

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİTİSLİ DEKOMPANSE
KARACİĞER SİROZLU HASTALARIN ASİT SIVISI LENFOSİT
SUBGRUPLARI VE SİTOKİN DÜZEYLERİ

Dr. Cüneyt AĞGİL

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR

2007



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİTİSLİ DEKOMPANSE
KARACİĞER SİROZLU HASTALARIN ASİT SIVISI LENFOSİT
SUBGRUPLARI VE SİTOKİN DÜZEYLERİ

Dr. CÜNEYT AĞGİL

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Vedat GÖRAL

DİYARBAKIR 2007

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, Rektörümüz Prof. Dr. Fikri Canoruç ve İç Hastalıkları A.B.D. başkanımız Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere, bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyelerinden prof. Dr. Vedat Göral'a teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine ve tezimin yapım aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Merkez ve Hematoloji laboratuvarlarının değerli çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme, değerli eşim Dr.Fatime Ağgil'e ve gösterdiği olgun, sabırlı davranışından dolayı kızım Dicle Ağgil'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve kısaltmalar.....	iii
Şekiller	iv
Tablolar	v
Özet	vi
Summary	vii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1. Karaciğer Sirozu	2
2.2. Tanım.....	2
2.3. Prevalans.....	2
2.4. Sınıflama.....	2
2.5. Patogenez.....	4
2.6. Klinik Bulgular.....	6
2.7. Semptomlar.....	6
2.8. Fizik Bulgular.....	8
2.9. Tanı.....	9
2.10. Prognoz.....	10
2.11. Komplikasyonlar.....	11
2.12. Sitokinler.....	22
2.13. Lenfosit subgrupları.....	28
3. Gereç ve Yöntem.....	32
4. Bulgular.....	33
5. Tartışma ve Sonuç.....	39
6. Sonuçlar ve Öneriler.....	44
7. Kaynaklar.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Aromatik aminoasitler
ALP	: Alkalen Fosfataz
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRP	: C-reaktif protein
EGF	: Epidermal growth factor
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj uyarıcı faktör
GÖV	: Gastroözefagial varis
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HGF	: Hibridoma büyüme faktörü
HRS	: Hepatorenal sendrom
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
KNNA	: Kültür negatif nötroitik asit
M-CSF	: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MHC	: Majör histolojik uyumluluk kompleksi
MNB	: Monomikrobia non-nötroitik bakterisit
PBS	: Primer bilier siroz
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PG E2	: Prostaglandin E2
PHT	: Portal hipertansiyon
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PTZ	: Protrombin zamanı
SAAG	: Serum-asit-albumin gradiyenti
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
TGF-β1	: Transforming growth factor beta1
TNF	: Tümör nekroz faktörü

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit	3
Şekil 2. Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit.....	3
Şekil 3. Enfekte ve non-enfekte grupta asidik mayi CD4 / CD8 oranı.....	37
Şekil 4. Enfekte ve non-enfekte grupta asidik mayi IL-8 ve TNF- α düzeyleri	37
Şekil 5. Kültür pozitif ve kültür negatif gruplarda IL-8 ve TNF- α düzeyleri.....	38

TABLÖLER

	<u>Sayfa</u>
Tablo–1. Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru.....	11
Tablo–2 Ensefalopatinin klinik evrelemesi.....	13
Tablo–3. Hepatorenal sendrom majör tanı kriterleri.....	15
Tablo 4. Hepatorenal sendrom minör tanı kriterleri.....	15
Tablo-5 Enfekte ve non-enfekte gruplardaki hastaların demografik verileri.....	34
Tablo-6 Kültür pozitif ve negatif gruplardaki hastaların demografik verileri.....	34
Tablo–7: Enfekte ve non-enfekte gruplardaki hastaların asit mayi lökosit sayıları, lenfosit yüzey belirteçleri oranı ve sitokin düzeyleri.....	35
Tablo–8: Kültür pozitif ve negatif gruplardaki hastaların asit mayi lökosit sayıları, lenfosit yüzey belirteçleri oranı ve sitokin düzeyleri	36

ÖZET

Giriş ve amaç: Spontan bakteriyel peritonit (SBP) dekompanse karaciğer sirozunun sık ve önemli komplikasyonlarından biridir. İmmün sistem bu enfeksiyonun gelişimi veya eradikasyonunda önemli bir role sahiptir. Sirotik hastalarda immün sistem hücrelerinde bir takım sayısal ve fonksiyonel değişiklikler gösterilmiş olmakla birlikte; asidik enfeksiyonda bu konu ile ilgili bilgiler yetersizdir. Sunulan çalışmanın amacı spontan bakteriyel peritoniti olan ve spontan bakteriyel peritoniti olmayan dekompanse karaciğer sirozlu hastaların asidik mayi lenfosit subgruplarının oranını ve bazı sitokinlerin düzeylerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya değişik etyolojiye bağlı sirozu olan 41 hasta (30 erkek, 11 kadın) alındı. Asidik mayi kültürü pozitif ve/veya asit polimorfonükleer lökosit sayısı $\geq 250 \text{ mm}^3$ olan hastalar enfekte grup olarak, asidik mayi kültürü pozitif hastalar kültür pozitif grup olarak sınıflandırıldı. Asit lökosit sayıları, asidik mayi total protein, albumin, serum asit albumin gradiyenti, asidik mayi lenfosit subgrupları (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56), CD4/CD8 oranı, asidik mayi IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α düzeyleri enfekte – nonenfekte ve kültür pozitif - kültür negatif gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Enfekte grupta CD4 düzeyi ve CD4/CD8 oranı non-enfekte gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Asidik mayide çalışılan lenfosit subgrupları ve CD4/CD8 oranı kültür pozitif ve kültür negatif gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmazken, asidik mayi IL-8 ve TNF- α düzeyleri enfekte grupta ve kültür pozitif grupta diğer gruplara göre önemli derecede yüksek bulundu.

Sonuç: Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda, asidik mayi enfeksiyonlarının gelişiminde hücresel immünite önemli rol oynamaktadır. Bu sav, çalışmamızda CD4/CD8 oranının enfekte grupta düşük bulunması ve Th 1 (T helper-1) ile ilişkili sitokinlerin (IL-8, TNF- α) asit enfeksiyonlu ve asit kültür pozitif gruplarda yüksek bulunması ile desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, spontan bakteriyel peritonit, lenfosit subgrupları, sitokinler

SUMMARY

Background and aim: Spontaneous ascites infection is a frequently encountered and important complication of decompensated liver cirrhosis. The immune system plays an important role in the development or eradication of this infection. A number of compositional and functional alterations in immune system cells have been demonstrated in cirrhotic patients; however, there is a lack of knowledge about this issue in ascitic infections. The aim of the present study was to evaluate lymphocyte subsets and levels of some ascitic cytokines in decompensated cirrhotic patients with or without spontaneous ascites infection.

Material and Method: Forty-one patients with cirrhosis with different etiology (30 were male and 11 were female) were included into the study. Positive ascite fluid culture and/or polymorphonuclear cells $\geq 250/\text{mm}^3$ considered as infected group, and positive ascite fluid culture was considered as culture positive group. White blood cell count, total protein, albumin levels, serum ascite albumin gradient, lymphocytes subgroups (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56, CD4/CD8 ratio), IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α levels of ascites were evaluated. The results of infected patients were compared with non-infected patients, and also culture positive patients with culture negative patients.

Results: CD4 + lymphocyte count and CD4/CD8 ratio were significantly lower in infected patients as compared in non-infected patient group. There were no statistically significant difference between patients with culture positive and negative patients in terms of lymphocyte count and CD4/CD8 ratio. Ascite IL-8 and TNF- α levels were statistically significantly higher in infected and culture positive patients as compared with non-infected and culture negative groups.

Conclusion: Cellular immunity play a central role in ascitic fluid infections in patients with decompensated hepatic cirrhosis. Our results of CD4/CD8 ratio was lower in patients with infected ascite, and Th 1 (T helper-1) related cytokines (IL-8, TNF- α) were higher in patients with infected and culture positive ascite were agreed with aforementioned theory.

Key Words: Liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, lymphocyte subgroups, cytokines.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), sirozun ciddi bir komplikasyonudur ve erken tanı konulup tedavi edilmediği sürece yüksek mortalite oranına sahiptir. Hastaneye başvuran asitli siroz hastalarının %10-30'unda SBP saptanmıştır. SBP ataklarının yaklaşık olarak yarısı hastaneye başvuru anında varken, diğer yarısı hastanede yatış sırasında gelişmektedir. SBP gelişme riski, eşlik eden üst GİS (Gastrointestinal Sistem) kanaması, SBP geçirme öyküsü veya asit protein düzeyi düşük olan (düşük kompleman ve opsonin aktivitesi) siroz hastalarında daha fazladır.

Diagnostik paracentezin yaygın bir prosedür olarak kullanılmasını takiben, asit mayı enfeksiyonlarının tespit edilme oranı artmıştır ve spontan bakteriyel peritonit prevalansı sirotik hastaların %27'sine ulaşmıştır [1]. SBP'de klinik bulgular değişkendir: Karın ağrısı, ateş, GİS motilite değişikliği, bulantı, kusma, diyare, hipotermi, hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma, ensefalopati, elektrolit imbalansı saptanabilirken, hastaların üçte birlik kısmında bu semptom ve bulguların hiçbiri olmayabilir [2,3].

Asidik sıvı immünolojisi ile ilgili birçok ilginç araştırma yapılmıştır, ancak bu araştırmaların çoğu malign asit ile ilgilidir. Spontan bakteriyel peritonitte immün sistem ile ilgili yeterli çalışma yoktur ve humoral veya selüler immün sistemin rolü tam olarak araştırılmamıştır. Spontan bakteriyel peritonitin kaynağı intestinal lümandır. Enterik mikroorganizmaların barsak mukozal bariyerini geçerek mezenterik lenf nodlarına ulaştığı (bakteriyel translokasyon) ve duktus torasikus aracılığıyla sistemik kan dolaşımına geçtiği öne sürülmüştür [4,5]. Bakteriyel translokasyonun SBP patogeneziindeki rolü hayvan deneyleriyle de kanıtlanmıştır [5,6]. İmmün sistem bu enfeksiyonun gelişiminin her basamağında rol alır. Asidik sıvıdaki yetersiz serum kompleman aktivitesi, retikuloendotelial sistem disfonksiyonu, yetersiz opsonik aktivitenin hepsi, spontan bakteriyel peritonit gelişimi ile ilgili görünmektedir [7,8]. Sonuç olarak SBP, barsakların bakterileri barsak içinde sınırlayamaması ve immün sistemin barsaktan transloke olan virulan bakterileri öldürememesi neticesinde meydana gelir.

Asidik sıvıdaki polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısı spontan bakteriyel peritonit tanısında rutin olarak kullanılırken, lenfosit sayısı tanıda dikkate alınmamaktadır. Lenfositler SBP tanısında kullanılmamakla birlikte, konakçı savunmasındaki rolleri nedeni ile SBP gelişiminde önemli etkilere sahiptirler. Bu çalışmamızın amacı, asit mayıdaki bazı sitokinlerin ve lenfosit altgruplarının spontan bakteriyel peritonit gelişimi üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sebep, Batı Avrupa ve Kuzey Amerikada çoğunlukla alkol tüketiminin fazla olması iken, dünyanın diğer birçok bölgesinde ise önemli bir toplum sağlığı problemi olan viral hepatitlerdir. HBV ve HCV'ye bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığı nedeni ile ülkemizde de karaciğer sirozu önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır.

2.2 TANIM:

Karaciğer sirozu; karaciğer parankiminin yaygın olarak hepatoselüler nekrozu, rejenerasyon nodülleri oluşması ve fibröz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici iltihabi bir hastalıktır. Siroz kronik karaciğer hastalığının son evresidir. Klinik olarak hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır [9].

2.3 PREVALANS:

Kronik viral hepatitlerin neden olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevalans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevalans oranları ise şöyledir: Alkolik siroz; 3000/10⁶ (Fransa), alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/10⁶ (İskandinavya) , hemokromatoza bağlı siroz; 1000/10⁶, kriptojenik siroz; 700/10⁶, primer biliyer siroz; 90/10⁶, Wilson hastalığı; 5/10⁶'dır. Genel olarak siroz sıklığı 200–300 / 10⁵ kişidir. Prevalanstaki coğrafik farklılıklar alkol tüketiminin yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlıdır [10].

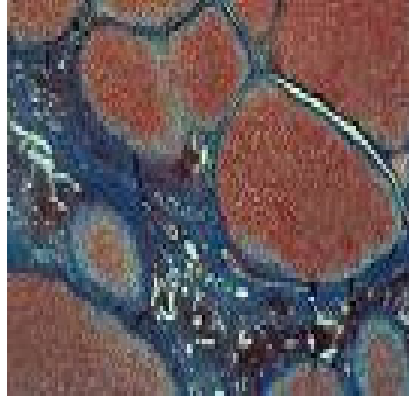
2.4 SINIFLAMA:

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

2.4.1 MORFOLOJİK:

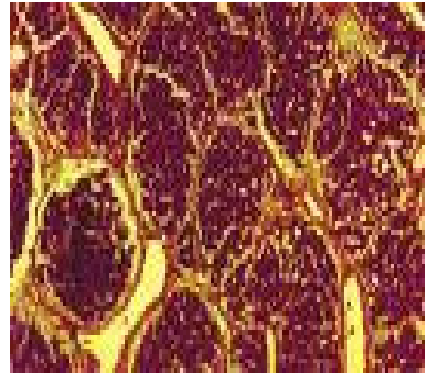
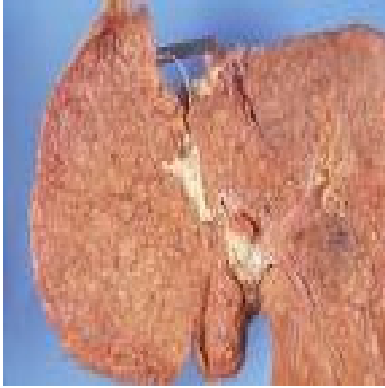
Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; makronodüler, mikronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip olarak tanımlanır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:

1-Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.



Şekil.1 Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit (trikrom boyası)

2-Mikronodüler siroz: Bir cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.



Şekil. 2 Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit

3-Mikstnodüler siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

2.4.2 FONSIYONEL

- 1-Aktif
- 2-İnaktif

2.4.3 KLİNİK EVREYE GÖRE

- 1-Kompanse
- 2-Dekompanse

2.4.4 ETYOLOJİK

- 1-Viral hepatitler
- 2-Alkol
- 3-Metabolik hastalıklar:

Hemokromatoz, Wilson hastalığı, α -1 Antitripsin eksikliği, Tip-4 Glikojenoz, Galaktozemi, Konjenital tirozinoz, Non-alkolik steatohepatit, Kistik fibroz, Porfiriler, A hipervitaminozu ve intestinal by-pass.

4-Uzamış kolestaz

5-Hepatik venöz akım obtrüksiyonu:

Venooklusif hastalık, Budd-Chiari sendromu ve konstriktif perikardit.

6-Bozulmuş immünite (otoimmün hepatit)

7-Toksinler (Metotreksat, amiodaron)

8-Hindistan çocukluk çağı sirozu

9-Olası nedenler:

Malnutrisyon, infeksiyon, yenidoğan sifilizi, tüberküloz (Tbc), brusella ve sarkoidoz.

10-Kriptojenik siroz:

Etyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur. İngilterede sıklığı % 5–10 oranındadır. Laboratuvar olanaklarındaki iyileşmeye bağlı olarak, bu hastaların önemli bir kısmı post-hepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir [11].

Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir [12].

2.5. PATOGENEZ

Karaciğerin nekroza yanıtı sınırlıdır. Hepatik lobüllerin kollapsı, yaygın fibröz septaların oluşumu, karaciğer hücrelerindeki nodüler dönüşüm en önemli yanıtlardır. Etiyoloji ne olursa olsun sonuç hemen hemen her zaman aynıdır. Zon-1'deki interface hepatit, portal-portal fibröz köprülere neden olurken, zon-3'deki nekroz santral-portal köprüleşmeye ve fibroza yol açar. Hücre ölümü, hepatik yapıyı (architecture) bozan nodüllerin oluşumuyla sürer ve tam siroz gelişir.

Portal-santral köprüleşme yerinde sinüzoidler rejenere nodülün etrafında bulunmayı sürdürürler. Portal akım nodüle uğramaz ve nodül merkezinde (zon 3) vasküler yetmezlik oluşur. Anormal bağ doku matriksi, Disse aralığına yerleşir ve karaciğer hücreleri arasındaki metabolik değişimi engeller. Nekrotik karaciğer hücreleri ve proliferen olan duktusla etrafında yeni fibroblastlar oluşur. Zon 1'de ve lobül içinde aselüler kalıcı septa oluştukça, süreç reversibl halden irreversible hale geçer.

Stellat hücreleri, sitokinler, proteinazlar ve proteinaz inhibitörleri fibrojenizde önemli rol oynarlar. Bağ doku üretiminin artması ve yıkımının azalması sonucu düşük dansiteli bazal membranın yerini yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu alır.

Normalde karaciğer, Tip 4 (nonfibriler) kollajeni, glikoproteinleri (fibronektin ve laminin de içeren) ve proteoglikanları (heparan sülfat) içeren bir bağ dokusu matriksine sahiptir. Bunlar, Disse aralığındaki düşük dansiteli bazal membranı oluştururlar. Hepatik

hasardan sonra fibril oluşturan kollajen (Tip 1, 3), hücrel fibronektin, hyalüronik asit ve diğer matriks proteoglikanları ile glikokonjugatları içeren 3–8 kat artmış yüksek dansiteli intersitisyel bağ dokusu oluşur. Hepatosit mikrovillüsleri ve endotel hücre fenestrasyonları kaybolur. Böylece karaciğer hücreleri ile kan dolaşımı arasındaki madde alışverişini engelleyen sinüzoidal kapillarizasyon oluşur.

Hepatik stellat hücreler (ito hücresi veya perisit veya liposit) fibrojenizdeki ana hücrelerdir ve Disse aralığına yerleşirler. Bu hücreler hepatosit, endotel hücreleri ve sinir lifleri arasındaki iletişimi sağlarlar. Komşu hücrelerde hasar olunca ortama salınan sitokinler stellat hücreleri aktive eder. Endotel hücreleri, kupffer hücreleri ve yine plateletlerden Transforming growth factor beta1 (TGF- β 1), hepatositlerden lipid peroksitler ve plateletlerden Platelet-derived growth factor (PDGF), Epidermal growth factor (EGF) salınan başlıca medyatörlerdir. Aktivasyon parakrin bir etki iken, aktivasyonun devamı stellat hücrelerden salınan faktörlerle oluşan otokrin bir olaydır. Aktif stellat hücre bir dizi hücre içi değişikliğe uğrayarak sitokinler, kemotaktik faktörler, ekstraselüler matriksi yıkan enzimler salgılar. Stellat hücre proliferasyonu için en güçlü uyaran PDGF'dir.

