

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK KARACİĞER YETMEZLİKLİ HASTALARDA GELİŞEN SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT TEDAVİSİNDE İLK SEÇENEK OLAN SEFOTAKSİMİN KLİNİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI VE EMPİRİK TEDAVİDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülhan ÖZÇELİK



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK KARACİĞER YETMEZLİKLİ HASTALARDA GELİŞEN SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT TEDAVİSİNDE İLK SEÇENEK OLAN SEFOTAKSİMİN KLİNİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI VE EMPİRİK TEDAVİDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülhan ÖZÇELİK

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Seyit UYAR

ANTALYA, 2017

TEŞEKKÜR

Dört yıllık iç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, yüksek bilgi ve engin tecrübesi ile bundan sonraki mesleki yaşantımın şekillenmesinde büyük rolü olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik ve Eğitim sorumlusu kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Ayhan Hilmi ÇEKİN'e en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca mesleki bilgi ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tezimin her aşamasında ve eğitimimde büyük emeği olan tez danışmanım İç Hastalıkları Başasistanı Sayın Uzm. Dr. Seyit UYAR'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Erdal KURTOĞLU, Prof. Dr. Mustafa YILDIZ, Doç. Dr. Metin SARIKAYA, Doç. Dr. Funda SARI, Doç. Dr. İbrahim ASLAN, Doç. Dr. Banu ÖZTÜRK, Doç. Dr. Yeşim ÇEKİN, İç Hastalıkları Başasistanı Uzm. Dr. Feyzi BOSTAN' a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlık aşmasında büyük emeği olan, ihtiyaç duyduğum tüm anlarda desteğini esirgemeyen, mesleki ve insani yönleriyle örnek aldığım Uzm. Dr. Filiz KIZILATEŞ' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince yanımda olan, tüm zorlukları beraber göğüslediğimiz ve onları tanımış olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim sevgili eş kıdemlilerim Dr. Gökhan KÖKER ve Dr. Sibel ÇAKIROĞLU ÖZDEMİR ile yardımlarını esirgemeyen Dr. Yasin ŞAHİNTÜRK'e sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte uyum içinde çalıştığımız ve güzel bir çalışma ortamı sunan sorumlu hemşiremiz sevgili Handan KOCAÖZ ve onun şahsında iç hastalıkları ve gastroenteroloji hemşirelerine sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım

İhtisasım süresince beraber çalıştığım bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kliniğimizin uzman doktorları, asistan arkadaşlarım, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Hayatım boyunca varlıklarını ve desteklerini her zaman hissetiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ iii

TABLOLAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER DİZİNİ vii

GRAFİKLER DİZİNİ vii

ÖZET viii

ABSTRACT x

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. KARACİĞER SİROZU 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji 4

2.1.3. Patoloji ve Patogenez 6

2.1.4. Klinik bulgular ve Semptomlar 7

2.1.5. Fizik Muayene Bulguları 8

2.1.6. Prognoz 10

2.1.7. Tanı 12

2.1.8. Komplikasyonlar 14

2.1.9. Tedavi 19

2.2. PORTAL VENÖZ SİSTEM ve PORTAL HİPERTANSİYON 20

2.2.1. Portal Venöz Sistem Anatomisi 20

2.2.2. Portal Hipertansiyon Fizyopatolojisi 21

2.2.3. Portal Hipertansiyon Etyolojisi 22

2.2.4. Porto-Sistemik Kollateraller 24

2.3. ASİT 25

2.3.1. Tanım 25

2.3.2. Patogenez 26

2.3.3. Fizik Muayene 28

2.3.4. Asit Tedavisi 29

2.3.5. Asit Sıvısının İncelenmesi 32

2.4. SPONTAN ASİT ENFEKSİYONLARI 34

2.4.1. Tanım ve Sınıflama 34

2.4.2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri 36

2.4.3. Etyopatogenez 37

2.4.4. Semptom ve Klinik Bulgular 38

2.4.5. Tanı 39

2.4.6. Prognoz 40

2.4.7. Tedavi 41

2.4.8. Profilaksi 43

3. GEREÇ ve YÖNTEM 45

3.1. İstatistiksel Analiz 46

4. BULGULAR 47

5. TARTIŞMA 58

6. SONUÇLAR 62

7. KAYNAKLAR 63

KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD	American Association for the Study of the Liver Diseases
ADA	Adenozin deaminaz
ADH	Antidiüretik hormon
AFP	Alfafeto protein
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AMA	Antimitokondriyal antikor
ASMA	Anti-düz kas antikoru
ANA	Anti-nükleer antikor
ANP	Atrial natriüretik peptit
AST	Aspartat aminotransferaz
BSG	British Society of Gastroenterology
BT	Bilgisayarlı tomografi
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CRP	C-reaktif protein
CTP	Child Turcotte Pugh
DNA	Deoksiribonükleik asit
E.Coli	Escherichia coli
EASL	European Association for the Study of the Liver
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
GABA	Gamaaminobutirik asit
GFR	Glomerül filtrasyon hızı
GGT	Gama glutamil transferaz
GİS	Gastrointestinal Sistem
GNB	Gram negatif bakteri
GPB	Gram pozitif bakteri
GSBL	Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
HBV	Hepatit B virüs
HCC	Hepatoselüler karsinom

HCV	Hepatit C virüs
HE	Hepatik ensefalopati
HPS	Hepatopulmoner sendrom
HRS	Hepatorenal sendrom
HVBG	Hepatik venöz basınç gradiyenti
INR	Uluslararası düzeltme oranı
I.V	İntravenöz
IL	Interlokin
KNNA	Kültür negatif nötrositik asit
KNS	Koagülaz negatif stafilokok
LKM	Liver kidney mikrozomal antikor
LVP	Yüksek volümlü parasentez
MELD	Model for end-stage liver disease
MNA	Monomikrobiyal non-nötrositik bakterasit
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MRG	Manyetik Rezonans
MSSA	Metisilin sensitif Staphylococcus aureus
MRSA	Metisilin dirençli Staphylococcus aureus
MSKNS	Metisilin sensitif koagülaz negatif Staphylococcus
MRKNS	Metisilin dirençli koagülaz negatif Staphylococcus
NGAL	Nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin
NO	Nitrik oksit
NOD2	Nüükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi-2
PCR	Polimeraz zincir tepkimesi
PBS	Primer biliyer siroz
PHT	Portal hipertansiyon
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PT	Protrombin zamanı
RAAS	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RNA	Ribonükleik asit
SAAG	Serum-asit albumin gradienti
SAE	Spontan asit enfeksiyonu

S.aureus	Staphylococcus aureus
S.c	Subkütanöz
SBP	Spontan bakteriyel peritonit
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Sefalosporin
SSS	Santral sinir sistemi
TAKE	Transarteriyal kemoembolizasyon
TARE	Transarteriyal radyoembolizasyon
TGF-1	Transforming büyüme faktörü beta-1
TIPS	Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
TLR	Toll like reseptör
TNF	Tümör nekroz faktör
USG	Ultrasonografi
VCİ	Vena kava inferior
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WBC	White blood cell

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Karaciğer Sirozu İçin Etyolojik Faktörler 5

Tablo 2: Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru..... 11

Tablo 3: Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri 17

Tablo 4: Portal Venöz Sistemde Basınçlar..... 22

Tablo 5: Portal Hipertansiyon Etyolojisi..... 23

Tablo 6: Asit Oluşumunda Etiyolojik Faktörler..... 28

Tablo 7: Serum Asit Albumin Gradientine göre Asit Nedenleri..... 33

Tablo 8: Hastaların Cinsiyete göre Siroz Etiyolojileri 47

Tablo 9: Spontan Asit Enfeksiyonlarının Siroz Etiyolojisine göre Dağılımı..... 49

Tablo 10: Spontan Asit Enfeksiyonu Alt Grupları Arasında Laboratuvar Parametreleri ve Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırması 50

