik kürlerinin (5 gün) kullanılmasıyla hastaların, hastanede kalma süresinin azalması ve dolayısıyla yeni komplikasyonların gelişmesindeki azalmalara (39) ve sirozla ilgili komplikasyonların tedavisindeki gelişmelere (38) bağlı olabilir.



5. SONUÇLAR

-168 (%70)'i erkek ve 62 (%30)'si kadın olan 230 hasta çalışmaya alındı. 157 (%68.3) hasta viral etyolojili, 38 (%16.5) hasta alkolik, 35 (%15.2) hasta kriptojenik ve diğer nedenlere bağlı sirozdu.

-Alkolik sirozlu 11 (%18.6), viral etyolojili 39 (%66.1), kriptojenik ve diğer nedenlere bağlı 9 (%15.3), toplam 59 (%25,7) [25 (%42.4) kadın ve 34 (%57.6) erkek], hastada SAI saptandı.

-SAI'lu 9 (%15.2) hasta spontan bakteriyel peritonit (SBP); 21 (%35.6) hasta monobakteriyel peritonit (MNB) ve 29 (%49.1) hasta kültür negatif nötroitik asit (KNA) olarak gruplandırıldı.

-SAI'lu 46 (%78) hasta Child-Pugh-C ve 13 (%22) hasta Child-Pugh-B grubunda iken Child-Pugh-A grubunda SAI, tespit edilmedi ($p>0.05$).

-SAI'lu 16 (%27.1) hasta asemptomatik, 43 (%72.9) hasta semptomatikti. Semptom olarak karın ağrısı, 43 (%72.9) hastada, karında hassasiyet, 42 (%71.2) hastada ve ateş, 34 (%57.9) hastada görülürken; ileus, hipotansiyon, şok, böbrek yetmezliği, değişik oranlarda tespit edildi.

-SAI ile asit sıvı biyokimyası (pH, dansite, total protein, albümin, glikoz, laktik dehidrogenaz), serum total protein, albümin, bilirubin, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, protrombin zamanı ve albümin gradienti arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı değildi.

-İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da asit sıvı albümini düştükçe enfeksiyona yakalanma riskinin de arttığını gözledik.

-SAI tespitinde asit sıvı lökosit sayısını ($p=0.0462$) özellikle de asit sıvısı nötrofil sayısını ($p=0.0039$), en güvenilir parametre olarak saptadık.

-SAI'lu hastalarda üreyen mikroorganizmalar %70 gram-negatif; %30 gram-pozitif. *E.coli*, en fazla (%43,3) üreyen mikroorganizmaydı.

-Asit sıvı kültürüyle eş zamanlı olarak alınan kan kültüründe %37.5 oranında asit sıvı kültüründe üreyen mikroorganizma üredi.

-Mortalite ile asit sıvı pH, asit sıvı albümini, serum albümini, bilirubin ve PTZ farkı arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı değildi.

-SAİ'lu hastaların nüks oranı, hastane içi (8 hasta) %13.6; bir yıllık (37 hasta) %62.7 oldu. SBP'li hastalarımızda hem hastanede hem de bir yıllık nüks oranı MNB ve KNNA'lı hastalarımıza göre daha fazla görülmekle birlikte istatistiki ilişki yoktu.

-SAİ'lu hastaların mortalitesi, hastanede yatarken (17 hasta exitus oldu) %28.8; bir yıllık mortalite (25 hasta exitus oldu) %42.4 oldu. SBP'lu hastalarımızda mortalite, MNB ve KNNA'lı hastalarımıza göre daha fazla görülmekle birlikte istatistiki ilişki yoktu.