Stellat hücreler; TGF- β 1, interlökin-1 β (IL-1 β), Tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar. İntersitisyel matriks artımı stellat hücre aktivasyonunu daha da artırır. Hepatit fibrojeniz temel matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliktir. Matriks yıkımı; metaloproteinazlar (MMP), MMP- doku inhibitörleri (TIMMP) ve dönüştürücü enzimler (MT-1MM ve stromelizin) arasındaki dengeye bağlıdır. Hepatik hasarda net sonuç, normal bazal membran kollajen yıkımındaki artış ve intersitisyel kollajen yıkımındaki azalmadır. Aktive stellat hücreler (miyofibroblastlar) kontraksiyon özelliklerine sahiptirler. Endotelin-1 (ET-1), arjinin, vazopressin ve adrenomedullin stellat hücrelerde kontraksiyon oluşturarak sinüzoidal kan akımını kontrol edebilir. Nitrik oksid (NO) düzeyindeki azalma stellat hücrelerdeki kontraksiyona zemin hazırlar.

Hepatik hasardan sonraki fibroz derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç, sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozdan şiddetli fibrozize ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir. PHT reversibl kısım (stellat hücre kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur [10].

Karaciğer, dominant olarak da Kupffer hücreleri TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinleri üretir. Karaciğer sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik

etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvarı geçirgenliği ve kupffer hücre (normalde endotoksinin detoksifikasyon ve atılım amacıyla hepatosit içine alınmasında görev alır) baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF- α , IL-1 ve INF- α yağ asidi üretimini arttırarak yağlı karaciğere neden olur [13].

IL-6, IL-1 ve TNF- α hepatik akut faz reaktanları (CRP, amiloid A, haptoglobin, kompleman B ve α 1-antitripsin) oluşumunu uyarır [13].

Hepatosit büyüme faktörü, olgun hepatositlerdeki DNA üretiminin en güçlü uyarandır. Hasardan sonraki rejenerasyonu uyarır. Sadece karaciğer hücrelerinde değil, diğer dokularda ve tümörlerde de üretilmektedir [14].

Birçok madde üzerinde çalışılmış olmasına rağmen fibrozu gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbiri fibrozun derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır [10].

2.6. KLİNİK BULGULAR:

Semptomlar kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler sırasında tanı alır. Siroz oluşuktan sonra, geç safhalarda etyolojisi ne olursa olsun herhangi bir sirozu diğerinden ayırmak klinik ve histolojik olarak zordur. Ancak alkol alımı hikayesi, karaciğer büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etyolojiyi telkin eder. Karaciğerin küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü viral bir sebebi düşündürür.

2.7. SEMPTOMLAR:

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans, kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, memelerde büyüme (erkeklerde), menstrüasyon değişiklikleri ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak GİS kanamaları sıktır. Bu kanamalar başta özefagus varis kanamaları olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal kolopati ve hemobiliya'ya bağlı olabilir.

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Ancak tanı değeri azdır çünkü diğer pek çok hastalıkta da ortaya çıkar. Tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar (Depresyonda ise sabah olan yorgunluk, gün

içinde giderek azalır). Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın şiddeti arttıkça halsizlik güçsüzlük de artar.

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan (ister hepatoselüler, ister biliyer obstrüksiyon olsun) olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa kilo kaybı tam değerlendirilemeyebilir.

Bulantı ve kusma: İkisi birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır. Daha çok biliyer ve alkole bağlı siroz olgularında görülür.

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz adele kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahat, gece oluşur ve asimetrik özelliktedir. Kas kramplarının asit varlığıyla, düşük ortalama kan basıncıyla ve plazma renin aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [15].

Kilo kaybı ve kilo artışı: Protein –kalori malnutrisyonu kompanse sirozluların %20 kadarında varken dekompanselerde bu oran %60'ı geçmektedir. Neden multifaktoriyel görünmektedir. Oral alım azlığı ve artmış dinlenme - enerji -harcaması buna katkıda bulunmaktadır. Nutrisyon durumu prognozla ilgili görünmektedir. Malnutrisyon ilk varis kanaması riski ve survi ile ilişkilidir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık sebebi vücutta sıvı birikimidir. Ancak az da olsa obezite kilo artışının nedeni olabilir [10,16].

Kaşıntı: Kollestatik orjinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında sıktır. Kaşıntı intermittant ve hafif, bazen de normal aktiviteyi engelleyecek düzeyde ciddi olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artıştan kaynaklandığına inanılmaktadır [17].

Ateş: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 olguda sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle sekonder bakteriyel enfeksiyon (SBP vs.) söz konusudur.

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa–1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne görülür. Hipoksemi, hepato-pulmoner sendroma, porto-pulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir [18].

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik siroz olgularının yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozluların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar

halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans, non-alkolik sirozlulardan daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır.

2.8. FİZİK BULGULAR: En sık rastlanılanları şunlardır: Dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adele atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur.

Spider anjiom: En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler.

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Beyaz tırnak: Tırnak yatağında normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lanulası da kaybolabilir.

Çomak parmak: Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle PBS’ de, pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasiyada kalınlaşma ve kasılma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlularda yaklaşık %33 oranında görülür.

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçan ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur.

Pigmentasyon ve vitiligo: PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatoz ve porfiria kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir.

Pigmentasyonun aksine PBS'lu olgularda vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo, diffüz pigmentasyondan daha sıktır.

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme, areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir.

Testiküler atrofi: Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulgularıyla birlikte. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir.

Kanama ve morarma: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan diş eti, burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir.

Glikoz intoleransı: Sirozlu hastaların %80'inde glikoz intoleransı vardır, ama bunların %10-20'si gerçek diabetir ve HCV etyolojili sirozda daha sıktır [28].

Peptik ülser: sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır [20].

Glomerülonefrit: Sirozu C hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir [21].

2.9. TANI

Siroz tanısı karaciğerde yaygın nodül oluşumu ve beraberinde fibroz varlığıyla konmaktadır. Tanı laparotomi veya laparaskopi ile karaciğerin direkt görülmesiyle konabilir. Laparaskopi nodüler karaciğeri gösterebilir ve biyopsi alınmasına izin verir. Ama laparotomi kompanse sirozlularda bile güvenilir olmadığından tanı amacıyla kullanılmamalıdır.

Radyoizotop görüntüleme, hepatik alımda azalma ve düzensiz tutulum saptanır. Nodül gösterilemez.

Ultrasonda (USG) saptanan karaciğer yüzey nodüleritesi ve portal ven ortalama akım hızları siroz tanısında yardımcıdır. Kaudat lob, sağ loba oranla göreceli büyümüş izlenir. Ama USG'de rejenera nodüller fokal lezyon olarak rapor edilebilirler. Ultrasonda portal ven çapı 13 mm'den fazla olanların üçte ikisinde varis saptanmaktazken, 13 mm'den az olanların ancak %10'unda varis vardır [9.22.23].

Bilgisayarlı tomografide (BT) düzensiz nodüler yüz, yağlı değişim, demire bağlı artmış dansite, yer kaplayıcı lezyon saptanabilirken, benign rejeneratif nodüller görülmezler. İntravenöz kontrast sonrası portal ve hepatik venler görüntülenebilir ve splenomegaliye eşlik eden kollateral dolaşım varlığında PHT tanısı konur.

Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT bulguları saptanabilir [9].

Sirozda biyopsi ile tanı zor olabilir. Nodül çevresinde fibrozu ortaya koymak için retikülin ve kollajen boyalarının kullanılması zorunludur. Portal trakt yokluğu, anormal damarsal yeniden yerleşim, portal venlere eşlik etmeyen hepatik arteriyollerin saptanması,

hepatosit hacim farklılıkları, fibröz septası olan nodül varlığı ve kalınlaşmış olan karaciğer hücre dizilerinin gösterilmesi tanıda yardımcıdır.

Siroz tanısında biyopsi ve BT'nin ultrasona sensitivite bakımından net üstünlüğü yoktur (USG %87, biyopsi %62). Biyopsi öncesi USG yapılmalıdır [10].

PHT; splenomegali, özefagus varisleri ve portal basıncı ölçebilen yöntemlerle gösterilebilir. Karaciğer yetmezliği; sarılık, ensefalopati, asit, düşük serum albumini ve K vitamini ile düzelmeyen protrombin eksikliği ile değerlendirilir.

Kompanse siroz tanısı rutin kontrollerde veya başka bir nedenle tetkik edilirken konabilir. Hafif ateş, vasküler spider, palmar eritem, açıklanamayan epistaksis ve ayak bileği ödemi durumunda hastalık akla gelmelidir. Karaciğerin sert olarak ele gelmesi ve splenomegali önemli tanısal bulgulardır. Biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak gerekirse karaciğer biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır. En sık laboratuvar bulgusu hafif transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliğidir.

Dekompanse siroz hastaları, genellikle asit ve sarılık ile başvururlar. Her yıl kompanse hastaların %10'u dekompanse hale geçer [10]. Kilo kaybı, kas erimesi, sürekli hafif ateş (37,5–38 °C) ve flapping tremor diğer bulgulardır. Sarılık karaciğer hücre yetmezliğinin göstergesidir. Purpura ve epistaksis düşük trombosit sayısı ve azalmış protrombin düzeylerine bağlı olarak bulunabilir. Vücut kıllarında dökülme, gonad atrofisi, vasküler spider ve palmar eritem sıktır.

Sirozlu hastalarda genellikle normokrom normositer hafif bir anemi saptanır. Anemi bazen makrositer olabilir. Gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarına bağlı olarak hipokrom anemiler de oluşabilir. Lökosit ve trombosit sayıları hipersplenizme bağlı olarak azalmıştır. Protrombin zamanı (PTZ) uzamıştır. Kemik iliği makro-normoblastiktir ve hiperglobulinemiye orantılı şekilde plazma hücre sayısı artmıştır.

Serum bilirubin ve gammaglobulin düzeyi artmış, albumin düzeyi ise azalmıştır. Serum Alkalen Fosfataz (ALP) düzeyi iki kata kadar artabilir. Transaminazlar artmış olabilir.

Sirozun genellikle irreversibl olduğuna inanılır. Ama hemokromatoz ve Wilson sirozunda tedaviyle fibroz gerileyebilir. İrreversibilite mutlak değildir.

2.10. PROGNOZ

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıl sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7 ile %10 civarındadır. Kompanse sirozlu hastaların dekompanasyon oranı yıllık %10 civarındadır [24]. Hastalarda

prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (tablo-1). Child –Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5–6 ise Child A, 7–9 ise Child B ve 10–15 arasında ise Child C olarak yorumlanır.

Tablo–1. Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

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

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

(*) Primer biliyer siroz/Primer sklerozan kolanjitteki bilirubin düzeylerindeki düzeltme : < 4 mg/dl(1 puan) , 4–10 mg/dl (2 puan) , >10 mg/dl(3 puan).

2.11. KOMPLİKASYONLAR:

Hastalarda hastalık sürecinde çoğu, hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümlle sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bunlar gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak GİS kanamaları (özefagus, gastrik varis ve portal gastropatiye bağlı), asit ve spontan asit enfeksiyonları (SBP) , hepatik ensefalopati (hepatik koma) , hepatoselüler karsinoma, karaciğer yetmezliği, hepato renal sendrom, pulmoner komplikasyonlar (hepato-pulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon), enfeksiyonlar, hipersplenizim ve hematolojik komplikasyonlar, endokrin bozukluklar (diabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizim), kardiyak (hiperkinetik dolaşım, arteryel hipotansiyon) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları).

2.11. 1. HEPATİK ENSEFALOPATİ:

Hepatik ensefalopati, akut, subakut veya kronik karaciğer yetmezliği sonucu gelişen, nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, reversibl metabolik bir ensefalopatidir. Sıklıkla portal hipertansiyonu ve karaciğerden kanı uzaklaştıran şant sistemi olanlarda ortaya çıkar [25].

Hepatik ensefalopatinin patogenezi hala kesin ve tam olarak anlaşılamamıştır. Modern hepatik ensefalopati konseptine göre, barsak kaynaklı toksik nitrojenik maddelerin hasta karaciğerde yeterince metabolize edilememesi ve/veya geniş portokaval damarlar yolu ile karaciğere uğramamaları sonucu bu maddeler kanda birikmekte, bunlardan kan beyin bariyerini geçebilenler santral sinir sistemine geçmek sureti ile beyin fonksiyonlarında hepatik ensefalopati ile karakterize değişikliklere öncülük etmektedir. Ancak, santral sinir sisteminde beyin fonksiyonları hangi şekilde modüle edilerek hepatik ensefalopati oluştuğu belli değildir. Bu konuda çeşitli hipotezler vardır: Hiperamonyemi ve amonyumun nöral fonksiyon üzerine etkileri, değişen aminoasit ve nörotransmitter fonksiyonları, yüksek merkaptan seviyeleri ve en son olarak da GABA-Benzodizepin kompleksinin değişen fonksiyonları şüphelenilen faktörler olmuştur. Hepatik komalı hastalarda yapılan çalışmalarda, bilinç bozukluğu ile beraber serebral kan akımı ve metabolizmasının da azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, hepatik ensefalopati patogenezinin multifaktoriyel olması en yakın olasılık gibi görünmektedir.

Hepatik ensefalopati oluşumunu açıklamak için ileri sürülen hipotezler:

1-Amonyum toksisitesi: Amonyum hipotezini destekleyen veriler, komanın derinliği ile hiperamonyemi derecesi arasında belirgin bir korelasyon varlığıdır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) amonyum metaboliti olan glutamin ve alfa-ketoglutarat yüksektir. Hepatik ensefalopatili hastalarda amonyum upteki artmıştır. GİS’de amonyum artışına yol açan durumlar tekrarlayan koma epizotlarına neden olur. Kan amonyum seviyesinin düşürülmesinin tedavide halen en etkili yöntem olması da amonyum hipotezini destekleyen bir veridir.

2-Nörotransmisyon anormallikleri: Hepatik ensefalopatide, beyinde aromatik aminoasitlerin (AAA) biriktiği gösterilmiştir. AAA’lerden tirozinin katekolaminerjik nörotransmitter sentezini bloke ettiği, bunun yerine alternatif bir yoldan beta feniletanolamin, oktapamin gibi yalancı nörotransmitterleri sentezlendiği, bu yolla katekolaminerjik nörotransmisyonun bozularak nöral inhibisyonun meydana geldiği ileri sürülmüştür. Ancak yalancı nörotransmitterlerin ensefalopati yaptığı kanıtlanamamıştır.

3- GABA -Benzodiazepin kompleksi: GABA beyindeki en güçlü inhibitör maddedir. Beyinde GABA miktarının artışı inhibitör etkiyi arttırarak komaya neden olabilir. Benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumazenilin hepatik komada geçici düzelme sağlaması bu hipotezi destekleyen bir bulgudur.

4-Merkaptanlar: Merkaptanlar sülfhidril grubu içeren tiollerdir. Hepatik ensefalopatili hastalardaki fetor hepatikustan sorumludur. Metanetiol, GİS’de metiyoninden oluşan majör

merkaptandır. Metanetiol seviyeleri kanda ve akciğerdeki end tidal hava örneklerinde hepatik ensefalopatili hastalarda yüksek bulunmuştur.

5-Kısa zincirli yağ asitleri: Kısa zincirli yağ asitleri mitokondriyal respiratuar durumu değiştirebilir. Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin intraperitoneal enjeksiyonu hayvanlarda koma oluşturmuştur.

6-Melatonin: Pineal glanddan salınan melatoninin hepatik ensefalopatinin erken evrelerinde görülen uyku ritim bozukluğundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

7-Manganez: Manyetik rezonans grafilerde, globus pallidusda görülen hiperintens sinyalin manganez depolanmasına bağlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

8-Ozmolitler: Proton manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda hepatik ensefalopatili hastalarda miyoinozitol sinyalinde azalmaya karşılık glutamin sinyalinde artış görülmektedir.

9-Kolonda üreyi parçalayan bakterilerde artma, hipoksi, elektrolit imbalansı (hipokalemi), karbonhidrat metabolizma değişiklikleri koma oluşumunu kolaylaştıran faktörler olarak belirtilmektedir.

Hepatik ensefalopati tanısı için patognomonik bir bulgu yoktur. Organik bir santral sinir sistemi patolojisinin ekarte edilmesi ve metabolik koma tablosunun karaciğer hastalığına bağlı olduğunun tespiti ile konur. EEG ve psikometrik testler tanıda tamamlayıcıdır [9].

Tablo–2 Ensefalopatinin klinik evrelemesi

Evre–1: Uygunsuz davranış ve uyku paterninde değişme, depresyon veya öfori. Asteriksiz mevcuttur, yazma ve ince işleri yapma bozulur.

Evre–2: Konfüzyon ve desoryantasyon, fetor hepatikus, flepping tremor.

Evre–3: Stupor, belirgin konfüzyon. Ağrılı stimuluslara yanıt vardır. Flepping tremor mevcut. Klonus, rijidite, ekstansör cevap, grasping olabilir.

Evre–4: Derin koma, genellikle stimuluslara cevap yok. Adele tonusu kaybolmuş. Reflekslerde depresyon vardır. Flapping kaybolur.

Hepatik ensefalopati tedavisinde temel prensip neden olan veya presipite eden faktörleri ortadan kaldırmaktır. Amonyak düşürücü tedavi başlatmak, sirozun potansiyel medikal komplikasyonlarını ve baskılanmış bilinç durumunu en aza indirmek gerekir. Hastaların volüm durumu ve vital fonksiyonlarını monitorize etmek gerekir. GİS kanaması varsa nazogastrik lavaj, laktüloz, diğer katartikler veya enemaların uygulanması, protein alımının kısıtlanması, barsaktaki bakteri florasını azaltmak için antibiyotik verilmesi,

flumazenil ve diğer benzodiazepin reseptör antagonistlerinin tedavide göz önünde bulundurulması gerekir. Hava yolu, hemodinamik ve metabolik duruma yönelik destek tedavilerinin sağlanması gerekir [25].

2.11.2. VARİS KANAMASI: PHT ‘nin en tehlikeli komplikasyonudur. Gastroözefagial varis (GÖV) kanaması tüm üst GİS kanamalarının % 10-30’unu oluşturur [19]. GÖV tüm sirozluların %40-60’ında vardır. Hacmi ve varlığı altta yatan neden, siroz süresi ve ağırlığına göre değişmektedir [26]. İlk atak %30’a varan oranlarda fatal olabilmekte, yaşayanların %70’inde ise kanama bir yılda tekrarlamaktadır [26,27]. Varisler daha önce olan vasküler yapıların PHT’a bağlı olarak genişlemesiyle oluşmuş port-sistemik kollaterallerdir. Distal 2–5 cm’lik özefagus segmenti komşu doku desteğinden yoksun yüzeysel venler içermektedir ve burası varislerin en sık görüldüğü yerlerdir [28]. Hepatik venöz basınç gradiyenti (HVPG) portal basıncı değerlendirmede en sık kullanılan yöntemdir. Normalde HVPG 5 mmHg’dan düşüktür. HVPG 12 mmHg’dan düşükse hastalarda varis oluşmamaktadır [29,30].

Sirozun ileri evre olması, varislerin hacmi, varislerin üzerinde kırmızı işaretler olması ilk kanama için yüksek risk faktörleridir [18]. Birinci sıra tedavi seçenekleri primer profilaksi için beta bloker ± izosorbit mononitrat; aktif GÖV kanaması için octreotit (veya terlipressin) ve endoskopik tedavi; sekonder profilaksi için ise band ligasyonu ± beta bloker ± izosorbitmononitrat olarak önerilmiştir [31].