Tablo 11: Empirik Antimikrobiyal Tedaviye 48.saat Laboratuvar Yanıtının Değerlendirmesi 51

Tablo 12: Empirik Antibiyotik Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi..... 52

Tablo 13: SBP Olgularında Empirik Sefotaksim Tedavi Yanıtına göre İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı 53

Tablo 14: İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnç Oranları 53

Tablo 15: Doğal/kazanılmış Sefotaksim Dirençli Bakterilerin MİK Değeri ve Etkenlerin Sefotaksim Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi 54

Tablo16: 48.Saat Tedavi Değişikliğinde Başlanan Antibiyotiklerin Tedavi Yanıt Değerlendirmesi 55

Tablo 17: Hastalara Ait Risk Faktörlerinin Sefotaksim Tedavi Yanıtına Etkisi..... 56

Tablo 18: Spontan Bakteriyel Peritonit Olgularında Risk Faktörleri ve Sefotaksim Tedavi Yanıtı..... 56

Tablo 19: SAE ve SBP'de Empirik Sefotaksim Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi……57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sağlıklı Karaciğer ve Sirotik Karaciğer 4

Şekil 2: Hepatik Lobül 7

Şekil 3: Portal Venöz Sistem Anatomisi 21

Şekil 4: Sirotik Hastalarda Su ve Sodyum Tutulumunun Patogenezi 27

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Asit Tiplerinin Dağılımı 48

Grafik 2: Spontan Asit Enfeksiyonunda Empirik Antibiyotik Tedavisi 51

ÖZET

Giriş ve Amaç: Spontan bakteriyel peritonit (SBP) asit polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısının >250/ mm^3 ve asit kültür sonucunda üreme olmasıdır. SBP siroz hastalarında görülen önemli bir enfeksiyöz komplikasyondur. Empirik tedavide en çok 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim) tercih edilmektedir. Bu çalışmada empirik tedavide kullanılan sefotaksimin klinik etkinliğini araştırmayı, klinik olarak yanıtsız ya da sefotaksime dirençli bakterilerin etken olduğu olgularda hastalara ait risk faktörlerini ortaya koymayı ve SBP empirik tedavisinde alternatif bir seçenek oluşturmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01 Eylül 2015 - 01 Eylül 2016 tarihleri arasında karaciğer sirozuna bağlı asiti olan 97 spontan asit enfeksiyonlu (SAE) hasta dahil edildi. Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 paket programı ile analiz edildi. İstatiksel analizde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanıldı ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 41'i kadın (%42.3) ve tüm hastaların yaş ortalaması 63.6±14.2 idi. 97 SAE; %22.7'si SBP %77.3'ü kültür negatif nötrositik asit olarak saptandı. Asit sıvısı kültürlerinde (%72.7) (16/22) gram pozitif bakteri, %22.3 (5/22) gram negatif bakteri izole edildi. Kültürde en çok izole edilen bakteri (12/22) %54.4 oranıyla koagülaz negatif stafilakoktu. Çalışmamızda empirik sefotaksim başlanan 93 hastanın %49.5'inde tedaviye yanıt alınmadığı için tedavi değişikliği yapıldı. Sefotaksime yanıtsız olgularda; önceden geçirilmiş peritonit öyküsü, endoskopi, kolonoskopi, profilaktik antimikrobiyal tedavi ve son 3 ayda hastane yatışı gibi risk faktörleri araştırıldı fakat istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Etken bakterilerde in vitro (doğal/kazanılmış) sefotaksim direnci %63.7, in vivo direnç (10/22) %46 saptandı.

Sonuçlar: Asit sıvısında kültürde üreme oranımız literatürden düşük bulundu. Kültür üremelerinde son zamanlarda prevelansı artan GPB (çoğunluğu KNS) oranı çalışmamızda da yüksek bulundu. Empirik sefotaksim tedavi yanıtı %50.5 idi ve SBP'lerde in vitro sefotaksim direnci in vivo dirençten yüksek bulundu. Hastaların takibinde ve antibiyotik değişikliğinde, direnç durumundan daha çok klinik ve

laboratuvar yanıtı dikkate alınmalıdır. Son yıllarda siroz hastalarında profilaksi kullanımının artması, enfeksiyonlara maruziyet ve hastane yatışlarının artması, endoskopi ve kolonoskopi yapılması, mikrobiyal florada değişiklik dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Olgu sayısının daha fazla olduğu serilerde o bölgenin mikrobiyolojik etkenlerine, antibiyotik dirençlerine ve hastaya ait risk faktörleri dikkate alınarak empirik tedavi planlamaları uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Spontan bakteriyel peritonit, sefotaksim, empirik tedavi

ABSTRACT

Introduction: Spontaneous bacterial peritonitis is defined as the number of polymorphonuclear leucocytes in the acid> 250 / mm³ with a positive culture result. Spontaneous bacterial peritonitis is an important infectious complication of cirrhotic patients. The third generation cephalosporin (cefotaxim) is the most preferred antibiotic in empiric treatment. In this study, we aimed to investigate the clinical efficacy of cefotaxime used in empirical therapy and to reveal the risk factors of the disease in cases of clinically unresponsive or cefotaxime resistant bacteria and to provide an alternative option in SBP empirical treatment.

Materials and Methods: Between 01 September 2015 and 01 September 2016, 97 patients with spontan acid infection who had ascites related to cirrhosis were included in the study. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences 22.0 package program. Fisher's Exact Test or Pearson Chi-square test was used for statistical analysis and p values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results:
41 of the patients were female (42.3%) and the mean age of all patients was 63.6 ± 14.2. Of 97 SAE 22.7% were SBP and 77.3% were identified as culture negative neutrocytic acid. In acidic liquid cultures gram positive bacteria (72.7%) (16/22) and 22.3% (5/22) gram negative bacteria were isolated. The most isolated bacteria in the culture (12/22) were coagulase negative staphylococci (54.4%). Treatment changes were made in 49.5% of the 93 patients in whom no treatment response was received with empirical cefotaxime treatment. We searched the risk factors for cefotaxime resistance such as previous peritonitis, endoscopy or colonoscopy studies, prophylactic antimicrobial therapy and hospitalization in the last 3 months but there was no statistically significant difference (p> 0,05). In vitro (natural / recovered) cefotaxime resistance was 63.7% and in vivo resistance (10/22) was 46%.

Conclusion: Culture positivity in acid liquid was lower than literature. The rate of GPB (majority of CNS), which has recently increased, was also high in our study. Empiric cefotaxime treatment response was 50.5% and in vitro cefotaxime resistance in SBP

was higher than in vivo resistance. For this reason, clinical and laboratory responses should be considered in the follow-up of these patients and in the antibiotic decisions. Increased use of prophylaxis in cirrhotic patients, exposure to infections and increased hospitalizations, endoscopy and colonoscopy have led to the emergence of resistant strains. Empirical treatment planning will be appropriate in the series where there are more cases, considering the microbiological factors of that region, antibiotic resistance and the risk factors of the patient.

Keywords: Spontaneous bacterial peritonitis, cefotaxime, empirical therapy

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Siroz, karaciğer parankim dokusunun kaybı, difüz bağ doku artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapıların bozulması ile karakterize kronik bir hastalıktır. Afrika ve Asya ülkelerinde siroz etiyolojisinde hepatit B enfeksiyonu, ABD'de ise alkol ön sıradadır (1).