6.KAYNAKLAR

- 1.-Akalin HE, Laleli Y, Telatar H. Bactericidal and opsonic activity of ascitic fluid from cirrhotic and noncirrhotic patients. **J Infect Dis** 1983; 147: 1011-1017.
- 2.-Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. **Gastroenterology** 1990; 98: 127-133.
- 3.-Albillos A, Cuervas-Mons V, Millan I, et.al. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. **Gastroenterology** 1990; 98: 134-140.
- 4.-Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidents, diagnosis, and prognosis. **Scand J Gastroenterol** 1987;22: 295-300.
- 5.-Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, et.al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. **Gastroenterology** 1993; 104: 1133-1138.
- 6.-Ariza J, Gudiol F, Dolz C, et.al. Evaluation of aztreonam in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. **Hepatology** 1986; 6: 906-910.
- 7.-Ariza J, Xiol X, Esteve M, et.al. Aztreonam vs. cefotaxime in the treatment of gram-negative spontaneous peritonitis in cirrhotic patients. **Hepatology** 1991; 14: 91-98.
- 8.-Arroyo V, Navasa M, Rimola A. Spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: treatment and prophylaxis. **Infection** 1994;22. Suppl.3:167-175.
- 9.-Attali P, Turner K, Pelletier G, et.al. pH of ascitic fluid: diagnostic and prognostic value in cirrhotic and noncirrhotic patients. **Gastroenterology** 1986; 90: 1255-1260.
- 10.-Bar-Meir S, Coon HO. Spontaneous bacterial peritonitis induced by intra -arterial vasopressin therapy. **Gastroenterology** 1976; 70: 418-421.
- 11.-Bernard B, Cadranet J-F, Valla D, et.al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. **Gastroenterology** 1995; 108: 1828-1834.
- 12.-Bhuva M, Ganger D, Jensen D. Spontaneous bacterial peritonitis: An update on evaluation, management, and prevention. **Am J Med** 1994; 97:169-175.
- 13.-Bleicher G, Boulanger R, Squara P, et.al. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. **Br J Surg** 1986; 73: 724-726.

- 14.-Bor S, Erdem İ, Özgüder T, ve ark. Siroza bağlı asitlerde spontan asit sıvısı enfeksiyonu. **T Klin J Gastroentrohepatol** 1996; 7:45-50.
- 15.-Caner ME, Dolar ME, Karahan M, ve ark. Karaciğer sirozlu spontan bakteriyel peritonit ve ekivalanları. **Gastroenterohepatoloji Derg** 1993; 4(2): 137-140.
- 16.-Castellote J, Xiol X, Verdaguer R, Ribes J, et.al. Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. **Am. J. Gastroenterol.** 1990; 85: 1605-1608.
- 17.-Crossley IR, Willimans R. Spontaneous bacterial peritonitis (Leading article). **Gut** 1985; 26: 325-331.
- 18.-Conn HO, Atterbury CE. Cirrhosis: Management of major complications. **Diseases of the liver** (Eds: Schiff L, Schiff ER) 6 th ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1987: 829-839.
- 19.-Elkıran E, Çolakoğlu S, Kılıç H, ve ark. Sirozlu hastalardaki spontan periton enfeksiyonları. I. Ulusal Hepatoloji Kongresi. 1-3 Haziran 1995 İstanbul: **Bildiri Özetleri Kitabı**, 26.
- 20.-Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et.al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. **Hepatology** 1985; 5: 457-462.
- 21.-Fong T, Akriviadis AE, Runyon BA, et.al. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology** 1989; 9: 423-426.
- 22.-Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, et.al. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. **Hepatology** 1993; 17: 1081-1085.
- 23.-Garcia-Tsao G, Conn HO, Lerner E. The diagnosis of bacterial peritonitis: Comparison of pH, lactate, concentration and leukocyte count. **Hepatology**, 1985; 5(1): 91-96.
- 24.-Göral V, Değertekin H, Canoruç F, ve ark. Karaciğer sirozu olgularında spontan bakteriyel peritonit prevalansı. **Gastroenteroloji** 1991; 2(3): 326-328.
- 25.-Grange JD, Amiot X, Grange V, et.al. Amoxillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. **Hepatology** 1990; 11: 360-364.
- 26.-Hallak A. Spontaneous bacterial peritonitis (Clinical review). **Am J Gastraenterol** 1989; 88: 345-350.