2.11.3 HEPATORENAL SENDROM: Hepatorenal sendrom (HRS) ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda bozulmuş böbrek fonksiyonları, belirgin renal vazokonstrüksiyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızından (GFH) kaynaklanan belirgin arteriyel dolaşım bozuklukları ile giden bir klinik durumdur. HRS, patognomonik patolojik bozukluğun ortaya konulamadığı fonksiyonel bir bozukluktur. Karaciğer transplantasyonu ile böbrek fonksiyonları tamamen normale döner. Hiçbir sebep olmadan da gelişebilen HRS kötü prognozla seyreder ve birkaç hafta içinde %95’den fazla ölümle sonuçlanır [17]. HRS tanısı tablo–3 ve 4’te belirtilen tanı kriterleri ile konulabilir [32].

Tablo-3.Hepatorenal sendrom majör tanı kriterleri

1-İlerlemiş karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon ile giden kronik veya akut karaciğer hastalığı
2- Serum kreatinin 1,5 mg/dl veya kreatinin klirensinin <40 ml/dk olduğu düşük glomerüler filtrasyon hızı
3- Nefrotoksik ilaçlarla tedavi, şok, infeksiyon veya yakın zamanda anlamlı sıvı kaybının olmaması
4- Diüretiklerin kesilmesi ve 1.5 lt izotonik sıvı verilmesinden sonra böbrek fonksiyonlarında bir düzelme olmaması
5- Proteinürinin <500 mg/dl olması ve ultrasonografik olarak obstrüktif veya parankimal böbrek hastalığı bulgularını olmaması

Tablo 4. Hepatorenal sendrom minör tanı kriterleri

1- İdrar miktarının <500ml/gün olması
2- İdrar Na'nın <10mEq/lt olması
3- İdrar ozmolalitesinin plazma ozmolalitesinden büyük olması
4- İdrarda eritrositlerin <50/ büyük büyütme alanı olması
5- Serum Na konsantrasyonu < 130 mEq/lt olması

Splanknik vazodilatasyon, karaciğer hastalığındaki böbrek fonksiyonlarının azalmasında önemli rol oynar. Karaciğer hastalığı ilerledikçe kardiyak debi artar, renal ve femoral damar direnci artmasına rağmen sistemik vasküler direnç düşer. Vasküler dirençteki azalma splanknik alanda belirgin olup nitrik oksit ve endotel kaynaklı faktörlerden etkilenmektedir. Bu durumda böbrek perfüzyonundaki azalma, GFH ve sodyum atılımında azalmayla birliktelik gösterir. Yoğun renal vazokonstrüksiyona rağmen ortalama arter basıncı düşüktür. Vazodilatatör prostoglandinlere oranla vazokonstriktör tromboksanların artmasının ilerleyici renal iskemiden sorumlu olduğu, renal vazokonstriktör olan 20-HETE'nin idrarla atılımı sirozlu ve özellikle de asiti olan hastalarda arttığı gösterilmiştir ve bu durum böbrek plazma akışındaki azalma ile de ilişkilidir. Renal vazokonstrüksiyonda diğer muhtemel sebepler karaciğerdeki yıkımın azalmasına bağlı endotoksemi, endotelin, yalancı nörotransmitterlerin salınması ve artmış hepatik sinüzoidal basınçla uyarılan hepatorenal refleksin etkisi ile artan renal sempatik tonusdur [33].

Hastaneye yatırılan sirozlu hastaların % 7-15'i oranında HRS rapor edilmiştir. HRS'nin sirozlu hastalarda yaygın olan böbrek yetmezliğinin diğer sebeplerinden olan prerenal azotemi, glomerülonefrit, akut tübüler nekroz veya ilaca bağlı nefrotoksisiteden ayırt edilmesi gerekir. Karaciğer transplantasyonu HRS'de seçilecek en etkili tedavidir. Transplantasyon sonrası hastalık ve erken ölümlerin artmasına rağmen uzun dönem sonuçları genelde iyidir. Hastaların %30'unda kısa süreli hemodiyaliz gerekirken, sadece % 5'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve uzun dönem diyaliz gerekir. Medikal tedavilerin başarı şansı çok düşüktür. Vazodilatatör ilaçlar, dopamin, prostaglandin analogları, vazopressin reseptör agonistleri ve daha birçok ilaç tedavide kullanılmakta ancak yüz güldürücü sonuçlar alınamamaktadır [17].

2.11.4. ASİT:

Asit peritoneal kavitede sıvı birikmesidir. Sirozun majör komplikasyonları içerisinde en sık görülenidir. Dekompanse siroz olgularının sıklıkla ilk bulgusudur [17]. 10 yıllık takipte dekompanse sirozlu hastaların yarısında ortaya çıkmaktadır [9,34]. Karaciğer sirozuna bağlı asit portal hipertansif asit özelliği taşır: Serum-asit-albumin gradiyenti (SAAG) 1,1'in üzerindedir, hücre sayısı mm³'de 500'ün altındadır, total protein %2,5 gr'ın altındadır. Asit genellikle ödemle birlikte. Asitle başvuran hastaların %75'inde sebep sirozdur. Geri kalan %25' inde; malignite %10, kalp yetersizliği %3, pankreatit %1, tüberküloz %2 ve diğer nadir sebepler oluşturur [35]. Asit oluşan sirozluların %50'si 2 yıl içinde ölmektedir [36].

Karaciğer sirozunda asit gelişimine neden olan asıl olay splanknik vazodilatasyondur. Portal akıma karşı siroz nedeniyle oluşmuş hepatik direnç, PHT, kollateral ven ve şant oluşumuna neden olur. PHT gelişince vazodilatatör maddelerin (temelde nitrikoksit) lokal üretimi artarak splanknik arteriyel vazodilatasyona yol açar. Sirozun ileri evrelerinde splanknik arteriyel vazodilatasyon o kadar artar ki, efektif arteriyel kan hacmi ve arteriyel basınç azalır. Arteriyel basıncı korumak için vazokonstrüktör ve anti-natriüretik faktörler aktive olarak su ve tuz tutulumuna neden olurlar. İntestinal kapiller basınç ve geçirgenlik değişerek tutulmuş sıvının karın içinde retansiyonuna yol açar. Hastalık ilerledikçe renal serbest su atılımı azalır ve renal vazokonstrüksiyon gelişir. Sonuç dilüsyonel hiponatremi ve HRS gelişimidir [37.38.39].

Asit, komplike olmayan ve refrakter asit olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir:

Komplike olmayan asit: İnfekte olmayan ve hepatorenal sendrom gelişiminin eşlik etmediği asittir. 1. derece asit sadece USG ile tespit edilebilen hafif asittir, 2. derece asit karında orta derecede simetrik distansiyonla kendini gösteren asittir, 3. derece asit ise belirgin karın distansiyonuyla kendini gösteren büyük miktardaki asittir.

Refrakter asit: Maksimum diüretik tedavisine (160 mg/gün furasemid + 400 mg/gün spironolakton) yanıtsız asite, refrakter asit denir [39]. Tüm asitli olguların %5-10'unda ortaya çıkar. Diüretiğe dirençli ve diüretikle kontrol edilemeyen olmak üzere iki alt grubu vardır.

Asit tedavisindeki amaç, karaciğer transplantasyonu veya hastalık doğal seyrine girene kadar sodyum dengesi ve dolaşım fonksiyonunu dengelemektir.

Yatak istirahati sodyum tutucu sistemleri inaktive eder. Ciddi tuz tutulumu olan ve diüretiklere cevapsız veya minimal cevaplı olanlarda tuz kısıtlaması yararlıdır [40]. Sıvı kısıtlaması (1 lt/ gün) dilüsyonel hiponatremisi olanlarda yararlıdır [41]. Çoğu olguda düşük doz diüretikle asitte düzelme ve negatif sodyum dengesi sağlanır [42,43]. Medikal tedaviye dirençli asit olgularında büyük miktarda ve hızlı volüm çekmek için parasentez yapılır. Parasentez sonrası volüm genişleticiler, özellikle albumin solüsyonları önerilmektedir [44]. Refrakter asitlerde nükslerin önlenmesinde Transjuguler intrahepatik porto-sistemik şant (TİPS) etkilidir [45]. Asiti gelişen hastalarda yüksek mortalite nedeniyle transplantasyon düşünülmelidir, çünkü transplantasyon sonrası 5 yıllık survi %70-80' lere yükselmektedir [46,47]. Geniş hacimli asitlerde geniş hacimli parasentez veya yüksek doz diüretik kullanılabilir. İki yöntemi kullanan randomize çalışmalarda parasentez ön plana çıkmaktadır [48,49].

Asit sıvısının vasküler boşluğa (sıklıkla internal juguler vene) aktarılmasını sağlayan bir yöntem olan peritonovenöz şant da, koplikasyonları nedeniyle kullanımı sınırlı olan bir diğer tedavi seçeneğidir [33].

2.11.5. SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT:

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), genel anlamda enfeksiyon kaynağının karın içinde bir odaktan olmadığı ve cerrahi tedavi endikasyonu olmayan asit sıvısının enfeksiyonudur.

Spontan bakteriyel peritonit'in üç varyantı tanımlanmıştır:

1-Monomikrobial non-nötositik bakterasit (MNB): Asit polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısı 250 mm^3 'den az, asit kültürde tek mikroorganizmanın üremesi ve intraabdominal cerrahi ile tedavi edilebilecek enfeksiyon kaynağı olmaması kriterleri ile tanı konur [50].

2- Kültür negatif nütrositik asit (KNN): Asit PMNL sayısının 250 mm^3 veya daha fazla olması, asit kültürde üreme olmaması ve PMNL artışının başka bir nedenle (asit içine kanama, peritonitis karsinomatoza varlığı, tüberküloz veya pankreatit) olmaması ile tanı konur [51].

3-Klasik SBP: Asit PMNL sayısının 250 mm^3 veya daha fazla olması, asit sıvısı kültüründe tek bakteri üremesi ve sekonder bakteriyel peritonitin ekarte edilmesiyle konur

[42,52]. SBP, asiti olan siroz hastalarının sık ve ciddi bir komplikasyonudur [53]. Fulminan karaciğer yetmezlikli hastaların asitlerinde de SBP gelişebildiği bildirilmiştir [54].

2.11.5.1. PREVALANS: Hastaneye başvuran asitli siroz hastalarının %10-30'unda SBP saptanmıştır [55,56]. SBP ataklarının yaklaşık olarak yarısının hastaneye başvuru anında var olduğu bilinirken, diğer yarısı da hastaneye yatış sırasında gelişmektedir. Kültür pozitif asit sıvılarının üçte ikisi nötroitik, üçte biri MNB'dir [50]. Polimikrobiyal bakterisit tanısı asit PMNL 250 mm³ 'den az olması, asit sıvısı kültüründe birden fazla mikroorganizma üremesi ve sekonder peritonitin ekarte edilmesi ile konur [57]. Polimikrobiyal bakterisit 1000 parasentezde bir ortaya çıkmaktadır.

SBP gelişme riski; eşlik eden üst GİS kanaması, SBP geçirme öyküsü veya asit protein düzeyi düşük olan (düşük kompleman ve opsonin aktivitesi) asitli siroz hastalarında daha fazladır

2.11.5.2. ETYOPATOGENEZ:

Asiti olan tüm siroz hastalarında SBP gelişebilir. Gram negatif aerob bakteriler ve non-enterokok streptokok türleri (E.coli, Klebsiella pneumoniae ve pneumococci türleri) bu hastaların asitlerinde en sık izole edilen bakterilerdir [53].

Enterik mikroorganizmaların barsak mukozal bariyerini geçerek mezenterik lenf nodlarına ulaştığı (bakteriyel translokasyon) ve duktus torasikus aracılığıyla sistemik kan dolaşımına geçtiği öne sürülmüştür [58,59]. Bakteriyel translokasyonun SBP patogeneziindeki rolü hayvan deneyleriyle de kanıtlanmıştır [59,60].

Yapılan bir çalışmada profilaksi almayan sirozlu hastalarda bakteri translokasyonu Child-A grubunda %3.4, Child-B grubunda %8.1, Child-C grubunda %30 bulunmuştur. Aynı çalışmada profilaksi alan hastaların sadece %4.5'inde bakteri translokasyonu gösterilebilmiştir [61]. Bakteri translokasyonu ve mezenterik lenf nodu tutulumu ileri derecede sirozu olanlarda anlamlı derecede fazladır.

Portal hipertansiyon ince barsak duvarında yapısal değişikliklere yol açarak, motiliteyi azaltarak, protein kaybettirici enteropati gibi fonksiyonel bozukluklara ve GİS bakteri aşırı çoğalmasına neden olarak bakteri translokasyonunu artırabilir [61,62].

İlerlemiş karaciğer hastalığı nedeniyle kemotaksis ve fagositoz bozulmuş, PMNL ve monositlerin hücre içi öldürme yeteneği azalmıştır. Bu nedenlerden dolayı mezenterik lenf nodlarına göçmüş bakterilerin klirensi sağlanamaz [56]. Karaciğer hastalığının spesifik etyolojisinin SBP için predispozisyon yarattığına veya prognoz ve tedaviye yanıt üzerine etkisinin olduğuna dair ciddi kanıt bulunmamaktadır [63,64]. Opsonik aktivite asit sıvı protein konsantrasyonu ile orantılıdır [65]. SBP gelişimi ile asit sıvı protein miktarında değişiklik

olmamaktadır [66]. Asit proteininin düşük olması (<1gr/dl) SBP gelişimi için kolaylaştırıcıdır [67].

MNB sıklıkla antibiyotiksiz iyleşmektedir [42]. Asit, PMNL sayısında artış olmadan steril hale geçmektedir. PMNL'lerin sıvıya geçişi periton makrofajlarının enfeksiyonun kontrolünde yeterli olmadıkları anlamındadır [66]. KNNa tanılarının çoğu duyarlı kültür metodlarının kullanımına bağlıdır [68].

Antibiyotik tedavisi öncesi ardışık parasentez yapılan KNNa hastalarında PMNL sayılarının kendiliğinden düştüğü ve kültürlerin negatifleştiği saptanmıştır [66]. Duyarlı kültür metotları kullanıldığında KNNa spontan düzelen SBP'yi temsil edebilir. Bu hastalarda parasentez anında vücut savunma sistemleri tarafından tüm bakteriler öldürülmüş ama PMNL sayısı daha normale dönmemiştir [68].

Üst GİS kanamalı siroz hastalarında yatış sırasındaki enfeksiyon riski %40 dolayındadır [69]. Şoka bağlı GİS'ten bakteri translokasyonunun artışı riskin nedeni olabilir [70]. İdrar yolu enfeksiyonu SBP için bir risk faktörüdür [71].

Lokal immün yanıt (opsonik aktivite azlığı) ve sistemik immün yanıtta (retiküloendotelial fagositik aktivitedeki) azalma asit enfeksiyonunu kolaylaştırmıştır.

Yüksek duyarlı PCR 'a dayalı metodlar kullanılarak enfeksiyon kliniği olmayan non-nötrositik asit sıvılarında %32,1 (9/28 hasta) oranında bakteri DNA'sı saptanmıştır. En sık saptanan bakteriyel DNA E.coli bakterisine (% 77,7) ait bulunmuştur [72]. Oluşan enfeksiyonlarda bakteri yükü düşük olsa da tetiklenen inflamatuvar yanıt şiddetlidir. PMNL ve inflamatuvar sitokinler dramatik bir şekilde artarlar. İnflamatuvar yanıtın sebebi asit sıvısı ve kandaki bakteri veya bakteri DNA'sı olabilir. Neden ister bakteri, ister bakteri DNA 'sı olsun vücudun amacı enfeksiyonu önlemektir. Bu değişiklikler enfeksiyonu ortadan kaldırma amaçlı olsalar da istenmeyen hemodinamik değişikliklere neden olabilirler [73,74]. Bakteri DNA'sının da inflamatuvar süreci tetikleyebilmesi KNNa tanısının sadece kültür yöntemlerinde yapılmış bir hataya bağlı olmayabileceğini ve bu hastalarda nedenin bakteri DNA'sı olabileceğini düşündürmektedir.

Parasentezin asidik sıvı enfeksiyonları için risk faktörü olduğu düşünülmüşse de prospektif çalışmalarda bu risk kanıtlanamamıştır. Her 1000 parasentezden sadece birinde barsaktan geçilmesi, kültür sonuçlarında deri florası üyelerinin baskın olmaması ve enfeksiyon tanısının sonraki parasentezlerden ziyade ilk parasentezde konulması nedeniyle parasentezin önemli bir risk faktörü olmadığı söylenebilir [75,76].

Sonuçta SBP, barsakların bakterileri barsak içinde sınırlandıramamasının ve immün sistemin barsaktan transloke olan virulan bakterileri öldürememesinin sonucudur [74].

2.11.5.3. KLİNİK:

SBP’de klinik bulgular değişken olabilir. Karın ağrısı ve ateş tek ipucu olabilir. GİS motilite değişikliği, bulantı, kusma, diyare, hipotermi, hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma, ensefalopati, elektrolit imbalansı saptanabildiği gibi hastaların üçte birlik kısmında bu semptom ve bulguların hiçbiri olmayabilir [51,77].

Ateş %45–66 ve karın ağrısı %42–73 ile en sık semptomlardır. Asit dekompanasyonu ile başvuranların %22,2’sinde ateş ve karın ağrısı saptanmıştır [64]. SBP hastaları genellikle bilirubin düzeyi ve uzamış PTZ değerlerine sahip Child B, C siroz hastalarıdır [78].

2.11.5.4. TANI:

Tanı parasentezle konur. Tanı için şüpheli olunmalı ve parasentez endikasyonu için eşik düşük tutulmalıdır. Klinik kötüleşme veya ateş ve karın ağrısı varlığında hemen parasentez yapılmalıdır [68]. Asit içine kanama, peritonitis karsinomatoza varlığı, tüberküloz veya pankreatit de asit PMNL sayısında artışa neden olsa da, asit sıvısında PMNL yüksekliğinin en sık nedeni enfeksiyondur.

KNNA; klinik özellikler, seyir, asit ve serum analizi, takip, tedavi ve prognoz açısından SBP ile aynı olması [51] nedeniyle bir SBP varyantı olarak (kültür negatif SBP) kabul edilebilir. Daha duyarlı metotlar kullanılmasına rağmen klinik SBP özelliklerine ve yüksek asit PMNL sayılarına sahip hastaların asit kültürlerinin %40’ında etken izole edilememektedir [78]. Dolayısıyla SBP tanısı esas olarak asitteki PMNL sayısına göre konmaktadır ve KNNA hastaları SBP grubu içinde değerlendirilebilir. International Ascites Club (IAC) tarafından asit PMNL sayısı 250 ve daha fazla olan hastaların asit kültür sonuçları beklenmeden SBP kabul edilmesi ve bunlara antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir [53]. Asit hemorajikse (asit kırmızı küre $>10000 \text{ mm}^3$) her 250 kırmızı küre için asit PMNL sayısı bir adet düşürülmelidir. Asit lökosit sayıları, steril asitte de artabilmesi [79,80] ve diüretik tedavisinden etkilenebilmesi nedeniyle tanıda daha az yararlıdır.

Asit sıvısının hücre sayımında manuel sayım altın standart kabul edilmiştir. Angeloni ve arkadaşları 74 siroz hastasından elde edilen 130 örneklik bir seride manuel ve otomatik hücre sayımı arasında çok iyi bir uyum olduğunu göstermişlerdir. Otomatik hücre sayımı ile ortalama 6 hücre/mm^3 fark, SBP tanısında %94 sensitivite, %100 spesifite, %100 pozitif prediktif değer ve %99,1 negatif prediktif değer elde edilmiştir [80]. Otomatik yöntemin bir avantajı acil şartlarında bulunabilmesi, 2 dakikada sonuç verebilmesi ve daha ucuz olmasıdır. SBP tanısında artık ucuz, hızlı ve etkili olan strip testleri ile asitte lökosit bakılması da kullanılabilmektedir [81].