Asit, özefagus varis kanaması ve hepatik ensefalopati karaciğer sirozunda sık görülen komplikasyonlardır (2). Siroz hastalarının %60'ında 10 yıl içinde asit görülür (3). Spontan asit enfeksiyonu (SAE) siroz hastalarının %10-30'unda görülen önemli bir enfeksiyöz komplikasyondur ve tedavi edilmezse yüksek mortalite oranına sahiptir (4,5). SAE tanısı için asit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının (PMNL) 250/ mm^3 ve üzeri veya asit sıvısında WBC 500 hücre/mm^3 üzerinde veya kültürde üreme olması gerekir (6). SAE'nun alt grupları; SBP (asit polimorfo nükleer lökosit (PMNL) sayısı >250/ mm^3 ve pozitif asit kültürü olması) ve kültür negatif nötrositik asit tablosu (KNNA) (asit sıvısında PMNL sayısının mm^3'te 250 ve üstünde olması) en sık tanımlanan asit enfeksiyon varyantları olup, sadece kültürde üremenin saptandığı fakat PMNL sayısı 250/ mm^3'ü geçmeyen monomikrobik'nonnötrositik' bakterasit (MNA) daha nadir görülen SAE'nun alt grubudur (7).

SAE gelişiminde intestinal bakteriyel geçiş, retiküloendotelyal sistemin bozukluğu, periton sıvısında opsonin aktivitesi düşüklüğü ve akut gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır (7). Kültür pozitif vakalarda en yaygın görülen mikroorganizma E.coli başta olmak üzere %30-60 oranında gram negatif bakterilerdir (GNB) (8). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda gram pozitif bakterilerin (GPB) etken olduğu SBP olgularında da ciddi bir artış olduğu bildirilmektedir (9). Son zamanlarda SBP için profilaktik antibiyotik (kinolon ve norfloksasin) kullanımının artmasıyla nozokomiyal vakalarda GPB'nin arttığı görülmüştür (9,10).

Empirik antibiyotik tedavisi SBP tanısından hemen sonra asidik sıvı kültürü sonuçları beklenmeden başlatılmalıdır (10). SBP tedavisinde ilk seçenek antibiyotikler arasında kullanılan 3. kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, tedavi süresince yüksek asidik konsantrasyona sahip olduğu için kapsamlı olarak araştırılmıştır (11,12). Alternatif tedavi seçenekleri içinde amoksisilin-klavulanik asit ve fluorokinolon grubu

(ciprofloksasin ve ofloksasin) antibiyotikler de yer almaktadır (14). Bizim hastanemiz dahil bir çok merkezde spontan asit enfeksiyonunda empirik olarak sefotaksim başlanmaktadır. Son yıllarda özellikle Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda sefotaksim direnç artışına dikkat çekilmekte ve literatürde %22-41 oranında dirençten bahsedilmektedir (13). Bu sebepten dolayı birinci basamak tedavide sefotaksime alternatif bir antibiyotik bulma ihtiyacını arttırmıştır.

Çalışmamızda; Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (AEAH) Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen ve spontan bakteriyel peritoniti olan siroz hastalarında empirik tedavide en sık kullanılan sefotaksimin klinik etkinliğini araştırmak, klinik olarak yanıtsız ya da sefotaksime dirençli bakterilerin etken olduğu olgularda hastalara ait risk faktörlerini ortaya koymak ve SBP empirik tedavisinde alternatif bir seçenek oluşturmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER SİROZU

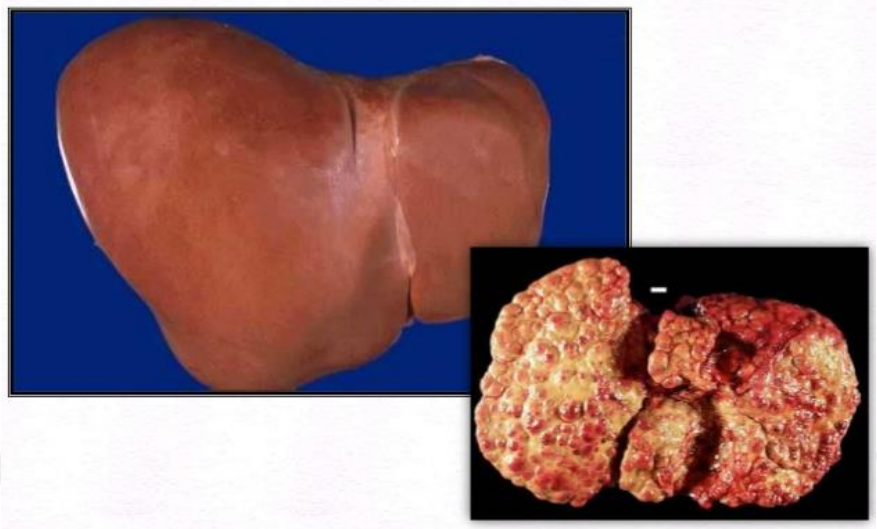
2.1.1. Tanım

Siroz terimi ilk kez 1826 yılında Laennec tarafından kullanılmış ve eski Yunanca bir terim olan scirrhus'dan (katı bir çeşit ur) gelmektedir (15,16). Siroz, karaciğerde kronik bir hepatoselüler nekroz ve inflamasyon sürecini takiben yaygın fibrozis ve parankim içinde oluşan fibröz bantlar ile karakterize, normal yapının kaybolarak rejenerasyon (yenilenme) nodüllerinin oluşması ile tanımlanan kronik ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (19,20).

Bu hastalıkta patolojik olarak hepatik parankimin irreversible kronik hasarı ve rejenerasyonla birlikte olan fibrozisi mevcuttur. Bu bulgular hepatositlerin nekrozu, destek retikülin ağın kollapsı, konnektif doku depolanması, vasküler yatağın tahribatı ve geri kalan karaciğer parankiminin noduler rejenerasyonunun sonucu oluşur (17,18) (şekil-1).

Sirozda klinik olarak kompanse ve dekompanse olmak üzere iki dönem vardır. Hastaların ancak %25-30'u kompanse dönemde tanı alır (15). Hastalığın %40 oranında asemptomatik ya da nonspesifik bulgularla seyrettiği veya komplikasyonların olmadığı bir kompanse dönemi bir de portal hipertansiyon ve/veya karaciğer yetmezliğinin geliştiği dekompanse dönemi vardır (22,26).

ŞEKİL-1: Sağlıklı Karaciğer ve Sirotik Kararciğer (25)



2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken gelişmekte olan ülkelerde viral sebeplerdir (21,22). 2009 yılında Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre en sık siroz nedenleri şöyle sıralanmıştır; hepatit C virüsü (HCV) (%26), alkolik karaciğer hastalığı (%21), HCV + alkolik karaciğer hastalığı (%15), kriptojenik nedenler (%18), hepatit B virüsü (HBV) (hepatit D ile birlikte ve hepatit D'siz) %15 ve diğer nedenler (%5) (23,24). Ülkemizde ise etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle Hepatit B, Hepatit C ve Hepatit D 'nin önemli rol oynamaktadır (27,28). Siroza neden olan hastalık ve durumlar Tablo 1'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir

TABLO 1: Karaciğer Sirozu İçin Etyolojik Faktörler (28)

1.Kronik hepatitler -Viral hepatitler(B,C,D) -Otoimmun hepatitler **2-Alkolik karaciğer hastalığı** **3. Biliyer hastalıklar** -Primer biliyer siroz -Primer sklerozan kolanjit -Diğer kolestatik hastalıklar (Caroli, Biliyer atrezi vs.) **4.İlaç ve toksinler** **(**metil dopa, arsenik, vinil klorür vs.) **5.Venöz çıkış obstrüksiyonları** -Budd Chiari sendromu -Veno-oklüziv hastalıklar -Konjenital web lezyonu **6.Kalp yetmezliği** -Kronik sağ kalp yetmezliği -Triküspit yetmezliği -Konstrüktif perikardit	**7.Kalıtsal metabolik hastalıklar** -Hemokromatozis -Wilson hastalığı -Alfa-1 antitripsin eksikliği -Kistik fibrozis -Glikojen depo hastalıkları -Galaktozemi -Herediter tirozinemi -Abetalipoproteinemi -Porfiria -Herediter hemorajik telenjektazi **8.Diğer nedenler** -Jejunal by-pass -Şiştomiyazis -NASH(non-alkolik yağlı karaciğer) -Kriptojenik