- 27.-Hassner A, Kletter Y, Shlang D, et.al. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. **Br Med J** 1981; 282: 1262-1263.
- 28.-Ho H, Zuckerman MJ, Ho T, et.al. Prevalence of associated infections in community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. **Am J Gastroenterol** 1996; 91: 735-742.
- 29.-Hoefs JC. Diagnostic paracentesis. A potent clinical tool. **Gastroenterology** 1990; 98: 230-236.
- 30.-Hoefs JC. Spontaneous bacterial peritonitis: prevention and therapy (editorial). **Hepatology** 1990; 12: 776-781.
- 31.-Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. **Dis Mon** 1985; 31: 1-48.
- 32.-Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME. Peritonitis: Update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clin Infect Dis** 1997;6 (24): 1035-1045.
- 33.-Kaymakoglu S, Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S. Spontan bakteriyel peritonit. **İnfeksiyon Hastalıkları'92** (Ed:Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H). Yüce yayınları, İstanbul, 127-145.
- 34.-Kıralp N, Çolakoğlu S. Sirozlu şahıslarda spontan bakteriyel peritonit. **İstanbul-Cerrahpaşa I. Karaciğer hastalıkları semineri** İstanbul,12-13 Haziran 1976;29.
- 35.-Kline MM, McCallum RW, Guth PH. The clinical value of ascitic fluid culture and leukocyte count studies in alcoholic cirrhosis. **Gastroenterology** 1976; 70: 408-412.
- 36.-Kurtz RC, Bronzo RL. Does spontaneous bacterial peritonitis occur in malignant ascites? **Am J Gastroenterol** 1982; 77: 146-148.
- 37.-Llach J, Rimola A, Navasa M, et.al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. **Hepatology** 1992; 16: 724-727.
- 38.-Llovet ML, Rodriguez-Iglesias P, Moitinho E, et.al. Spontan bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. **J Hepatol** 1997; 26: 88-95.
- 39.-Llovet JM, Planas R, Morillas R, et.al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. **Am J Gastroenterol** 1993; 88: 388-392.

- 40.-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.
- 41.-Novella M, Sola R, Soriano G, et.al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. **Hepatology** 1997; 25: 532-536.
- 42.-Pare P, Talbot J, Hoefs JC. Serum-ascites albumin concentration gradient: A physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. **Gastroenterology** 1983; 85: 240-244.
- 43.-Paumgartner G. Bacterial infections in liver disease: introduction. **Therapy in liver disease** (Eds: Rodes J, Arroyo V). Doyma, Barcelona, 1992;385-387.
- 44.-Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. **Hepatology** 1986; 6: 252-262.
- 45.-Regina W, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. **J Hepatol** 1993; 18: 353-358.
- 46.-Reynolds TB. Rapid presumptive diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis (Editorial). **Gastroenterology** 1986; 90 (5):1294-1297.
- 47.-Rimola A, Borry F, Teres J, et.al. Oral nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. **Hepatology** 1985; 5: 463-467.
- 48.-Rimola A, Soto R, Bory F, et.al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. **Hepatology** 1984;4:53-58.
- 49.-Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, et.al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. **Hepatology** 1995; 22: 1171-1174.
- 50.-Runyon BA. Ascites in liver disease. **Bockus Gastroenteroloji** (Eds: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE). 5 th edition, Saunders, Philadelphia, 1995;2004-2022.
- 51.-Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. **J Hepatol** 1994; 21: 792-796.
- 52.-Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology** 1990; 12: 710-715.

- 53.-Runyon BA. Spontan bacterial peritonitis associated with cardiac ascites. **Am J Gastroenterol** 1984; 79: 796.
- 54.-Runyon BA, Sugan S, Kanel G, et.al. A rodent model of cirrhosis, ascites and bacterial peritonitis. **Gastroenterology** 1991; 100: 489-493.
- 55.-Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: an explosion of information. **Hepatology** 1988; 8: 171-175.
- 56.-Runyon BA, Van Epps ED. Diüresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology** 1986; 6: 396-399.
- 57.-Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology** 1988; 8: 632-635.
- 58.-Runyon BA, Mainor R, Antillon R, et.al. Effect of diüresis versus therapeutic paracentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. **Gastroenterology** 1989; 97: 158-162.
- 59.-Runyon BA. Pathogenesis and diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. **Therapy in liver disease** (Eds: Rodes J, Arrova V). Doyma, Barcelona, 1992: 388-396.
- 60.-Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitis fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. **J Clin Microbiol** 1990; 28: 2811-2812.
- 61.-Runyon BA. Ascitic fluid culture technique (letter). **Hepatology** 1988; 8: 983-984.
- 62.-Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid. A potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology** 1984; 4: 634-637.
- 63.-Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology** 1985; 5: 257-259.
- 64.-Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology** 1984; 4: 1209-1211.
- 65.-Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. **Hepatology** 1984; 4: 447-450.