Asit sıvısının gram boyaması birçok bakterinin görüldüğü sekonder peritonitte yararlıdır. Ama spontan asit enfeksiyonlarında ampirik antibiyotik tedavisini yönlendirmede çok az öneme sahiptir [66].

2.11.5.5. AYIRICI TANI:

Genellikle barsak perforasyonu veya karın içi apselere bağlı gelişen sekonder peritonit, tedavisinin cerrahi olması nedeniyle ayırıcı tanıda önemlidir. Asit kültüründe birden fazla mikroorganizma üremesi veya standart antibiyotik tedavisine yanıt olmaması veya glukoz <50 mg/dl, asit protein >1 gr/dl, LDH'nin normal serum değerinin üzerinde olması kriterlerinden iki tanesinin varlığı durumunda sekonder peritonit tanısı muhtemeldir. Monomikrobiyal olan sekonder peritonitin tek nedeni perfore safra kesesidir [82].

Bir çalışmada asit sıvısı karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve ALP düzeyleri de sekonder peritonitin SBP 'den ayırt edilmesinde yararlı bulunmuştur [82]. Bu hastalarda araya asit girmesiyle inflame visseral ve paryetal periton yaprakları temas etmediğinden klasik cerrahi karın gelişmez.

2.11.5.6. TEDAVİ:

Spontan asit enfeksiyonları ciddi, mortalitesi ve nüks olasılığı yüksek bir komplikasyon olduğundan enerjik şekilde tedavi edilmelidir. Tedavi aktif enfeksiyonun tedavisi ve nükslerin önlenmesi şeklinde planlanmalıdır. Aktif enfeksiyonun erken tanısı ve doğru tedavisi mortaliteyi azaltır. İleri evre SBP'li hastalar tercihen hastaneye yatırılarak yakın izlem altında tedavi edilmelidir.

Aktif enfeksiyonun tedavisinde asit ile mücadele edilerek asit ortadan kaldırılmalı ve İV. geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır. Eğer antibiyotik tedavisi uygun ise 48 saat içinde asit mayi PMNL sayısı %50 azalır. Yapılan klinik çalışmalarda; ampicilin ve aminoglikozit kombinasyonunun kür başarısı %76 ve üçüncü kuşak sefalosporin ve özellikle cefotaxime ile (3x2 gr İV.) %85 kür sağlamak olasıdır. Cefotaxime geniş spektrumlu, hidroliz işlemine ve B laktamazların çoğuna dirençli bir antibiyotiktir. Gram negatiflere etkinliği 1. ve 2. kuşak sefalosporinlere göre daha fazladır. Gram pozitif etkinliği daha az olsa da streptokokların çoğuna etkilidir [83].

Klasik SBP: Kültürde üreyen mikroorganizmanın duyarlılık durumuna göre tercihen 3. kuşak sefalosporin grubu bir antibiyotik seçilerek 5–10 gün İV olarak uygulanır. Ancak kültürde üreme sağlanıncaya kadar cefotaxime 3x2 gram İV dozda başlanır.

KNNA: Semptomatik olgularda üçüncü kuşak sefalosporin (cefotaxime 3x2 gram İV dozda) 5–10 gün uygulanır.

MNBA: Tüm MNBA hastalarında tedaviye gerek yoktur. Eğer hasta semptomatik ve kültür tekrarlarında aynı organizma elde ediliyorsa, duyarlılığa göre 5 gün İV. tedavi uygulanır. Eğer asemptomatikse 24–48 saatte parasentez tekrarı ile karar verilir.

Polimikrobiyal bakterisit: Genellikle travmatik parasentez sonrası gelişir (Parasentezde hava veya gaita aspire edilmiştir). Asit sıvısında PMNL $<250 \text{ mm}^3$ ve kültürde gram pozitif bakteriler veya multiple organizma saptanır. Eğer asit mayide protein $>1 \text{ gr/dl}$ saptanırsa klinik izlem, protein $<1 \text{ gr/dl}$ ise veya semptom varsa Gr (+) ve aneroblara yönelik antibiyotik uygulanır. Sekonder olarak gelişen bir durumdur. Üçüncü kuşak bir sefalosporin (cefotaxime 3x2 gram İV dozda) + anti-anaerobik bir ilaç (metranidazol) başlanır. Tedavinin süresi klinik cevap ve seri asit sıvısı PMNL sayımı ve kültür sonuçlarına göre belirlenir.

Profilaksi: Tedaviye cevap alınan hastalardaki en önemli sorunlardan biri de nüksdür. Nüks oranı %68’ler civarındadır. İlk SBP atağından sonra 1 yılda tekrarlama olasılığı %40–69 olarak bildirilmiştir [52,84]. Nüksü engellemek için profilaktik antibiyotik şarttır. Özellikle asit protein düzeyi 1 gr/dl altında olanlara önerilir. Profilaksi için genellikle kinolon (DNA- giraz inhibitörleri) grubu antibiyotikler tercih edilir. Özellikle de norfloksasin ile 400 mg/gün dozda tedavi edilen hastalarda nüks %20’lere kadar düşmektedir. Norfloksasin yanında siprofloksasin de profilaksiste verilebilir. Bu antibiyotiklerin dezavantajı pahalı olmaları ve kinolon türevlerine rezistan organizmaların artması ve bunların gelecekte bir problem yaratabileceğidir. Bunun uygulanmadığı durumlarda en azından gastrointestinal kanamalar varsa veya skleroterapi gibi girişimler esnasında kısa bir müddet antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

2.12. SİTOKİNLER:

Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Bazı hücreler kültür ortamında spontan olarak sitokin salgılayabilirse de sitokinlerin çoğu hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanmaktadır. İstirahat halindeki hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır. Sitokinler peptid veya glikoprotein tabiatında olup mol ağırlıkları 6000 ila 60.000 arasında değişmektedir. Çok aktif maddeler

olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. Çeşitli sitokinlerin genleri bulunup klonlanmış olup, bu sayede sitokinlerin daha fazla miktarda yapımı mümkün olmuştur.

İlk olarak 1975 yılında Carswel ve arkadaşları BCG ile enfekte edilmiş ve endotoksin (bakteriyel lipopolisakkarid) enjekte edilen farelerin serumlarında, duyarlı fare sarkomlarının hemorajik nekrozuna ve bazı sarkomların da tamamen gerilemesine yol açan bir faktör saptamış ve buna TNF adını vermişlerdir [85]. Daha sonra Aggarwel ve arkadaşları promiyelositik lösemi hücre dizisi doku kültür süpernatantlarında TNF izole etmiş ve bunun 157 aminoasitten oluşan, 17000 dalton molekül ağırlığında bir polipeptit olduğunu göstermişlerdir [86]. Pennica ve arkadaşlarının TNF geninin DNA dizilişini belirleyip, E. coli üzerinde klonlayarak rekombinant insan TNF'sini elde etmeyi başararak bu konudaki çalışmalar artmıştır [87]. Yine aynı çalışmada 1984 yılında, TNF'ye benzer biyolojik aktiviteler gösteren lenfotoksin ile TNF'nin aminoasit düzeyinde %30 homolog oldukları gösterilmiş ve bu iki protein arasındaki yakın ilişki açığa çıkmıştır. Diğer taraftan kronik hastalıklardaki kaşeksinin etiyolojisini araştırmaya yönelik çalışmalarda, lipopolisakkarit enjekte edilen farelerin makrofajlarından, farelerde lipoprotein lipaz eksikliği, hipertrigliseridemi ve kaşeksi yapan bir faktör izole edilmiş, kaşektin adı verilen bu faktörün TNF ile özdeş olduğu saptanmıştır [90]. Bu bilgiler ışığında, yapısal ve fonksiyonel olarak birbirine yakın iki proteinden makrofaj-monosit ürünü olan TNF/kaşektine TNF-alfa (TNF- α), lenfosit ürünü olan lenfotoksine ise TNF-beta (TNF- β) adı verilmiştir. Aktiviteleri birbirine çok benzeyen ancak idantik olmayan TNF- α ve TNF- β salınımını düzenleyen genlerin ekspresyonu ve bu sitokinleri salgılayan hücrelerin çalışma yöntemleri birbirinden farklı olarak düzenlenmektedir [86].

Daha önceleri selektif antitümör etkileri olduğu sanılan TNF- α ve TNF- β , inflamasyon bölgesini infiltre eden mononükleer hücreler tarafından salınan major inflamatuvar sitokinler arasında yer alır. Çeşitli infeksiyon ajanları ve muhtemelen malign tümörlere karşı konağı koruyucu önemli medyatör ve immünostimulan rol oynadıkları saptanmıştır [91]. Kaşektin ile aynı olduğu anlaşılan TNF- α kronik infeksiyonların seyrindeki halsizlik ve zayıflıktan sorumlu tutulmaktadır. İnfeksiyonların seyrinde yüksek miktarlarda salınan TNF- α gram negatif infeksiyonlara bağlı gelişen septik şokta olduğu gibi ölüme neden olabilecek ciddi sistemik toksisiteye yol açar. Çeşitli otoimmün hastalıklar ve Graft-Versus-Host hastalığının patogeneğinde önemli yer tutar [92,93]. İncelenen hemen tüm hücrelerde TNF reseptörü olması, TNF etkisi ile çeşitli sinyal ileti yollarının kinazların ve transkripsiyon faktörlerinin aktive olması, hücresel genzisde geniş bir yelpaze üzerinde rolü olması, TNF'nin oldukça yaygın, çeşitli fonksiyon ve etkinliğine neden olur.

TNF- α ve TNF- β tek kopya genlerdir ve insanlarda 6. kromozomunun kısa kolu üzerinde yer alır [94]. Burası aynı zamanda majör histokompatibilite (MHC) ve HLA-B loküsünü kodlayan bölgedir. TNF- α ve TNF- β 'nın benzer yapısal özellikleri bunları salgılayan genlerin, ortak eksik bir genin duplikasyonu sonucu ortaya çıkan türevler olduğunu düşündürmektedir [95]. Uygun stimulus ile hücrelerin TNF- α veya TNF- β mRNA veya protein salgılaması karşılaştırıldığında TNF- α 'nın daha geniş hücre çeşidi tarafından uyarılabildiği görülür. Bazı hücrelerin uyarı ile hem TNF- α ve hem de TNF- β salgılaması mümkündür. Fakat bir hücrenin sadece TNF- α veya TNF- β salgılaması için değişik sinyal ve yollar gerekmektedir [96]. Olgun TNF- α 157, TNF- β 171 aminoasit içerir. Denatüre edildiğinde TNF- α 17000, TNF- β ise 25000 kDa molekül ağırlığındadır. Olgun TNF- β 'da 14 fazla aminoasit olması TNF- α 'da N-glikolizasyon basamağının eksik olmasındandır. Nativ formda TNF- α ve TNF- β trimerler halinde sıkıca bağlıdır. Bu da tahmin edilen molekül ağırlıkları ile (TNF- α için 45000 ve TNF- β için 65000) uyumlu bulgulardır [97]. Bazı majör reseptör büyüme faktörlerinin aksine, TNF reseptörlerinin intrinsek protein kinaz aktivitesi gösterdiğine dair yeterli kanıt yoktur. Hücrelerin TNF ile temas etmesinden birkaç dakika sonra çeşitli proteinlerin fosforilasyona uğradığı gösterilmiştir. Bu da birçok majör hücre kinazların uyarılması ile mümkün olabilir. Birçok hücre dizilerinde protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonu gösterilmiştir. Hücre içi kalsiyum depolarının boşalması PKC oluşumunu tetiklemektedir. Ayrıca hücre içi cAMP'nin hızla artması protein kinaz A (PKA) aktivasyonuna neden olmaktadır. TNF etkinliğinin pleiotropik yapısı nedeni ile birçok alternatif aktivasyon yollarının bulunması mümkündür; çünkü yapılan bazı çalışmalarda PKC etkisinin bloke edilmesine rağmen TNF etkinlikleri önlenememiştir. TNF sinyal iletiminde rolü olabilecek 20'ye yakın alternatif yollar bildirilmiştir. Bu yollar hücre membranına bağlı yapılar, solübl hücre içi medyatörler, aktive protein kinazlar ve aktive ileti faktörleri başlıkları altında toplanabilir. TNF tarafından regüle edilen birçok gen aynı zamanda bazı sitokinler, interferon ve hücre büyüme faktörleri tarafından da etkilenirler. Bunların arasında interlökin-1 (IL-1) ve interferon gama (IFN- γ) önemlidir. Bu yakınlık ve ortak uyarılabilme, farklı sitokinlerin özdeş hücre içi ileti yolları ve transkripsiyon faktörlerini etkileyebilme özelliğinden kaynaklanmaktadır [98,99].

Vücutta akut hücre hasarı geliştiğinde karaciğerde sentezlenen, akut faz proteinleri denen reaktanların sentez ve dağılımında değişiklikler olur. Bu akut faz proteinleri içinde en çok bilineni ve inceleneni C-reaktif protendir (CRP). Pentamerik protein yapısında olan ve beş subüniti bulunan CRP insanda 1. kromozom üzerinde kodlanmıştır [100]. CRP akut faz reaktanı olarak değişik yapıda çeşitli biyolojik substratlara bağlanır, kompleman sistemini

aktive eder, sitokin salınımında rol oynar ve lökositlerin fagositozunu artırır. Doku hasarından yaklaşık 4 saat sonra sentezi artan CRP'nin başlıca kaynağı karaciğerdir. Deneysel araştırmalardaki hayvan çalışmalarında hepatositlerde sürekli CRP sentezi gösterilmiştir [101]. Karaciğerden uzak bölgelerdeki hasar nedeniyle hepatositlerden CRP'nin salgılanması, humoral akut faz proteinleri uyarılmasında sitokinlerin rolünü düşündürmektedir. Gerçekten de aktive olmuş hücrelerden salgılanan ve peptit düzenleyici moleküller olan sitokinler CRP yapımının uyarılmasında önemli etki gösterirler. IL-1, IL-6, TNF, IFN- γ hepatositlerde bazı akut faz proteinlerinin sentezini arttırmaktadır. Ayrıca çeşitli sitokinlerin kombine etkileri ile ortak uyarı da olabilmektedir. CRP ile sitokinlerin karşılıklı olarak indüksiyonları da olabilmektedir. Örneğin TNF yükselmesine CRP de eşlik etmektedir. Akut faz proteinlerinin salgılanması multifaktoriyel ve heterojen indüksiyon mekanizmaları ile olmaktadır [102,103].

TNF bağlandığı hücre tipine ve ortamda bulunan diğer protein faktörlerine bağlı olarak, hem malign değişime uğramış hem de normal hücreler üzerinde çok çeşitli ve karmaşık biyolojik etkiler gösterir. Bu etkilerini akut faz reaktanı CRP ile olduğu gibi diğer sitokinler ve büyüme faktörleri ile etkileşimde bulunarak yapar. TNF invivo IL-1, granülosit-makrofaj uyarıcı faktör (GM-CSF) ve makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) oluşumunu artırır [104]. İnvitro mononükleer hücrelerden IL-1 ve hipotalamik hücrelerden prostaglandin E2 (PG E2) yapımını arttırarak endojen pirojen etki gösterir. İnvitro vasküler endotelial hücrelerden platelet-kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılanması uyarılır. Yine vasküler endotelial hücrelerden, akciğer fibroblastlarından ve yassı hücrelerinden, adenokarsinom hücrelerinden GM-CSF oluşumu artar. T lenfositlerde IL-2, IFN- γ sentezi uyarılır. Bazı sitokin ve büyüme faktörleri de TNF oluşumunu arttırmaları. GM-CSF, IL-2, aktive edilmiş öldürücü hücreler (LAK), IFN- γ bunların başlıcalarıdır [105,106].

TNF ve TNF-reseptörünün biyolojik etkileri metabolik antitümör, immünite ve inflamasyon, hematopoez ve farklılaşma olarak dört ana grupta toplanabilir. TNF invitro adipositlerde lipoprotein lipaz aktivitesini baskılayarak kaşektik durum oluşmasına yol açar. İnvivo hayvan deneylerinde TNF- α uygulamasının kronik hastalıklardaki gibi kaşeksiye benzer olarak iştahsızlık, kilo kaybı, protein ve lipid depolarında azalma ve anemiye yol açtığı gösterilmiştir [107,108]. Kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda TNF- α 'nın ateş, taşikardi, hipotansiyon, protein katabolizmasında artış, hipertrigliseridemi ve plazma kortizol düzeylerinde belirgin yükselmeye yol açtığı gösterilerek, doku hasarına akut metabolik cevabın oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmüştür [57].

TNF- α 'nın *invivo* antitümör etkisi tümör hücrelerine doğrudan sitotoksik etki ile olur. Aynı zamanda sitostatik etkisi de mevcuttur. TNF'nin direkt antitümör etkisi *invivo* ve *invitro* olarak birçok malign hücre üzerinde gösterilmiştir. Sitostatik etkinin oluşma mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber serbest radikallerin indüksiyonu, DNA parçalanması, mikroflaman ağ yapının erimesi, nükleer membranın yırtılması ve sitoplazmik ısınma tespit edilen unsurlardır [110,111].

TNF'nin geniş immünolojik özellikleri *invivo* ve *invitro* deneylerle sürekli araştırılmaktadır. Spesifik antijenik bölgede immün hücrelerin çoğalması, lenfoid hücrelerin aktivasyonu, IL-2 reseptörleri ve MHC class I, class II antijenlerinin hücre yüzeylerinde ekspresyonlarının artması çeşitli sitokinlerin salınımının uyarılması, bunların TNF ile işbirliği başlıca özellikleridir. İnflamasyon ve infeksiyon olaylarının gelişmesi ile PMNL'ler stimüle olur ve TNF için ortalama 6000 reseptör eksprese ederek konağın korunmasında önemli rol oynar. TNF etkisi ile kemotaksis, kemokinezis, iyodinasyon, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste, fagositoz, toksik oksijen ürünleri ve lizozomal enzimlerin salınması gibi birçok fonksiyon düzenlenir. TNF etkisi ile PMNL'de kompleman 1 ve 3 reseptör ekspresyonu artar ve böylece marjinasyon ve fagositik aktivite uyarılır [112]. TNF endotelial hücreleri doğrudan stimüle ederek IL-1 ve prokoagülan aktiviteyi artırır, MHC düzeyini yükseltir. Endotelial hücrelerin TNF'ye maruz kalması ile PMNL'lerin ve lenfositlerin adezyonu antijenik bölgede hızla indüklenir. TNF CD4⁺ (helper) ve CD8⁺ (sitotoksik/süpressör) T hücreleri tarafından da salgılanır ve otokrin etki ile T hücreleri fonksiyonlarını düzenler. İmmün sistem ve inflamatuvar olaylarda T hücreleri, B hücreleri, monositler, makrofajlar, PMNL'ler yanı sıra doğal öldürücü (NK) hücreler, lenfokin-aktive öldürücü hücreler de uyarılır. LAK ve NK aktivitesine TNF ile birlikte IL-2 'de katkıda bulunur. Çeşitli patolojik olaylarda artan TNF uyarılması ile TNF reseptörleri (TNF-r) de artmaktadır. Özellikle enfeksiyöz olaylardan meningokoksemi, enfeksiyöz purpura, septik şok, bakteriyel menenjit gibi durumlarda TNF artmaktadır. TNF'nin artmasında gram negatif bakterilerden açığa çıkan endotoksinlerin rolü çok büyüktür [113]. Kronik karaciğer hastalığının seyrinde rastlanan ve prognozu oldukça kötü yönde etkileyen spontan bakteriyel peritonitlerin (SBP'nin) yaklaşık %70'i gram negatif bakteriler tarafından oluşturulmakta ve bunun yarıya yakınında da etken ajan E.coli'dir. Erken teşhis edilmesi çoğu zaman güç olan SBP 'de TNF ve IL seviyelerinin artması beklenen bir durumdur. Son yıllarda TNF'nin karaciğer fonksiyonu hepatositler ve kolestaz üzerine patolojik etkileri ortaya çıkarılmıştır. TNF etkisi ile serum albumin konsantrasyonu ve karaciğer ilaç metabolizması ile ilgili sitokrom p450 aktivitesi azalırken; CRP, fibrinojen gibi akut faz proteinleri, kompleman 3 (C3) , hepatik lipojenezis artmaktadır.