2.1.3. Patoloji ve Patogenez

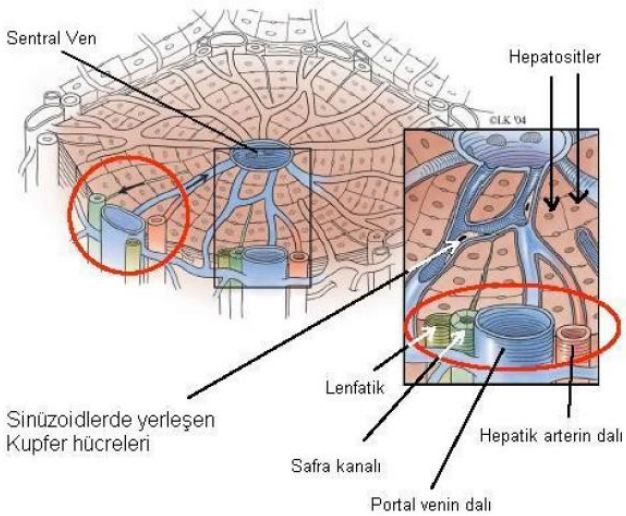
Karaciğerdeki hücrelerin 2/3'ünü hepatositler oluşturur. Geri kalanlar; kupfer hücreleri (retiküloendotelial sistemin hücreleri), stellat hücreler (İto veya yağ biriktirici hücreler), endotel hücreleri, safra kanal hücreleri, kan damarları ve ekstraselüler matrikstir (31,32).

Karaciğer lobülü köşelerde portal alanlar (hepatik arter, safra kanalı, lenfatikler) ve ortada santral venden oluşur. Hepatositler arasındaki boşluk disse aralığıdır (sinüzoidal aralık). Disse aralığında; portal alandan santral vene doğru kan akımı olur. Safra akımı ise santral venden portal alana doğrudur (şekil-2). Disse aralığında; hepatosit villusları, plazma, fibronektin, proteoglikanlar ve kollajen (tip I ve tip IV) bulunur (29,33).

Disse aralığında bulunan stellat hücreler (İto hücreleri veya perisinusoidal hücreler) retinoidlerin (vitamin A) ana kaynağını oluştururlar. Kupffer hücresi kemik iliğinden gelen monositer seriye ait hücrelerdir ve disse aralığında bulunur. Prostoglandinler (PG), interlökinler (IL), transforming büyüme faktörü (TGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF), tümor nekroz faktör (TNF) gibi sitokinler salgılarlar (34).

Karaciğer hasarına yol açan bütün etkenler karaciğerde enflamasyon ve nekrozla birlikte fibrozise yol açarlar. Karaciger fibrozisinde anahtar fizyopatolojik özellik hepatik stellat hücrelerin aktivasyonudur. Kupffer hücrelerinden salınan sitokinler stellat hücreleri aktive ederek matriks yapımını ve yıkımını arttırır. Sonuç olarak kollajen içereği az fibrinden yoğun kaba bir matriks oluşur (35). Karaciğerdeki endotel hücrelerinin bazal membranları yok ve sinüsoidal endotel 200 nm çapına ulaşan pencereleri vardır. Disse aralığında oluşan kollejenizasyon pencerelerin kapanmasına ve plazma ile hepatosit arasındaki alışverişin azalmasına yol açar. Sonuç olarak hepatositler küçülerek yerini bağ dokusu alır ve karaciğer nodüler haline gelir (36).

Şekil 2: Hepatik Lobül



2.1.4. Klinik bulgular ve Semptomlar

Sirozlu hastalar genellikle nonspesifik yakınmalar ile hekime başvururlar, yapılan rutin tetkikler ile tanı alırlar (37). Siroz hastalarının yarısından fazlasında halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük ve iştahsızlık çok sık görülen semptomlardır (38). Sarılığı olan olgularda iştahsızlık daha belirgindir. Tat ve koku bozuklukları iştahsızlığı artırır (38). Bulantı ve kusma birlikte olabilir ancak daha sık kusma olmadan bulantı görülür (38). İştahsızlık ve oral alım bozukluğu neticesinde kompanse sirozlu hastaların %20'sinde dekompanse hastaların %60'ında protein kalori malnutrisyonu meydana gelir (38).

Kas krampları, ağrılı, istemsiz adele kasılmaları olabilir ve kramplar sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetrik özelliktedir (39). Kaşıntı, kolestatik orjinli siroz olgularında daha sık görülür. Ara ara ve hafif derecede olabileceği gibi normal aktiviteyi engelleyecek düzeyde şiddetli de olabilir. Ekstremitelerde belirgindir, gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Kaşıntıya, plazma safra asit konsantrasyonundaki artışın neden olduğu düşünülmektedir (40).

Ateş, SBP ile birlikte görülebilir. Alkolik sirozda % 40, postnekrotik sirozda ise % l0 oranında sebepsiz ateş görülür (38). Hepatopulmoner sendrom ve/veya sağ kalp yetmezliğine bağlı hipoksemi görülebilir. Alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise

bağlı siroz hastalarında pulmoner tutuluma bağlı olarak da dispne görülür (41). İmpotans, erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozlu olguların da %25'in de görülür. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır (39).

Kronik karaciğer hastalığı diğer sistemlere ait semptomlarla da ortaya çıkabilir. Hepatik ensefalopati, konfüzyon, saldırganlık ve ataksi gibi bulgular gelişmeden uzun süre önce uyku düzenindeki değişiklikler veya hafif kişilik değişiklikleri olarak ortaya çıkabilir (45,46). HCV'ye bağlı siroz olgularında kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir ve buna bağlı hemorajik cilt lezyonları şeklinde belirti verebilir (43). Hemakromatozis hastalarında bazen artralji, diyabet veya kardiyak hastalıklar olarak ortaya çıkabilir (49). Hemolitik anemi ve pisişik değişiklikler Wilson hastalığını gösteren belirtiler olabilir (42). Sirozlu hastaların %10-20'si gerçek diyabettir ancak hastaların %80' inde glukoz intoleransı vardır (45). Portal hipertansiyona bağlı olarak özefagus varis kanamaları başta olmak üzere duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliya gibi GİS kanamaları gelişebilir (39). Siroz, portal hipertansiyona bağlı konjestif splenomegalinin sonucu olan asemptomik trombositopeniyle teşhis edilebilir (55).

2.1.5. Fizik Muayene Bulguları

Karaciğer hastalıklarında görülen tipik fiziksel bulgular; dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, temporal atrofi, kaslarda atrofi, spider anjioma, kaput medusa, palmar eritem, erkeklerde jinekomasti, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, flapping tremor (asteriksis), siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali.

Spider anjiom santral bir arteriolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damardan oluşur. Bir örümceğin bacaklarına benzer görüntüsü vardır ve ortasına basmakla kaybolur. En sık vena cava superiorun dağılım yerlerinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Hepatik fonksiyonların düzelmesiyle küçülüp kaybolabilirler.

Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler (38).

Palmar eritem avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklığın olması, avuç içinin ortasının ise genellikle normal kalmasıdır. Östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı oluştuğu düşünülmektedir (38).

Beyaz tırnak, tırnak yatağında normal pembe rengin kaybolması sonucu görülür. Tırnak lanulası da kaybolabilir (38). Hipertrofik osteoartropati uzun kemiklerin ağrılı kronik proliferatif periostit tablosu olup, clubbing gibi karaciğer sirozunda görülebilen non-spesifik bir patolojidir (44). Çomak parmak sık görülür ancak genellikle hafif derecededir. Primer bilier sirozda (PBS), pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir (38).

Dupuytren kontraktürü, palmar fasiyada kalınlaşma ve kısalma sonucu oluşur. Alkolik sirozlularda yaklaşık %33 oranında görülür (38). Ciltte pigmentasyon ya da vitiligo görülebilir. Jinekomasti, testiküler atrofi, vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulguları özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir (38).