- 66.-Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et.al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomise controlled study of 100 patients. **Gastroenterology** 1991; 100: 1737-1742.
- 67.-Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterology** 1986; 91: 1343-1346.
- 68.-Runyon BA, Umland ET, Merlin T. Inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid. Improve detection of spontaneous bacterial peritonitis. **Arch Intern Med** 1987; 147: 73-75.
- 69.-Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. **Gastroenterology** 1988; 95: 1351-1355.
- 70.-Oguto EO, Wankya BM, Svah MV, et.al. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis at Kenyatta National Hospital. **East African Med J.** 1988: 65 (8); 547-551.
- 71.-Scheeckman P, Onderdonk AB, Bartlett JG. Anaerobes in spontaneous peritonitis (Letter). **Lancet** 1977; 2:1223.
- 72.-Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. (Abs). **Ann Intern Med** 1995; 122:595-598.
- 73.-Singh N, Rihs JD, Gayowski T, et.al. Improved detection of spontaneous bacterial peritonitis with BACTEC as compared with conventional culture methods. **Diagn Microbiol Infect Dis** 1994; 19: 1-4.
- 74.-Sheila S, James D. Ascites. **Diseases of the liver and biliary system**. Tenth edition. Blackwell-Science Ltd, Londra, 1997:114-131.
- 75.-Sola R, Andreu M, Coll S, et.al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized study. **Hepatology** 1995;21: 340-344.
- 76.-Sorell WT, Quigley EM, Jin G, et.al. Bacterial translocation in the portal-hypertensive rats: studies in basal conditions and on exposure to haemorrhagic shock. **Gastroenterology** 1993;104: 1722-1726.
- 77.-Soriano G, Guarner C, Teixido M, et.al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterology** 1991; 100; 477-481.

- 78.-Stassen WN, McCullough AJ, Hilton PK. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Neisseria gonorrhoea*. Evidence for a transfallopian route of infection. **Gastroenterology** 1985; 88: 804-807.
- 79.-Stassen WN, McCullough AJ, Bacon BR, et.al. Immediate diagnostic 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: 1247-1254.
- 80.-Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes. **J Infect Dis** 1988; 157: 1032-1038.
- 81.-Targan SR, Chow AW, Guze LB. Role of anaerobic bacteria in spontaneous peritonitis of cirrhosis. Report of two cases and review of the literature. **Am J Med** 1977; 62: 397-403.
- 82.-Terg R, Levi D, Lopez P, et.al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. **Dig Dis Sci** 1992; 37: 1499-1504.
- 83.-Tito L, Rimola A, Gines P, et.al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. **Hepatology** 1988; 8: 27-31.
- 84.-Toledo C, Salmeron J-M, Rimola A, et.al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. **Hepatology** 1993; 17: 251-257.
- 85.-Wang S-S, Lu C-W, Chao Y, et.al. Malignancy-related ascites: a diagnostic pitfall of spontaneous bacterial peritonitis by ascitic fluid polymorphonuclear cell count. **J Hepatol** 1994; 20: 79-84.
- 86.-Wang S-S, Tsai Y-T, Lee S-D, et.al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatitis B-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology** 1991; 101: 1656-1662.
- 87.-Willox CM, Dismukes WE. Spontaneous bacterial peritonitis: A review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Medicine** 1987; 66: 447- 456.
- 88.-Wyke RJ, Rajkovic AL, Eddleston WF, Williams R. Defective serum opsonization in patients with chronic liver disease (abstract). **Gut** 1979; 20: A931.

- 89.-Wyke RJ, Rajkovic AL, Eddleston WF, et.al. Defective opsonisation and complement in serum from patients with fulminant hepatic failure. **Gut** 1980; 21: 643-649.
- 90.-Yang C-Y, Liaw Y-F, Chu C-M, Sheen I-S. White count, pH and lactate in ascites in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology** 1985; 5: 85-90.
- 91.-Yousif-Kadura AGM, Rajkovic IA, Wyke RJ, Williams R. Defects in serum attractant activity in different types of chronic liver disease. **Gut** 1984;25. 79-84.