Farelere enjekte edilen TNF karaciğer hücrelerinde nekroz yapmaktadır. Ayrıca galaktozaminin letal hepatotoksik etkisini arttırmaktadır [114]. Akut ve kronik alkolik hepatit, akut ve kronik viral hepatit, akut fulminant hepatit gibi durumlarda plazma TNF- α düzeylerinin arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [115,116]. Hasta monosit kültürleri ile yapılan çalışmalarda alkolik ve viral hepatitlerde monositler üzerindeki TNF-r sayısının arttığı gösterilmiştir. Reseptör sayısının artması plazma TNF- α düzeyinin artması ile orantılı olarak seyretmektedir. TNF- α ve TNF-r düzeylerindeki artma muhtemelen diğer sitokinler, hepatit B virüs ürünleri ve monositlerin virüs ile enfekte olması ile ilgili görünmektedir [116,117].

IL-6 çok çeşitli biyolojik etkileri olan immun sistem medyatörlerinden biridir. B hücre uyarıcı faktör (BCSF), B hücre uyarıcı faktör 2 (BBCSF-2), hibridoma büyüme faktörü (HGF), hepatosit uyarıcı faktör (HSF), T lenfosit için sitolitik farklılaşma faktörü (CDF), olarak da bilinir [118,119]. IL-6 212 aminoasit içeren bir polipeptit tarafından kodlanmaktadır. Bu protein olgun hale geldiğinde 184 aminoasit içerir. IL-6'nın molekül ağırlığı 21,5–28 kDa arasındadır. Monosit, makrofaj, fibroblast, endotel hücreleri, keratinositler, mast hücreleri, T hücreleri ve çeşitli tümör hücreleri IL-6 sentezleme yeteneğine sahiptirler. İn vivo ve invitro olarak IL-6 B hücreleri için farklılaşma faktörleri ve T hücreleri için aktivasyon faktörü olarak etki gösterir. İmmuglobulin salgılayan B hücrelerinin farklılaşması için IL-6 ve IL-4 uyarımı gereklidir. IL-6 çeşitli insan miyelomaları için potansiyel büyüme faktörü olarak etki gösterebilmekte ve bu etkileri 10 pg/ml'den daha düşük konsantrasyonlarda bile ortaya çıkabilmektedir. IL-3 ve IL-6 in vitro olarak hemopoietik progenitör hücrelerin farklılaşmasında sinerjik etki göstermektedirler. Sepsis, otoimmün hastalıklar, lenfoma, AIDS, alkolik karaciğer hastalığı, organ ve graft rejeksiyonları ile çeşitli infeksiyon hastalıklarında serum IL-6 seviyeleri yükselebilmektedir.

IL-8 moleküler ağırlığı 8 kDa olan glikozillenmemiş bir proteindir. En önemli biyolojik etkilerinden biri nötrofiller için kimyasal bir çekici olmasıdır. Bu özellikleri IL-8'in nötrofil aktive edici protein (NAP-1), nötrofil aktive edici faktör (NAF) ve monosit-nötrofil kemotaktik faktör (MDNCF) olarak adlandırılmasına neden olmuştur [120,121]. Başlangıçta monositlerden pürifiye edilmiş ve majör kaynağının bu hücre olduğuna inanılmıştır. Ancak daha sonraları endotelial hücreler, epitelial hücrelerde, hepatositlerde ve kondrositlerde IL-8 yapımı olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler lipopolisakkarit, IL-1, TNF, viruslar ve ürat kristallerine yanıt olarak IL-8 yapımı ve salınmasını arttırırlar. IL-8 proinflamatuvar sitokinlerin en önemlilerinden biridir. Psöriasis, kistik fibrozis, idiopatik pulmoner fibrozis, plevra hastalıkları ve romatoid artrit de aralarında bulunduğu birçok hastalıkta serum IL-8 seviyelerinin yükseldiği görülmüştür [122,123].

IL-10 Th2 hücrelerinin aktivasyonu ile monosit, keratinosit, aktive B hücrelerinde yapılır. Ancak özellikle Th1 yolunun aktivasyonunu engelleyerek ve buradan salınan IL-2, İNF- γ gibi sitokin sentezini inhibe ettiği için sitokin sentez inhibitör faktörü olarak adlandırılır. Böylece humoral immün cevabı kolaylaştırmada regülatuar bir balans özelliği sağlar. Makrofajlar ve NK hücreleri tarafından oluşturulan sitokin yapımını da inhibe eder. Th1 yolu aktivitesinin inhibisyonu, dendritik hücre ve makrofajların direkt bozulması ile sonuçlanan indirekt etkiler olduğu ortaya çıkar. Makrofajlar tarafından yapılan TNF- α yapımını da suprese eder [124].

2.13.LENFOSİT SUBGRUPLARI:

Monoklonal antikor teknolojisinin gelişimi, çok sayıda yeni lökosit yüzey moleküllerinin keşfedilmesine yol açmıştır. Lökosit farklılaşma antijenleri üzerindeki ilk uluslararası uygulamalı çalışma, insan lökositlerinin hücre yüzey moleküllerinin terminolojisinin hazırlanması için 1982'de yapılmıştır. Bu ve bunu izleyen çalışmalardan, lökosit antijenlerinin farklılaşma (CD) sınıflandırması oluşmuştur.

İnsan periferik kanının lenfosit popülasyonu, üç hücre türünden oluşur: T (timus türevi), B (kemik iliği türevi) ve NK (Natürel Killer) hücreleridir [125]. Bu hücre tipleri mikroskopla morfolojik olarak ayırt edilemez, ancak hücre membranlarındaki antijenlere ilişkin karakteristik farklılıklarla tespit edilebilir.

T, B ve NK lenfositleri, bağışıklık sistemi fonksiyonunda merkezi rol oynarlar. T lenfositlerinin farklı alt türleri belli antijenleri tanıyabilir, efektör fonksiyonlarını yürütebilir ve/veya hücre ve/veya humoral bağışıklık tepkilerinin türünü ve yoğunluğunu kontrol edebilir. Antijenler veya makrofajların T lenfositleri yoluyla aktive edebilmesi üzerine, belirli B lenfositleri, belirli immünglobulinler (İg) üreten ve salgılayan plazma hücrelerine farklılaşır. NK lenfositleri, sitolitik efektörlerin farklı bir popülasyonu olarak tanımlanır ve hematopoezin düzenlenmesinde, virütik infeksiyonlara karşı savunmada ve kötü huylu tümörlerin yok edilmesinde tamamlayıcı bir rol oynarlar. NK lenfositleri aracılığıyla olan sitolitik etkinlik, sınıf 1 veya sınıf 2 majör histolojik uyumluluk kompleksi (MHC) antijenleri tarafından kısıtlama olmadan meydana gelir [125].

Tarihsel olarak, T ve B lenfositleri, T lenfositlerindeki koyun eritrosit reseptörü (E rosette) ve B lenfositlerindeki yüzey membranı (Sm) İg gibi hücre belirteçleri kullanılarak tespit edilmiş ve sayılmıştır [126,127]. T lenfositlerine özgü olmasına rağmen, E-rosette metodu koyun eritrosit- T lenfosit komplekslerinin yalnızca ışık mikroskobu tarafından görsel olarak tespit edilmesi ve sayılmasıyla sınırlandırılmıştır. B lenfositlerinin tespiti ve sayımı için Smİg ölçümü, diğer hücre popülasyonlarının, Smİg'yi eksprese edebilmesi ve/veya

İgG'nin hatalı olarak pozitif İg olmasıyla sonuçlanan Fc kısmına reseptörler yoluyla İg'yi bağlayabilmesi ile sınırlıdır. NK lenfositlerinin tespiti ve sayımında, geleneksel olarak, kromu serbest bırakma metodu [128] veya hemolitik plak testi [129] gibi standart sitotoksisite testleri kullanılır.

Yakın zamanda, T, B ve NK lenfositlerini tespit etmek ve saymak için monoklonal antikorlar geliştirilmiştir [127.130.131]. Spesifik olmayan poliklonal antikorlarla kıyaslandığında monoklonal antikorlar, bu hücre popülasyonlarına karşı üretilmiş, spesifik, farklı T hücresi, B hücresi ve NK hücresi yüzey antijenlerini tanımlar. Bu, daha doğru ve kesin lenfosit ölçümlerinin yanı sıra, diğer hücre belirteçleri ile (TdT, HLA-D ilişkili antijen, Smİg) birlikte kullanıldığında T hücresi ve B hücresi farklılaşmasının ayrı aşamalarının tespitinin yapılmasına olanak verir.

Hücre yüzey antijenlerinin, hücrenin olgunlaşma (farklılaşma) ve/veya fonksiyonel durumunu yansıtacak şekilde, T ve B lenfositleri tarafından elde edildiği ve kaybolduğu görünmektedir. Hücre yüzey antijenleri elde edildiğinde, aynı hücre değişen sürelerde bu antijenlerin bir kısmının veya tümünü koeksprese edebilir.

Pan T hücresinin yüzey antijenlerinin T lenfositleri tarafından eksprese edilmesi, aşağıdaki sıra ile meydana gelmektedir: CD-7 (erken protimosit); CD-2 (orta protimosit); CD-5 (immatüre timosit), sitoplazmik CD-3 (immatüre ve genel timosit) ve CD-3 (olgun timosit) [130,132]. Birkez eksprese edildiğinde, CD-7, CD-2, CD-5 ve CD-3 antijenleri, hem hareketsiz hem de etkin matüre periferik kan veya lenfoid doku T lenfositleri dahil, T lenfositleri farklılaşmasının geri kalanı boyunca sürekli olarak CD-4 veya CD-8 ile birlikte koeksprese olurlar.

Pan B hücresinin yüzey antijenlerinin B lenfositleri tarafından eksprese edilmesi, aşağıdaki sırayla meydana gelir: CD-19 (bağlı B hücresi progenitörü/pre-pre-B hücresi); CD20 (erken pre-B hücresi) [130.132.133]. Birkez eksprese olduğunda, CD19 ve CD20 antijenleri, hem hareketsiz hem de etkin matüre periferik kan veya lenfoid doku B lenfositleri dahil, B lenfositleri farklılaşmasının geri kalanı boyunca sürekli olarak birlikte eksprese edilirler. Her iki antijen de, B lenfosit farklılaşmasının son aşaması olan plazma hücresinde kaybolur.

CD21 (hareketsiz matüre periferik kan veya lenfoid doku B lenfositleri) ve CD22 (pre B hücresi), aktivasyon sırasında matüre periferik kan veya lenfoid doku B lenfositleri tarafından kaybolan sınırlanmış B hücre yüzeyi antijenlerini temsil eder [132,133]. CD22'nin yüzey ekspresyonu, sitoplazmik CD22'den (pre-pre B hücresi) sonra olur.

Bulgular, NK hücrelerinin kemik iliği prekürsörlerinden geldiğini ve timik işleme gerek duymadan burada tamamen farklılaşabileceğini göstermektedir [131].

Pan B, Pan T veya NK hücre yüzey antijenlerine özgü monoklonal antikör reaktifleri, sırasıyla matüre T, B veya NK lenfositlerini tespit etmek ve saymak için kullanılabilir. Belli bir hücrenin yüzey antijenine özgü monoklonal antikoru bir lenfosit popülasyonunun olgunlaşma (farklılaşma) ve/veya fonksiyonel durumunu tanımlamakta da kullanılabilir. Mevcut test periferik kanda matüre T, indükleyen T, süpressör/sitotoksik T, B ve NK hücrelerinin yüzey antijenlerini tespit etmek ve saymak için CD3, CD56 ve CD45 monoklonal antikörlerini kullanır. Sırasıyla CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD56. Test aynı lenfosit popülasyonlarının aynı zamanda ölçülebilmesine olanak tanır.

CD3: CD3 antijeninin antikoru, TCR kompleksinin beş zincirli CD3 bileşeninin epsilon zincirine özgüdür [132,134]. Zincirin moleküler ağırlığı 20 kD 'dur. Normalde hem indükleyen hem de süpressör/sitotoksik popülasyonların, olgun timositlerin ve aktive edilmiş ve edilmemiş periferik kanın, olgun T lenfositlerinin hücre yüzeyinde bulunan, soya özgü pan T hücresi antijenidir [135.136.136].

CD4: CD4 antijeninin molekül ağırlığı 62 kD 'dur. Periferik kandaki timositlerde ve indükleyen T lenfosit popülasyonunda mevcuttur [138,139]. Aynı zamanda monositlerde düşük yoğunluklarda eksprese olur. CD4+ lenfositler immun yanıtın düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Periferik kanda, CD4+ lenfositler, T-T, T-B ve T –Makrofaj etkileşimi için indükleyici bir fonksiyon sağlar. CD4 antijeni, hedef hücrelerdeki sınıf II major histolojik uyumluluk kompleksi (MHC) antijeniyle reaksiyona girer [138,140].

CD8: CD8 antijeninin moleküler ağırlığı 68 kD 'dur. Normalde timositlerin yaklaşık % 80'inde, periferik kan T lenfositlerinin yaklaşık %30–35 'inde ve bazı natürel killer hücrelerinde bulunur [139.141.142]. CD8+ lenfositler, süpressör ve sitotoksik eylem aracılığıyla bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynarlar. CD8 antijeni hedef hücrelerdeki class I MHC antijeniyle reaksiyona girer.

CD19: CD19 antijeni, erken progenitör B hücreleri dahil tüm B hücrelerinde eksprese olur [132]. CD19 antijeni moleküler ağırlığı 95 kD olan bir mebran glikoproteinidir [143]. CD19'un ekspresyonu olgunlaşmanın tüm aşamaları sırasında devam eder ve yalnızca plazma hücrelerine farklılaşırken terminal evrede kaybolur. Folüküler dendritik hücreler ve miyelomonositik soy progenitör hücrelerde de bulunur, ancak T hücreleri, monositler veya granülositlerde eksprese olmaz. İn vitro incelemeler CD19'un TAPA–1, CD21, CD81, leu 13 ve diğer belirlenemeyen proteinleri içeren hücre yüzeyi sinyal transdüksiyon kompleksinin bir

parçası olarak, B hücresinin aktivasyonu ve çoğalmasının düzenlenmesiyle ilgili olduğunu göstermiştir.

CD56: CD56 antijeninin antikoru, sinir hücresi adezyon molekülünün (NCAM) izoformunu tespit eder [134]. Alternatif bağlama ve heterojen glikolizasyonun ürünü olan NCAM'ın moleküler ağırlığı 135–220 kD arasında değişir. Hematopoetik hücrelerde 140 kD izoformu, özel olarak naturel killer (NK) etkinliği gösteren bir lenfosit alt popülasyonunda eksprese olur. Periferik kandaki TCR tarafından aracılık edilmeyen sitoksiteye aracılık edebilen bu hücrelerin hemen hemen tümü, CD56'yı eksprese eder. Bu alt popülasyon hem natürel killer hücrelerden (CD3-/CD56+) hem de T hücrelerinin bir alt kümesinden (CD3+/CD56+) oluşur. CD56, diğer T veya B lenfosit, monosit, granülosit veya eritrosit popülasyonlarında eksprese olmaz.

CD3+, CD4+, CD8+ ve/ veya CD19+ lenfosit yüzdeleri ve mutlak sayımları bilinen veya bilinmeyen hastalık durumlarından önceki bağışıklık yeterliliğini değerlendirmek ve organ transplantasyonundan sonraki lenfosit düzeylerini izlemek için yardımcı olarak kullanılabilir. Örnekleme gerekirse, CD3+, CD4+, CD8+ ve/ veya CD19+ lenfositlerinin anormal düzeylerinin saptanması düşük akyuvar sayıları olan hastalarda tanımlanmamış hastalık koşullarının diyagnoz ve/veya prognozunda yardımcı olabilir. Organ transplantasyonunun ardından kaydedilen CD3+, CD4+, CD8+ ve/ veya CD19+ lenfositlerinin değişen yüzdeleri, T (CD3+, CD4+, CD8+) ve/veya B (CD19+) lenfosit ölçümlerinin bu hücre popülasyonlarının izlenmesinde yararlı olabileceği fikrini vermektedir.

Anormal düzeylerdeki CD4+, bağışıklık yetersizliğinin ve buna karşılık gelen CD4+/CD8+ oranlarının saptanması da bağışıklık yetersizliği hastalığının diyagnoz ve/veya prognozunda ayrıca yardımcı olabilir. Örneğin, insan bağışıklık yetmezliği virusu (HIV) ile enfeksiyon ve kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromunun (AIDS) etyolojik etkeni, virus için reseptörü eksprese eden CD4+ lenfositlerinin seçici depleksiyonuna bağlı olarak çok büyük immunsupresyonla sonuçlanır. İleri klinik ve immünolojik bozulma genellikle CD4+ lenfosit sayısı ile ilişkilendirilir [144].

CD4+ ve/veya CD8+ lenfosit düzeylerindeki hastalığa bağlı değişiklikler CD4/CD8 hücre oranlarını değiştirebilir. Sonuç olarak, CD4/CD8 oranları bağışıklık yeterliliğinin diagnostik ve/veya prognostik göstergeleri olarak yararlı olabilir.

CD4/CD8 oranları, CD4+ lenfosit sayıları ile birlikte AIDS'nin değerlendirilmesi için en yaygın kullanılan laboratuvar parametreleridir [144,145] . CD4+ lenfosit düzeyleri hiç algılanamayan, ileri aşamadaki AIDS hastalarında CD4/CD8 oranları sifıra yaklaşır. Böyle durumlarda CD8+ lenfositlerin sayısı artmış, normal veya azalmış olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji kliniğine Aralık 2006- Haziran 2007 tarihleri arasında yatırılan kronik karaciğer parankim hastalığı olan asitli hastalar alındı. Hastaların tümü daha önce karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulgularıyla karaciğer sirozu tanısı almıştı. 11 kadın, 30 erkek olmak üzere toplam 41 hasta değerlendirmeye alındı. Yakın zamanda geçirilmiş SBP atağı olanlar, profilaktik antibiyotik verilenler, HCC ve malign asiti olanlar çalışmaya dahil edilmedi. SBP tanısı asit PMNL sayısının $250/\text{mm}^3$ veya daha fazla bulunması ve sekonder peritonitin ekarte edilmesiyle konuldu. SBP tanısı için asit kültür pozitifliği şartı aranmadı.