Splenomegali, portal hipertansiyonun yol açtığı basınç artışından kaynaklanan konjesyon sonucu saptanabilir ve non alkolik etyolojide sık rastlanır (47). Caput medusa, portal hipertansiyona sekonder umblikal venlerin açılmasıyla, umblikustan ışınsal tarzda yayılım gösteren ve sistemik venlerle birleşen paraumblikal venlerde genişleme ile karakterize damarsal patolojidir (38).

Fetor hepatikus, akut karaciğer yetmezliğinin ve hapatik komanın klinik bir bulgusudur. Portasistemik şantlar nedeniyle kükürtlü bileşiklerin (merkaptan) direk akciğere geçmesi sonucu, artan keton ve amonyağın solunum ile atılmasıdır. Fare ölüsü veya çürümüş meyve kokusuna benzetilir (38).

Flapping tremor, dorsofleksiyondaki elin bırakılınca düşüp tekrar aynı pozisyona gelmesidir. Kuşların kanat çırpması şeklinde de tarif edilir. Hepatik prekomaya özgü olmayıp, ileri kalp yetmezliği, solunum yetmezliği ve böbrek yetmezliğinde de görülebilir.

Asit periton boşluğundaki sıvı birikimini tanımlamak için kullanılır. Asitin fizik muayene bulguları miktarıyla ilişkilidir. 2003 yılında düzenlenmiş olan uluslararası

uzlaşı toplantısında asitin miktarı ile ilgili olarak aşağıdaki tanımlamalar yapılmıştır (49).

Grade 1: Fizik muayenede saptanmayan ancak ultrasonografi ile saptanabilen miktarda asit mevcudiyeti

Grade 2: Karında simetrik şişlik olarak fark edilebilen miktarda asit mevcudiyeti

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan miktarda asit mevcudiyeti

2.1.6. Prognoz

Sirozlu hastalarda prognozda; etyolojik nedenler, klinik bulgular, komplikasyonların varlığı, laboratuvar bulguları ve tedavi etkilidir. Kompanse sirozlu hastada dekompanzasyon gelişme oranı yaklaşık olarak yılda %10'dur (20). Dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşam oranı %16,5; yıllık yaşam oranı ise %8 kadardır (50).

Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Turcotte-Pugh skoru (CTP) ve MELD skorudur. Child-Turcotte-Pugh skoru ilk olarak 1964 yılında Child ve Turcotte tarafından sirotik hastalarda porto-kaval şant cerrahisi ile ilgili operatif mortalitenin cerrahi riskini degerlendirmek için tanımlanmıştır (16). Bu skor sonradan Pugh tarafından modifiye edilmiştir. CTP skoru sirozlu hastaların risk derecelendirilmesi ve bu hastalara uygulanmış teröpatik işlemlerin etkinliğini değerlendirmek için yaygın şekilde uygulanmıştır (51) . CTP'ye göre hastalar A, B ve C olmak üzere 3 gruba ayrılır. Her olgu için yapılan skorlama ile elde edilen toplam puan 5-6 ise CTP A, 7-9 ise CTP B ve 10-15 arasında ise CTP C olarak yorumlanır (Tablo 2).

TABLO 2: Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta ve üzeri
Billurubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dL)	>3.5	2.8-3,5	<2.8
Protrombin zamanında uzama(sn) (INR)	<1-4(<1.7)	4-6(1.7-2.3)	>6(>2.3)

CTP A: 5-6 kompanse siroz CTP B: 7-9 ciddi fonksiyonel bozukluk CTP C: >10 dekompanse siroz

Ortalama yaşam süresi CTP A'da 40 ay, B'de 32 ay, C'de ise 8 ay olarak bildirilmektedir (30). Bir yıllık sağkalım CTP A, B ve C'de yaklaşık olarak sırasıyla %100, %80 ve %45'tir (52).

Karaciğer sirozunda prognozu gösteren bir diğer sınıflama sistemi son evre karaciğer hastalığı modeli (Model for End-Stage Liver Disease-MELD) skorlamasıdır. İlk olarak Malinchoc ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (53). Hastanın INR (international normalized), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. MELD skoru güncellenerek, serum sodyum değerinin eklenmesi ile integrated MELD (iMELD) skoru elde edilir. MELD skorunun prognozla güçlü bir ilişkisinin olduğunu saptayan bazı çalışmalar vardır (54).

- MELD skoru: [0.957 x log (kreatinin)+ 0.378 x logb(billirubin) + 1.12 x log (INR)+ 0.643] x10
- MELD − Na : [0.025 × MELD × (140 − Na)] + 140

Amerika Birleşik Devletleri'nde birden fazla merkezde yapılan araştırmalar, MELD skorlamasının 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda Child-Pugh sınıflamasına göre daha doğru sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (55). Bu çalışmada 3 aylık mortalite ile MELD skoru arasındaki ilişki şu şekilde yorumlanmıştır. MELD skoru <9 olduğunda mortalite %1.9, skor 10-19 arasında olduğunda mortalite %6, skor 20-29 arasında olduğunda mortalite %19.6, skor 30-39 arasında olduğunda mortalite %52.6 ve skor >40 olduğunda mortalite %71.3 şeklinde belirtilmiştir (55).

Child-Pugh sınıflamasının nakil hastalarının sıralamasında yetersiz olması nedeni ile bu hastalarda prognostik gösterge olarak MELD skoru kullanılmaktadır (56). MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite oranlarının biraz daha yüksek olduğu da bilinmektedir (57).

2.1.7. Tanı

Anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal testler karaciğer sirozu tanısı için oldukça önemlidir. Portal hipertansiyon ve hepatoselüler yetersizlik belirti ve bulgularının birkaçının birarada bulunması ile tanı desteklenir. Tanıyı kesinleştirmek için karaciğer perkütan biyopsiden yararlanılır ve biyopsi en kesin tanı yöntemidir (37,58).

Karaciğerdeki sentez fonksiyonunu gösteren en önemli parametreler serum albümin, protrombin zamanı (PT), protrombin aktivitesidir. Karaciğer FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörlerini sentezler. Hepatoselüler yetmezlik nedeni ile sentezleri azalan bu proteinler laboratuvar göstergesi olarak PT'de uzama ve protrombin aktivitesinde azalma gösterir. K vitamini verildikten sonra protrombin zamanının normal değerlere dönmemesi, karaciğerdeki hasarı gösterir (61). Diğer önemli bir parametre olan albümin de azalmıştır ve karaciğer dışı retilukoendotelyal sistemde yapılan gama globülinler artmıştır. Normalde yaklasık 1 olan albümin/globülin oranı ters döner. Protein elekroforezinde albümin düşük, gama globülin yüksek bulunur.

Anemi, siroz hastalarında sık görülür. Kanamalara, hemolize ve çesitli tipte besin eksikliğine bağlı (folat, B12) olarak hipokrom mikrositer veya makrositer tipte olabilir. Portal hipertansiyon sonucu oluşan hipersplenizm nedeniyle lökopeni ve trombositopeni oluşabilir ve bu durumun mevcut anemiye de katkısı olur. Siroz hastalarında eritropoetin seviyesinde azalmaya bağlı normokrom normositer anemi de görülebilir.

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) biraz yüksek, normal hatta düşük olabilir. Alkolik hepatit dışındaki çoğu kronik hepatitte AST/ALT oranı 1'den küçüktür, ancak hastalık siroza ilerledikçe oran tersine döner (59). Alkalen fosfataz (ALP), normal ya da hafif yükselmiş olabilir ve genelde normalin iki katını aşmaz. Gamma glutamil transferaz (GGT) alkole bağlı kronik karaciğer hastalıklarında daha yüksektir. Bilirubin değerlerinde yükselme kötü prognoz ile ilişkilidir (60).

Viral hepatit serolojik belirteçlerinden etyolojiye yönelik hepatit B, C ve delta virusuna ait serolojik göstergeler araştırılmalı ve gerektiğinde HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır.

Diğer etyolojik nedenlere yönelik serum bakır, serüloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferin satürasyonu, anti-mitokondrial antikor (AMA), anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikoru (ASMA), anti liver/kidney mikrozomal antikor (Anti- LKM) bakılması tanıda önem taşır.

Son zamanlarda serum hyaluronate seviyesinin ölçülmesinin karaciğer siroz tanısı koymada yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (62).

Siroz hastalarında hiponatremi sık görülür ve serum sodyum düzeyinin 130 ve altında olması hiponatremi olarak tanımlanır (63). Siroz hastalarında iki tip hiponatremi gelişir. Siroz hastalarında diüretik kullanımına ve GİS den kayıp sonucu renal aşırı sodyum ve su kaybı sonucu ekstarselüler volümün azalmasına bağlı sekonder antidiüretik hormon (ADH) artışı ile hipovolemik hiponatremi gelişir (63). Bu durumda düşük serum sodyumu, düşük plazma volüm konsantrasyonu, dehidratasyon bulguları, prerenal azotemi ve asit yokluğu görülür. Siroz hastalarında splankinik ve sistemik vazodilatasyona bağlı efektif arteriyel kan volümünde azalma nedeniyle nörohümoral sistemler aktive olur. Bu durumda ADH salınımı ile böbreklerden su tutulumu ve renal arterlere gelen kan akımı azalmasına bağlı sekonder hiperaldosteronizm meydana gelir. Bunun sonucunda da böbreklerden sodyum ve su tululur. Extraselüler volümün artması ve dilusyonel olarak serum sodyum düzeyinde azalma ile hipervolemik hiponatremi gelişir (63,64).

Radyolojik Bulgular; Ucuz ve non invaziv yöntem olması nedeniyle ultrosonografi (USG) hepatobilier sistemi görüntülemede ilk seçenektir. USG'de karaciğerin lobüle olması, sağ lob atrofisi, sağ/sol lob oranının sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekojenitesinin kabalaşması ve heterojen görünüm alması, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür (65,66). Dalak uzunluğunun 12.5 cm'yi ve portal ven çapının 13 mm'yi geçmesi portal hipertansiyon bakımından çok anlamlıdır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve

manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği USG ile net değerlendirilemeyen lezyonlar için tercih edilir.

Karaciğer biyopsisi; En önemli tanı metodudur. Tanıyı doğrulamak, etyoloji hakkında bilgi edinmek, hastalığın evresini belirlemek ve karaciğer lezyonlarında tanıyı kesinleştirmek için yapılır. Klinikte perkütan yöntem daha fazla olmak üzere, transjugular, laparaskopik ve peroperatuvar yöntemlerle biyopsi yapılabilmektedir**.** Karaciğer biyopsisi, kronik hepatit B ve C hastalığının evrelendirilmesi, primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit gibi kolestatik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi, multisistemik infiltratif bozukluklar, hemokromatozis ve Wilson hastalığı tanısı, serolojik olarak tanımlanamayan karaciğer enzim yüksekliğinin aydınlatılması, alkolik veya alkolik olmayan karaciğer hastalığı ve otoimmün hepatit tanısı, tedavinin etkinliğinin ve yan etkilerin değerlendirilmesi ve karaciğer kitlelerinin tanısı için yapılmaktadır (63). Günümüzde en yaygın kullanılan histopatolojik değerlendirme yöntemleri Knodell, modifiye Ishsak ve Metavir evrelendirmesidir (67,68). Karaciğer biyopsisi için kesin kontraendikasyonlar ise INR değerinin 1.4'den yüksek olması, trombosit sayısının 60.000/mm³'ten düşük olması, uzamış kanama zamanı, pıhtılaşma bozukluğu, son 1 hafta içinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımıdır (69). Perkütan karaciğer biyopsisinin mortalite oranı % 0.009 olup, biyopsi sonrası da bazı minör (%13,6) ve major komplikasyonlar (%1,0) gelişebilmektedir (70,71). Bu komplikasyonlar, ağrı, kanama, geçici hipotansiyon, safra kesesi perforasyonu, hemobili, pnömotoraks, pnömoperitoneum, septik şok, subfrenik apse ve intrahepatik arteriovenöz fistüldür. Bu nedenlerden dolayı biyopsi karaciğer sirozu tanısında rutin olarak kullanılmamamaktadır.

Genel olarak USG ile splenomegali ve asit saptanması, özefagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bir etyolojik faktörün tespitiyle siroz tanısı konulmaktadır (72).

2.1.8. Komplikasyonlar

Karaciğer siroz hastalığı süresince hayatı tehdit eden tedavi edilmezse ölüm ile sonuçlanan komplikasyonlar görülebilmektedir.

2.1.8.1. Özefagus varis kanamaları: Portal hipertansiyonun klinikte en sık görülen komplikasyonu özefagus varis kanamasıdır. Üst GİS kanamalrının %9-16'sını oluşturmaktadır ve sirozlu hastalarda GİS kanamalarının %70 nedeni varis kanamasıdır (73,74). Siroz hastalarının 10 yıllık takibinde , %90'ında özefagus varisleri görülür (75) ve mortalite oranı hastalığın şiddetine göre %15-20 arasında değişmektedir (76). Varis kanamaları, hematemez, melena nadiren de hemotokezya şeklinde görülebilir. Özefagus varisleri endoskopik olarak üç evreye ayrılır;

Evre 1; < 5 mm, düz, distal özofagusa sınırlı

Evre 2; 5-10 mm, tortüöz, daha koyu renkli, orta özofagus ve üzerinde yer alır

Evre 3; >10 mm, özofagus lümenini dolduracak kadar geniştir, üzerinde kırmızı benekler (red spots) vardır.

Endoskopik variköz band ligasyonu ve endoskopik skleroterapi varis kanamasında öncelikli yapılması gereken endoskopik tedavilerdir. Bu işlemler yaklaşık olarak %90 kanamayı durduran yöntemlerdir (77,78). Farmakolojik tedavide portal basıncı düşürerek varis basıncının azaltılması için beta-blokerler ve nitratlar kullanılır. Bunlar kollateral portal venöz akımında vazokonstrüksiyon veya intrahepatik vaskuler rezistansta vazodilatasyon yaparak etkilerini gösterirler. Beta-blokerler kanama riskini %40-50 oranında azaltırlar ve sağ kalımı artırırlar (79). Akut kanamaların durdurulması icin splankinik kan akımını ve PHT'u azaltan vazopressin ve/veya analoğu (terlipressin) ve somotostatin analoğu (oktreotid) kullanılır. Bu müdahaleler ile varis kanaması durdurulamazsa transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) ve cerrahi alternatif tedaviler uygulanabilir (80).

2.1.8.2. Hepatorenal Sendrom (HRS): Sirozun ileri evresinde görülen, siddetli renal vazokonstriksiyona bağlı renal kortikal kan akımı azalması ile oluşan fonksiyonel böbrek yetmezliği tablosudur. Sirozun en ölümcül komplikasyonlarından biridir (50). Hastaneye yatırılan hastaların %7-15'inde saptanır. Siroz tanısı alanlarda bir yıl içerisinde HRS gelişme olasılığı %18, 5 yıl içerisinde ise %39 olarak bildirilmiştir (50). HRS tanısı diğer renal yetmezlik nedenleri ekarte edilmesi ve Tablo-3 'de belirtilen bütün majör kriterlerin bulunması ve minör kriterler ile desteklenmesiyle konulur. İki tipi HRS vardır;

- **Tip I:** Hızla gelişen ilerleyici renal fonksiyon bozukluğu ile karakterize, başlangıçtaki kreatinin değerinin iki kat artması ve/veya 2,5 mg/dl üzerine çıkması ve başlangıçtaki kreatinin klirensinin iki hafta içerisinde %50 veya daha fazla azalarak 20 ml/dakika' nın altına inmiş olmasıdır (81,82).
- **Tip II:** Serum kreatinin değerinin > 1,5 mg/dl olması ve Tip 1 HRS kriterleri bulunmamasıdır. Kronik, yavaş ilerleyici böbrek bozukluğudur ve prognozu daha iyidir (81,82).