Hastalar kendi aralarında dört alt gruba bölündü:

a- Enfekte grup: asit sıvıda PMNL sayısı $250/\text{mm}^3$ ve yukarısı ve/veya asidik mayide üremesi olan vakalar (n=22),

b- Non-enfekte grup: asidik sıvıda PMNL sayısı $250/\text{mm}^3$ 'den daha az ve üremesi olmayan vakalar (n=19),

c- Kültür pozitif grup: asit mayi PMNL değerleri ne olursa olsun, asit mayi kültüründe üreme olan vakalar (n=11),

d- Kültür negatif grup: asit mayi kültüründe üreme olmayan vakalar (n=30).

Tüm hastalardan parasentez yapılarak 25–30 ml asit mayi alındı. Asit mayide lökosit değerleri Cell- Dyn -3700 analizatöründe optic scatter lazer yöntemi ile serum ve asit albumin, total protein, bilirubin değerleri Aeroset analizatöründe nefelometrik yöntemle, İNR değeri ACL-Advance marka cihazda ışınlama metodu ile çalışıldı. Bu çalışmada enfekte ve non-enfekte asiti olan tüm hastalarda asit mayide lenfosit yüzey belirteçleri (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56) ve sitokin düzeyleri (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) araştırıldı. İnterlökinler chemiluminescent (immulite 1000) ve lenfosit yüzey belirteçleri ise flowsitometri (Coulter Epics XL. MCL) yöntemi ile bakıldı. Tüm hastalardan en az 10 ml asit sıvısı alınarak hasta başında aerob ve anerob kültür için BACTEC kültür tüplerine uygun şekilde ekim yapıldı. Ölçümler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya ABD ve Hematoloji laboratuvarlarının olanakları kullanılarak yapıldı.

İstatiksel değerlendireme ‘SPSS 11,0 for Windows’ paket programı ile yapıldı. Değerler mean $\pm$ SEM olarak verildi. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ile bağımsız t-testi, korelasyonlar için Pearson korelasyon anlizleri kullanıldı, $p<0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya karaciğer sirozuna bağlı asiti olan toplam 41 adet hasta alındı. Vakaların 11'i (% 26.8) kadın, 30'u (%73.2) erkek, ortalama yaş 56.5 idi. Siroz şiddeti Modifiye Child-Turcotte-Pugh skoru ile değerlendirildi. 2 vaka (%4.8) Child-A, 19 vaka (%46.4) Child-B, 20 vaka (%48.8) Child-C evresinde idi.

Hastaların 22 tanesinde asit mayi analizine göre enfeksiyon mevcuttu (asit sıvıda PMNL sayısı $250 /\text{mm}^3$ ve yukarısı olan ve/veya asidik mayide üremesi olanlar). Enfekte gruptaki vakaların yaş ortalaması 58.63 ± 11.76 idi. 16'sı erkek, 6'sı kadın olan hastaların karaciğer sirozu; 13 vakada hepatit B virusu, 5 vakada hepatit C virusu ve 4 vakada kriptojenik etiyolojiye bağlı idi. Hastaların 10'u Child-Pugh sınıflamasına göre B, 12'si C evresinde idi.

Non-enfekte grupta (asidik sıvıda PMNL sayısı $250/\text{mm}^3$ den daha az ve asit mayide üremesi olmayanlar) 19 hasta mevcuttu. Bunların yaş ortalaması 55.84 ± 12.26 idi. Vakaların 14'ü erkek, 5'i kadın, karaciğer sirozu 13'ünde hepatit B, 2'sinde hepatit C ve 4'ünde kriptojenik etiyolojiye bağlı idi. Child-Pugh sınıflamasına göre 2 vaka A, 9 vaka B, 8 vaka C evresindeydi.

Kültür pozitif grupta (asidik sıvıda PMNL sayısı ne olursa olsun, asit mayi kültüründe üreme olanlar) 11 hasta mevcut olup; bunların yaş ortalaması 61.90 ± 11.64 idi. Vakaların 8'i erkek, 3'ü kadın, karaciğer sirozu 5 vakada hepatit B, 4 vakada hepatit C, 2 vakada kriptojenik etiyolojiye bağlı idi. Child-Pugh sınıflamasına göre 6 vaka B, 5 vaka C evresinde idi.

Kültür negatif grupta (asidik sıvıda PMNL sayısı ne olursa olsun, asit mayi kültüründe üreme olmayanlar) 30 hasta mevcut olup; bunların yaş ortalaması 55.66 ± 11.78 idi. Vakaların 22'si erkek, 8'i kadın, karaciğer sirozu 21 vakada hepatit B, 3 vakada hepatit C, 6 vakada kriptojenik etiyolojiye bağlı idi. Child-Pugh sınıflamasına göre 13 vaka B, 15 vaka C, 2 vaka A evresinde idi. Hastaların demografik verileri tablo-5 ve tablo-6 da verilmiştir.

Asit mayi total lökosit ortalama değerleri enfekte grupta 1145.54 ± 122.77 , non-enfekte grupta 366.68 ± 125.61 ($p = 0,009$) olarak saptandı. Yine asit mayi ortalama PMNL değerleri enfekte grupta 611.72 ± 97.09 , non-enfekte grupta 115.68 ± 62.13 ($p = 0,032$) olarak saptandı. Enfekte grup ve non-enfekte grup karşılaştırıldığında, asit mayi total lökosit ve PMNL ortalama değerleri beklendiği gibi enfekte grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Asit mayi ortalama lenfosit değerleri enfekte grupta 220.09 ± 22.75 , non-enfekte grupta 133.42 ± 87.80 ($p=0.127$) olarak saptandı. Enfekte ve non-enfekte grupta asit mayi ortalama lenfosit değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-5: Enfekte ve non-enfekte gruptaki hastaların demografik verileri

Parametreler	Enfekte grup	Non-enfekte grup
Hasta sayısı	22	19
Erkek	16	14
Kadın	6	5
Yaş	58.63 ± 11.76	55.84 ± 12.26
Siroz etyolojisi		
HBV	13	13
HCV	5	2
Kriptojenik	4	4
Child-Pugh Skoru	B=10; C=12	A=2; B=9; C=8

Tablo-6: Kültür pozitif ve kültür negatif gruptaki hastaların demografik verileri

Parametreler	Kültür pozitif	Kültür negatif
Hasta sayısı	11	30
Erkek	8	22
Kadın	3	8
Yaş	61.90 ± 11.64	55.66 ± 11.78
Siroz etyolojisi		
HBV	5	21
HCV	4	3
Kriptojenik	2	6
Child-Pugh Skoru	B=6; C=5	A=2; B=13; C=15

Asit mayi total protein değerleri enfekte grupta 1.54 ± 0.65 , non-enfekte grupta 1.54 ± 0.63 ($p=0.994$); asit albumin değerleri enfekte grupta 0.67 ± 0.20 , non-enfekte grupta 0.58 ± 0.25 ($p=0.253$); serum-asit albumin gradiyenti enfekte grupta 1.44 ± 0.30 , non-enfekte grupta 1.77 ± 0.40 ($p=0.288$) olarak saptandı. Enfekte ve non-enfekte gruplar arasında asit mayi total protein, albumin ve serum-asit albumin gradiyent (SAAG) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Asit mayide lenfosit yüzey belirteçlerinden CD4 ortalama değerleri enfekte grupta 32.77 ± 5.24 , non-enfekte grupta 41.94 ± 16.21 ($p=0.016$); CD8 enfekte grupta 51.36 ± 7.73 , non-enfekte grupta 41.57 ± 15.52 ($p=0.013$); CD4/CD8 oranı ortalama değerleri enfekte grupta 0.63 ± 0.09 , non-enfekte grupta 1.03 ± 0.44 ($p=0.001$) olarak saptandı. Asit mayide lenfosit yüzey belirteçlerinden CD4, CD8 değleri ve CD4/CD8 oranı açısından enfekte ve non-enfekte gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur. Yine asit mayide lenfosit yüzey belirteçlerinden CD3 enfekte grupta 60.36 ± 19.60 non-enfekte grupta 56.57 ± 14.83 ($p=0.251$), CD16 enfekte grupta 13.86 ± 5.28 , non-enfekte grupta 16.78 ± 6.98 ($p=0.135$); CD19 enfekte grupta $8.50 \pm$

3.90, non-enfekte grupta 9.2 ± 4.42 ($p=0.588$); CD56 enfekte grupta 37.36 ± 13.04 , non-enfekte grupta 33.00 ± 11.10 ($p=0.260$) olarak saptandı. Enfekte ve non-enfekte gruplar arasında asit mayi CD3, CD16, CD19, CD56 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sunulan çalışmada değerlendirilmiş olan asit mayi sitokin düzeylerinden IL–8 enfekte grupta 188.12 ± 123.71 , non-enfekte grupta 53.45 ± 48.74 ($p=0,001$) ; TNF- α enfekte grupta 129.84 ± 61.42 , non-enfekte grupta 41.92 ± 22.47 ($p=0.001$) olarak saptandı. Enfekte ve non-enfekte gruplar arasında asit mayi IL–8 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı fark bulunmuştur. Yine asit mayide çalışılan sitokinlerden IL–6 enfekte grupta 795.90 ± 238.46 , non-enfekte grupta 638.3 ± 325.09 ($p=0.082$); IL–10 düzeyi enfekte grupta 128.70 ± 20.03 , non-enfekte grupta 68.38 ± 47.00 ($p=0,208$) olarak saptandı. Bu iki parametre enfekte ve non-enfekte gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildir. Enfekte ve non-enfekte gruplarda çalışılan parametreler tablo–7 de gösterilmiştir.

Tablo–7:Enfekte ve non-enfekte gruplardaki hastaların asit mayi lökosit sayıları, lenfosit yüzey belirteçleri oranı ve sitokin düzeyleri

Parametreler	Enfekte grup			Non-enfekte			p
Yaş	58,63	±	11,76	55,84	±	12,26	0,462
Total lökosit (mm ³)	1145,54	±	122,77	366,68	±	125,61	0,009
Nötrofil (mm ³)	611,72	±	97,09	115,68	±	62,13	0,032
Lenfosit (mm ³)	220,09	±	22,75	133,42	±	87,80	0,127
Total Protein (g/dl)	1,54	±	0,65	1,54	±	0,63	0,994
Albumin (g/dl)	0,58	±	0,25	0,67	±	0,20	0,253
SAAG	1,44	±	0,30	1,77	±	0,40	0,288
CD3 (%)	60,36	±	19,60	56,57	±	14,83	0,251
CD4 (%)	32,77	±	5,24	41,94	±	16,21	0,016
CD8 (%)	51,36	±	7,73	41,57	±	15,52	0,013
CD16 (%)	13,86	±	5,28	16,78	±	6,98	0,135
CD19 (%)	8,50	±	3,90	9,21	±	4,42	0,588
CD56 (%)	37,36	±	13,04	33,00	±	11,10	0,260
CD4/CD8 oranı	0,63	±	0,09	1,03	±	0,44	0,001
IL–6 (pg/ml)	795,90	±	238,46	638,31	±	325,09	0,082
IL–8 (pg/ml)	188,12	±	123,71	53,45	±	48,74	0,001
IL–10 (pg/ml)	128,70	±	20,03	68,38	±	47,00	0,208
TNF- α (pg/ml)	129,84	±	61,42	41,92	±	22,47	0,001

Sunulan çalışmada; asit mayi lökosit değerleri, lenfosit yüzey belirteçleri ve sitokinler asit mayi kültüründe üreme olan ve olmayan hastalar arasında da karşılaştırılmıştır. Asit mayide üreme olan hastalardaki total lökosit, PMNL ve lenfosit değerleri ile üreme olmayan gruptaki total lökosit, PMNL ve lenfosit değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Yine söz konusu gruplarda asit mayi total protein ve serum-asit

albumin gradiyent değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kùltür pozitif grupta asit mayi albumin düzeyi, kùltür negatif gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (kùltür pozitif grupta 0.4 ± 0.23 , kùltür negatif grupta 0.6 ± 0.23 , $p = 0.034$)

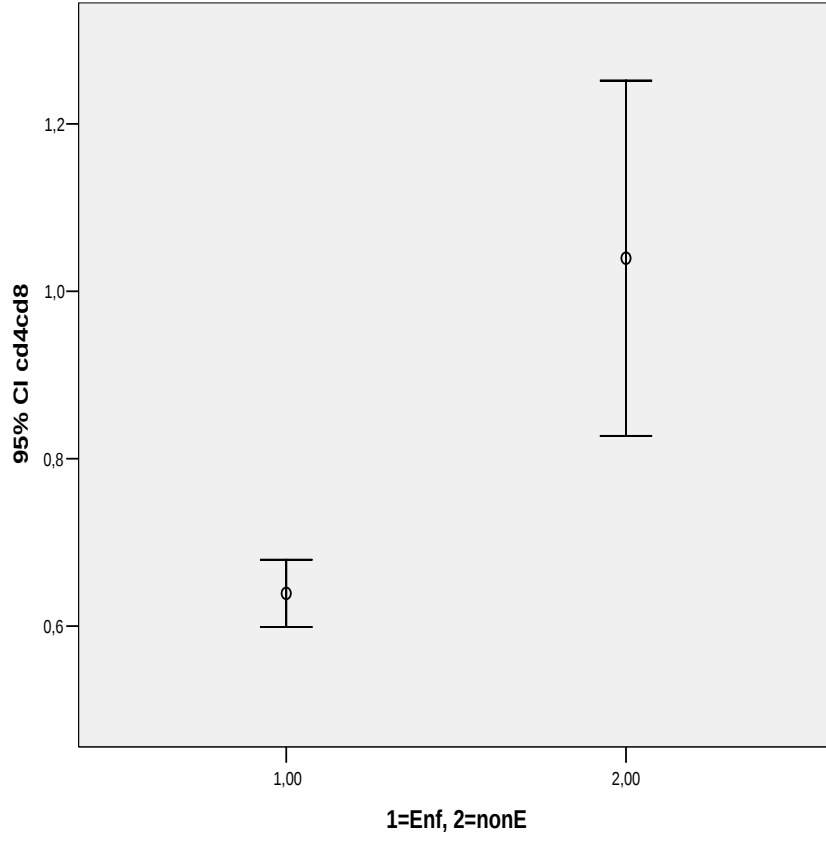
Kùltür pozitif ve kùltür negatif gruplar arasında, asit mayide çalışılan lenfosit yüzey belirteçlerinden CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56 değerleri ve CD4/CD8 oranı arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Asit mayide çalışılan sitokinlerden IL–8 ve TNF- α düzeyleri, kùltür pozitif ve kùltür negatif gruplar arasında anlamlı olarak farklıdır. Kùltür pozitif grupta IL–8 düzeyi 205.26 ± 122.77 , kùltür negatif grupta 96.54 ± 102.24 ($p = 0.007$); kùltür pozitif grupta TNF- α düzeyi 134.78 ± 42.24 , kùltür negatif grupta 72.34 ± 63.76 ($p = 0.005$) idi. Çalışılan diğer sitokinlerden IL–6 ve IL–10 iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildir ($p > 0.05$). Kùltür pozitif ve kùltür negatif gruplarda çalışılan parametreler tablo–8 de gösterilmiştir.

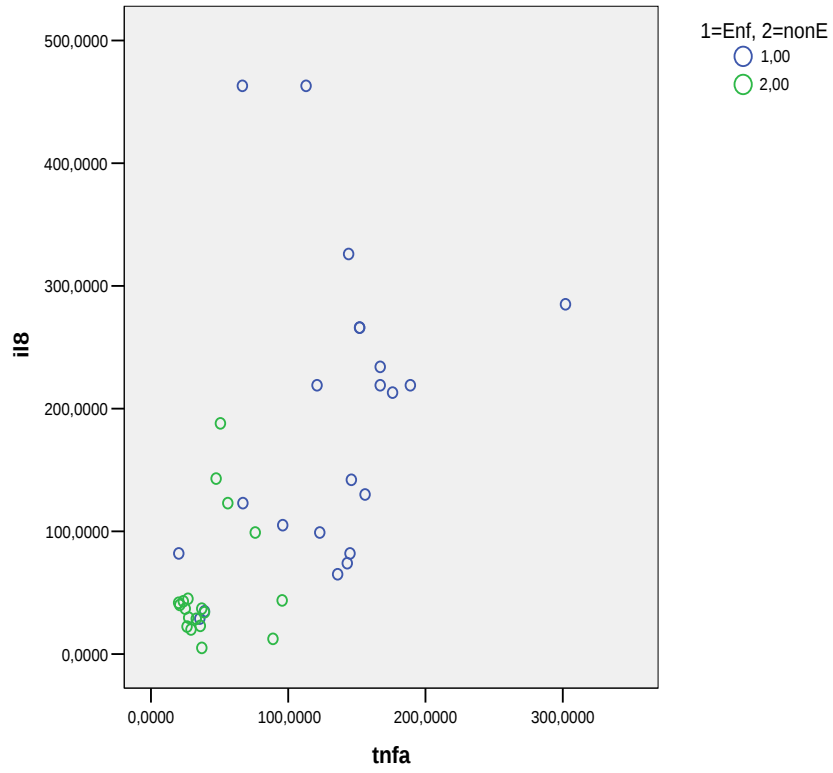
Tablo–8: Kùltür pozitif ve kùltür negatif gruplardaki hastaların asit mayi lökosit sayıları, lenfosit yüzey belirteçleri oranı ve sitokin düzeyleri

Parametreler	Kùltür pozitif		Kùltür negatif		p
Yaş	61,90	$\pm 11,64$	55,66	$\pm 11,78$	0,140
Total lökosit (mm^3)	808,46	$\pm 109,60$	719,54	$\pm 535,26$	0,799
Nötrofil (mm^3)	429,50	$\pm 86,93$	251,90	$\pm 142,20$	0,507
Lenfosit (mm^3)	196,90	$\pm 20,72$	133,63	$\pm 50,16$	0,326
Total Protein (g/dl)	1,58	$\pm 0,68$	1,44	$\pm 0,52$	0,550
Albumin (g/dl)	0,40	$\pm 0,23$	0,66	$\pm 0,23$	0,034
SAAG	1,68	$\pm 0,39$	1,37	$\pm 0,28$	0,078
CD3 (%)	63,63	$\pm 16,77$	59,53	$\pm 18,80$	0,356
CD4 (%)	32,45	$\pm 4,22$	38,70	$\pm 13,99$	0,156
CD8 (%)	48,63	$\pm 5,08$	46,16	$\pm 14,69$	0,591
CD16 (%)	13,36	$\pm 5,88$	15,90	$\pm 6,30$	0,253
CD19 (%)	8,63	$\pm 4,03$	8,90	$\pm 4,21$	0,858
CD56 (%)	39,18	$\pm 9,55$	33,93	$\pm 12,93$	0,228
CD4/CD8 oranı	0,66	$\pm 0,07$	0,88	$\pm 0,40$	0,088
IL–6 (pg/ml)	794,45	$\pm 223,14$	696,63	$\pm 309,32$	0,344
IL–8 (pg/ml)	205,26	$\pm 122,77$	96,54	$\pm 102,24$	0,007
IL–10 (pg/ml)	84,472	$\pm 52,92$	106,72	$\pm 174,96$	0,683
TNF- α (pg/ml)	134,78	$\pm 42,24$	72,34	$\pm 63,76$	0,005

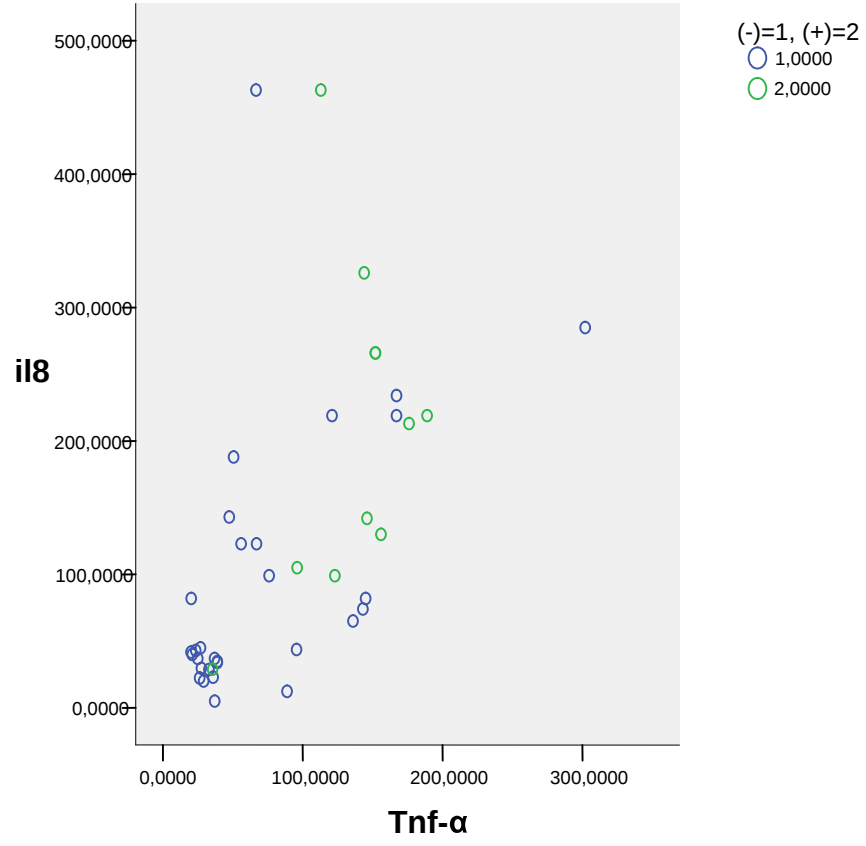
Enfekte ve non-enfekte grupta asidik mayi CD4 / CD8 oranı, IL–8 ve TNF- α düzeyleri, kùltür pozitif ve negatif gruplarda IL–8 ve TNF- α düzeyleri grafiksel olarak şekil–3, şekil–4, şekil–5 ' de verilmiştir.