Sirozlu hastalarda en erken hemodinamik değişiklik sinusoidal portal hipertansiyona bağlı gelişen splankinik vasküler yatakta vazodilatasyondur. Karaciğer hastalığı ilerledikçe efektif kan volümü azalmasına bağlı kardiyak debi artar ve sistemik vasküler direnç düşer. Bu etki çeşitli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddelerin salınmasıyla ortaya çıkar. HRS patofizyolojisinde rol alan vazodilatatör maddeler; prostosiklin, prostoglandin E2, nitrik oksit (NO), atrial natriüretik peptit (ANP) ve vazokonstriktör maddeler; anjiotensin 2, norepinefrin, endotelin-1, tromboksan A2 ve sistemik lökotirienlerdir (87). Lokal vazodilatör maddelerin (esas olarak NO) artışı yoğun splanknik arteriyel vazodilatasyon ve bunun tetiklediği kompansatuvar vazokonstriksiyon ve renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanır. Sonuç olarak renal vazokonstriksiyonla birlikte renal perfüzyonda azalma beraberinde renal su ve sodyum tutulumunda artma olur (83,84). SBP gibi presipitan bir faktör varlığında renal vazokonstriksiyon daha da belirginleşir (85,86). Splanknik vazokonstrüktör ilaçların tek başına veya albümin infüzyonu ile birlikte HRS tedavisindeki başarıları bu temele dayanır. HRS'de en etkili tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur. Hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmeli ve hastaların günlük vital bulguları, sıvı alımı, idrar çıkışı, kilo takibi ve biyokimyasal tetkikleri yapılmalıdır. Bu hastalarda SBP ekartasyonu için diagnostik parasentez yapılmalı ve renal yetmezliği kötüleştirdiği için diüretik tedavisi kesilmelidir. Hastaların az bir kısmında kısa süreli hemodiyaliz gerekirken, sadece % 5'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişir (82). HRS için SBP çok önemli bir risk faktörüdür ve SBP hastalarının %30'u HRS gelişimi için risk altındadır. Bu sebeple SBP tedavisinde antibiyotikle birlikte albümin infüzyonu verilmelidir (3).

TABLO-3: Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri (81)

Majör kriterler
1. Serum kreatinin >1,5 mg/dL veya 24 saatlik kreatin klirensi <40 ml/dk
2. Şok, aktif bakteriyel enfeksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanımının bulunmaması
3. Diüretiklerin kesilmesi ve plazma volümü artışına (1,5 lt sıvı)rağmen düzelme olmaması
4. Proteinüri < 500 mg olması ve USG'de obstruktif ve parankimal böbrek hastalığı görülmemesi
Yardımcı kriterler
1. İdrar volümü <500 ml/gün
2. İdrar sodyumu <10 mEq/l
3. İdrar osmolaritesi > plazma osmolaritesi
4. İdrar tetkikinde büyük büyütme sahasında eritrosit sayısı <50
5. Serum sodyum düzeyi <130 mEq/l

2.1.8.3. Hepatik Ensefalopati (HE); HE akut, subakut veya kronik karaciğer yetmezliği sonucu gelişen, portosistemik kolleterallerin de katkıda bulunduğu hafif kişilik bozukluğu ve entellektüel farklılaşmadan komaya kadar değişken nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, düzelebilir bir metabolik ensefalopatidir (39,88). HE' nin 3 tipi vardır;

TİP A: Akut karaciğer yetmezliğine eşlik eden ensefalopati

TİP B: Karaciğer hastalığı olmaksızın portasistemik şantta görülen ensefalopati

TİP C: Siroz ve portal hipertansiyon/portasistemik şant ile seyreden ensefalopati

Şiddetli hepatoselüler fonksiyon bozukluğu ve intrahepatik veya extrahepatik şantlar ile portal venöz kanın karaciğere uğramadan direk sistemik dolaşıma geçmesi, patogenezde en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple bağırsaktan absorbe edilen çeşitli toksik maddeler karaciğerde detoksifiye edilmeden santral sinir sistemine ulaşır ve burada metabolik bozukluklara sebep olur (89). Amonyak patogenezde kabul edilmiş en önemli nörotoksindir (88,90). HE için birçok hipotez kabul edilmektedir ve en çok kabul edilen ise bir astrosit hastalığı olmasıdır. Astrositler, amonyağı metobolize eden glutamin sentetaz enziminiyle santral sinir sitemine (SSS) geçen amonyağı metabolize ederler (91,92). Bu metabolik maddeler astrositlerin şişmesine neden olur ve intraselüler sinyal iletim yolakları aktive olur (93). Beyin inhibitör ve aktive eden reseptör yolakları ile kontrol edilmektedir. Gammaaminobutirik

asit (GABA), en önemli inhibitör reseptördür ve nöronal şişme sonucu duyarlılığında artış olur (94,95).Glutamat gibi eksitatör reseptörlerin ise duyarlılığında azalma olur. Bu olaylar sonucunda da motor fonksiyon bozukluğu ve bilinç değişikliği oluşur.

GİS kanama, diüretik tedavi, hipoglisemi, hipotansiyon, hipopotasemi, konstipasyon, sedatifler (santral sinir sistemine etkili olanlar), diyet ile aşırı protein tüketimi, enfeksiyonlar, metobolik alkoloz ve TIPS gibi portasistemik şant ameliyatları HE'yi provake eden faktörlerdir. Bilinç değişikliği ile gelen kronik karaciğer hastaları nörolojik muayene ile buna neden olabilecek organik nedenler ekarte edilerek HE tanısı konmalıdır. Klinik HE oluştuktan sonra 1 yıllık sürvey %42 ve 3 yıllık sürvey %23 bulunmuştur (96).

HE tanısını koydurucu bir biokimyasal test yoktur (39). Tedavide temel prensip neden olan veya presipite eden faktörleri ortadan kaldırmaktır. Hastaların volüm durumu ve vital fonksiyonlarını monitorize etmek gerekir. Kolon temizliğinde laktulozlu lavman (emilmeyen disakkaritler) tercih edilir. Barsakta üre ve proteinleri parçalayan bakteri florasını azaltmak için antibiyotik (neomisin, rifaksimin) kullanılmalıdır. L-ornithine-L-Aspartat, HE tedavisinde kullanılan aminoasitlerdir ve üre siklusuna girerek nitrojen dengesini düzenlemektedir (88).

2.1.8.4. Hepatopulmoner Sendrom (HPS): Karaciğer sirozu olan hastalarda, primer kalp ve akciğer hastalığı olmadan, portal hipertansiyon ve siroz zemininde ortaya çıkan fonksiyonel dispne ve hipoksidir (97). Oda havası soluyorken alveolo-arteryel oksijen (PA-AO2) gradiyentinde artış vardır (99). HPS prevalansı %4-47 arasında değişmektedir (100,101). Hastalarda egzersizle belirginleşen hipoksi vardır ve çomak parmak, siyanoz, platipne (ortopnenin aksine yatar pozisyondan dik pozisyona gelince nefes darlığı olması), spider anjiom bulguları belirgindir (102). Portopulmoner hipertansiyon, portal hipertansiyon zemininde gelişen pulmoner arter hipertansiyonudur ve senkop, dispne ve göğüs ağrısı semptomları vardır. Ekokardiyografide pulmoner vasküler şantlanma görülür, Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı 25 mmHg'nin üzerinde olması ile tanı konur (98). HPS'li hastalarda oksijenizasyon şarttır ve karaciğer transplantasonu kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir (103)

2.1.8.5. Hepatoselüler Karsinoma (HCC): Karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür ve %80'i kronik HBV ve kronik HCV enfeksiyonu zemininde gelirşir (104). Kronik HBV hastaları ve HBV tasıyıcılarında siroz gelismeden de HCC gelişebilir. Dünyada en sık görülen beşinci ve ölüme sebep olan en sık üçüncü malign tümördür (105). Sağ üst kadran ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, sirozun dekompanse hale gelmesi gibi klinik bulgular verebilir fakat patogonomik semptomları olmaması nedeniyle hastalar genellikle geç evrede tanı alır. HBV taşıyıcıları, kronik hepatitler ve tüm sirotik hastaların 3-6 aylık aralıklarla USG ve alfa-feto potein (AFP) ile takip edilmesi, erken tanı ve tedavi açısından önemlidir. Taramalar esnasında nodül saptanırsa, ayırıcı tanı için BT, MRG ve gerekirse karaciğer biyopsisi yapılır (106).