Şekil 3. Enfekte ve non-enfekte grupta asidik mayi CD4 / CD8 oranı



Şekil 4. Enfekte ve non-enfekte grupta asidik mayi IL-8 ve TNF- α düzeyleri



Şekil 5. Kültür pozitif ve kültür negatif gruplarda IL-8 ve TNF- α düzeyleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), karaciğer sirozunun yaygın ve önemli komplikasyonlarından biridir. Hastaneye başvuran asitli siroz hastalarının %10-30'unda SBP saptanmıştır [55,56]. SBP ilk ataktan sonra bir yıl içinde %40-69 oranında tekrarlamakta ve hastaların % 50'si ölmektedir [52,84].

Patogeneizde enterik mikroorganizmaların barsak mukozal bariyerini geçerek mezenterik lenf nodlarına ulaştığı (bakteriyel translokasyon) ve duktus torasikus aracılığıyla sistemik kan dolaşımına geçtiği öne sürülmüştür [58,59]. Bakteriyel translokasyonun SBP patogenezindeki rolü hayvan deneyleriyle de kanıtlanmıştır [59,60]. Portal hipertansiyon ince barsak duvarında striktürel değişiklikler, dismotilite, protein kaybettirici enteropati ve GİS'de bakteriyel overgrowth nedeniyle bakteri translokasyonunu arttırabilir [61, 62].

Spontan bakteriyel peritonitli sirotik hastalarda, konak immün defans sistemindeki yetersizliklerin birçoğu gösterilmiştir. İlerlemiş karaciğer hastalığı nedeniyle kemotaksis ve fagositoz bozulmuş, PMNL ve monositlerin hücre içi öldürme yeteneği azalmıştır. Bu nedenlerden dolayı mezenterik lenf nodlarına göçmüş bakterilerin klirensi sağlanamaz [56]. Azalmış opsoninlerden dolayı asidik sıvıdaki opsonik aktivitenin zayıflaması, bunların öncülük ettiği PMNL'lerin yaptığı fagositozu zayıflatır. Asidik opsonik aktivitenin, asidik sıvıdaki protein konsantrasyonu ile ilgili olduğu ve asidik sıvı protein konsantrasyonunun 1gr/dl altında olmasının spontan bakteriyel peritonit gelişimine predispozisyon yarattığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

Ljubicic ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, karaciğer sirozuna bağlı asidi olan 19 hastada asit mayide total protein, albumin, globulin ve kompleman komponentleri (C3, C4) düzeyi bakılmış; karaciğer sirozuna bağlı asit ve spontan bakteriyel peritonit olan grupta (n=8) total protein, albumin, globulin ve kompleman düzeyleri, SBP olmayan gruba (n=11) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Bu çalışmanın sonucuna göre söz konusu parametrelerin (total protein, albumin, globulin ve kompleman) spontan bakteriyel peritonit gelişimine karşı önemli defans mekanizmaları olduğu belirtilmiştir [146].

Runyon BA. tarafından yapılan, spontan bakteriyel peritonit gelişiminde asidik mayi protein konsantrasyonu düzeyinin ilişkisi/önemini inceleyen bir çalışmada; spontan bakteriyel peritoniti olan hastaların asidik mayisindeki protein konsantrasyonu, portal hipertansiyona bağlı steril asidi olan ve diğer nedenlere bağlı asidi olan hastaların asidik mayi protein konsantrasyonuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Düşük protein konsantrasyonunun, spontan bakteriyel peritonit gelişimine predispozisyon yarattığı belirtilmiştir [67] .

Bercoff E. ve arkadaşları, Guarner C. ve arkadaşları da benzer çalışmalarda; asidik mayi total protein konsantrasyonunun düşük olmasının, spontan bakteriyel peritonit gelişimine predispozisyon yarattığını belirtmişlerdir. [147,148],

Bizim çalışmamızda; enfekte grup (n=22) ile non-enfekte grup (n=19) arasında ve asit mayi kültüründe üreme olan grup (n=19) ile üreme olmayan grup (n=30) arasında asit mayi total protein düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Yalnızca kültür pozitif grupta asit mayi albumin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (kültür pozitif grupta albumin düzeyi 0.4 ± 0.23 , kültür negatif grupta 0.6 ± 0.23 , $p = 0.034$). Asit mayi total protein düzeyleri, çalışmamızda literatürle uyumlu bulunmamıştır. Kültür pozitif gruptaki hastaların albumin düzeylerinin düşük bulunması literatürle uyumludur ve bu bulgu, asit enfeksiyonu gelişiminde asidik protein seviyeleri ve opsonik aktivite ile ilgili hipotezi desteklemektedir.

Hastaların selüler immün fonksiyonunu gösteren CD4/CD8 oranı normal popülasyonla karşılaştırıldığında sirotik hastalarda azalmıştır ve bu fark SBP'si olan siroz hastalarında çok daha belirgindir. T lenfositler immün sistemin en önemli hücreleridir. Doğrudan antikora bağımlı olmayan ve hücrelerin yönettiği ve katıldığı özgül immüniteyi oluştururlar. Th (T helper) lenfositler (CD4+, CD8-), B lenfositlerin ve Tc/s (T cytotoxic / supressor) lenfositlerin aktivitelerini şiddetlendirirler. Th lenfositler tip 1 (Th 1) ve tip 2 (Th 2) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Th hücrelerinin bir bölümü ortamda IL-12 varlığında hücre sel bağışıklığı yönlendiren Th1'e, diğer bölümü ise ortamda IL-4 ve IL-10 varlığında humoral bağışıklığı yönlendiren Th2 hücrelerine farklılaşırlar. Th1 alt grubu: IFN- γ , IL-2, IL-3, TNF, GM-CSF salgılar, Th2 alt grubu ise: IL-3, IL-4, IL-5 IL-6, IL-10, IL-13 salgılar. Th1 hücresi: B hücrelerini Fc ve kompleman komponentlerine bağlanan IgG1 ve IgG3 sentezlemeye yöneltir. Bu hücrelerin asıl görevi sitokinler aracılığı ile makrofajların öldürme yeteneklerini güçlendirmek ve enfeksiyonlara karşı savunmaktır. Th2 hücresi: B hücrelerini kompleman fikse etmeyen IgG4 ve IgE sentezine yöneltir. Th hücreler azaldığında B ve T hücrelerinin antijene yanıtı zayıflar, bozulur. T cytotoxic / supressor hücreler (CD4 -, CD8+) öldürücü ve baskılayıcı rolü olan lenfositlerdir. T sitotoksik olanlar; virus, bakteri ve parazit ile infekte hücreler, tümör hücreleri, transplante doku ve organ hücreleri gibi organizmaya zararlı veya yabancı hücrelere reaksiyon verirken, T supressor olanlar ise sitotoksik ve yardımcı T-hücre etkinliğini baskılayarak immün yanıtın aşırıya kaçmamasını ve dengede kalmasını sağlarlar. CD4+ T lenfosit düzeyleri ve CD4/CD8 oranı bağışıklık yeterliliğinin diagnostik ve/veya prognostik göstergeleri olarak yararlıdır.

Lombardo ve arkadaşları tarafında yapılan bir çalışmada; periferik CD4 sayıları normal popülasyonla karşılaştırıldığında sirozlu hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Yine aynı çalışmada; sirozlu hastaların periferik CD4 düzeylerinin, Child-Pugh evresine göre C olan hastalarda evre B'ye göre ve evre B olanlarda da evre A'ya göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, periferik CD4 sayılarının karaciğer sirozunda hastalık progrese oldukça, azaldığı belirtilmiştir [149].

Cao ve arkadaşları tarafından yapılan 26 vakalık bir çalışmada serum CD4/CD8 oranı yaklaşık 1 olarak rapor edilmiştir [150].

Musialik ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da 25 primer biliyer sirozlu hasta, 18 sağlıklı gönüllü ile periferik kan CD4, CD8 düzeyleri ve CD4/CD8 oranı açısından karşılaştırılmış ve primer biliyer sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre CD8 düzeyi değişmemiş iken CD4 düzeyi ve CD4/CD8 oranı anlamlı olarak azalmış bulunmuştur [151].

Yine M.Kıyıcı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 45 dekompanse karaciğer sirozlu hastada asit mayide lenfosit yüzey belirteçleri (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16+56) bakılmış; asit mayi kültüründe üreme olanlar ve/veya asit mayi PMNL sayıları 250 mm^3 ve yukarısında olan hastaların oluşturduğu grupta (enfekte grup) asit mayide CD8 düzeyi değişmemiş olarak bulunurken, CD4 düzeyi ve CD4/CD8 oranı düşük olarak bulunmuştur. Bu çalışmayla, spontan bakteriyel peritonit gelişiminde sitotoksik T lenfosit yanıtının dominant olduğu ve CD4/CD8 oranının azalmasıyla, özellikle spontan bakteriyel peritoniti olan sirozlu hastalarda hücrel immünitenin zayıfladığı belirtilmiştir [152].

Bizim çalışmamızda, enfekte grupta (n=22) asit mayi CD4 düzeyi, non-enfekte gruba (n=19) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur [CD4 ortalama değerleri enfekte grupta 32.77 ± 5.24 , non-enfekte grupta 41.94 ± 16.21 (p=0,016)].Yine enfekte ve non-enfekte gruplar CD8 düzeyi açısından karşılaştırıldığında, enfekte grupta CD8 düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür [CD8 enfekte grupta 51.36 ± 7.73 , non-enfekte grupta 41.57 ± 15.52 (p=0,013)]. CD4/CD8 oranı enfekte grupta non-enfekte gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur [CD4/CD8 oranı ortalama değerleri enfekte grupta 0.63 ± 0.09 , non-enfekte grupta 1.03 ± 0.44 (p=0,001)]. Elde edilen veriler daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur. Spontan bakteriyel peritonit gelişiminde, sitotoksik T lenfosit yanıtının hakim olduğu ve SBP'li siroz hastalarında hücrel immün yanıtın zayıfladığı yönündeki görüşü desteklemektedir. Çalışmamızda asit mayi kültürü pozitif hasta grubunda (n=11) ve asit mayi kültürü negatif hasta grubunda (n=30) bakılan CD4, CD8 düzeyi ve CD4/CD8 oranı bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuç, asit mayi kültürü negatif hasta grubuna dahil edilen spontan bakteriyel peritonitli (kültür negatif nötroitik asit) vakalar nedeniyle olabilir.

Sitokinler organizmada immün sistemin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın

reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde etkin olan sitokinler, aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle birlikte özelleşmiş dokulardan değil de, çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilmezler. IL-8 ve TNF- α en önemli proinflamatuvar sitokinlerdir. IL-8; periferik kandaki mononükleer hücreler, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. İmmün cevapta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediyatördür. Bu özelliği sebebiyle monosit kökenli büyüme faktörü (MDGF) olarak da adlandırılmıştır. Nötrofiller üzerinde spesifik IL-8 reseptörlerinin saptanması ve immün cevapta inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonuna sebep olması nedeniyle IL-8'in vücut savunmasında çok önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. TNF- α parazitik hastalıklardaki kaşeksinin medyatörü olarak ilk keşfedildiğinde 'kaşektin' olarak isimlendirilmiştir. Monosit, makrofajlar tarafından üretilen TNF- α ; lenfositler tarafından salgılanan ise TNF- β olarak isimlendirilir. Her iki formu da hedef hücrelerde aynı reseptörlere bağlanıp aynı biyolojik etkiyi gösterirler. Birçok inflamatuvar olayda rol alırlar. Örneğin IL-1 ile birlikte endotel hücrelerini aktive ederek inflamasyon bölgesine nötrofil göçünü sağlayabilirler.

TNF- α ve IL-8 düzeylerinin spontan bakteriyel peritonitte yükseldiğini bildiren bazı çalışmalar mevcuttur:

Zeni F. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 14 alkolik sirozlu ve SBP'si olan hasta ile 16 alkolik sirozlu ve SBP'si olmayan hastada asit ve serumda IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri bakılmış, TNF- α düzeyi plazma ve asit mayide SBP'li grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (SBP'li grup: 329.57 ± 129.23 pg/ml, SBP olmayan grup: 35.76 ± 5.57 pg/ml $p < 0.001$). Yine IL-6 SBP grubunda yüksek bulunmuştur. IL-1 düzeyi bu çalışmada gruplar arasında farklı bulunmamıştır. SBP'li gruptaki TNF- α ve IL-6 düzeyleri antibiyotik tedavisinden 48 saat sonra düşmeye başlamıştır. Bu çalışmanın sonucunda, TNF- α ve IL-6'nın SBP'nin tanısında ve tedavisinin monitorizasyonunda yararlı bir markır olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [153].

Rodriquez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, siroza bağlı enfekte asitli ve steril asitli hastalarda IL-1, IL-6, TNF- α ve anti inflamatuvar sitokinlerden IL-10 bakılmıştır. IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerdeki yükseklik SBP ile ilişkili bulunmuştur [154].

B.Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; SBP'li, malign asitli ve siroza bağlı steril asitli hasta gruplarında asidik TNF- α düzeylerine bakılmıştır. Bu çalışmada malign asitli ve SBP'li grupta asidik TNF- α düzeyi steril asitli gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [155].

M. Kıyıcı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (yukarıda bahsedilmiştir) lenfosit yüzey belirteçleri ile birlikte, Th1 hücrelerin salgılattığı major sitokinleri olan İL-8, İL-12, TNF- α ve Th2 hücrelerinin sitokinleri olan IL-4, IL-10'un asidik mayi düzeyleri asit mayi enfeksiyonlu ve steril asitli sirozlu hastalarda çalışılmıştır. Bu çalışmada asit mayi IL-8, IL-12 ve TNF- α düzeyleri asit mayi bakteriyel kültürü pozitif hastalarda, kültür negatif hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Th2 hücrelerin majör sitokini olan IL-4 gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Th2 immün yanıtın diğer sitokini olan IL-10 'un asit mayi kültürü pozitif hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir. Bu yolun, immün reaksiyonun sınırlandırılmasıyla ve aktive makrofajların süprese edilmesiyle, Th1 immün cevap için kontregülatuar mekanizma olarak çalışıyor olabileceği belirtilmiştir [152].

Bizim çalışmamızda; enfekte grubun asit mayi IL-8 ve TNF- α düzeyleri, nonenfekte gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [IL-8 enfekte grupta $188,12 \pm 123,71$, non-enfekte grupta $53,45 \pm 48,74$ ($p=0,001$); TNF- α enfekte grupta $129,84 \pm 61,42$, non-enfekte grupta $41,92 \pm 22,47$ ($p=0,001$)]. Yine çalışmamızda asit mayi kültür pozitif gruptaki asidik mayi IL-8 ve TNF- α düzeyleri, kültür negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [kültür pozitif grupta IL-8 düzeyi $205,26 \pm 122,77$, kültür negatif grupta $96,54 \pm 102,24$ ($p=0,007$); kültür pozitif grupta TNF- α düzeyi $134,78 \pm 42,24$, kültür negatif grupta $72,34 \pm 63,76$ ($p=0,005$)]. Bu sonuçlar; spontan bakteriyel peritonitli ve/veya kültür pozitif asidik mayide TNF- α ve IL-8 düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Sonuç olarak, selüler immün fonksiyonu gösteren CD4/CD8 oranının, çalışmamızda asit mayi enfeksiyonlu hastalarda düşük bulunması, dekompanse karaciğer sirozundaki asidik mayi enfeksiyonu gelişiminde hücrel immün yanıtın merkezi bir rol oynadığı yönündeki görüşleri desteklemiştir. Bakteriyel enfeksiyonlara yanıtı temsil eden Th1 immün yanıt ile ilişkili sitokinler (IL-8, TNF- α) çalışmamızda yüksek bulunmuş ve Th1 immün yanıtın Th2 immün yanıtı göre predominant olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kronik karaciğer parankim hastalığı nedenlerinin başında ülkemizde viral hepatitler gelmektedir. Yapılan bir çalışmada %46.5 B tipi hepatit, %35 C tipi hepatit, %4.5 B+D tipi hepatit, %3 B+C tipi hepatit, %0.4 B+C+D tipi hepatit saptanmıştır.
2. Bizim çalışmamıza 11'i kadın, 30'u erkek toplam 41 adet hasta alındı. Karaciğer hastalığının etiolojisinde: 26 vaka kronik hepatit B, 8 vaka kriptojenik, 7 vaka kronik hepatit C olarak saptandı.
3. Modifiye Child-Turcotte-Pugh skoruna göre 2 vaka Child-A, 19 vaka Child-B, 20 vaka Child-C evresinde idi.
4. Asit mayide lenfosit yüzey belirteçlerinden CD4 ortalama değerleri enfekte grupta $32,77 \pm 5,24$, non-enfekte grupta $41,94 \pm 16,21$ ($P=0,016$); CD8 enfekte grupta $51,36 \pm 7,73$, non-enfekte grupta $41,57 \pm 15,52$ ($P=0,013$); CD4/CD8 oranı ortalama değerleri enfekte grupta $0,63 \pm 0,09$, non-enfekte grupta $1,03 \pm 0,44$ ($p=0,001$) olarak saptandı. Asit mayide lenfosit yüzey belirteçlerinden CD4, CD8 değerleri ve CD4/CD8 oranı açısından enfekte ve non-enfekte gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).
5. Enfekte ve non-enfekte gruplar arasında asit mayi CD3,CD16,CD19,CD56 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).
6. Kültür pozitif ve kültür negatif gruplar arasında, asit mayide çalışılan lenfosit yüzey belirteçlerinden CD3,CD4, CD8, CD16, CD19, CD56 değerleri ve CD4/CD8 oranı arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).
7. Asit mayi sitokin düzeylerinden IL-8 enfekte grupta $188,12 \pm 123,71$, non-enfekte grupta $53,45 \pm 48,74$ ($p=0,001$); TNF- α enfekte grupta $129,84 \pm 61,42$, non-enfekte grupta $41,92 \pm 22,47$ ($p=0,001$) olarak saptandı. Enfekte grupta IL-8 ve TNF- α düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).
8. Kültür pozitif grupta IL-8 düzeyi $205,26 \pm 122,77$, kültür negatif grupta $96,54 \pm 102,24$ ($p=0,007$); kültür pozitif grupta TNF- α düzeyi $134,78 \pm 42,24$, kültür negatif grupta $72,34 \pm 63,76$ ($p=0,005$). Asit mayide çalışılan sitokinlerden IL-8 ve TNF- α düzeyleri kültür pozitif grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.
9. Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda, asidik mayi enfeksiyonlarının gelişiminde hücrel immünite önemli rol oynamaktadır. Bu sav, çalışmamızda CD4/CD8 oranının enfekte grupta düşük bulunması ve Th 1 (T helper-1) ile ilişkili sitokinlerin (IL-8, TNF- α) asit enfeksiyonlu ve asit kültürü pozitif gruplarda yüksek bulunması ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 1998; 27:669–74.
2. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascitt 1s: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1984;4(6): 1209–11.
3. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis, and prognosis. Scand J Gastroenterol 1987;22(3):295–300.
4. Garcia-Tsao G Albillos A, Barden GE, West AB. Baeterial translocation in acute and chronie portal hypertension. Hepatology 1993;17(6):1081–5.
5. Liovet JM, Bartoli R, March F, et al. Translocated intestinal bacterial cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologie evidence. J Hepatol 1998;28(2):307 -13.
6. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymh nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous baeterial peritonitis. J Hepatol 1994;21(5):792–6.
7. Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfonction in cirrhotic patients with advanced liver disease. J Infect Dis 2000;182: 526–33.
8. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activitiy are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1998; 8:632–5.
9. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-HillCompany, 1999: 549–58.
10. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S. Dooley J, eds. Disease of the Liver and Biliary System. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365–380.
11. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999;29(3):664–9.
12. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S ve arkadaşları. Kronik hepatitlerin etyolojik dagılımı. Tr J Gastroenterol 1997: 8 (suppl):9
13. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. J HepatoI 1997;27(6):1120–32.
14. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. Lancet 1995;345(8945):293–5.
15. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps evidence of a causal relationship. Hepatology 1996;23(2):264–73.

16. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support--the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2(4):345–9.
17. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. Friedman Gastroenterology. 2nd edition. New York: McGrawHill 2003: 639–63
18. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000;46(1):1–4.
19. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing OH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000;32(2):209–17.
20. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatol* 1995;22(6):633–41.
21. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol* 2000;20(3):286–92.
22. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997;27(6):979–85.
23. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990; 12(3 Pt 1):592–8.
24. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 348 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463–72
25. Greg Fitz. Systemic complications of the liver disease. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 1998: 1334–54
26. Cales P, Zabetto B, Meskens C, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990;98(1):156–62.
27. Graham OY, Smith JL. The Course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80(4):80r–9.
28. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986;8(4):318–31.
29. Garcia-Tsao G, Groszmann PJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1995;5(3):419–24.

30. Viallet A, Marleau D, Huet Martin F, et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding 'varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology* 1975; 69(6): 1237 -300.
31. Sharara Ali Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage *N Engl J Med* 2001; 345(9):669–81.
32. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and, hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164
33. Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. In: Özden A, Sahin B, Yilmaz U, Soykan I. *Türk gastroenteroloji vakfı Eylül* 2002:525–41.
34. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors *Hepatology* 1987;7(1): 122–8.
35. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 151–68
36. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dis Sci* 1986;31 (5):468–75.
37. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8;(5):1151–7.
39. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23(1): 164–76.
40. Ascites. In: Sherlock S, J. D, eds. *Diseases of the Liver and Biliary System*: Blackwell Science 2002: 127–46.
41. Gines P, Beri T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28(3):851–64.
42. Runyon BA. Management. of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27(1):264–72.
43. Bernardi M, Laffi G, et al. Efficacy and safety of the stepped: care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two, diets with different sodium content. *Liver* 1993; 13(3): 156–62.
44. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258–66
45. Ochs A, Rossle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332(18):1192–7.

46. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dis Sci.* 1986;31 (5):468–75.
47. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of Cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350(16):1646–54.
48. Gines P, Arroyo V, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastreterology* 1987;93(2):23441.
49. Salerno F, Badalamenti S, et al. Repeated paracentesis and iv. albumin infusion to treat 'tense' ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5(1) 102–8.
50. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990; 12(4 Pt 1):71 0–5.
51. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4(6): 1209–11.
52. Guarner C, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis and management. *Gastroenterologist* 1995;3(4) 311–28.
53. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R. Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontnneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32(1): 142–53.
54. Dhiman RK, Makharia GK, Jain S, Chawla Y. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis in fulminant hepatic failure. *Am. 1 Gastroenterol* 2000;95(1):233–8.
55. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroonterol Clin North Am* 1992;21(1):257–75.
56. . Rimola A. Infections in Liver Disease. In: Bircher J, Benhaniou JP, McIntyre N, Rizetio M, Rodes J, eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2 edi, 1999: 1861–74.
57. Runyon BA, Hoefs JC, Canawati HN. Polymicrobial bacterascites. A unique entity in the spectrum of infected ascitic fluid. *Arch Intem Med* 1986;146(11):2173–5.
58. Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Baeterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993;17(6):1081–5.
59. Liovet JM, Bartoli R, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998;28(2):307 -13.
60. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric Iymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994;21(5):792–6.

61. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34(1):32–7.
62. Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features. *Am J Gastroenterol* 1992;87(8):944–54.
63. Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(12): 1851–9.
64. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic features. A singlecenter experience. *Eur J Intern Med* 2002;13(3):194–198.
65. Runyon SA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988;8(3):632–5.
66. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5(2):257–9.
67. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91(6):1343–6.
68. Runyon BA. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7 ed: Saunders, 2002: 1517.
69. Bernard B, Cadranel JF, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108(6):1828–34.
70. Soreli wr, Quigley EM, Jin G, Johnson TJ, Rikkers LF. Bacterial translocation in the portal-hypertensive rat: studies in basal conditions and on exposure to hemorrhagic shock. *Gastroenterology* 1993;104(6):1722–6
71. Cadranel JF, Denis J, Pauwels A, et al. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J Hepatol* 1999;31 (3):464–8.
72. Such J, Frances R, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 2002;36(1):135–41
73. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest* 1991;21(6):559–73
74. Runyon BA. Early events in spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2004;53(6):782–4.
75. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med* 1986;146(11): 2259–61.
76. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5(2):257–9.

77. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis, and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22(3):295–300.
78. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27(4):669–74;quiz 675–6.
79. Kline MM, McCallum RW, Guth PH. The clinical value of ascitic fluid culture and leukocyte count studies in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1976;70(3):408–12.
80. Wilson JA, Suguitan EA, Cassidy Characteristics of ascitic fluid in the WA, Parker RH, Chan CH. alcoholic cirrhotic. *Dig Dis Sci* 1979;24(8):645–8.
81. Angeloni S, Nieolini G, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8): 1844–8.
82. Castellote J, Lopez C, et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003;37(4):893–6.
83. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keefe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol* 2001;34(2):215–21.
84. Tito L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8(1):27- 31.
85. Carswell EA, Old LS, Kassel RS, et al. An endotoxin-induced serum factor that Causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72: 3666–70.
86. Aggarwal BB, Kolir WJ, Hass PE, et al. Human tumor necrosis factor: Production, purification and characterization. *J Biol Chem* 1985;260: 2345~54.
87. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, et al. Human tumor necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 1994; 312: 724–9.
88. Roitt I, Brostoff J. *Hepatitis, Immunology* (4th Ed.). Barcelona. Mosby, 1996: 176–179
89. Aydin F, Oguz R, Çarın MN. *Sitokinler*. Sendrom, 1997: 95–101
90. A, Stalinke L, McClain CS, et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991;13:256–61
91. Hawell EA. Production of tumor necrosis factor during murine listeriosis. *Immunol* 1987; 139:4225–31.
92. Piguet PF, Ol'au GE, Allet B, et al. Tumor necrosis factor/cachectin is effector of skin and gut lesions of the acute phase of graft-vs-host disease. *Med* 1987; 166: 1280–9.
93. Pujol-Borrell R, Todd I, Doshi M, et al. HLA class II induction in human islet cells by interferon-gamma plus tumour necrosis factor or lymphotoxin. *Nature* 1987;326: 304–6

94. Ragoussis J, Bloemer K, Weiss EH, et al. Localisation of the genes for TNF and lymphotoxin between the HLA I and III regions by field inversion gel electrophoresis. *Immunogenetics* 1988;27: 66–9.
95. Nedospasov SA, Hirt B, Shakhov AN, et al. The genes for tumor necrosis factor and lymphotoxin are tandemly arranged on chromosome 17 of the Mouse Nucleic Acids Res 1986; 14: 7713–25.
96. Lindemann A, Riedel D, Oster W et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor induces cytokine secretion by human polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1989;83: 1308–12
97. Virek J, Lee TH. Tumor necrosis factor, new insights into the molecule, Mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem* 1991;266: 7313–6.
98. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, et al. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991;146:3032–7.
99. Rabin B, Anderson S, Sullynn S, et al. High affinity binding of labeled human tumor necrosis factor to specific cell surface receptors. *J Exp Med* 1985; 162: 1099–104.
100. Whitehead AS, Bruns GAP, Markham AF, et al. Isolation of human C-reactive protein complementary DNA and localisation of the gene to chromosome Science 1983;221: 69–71
101. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 1966; 123:365–78.
102. Ballou SP, Kusbner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1992;37: 313–37.
103. Mackiewicz A, Ganapathi MK, Seultz D, et al. Monokines regulate glycosylation of acute phase proteins. *J Exp Med* 1998; 166: 253–8.
104. Kaushansky K, Brouckey VC, Harlan JM, Adamson JW. TNF- α and INF β stimulate the production of GM-CSF, M-CSF and IL-1 in vivo. *J Immunol* 1988;141:3410–5.
105. Grunfeld C, Paladino MA. Tumor necrosis factor: Immunologic, antitumor, metabolic and cardiovascular activities. *Adv Intern Med* 1990; 35: 45–72.
106. Economou JS, McBride WH, Essner R, et al. Tumor necrosis factor production by IL-2 activated macrophages in vitro and in vivo. *Immunology* 1989;67:514–9.
107. Tracey K, Wei H, Manogue KR, et al. TNF induces cachexia, anemia and inflammation. *J Exp Med* 1988; 167: 1211–27.
108. Oliff A, Defeo D, Bayer M, et al. TNF induce cachexia in mice. *Cell* 1987; 50: 555–63.
109. Stornes HF, Warren RS, Jeevanandam M, et al. Tumor necrosis factor and acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest* 1988; 82: 1321–5.

110. Pfizenmaier K, Scheurich P, Schuler K. Tumor necrosis factor enhances HLA A, B, C and HLA DR gene expression in human tumor cells. *J Immunol* 1987; 138:975–80.
111. Kirehrimer JC, Nong YH, Remold HG. IFN- γ , tumor necrosis factor α and urokinase regulate the expression of urokinase receptors on human monocytes. *J Immunol* 1988;141:4229–34.
112. Maekiewies A, Ganapathi MK, Seultz D, et al. Monokines regulate Glycosylation of acute phase proteins. *J Exp Med* 1998; 166: 253–8.
113. Grunfeld C, Paladino MA. Tumor necrosis factor: Immunologic, antitumor, metabolic and cardiovascular activities. *Adv Intern Med* 1990;35: 4,5–72.
114. Gresser I, Woodrow D, Moss J, et al. Toxic effects on TNF in suckling mice. *Am. J Pathol* 1987;138:4185–91.
115. Kbonitus A, Stalinski L, McClain C, et al. Circulating TNF, IL-1 and IL-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991; 13:267–76.
116. Lau J, Sheron N, Nouri-Aria K, et al. Increased TNF- α receptor number in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1991; 14:44–50.
117. Jones A, Selby PJ, Viner C, et al. Tumour necrosis factor, cholestatic jaundice, and chronic liver disease. *Gut* 1990;31:938–9.
118. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol Today* 1990; 11:443–9.
119. Saito S, Kasahara T, Kato Y, et al. Elevation of amniotic fluid interleukin-6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine* 1993;5: 81–8.
120. Larsen CG, Anderson AO, Appella E, et al. The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science* 1989;243: 1464–6.
121. Schroeder JM, Christophers E. Secretion of novel and homologous neutrophil activating peptides by LPS-stimulated human endothelial cells. *J Immunol* 1989; 142:244–51.
122. Kunkel SL. Regulation of tumor necrosis factor- α and neutrophil activating protein gene expression: potential role of cytokine directed cell communication during multiple organ injury. In: *Respiratory Distress Syndrome: Molecular to man*, 1989.
123. Peichl P, Ceska M, Effenberg F, et al. Presence of NAP-1/IL-8 in synovial fluids indicates a possible pathogenic role in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 1991;34:333–9.
124. Aydin F, Oguz R, Çarın MN. Sitokinler. *Sendrom* 1997: 95–101.
125. Robertson MJ, Cochran KJ. Characterization of a cell line, NKL, derived from an aggressive human natural killer cell leukemia. *Experimental Hematology* 1996; 24:406–415.

126. Aiuta F, Cerottini JC, et al. Identification, enumeration and isolation of Band T Lymphocytes from human peripheral blood. International Union of Immunological Societies (IUIS), Report-July 1974. Clin Immunol and Immunopathol 1975,3:584–597.
127. Foon KA and Todd RF. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. Blood, 1986,68:1–31.
128. Hercend T, Meuer SC, Reinherz EL, Schlossman SF, Ritz J. Generation of a cloned NK cell line derived from the 'null cell' fraction of human peripheral blood. J Immunol 1982; 129:1299–1305.
129. Mishell B, Shiigi S eds. Selected Methods in Cellular Immunology. New York: WH Freeman and Co 1980: 69-123.
130. Drexler HG, Gignac SM, and Miniwada J. Routine immunophenotyping of acute leukemias. Blut 1988; 57:327–339.
131. Robertson MJ, Ritz J. Biology and Clinical Relevance of Human Natural Killer Cells. Blood 1990,76:2421–2438.
132. McMichael AJ, ed. Leukocyte Typing III. Oxford: Oxford University Press, 1987: 796–801.
133. Reinherz EL, Haynes BF, Nadler LM, and Berman ID. Leukocyte Typing II. New York: Springer-Verlag, 1986, Vol 2: pp 8, 15–25, 37.
134. Knapp W, Dörken B, Gilks WR, Rieber EP, Schmidl RE, Stein H, and von dem Borne AEGK eds. Leukocyte Typing V. White Cell Differentiation Antigens. Oxford, UK: Oxford University Press 1989: 699–702.
135. Reinherz EL and Schlossman SF. The differentiation and function of human T lymphocytes cell. 1980;19:821–827.
136. Reinherz EL, Meuer S, Fitzgerald KA, et al. Antigen recognition by Human T lymphocytes is linked to surface expression of the T3 molecular complex Cell 1982, 30:735–743
137. Meuer SC, Acuto O, Hussey RE, et al. Evidence for the T3-associated 90K heterodimer as the T-cell antigen receptor. Nature, 1983,303:808–810.
138. Reinherz EL, Meuer SC, and Schlossman SF. The delineation of antigen receptors on human T lymphocytes immunology Today, 1983,4:5–8.
139. Reinherz EL, Morimoto C, Fitzgerald KA, et al. Heterogeneity of human T4⁺ inducer T cells defined by a monoclonal antibody that delineates two functional subpopulations. J Immunol 1982;128:463–468

140. Meuer SC, Schlossman SF and Reingerz EL. Clonal Analysis of human cytotoxic T Lymphocytes T4⁺ and T8⁺ effector T recognize products of different major histo compatibility regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:4395–4399.
141. Reinherz EL, Hussey RE, Fitzgerald K, et al. Antibody directed at a surface structure inhibits cytolytic but not suppressor function of human T Lymphocytes *nature* 1981; 294: 168–170.
142. Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et al. Phenotypic And functional deficiency of natural killer cells in Patients with chronic fatigue syndrome. *J Immunol* 1987;139:3306–3313.
143. Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, eds. *Leukocyte Typing V*. Oxford, UK: Oxford University Press 1995; Vol. 1. pp. 262, 263, 268, 270, 507–511; Vol. 2. pp. 1398–1400.
144. de Martini RN and Parker JW. Immunologic alterations in human immunodeficiency virus infection 1989;3:56–70.
145. Taylor MGJ, Fahey JL, Delels R and Giorgi JV: CD4 percentage, CD4 number and CD4:CD8 ratio in HIV infection: How to choose and how to use. *J AIDS* 1989;2:114–124.
146. Ljubicić N, Bilić A, Babić Z, Roić D, Banić M. [The significance of low levels of total proteins, albumins, globulins and complement factors in ascitic fluid and the development of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis] *Lijec Vjesn.* 1992 Sep-Dec;114 (9–12): 213–5.
147. Bercoff E, Durrbach A, Manchon ND, et al. [Can the protein concentration of the ascitic fluid in ascites predict the occurrence of an infection?] *Gastroenterol Clin Biol.* 1987 Oct;11(10):636–8.
148. Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999 Aug;117(2): 414–9.
149. Lombardo L, Capaldi A, Poccardi G, Vineis P. Peripheral blood CD3 and CD4 T-lymphocyte reduction correlates with severity of liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res.* 1995;25(3):153–6.
150. Cao ZX, Chen XP. Effects of splenectomy in patients with cirrhosis undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterology* 2003 Nov;9(11): 2460–3
151. Musialik J, Michalkiewicz J, Petelenz M, Reduction of CD45RA isoform expression and decrease in CD4 and CD8 receptor density in lymphocytes of patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterology* 2003 Apr; 38(4): 421–6.

152. Kiyici M, Nak SG, Budak F, Gurel S, Oral B, Dolar E, Gulden M. Lymphocyte subsets and cytokines in ascitic fluid of decompensated cirrhotic patients with and without spontaneous ascites infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 Jun;21(6):963–9.
153. Zeni F, Tardy B, Vindimian M, et al. High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the ascitic fluid of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1993 Aug;17(2): 218–23.
154. Rodríguez-Ramos C, Galan F, et al. Expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci*. 2001 Aug; 46(8): 1668–76
155. Yildirim B, Sari R, Isci N. Patients with spontaneous bacterial peritonitis, and malignant and cirrhotic ascites. *J Natl Med Assoc* 2005 Feb;97(2): 276–80.