Tedavide rezeksiyon, transplantasyon, kemoterapi, radyoterapi, transarterial kemoembolizasyon (TAKE), transarterial embolizasyon (TARE) kullanılmaktadır. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2010 yılında güncellenen tedavi kılavuzu verilerine göre tam yanıt ve kür şansının olduğu bilinen tedaviler cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyondur (107,108). Non-küratif tedaviler ise TARE, TAKE ve sorafenibi kapsamaktadır (109). Erken tanı konmuş hastalarda küratif seçeneklerin uygulanması durumunda 5 yıllık yaşam şansınnın yüksek olduğu gösterilmiştir (107,110).

Karaciğer sirozunda görülen diğer komplikasyonlar; splenomegali, hipersplenizm, hematolojik kanama bozuklukları, endokrin bozukluklar (diyabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm), üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonları, peptik ülser ve safra taşıdır.

2.1.9. Tedavi

Siroz tanısı almış kişilerde tedavide amaç sirozun dekompanse safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geciş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer hasarını yavaşlatmak veya iyileştirmek ve HCC gelişimini önlemek, karaciğer nakli öncesinde viral sebeplere bağlı dekompanse sirozlularda viral yükü azaltmaktır (111).

Karaciğer siroz hastalarında alkol alımı yasaklanmalıdır. HBV ve HCV varlığında antiviral tedavi verilerek viral yükün azaltılmasıyla karaciğer fibrozisininde histolojik olarak düzelme olduğu gösterilmiştir (112,113). Otoimmun hepatit, PBS,

hemokromatozis ve Wilson hastalıklarında spesifik tedaviler uygulanmalıdır (37). Sirozda kas krampları sık görülür, çinko ve kinin sülfat bu semptomlarda faydalıdır (114). Osteoporoz riski açısından steroid tedavisi verilen hastalara kalsiyum ve D vitamin desteği yapılmalıdır (114). Dekompanse sirozda tedavi asit ve diğer komplikasyonlarına yöneliktir. Bu dönemde yatak istirahati, diüretik tedavi, tuz ve sıvı kısıtlaması yapılmalıdır (63,115).

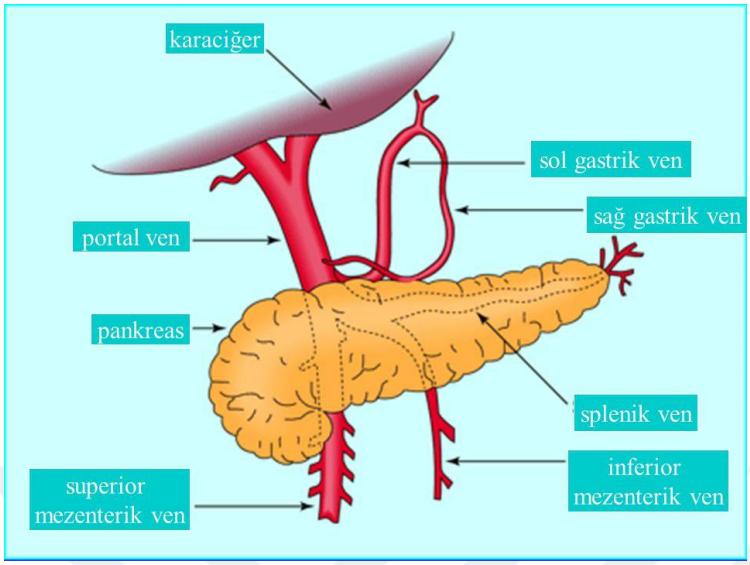
Siroz hastalarında malnütrisyon sıktır ve prognoz üzerinde önemli bir belirleyicidir (116,117). Günlük 35-40 kcal/kg şeklinde kalori önerilmektedir. Günlük protein alımı 1.2-1.5 gr/kg olmalıdır. Dallı zincirli aminoasitlerin özellikle gece alımı protein düzeyinde olumlu etki yapmaktadır ve gündüz saatlerinde alındığından daha çok kalori kaynağı olarak vücut tarafından kullanılmaktadırlar. Vitamin eksiklikleri de sık görülür. Bu nedenle, suda ve yağda çözünen vitaminlerin verilerek desteklenmesi doğru bir yaklaşımdır (116). En ideal tedavi seçeneği son dönem hastalar için karaciğer transplantasyonudur.

2.2 PORTAL VENÖZ SİSTEM ve PORTAL HİPERTANSİYON

2.2.1. Portal Venöz Sistem Anatomisi

Portal venöz sistem intestinal kapillerde başlayıp hepatik sinüzoidlerde sonlanan bir dolaşım sistemidir. Süperior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle şekillenir ve pankreas boynunun arkasında 2. lumbal vertebra seviyesinden başlar (Şekil-3). Karaciğer hilusunda safra duktusu ve hepatik arter ile paralel uzanır (118,119). Portal ven karaciğere porta hepatisten sağ ve sol karaciğer loblarına giden iki ana dalla girer. Bu ana dallardan kan radyal sinüzoidler yoluyla vena sentralise gider (120). Kan sinüzoidlerde kısmen arter kanıyla karışır sonra santral venlere oradan da sağ-sol-orta vena hepatikalar aracılığyla vena kava inferiora (VCİ) drene olur.

ŞEKİL 3: Portal Venöz Sistem Anatomisi



2.2.2. Portal Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Portal hipertansiyon (PHT), portal venöz basınçta patolojik düzeyde artış ve porto-sistemik kollateral dolaşımın gelismeşi sonucu, portal sistem kanının büyük oranda karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma katılması nedeniyle oluşan birçok klinik ve laboratuvar bulgular ile karakterize klinik bir sendromdur (121).

Normal karaciğer kan akımı kardiyak outputun % 30'u kadardır (122). Karaciğere gelen kan ve oksijen miktarının yaklaşık %70' i portal ven tarafından, geri kalanı ise hepatik arter tarafından sağlanır. Normal portal venöz basınç yaklasık 7 mmHg (7-10 mmHg) veya 7-17 cmH2O' dur (118). Hepatik arter akımı 400 ml/dk ve basıncı da 100 mmHg'dır. Normal hepatik ven kan akımı 1500 ml/dk'dır (127,128). HVBG 1-5 mmHg arasındadır. Portal venöz sistemindeki basınçlar Tablo-4 'da gösterilmiştir.

TABLO 4: Portal Venöz Sistemde Basınçlar (126)

Portal ven basıncı	5-10 mmHg
Serbest hepatik ven basıncı	2 mmHg
Köşe hepatik venöz basınç	5 mmHg
Hepatik venöz basınç gradyenti	1-5 mmHg

Portal sistemde valv olmadığından sağ kalple splanknik damarlar arasında oluşan artmış basıncın direk sinuzoidlere yansımasına neden olur (123). Portal ven basıncı intraabdominal basınç değişimlerinden etkilenir ve direkt olarak ölçümü zordur (124) . HVBG transjuguler veya femoral yoldan ilerletilen kateterin hepatik vene oturtulmasıyla ölçülen köşe hepatik venöz basınç ve serbest hepatik venöz basınçlar arasındaki farktır (125).Yapılan çalışmalar hepatik ven ucu basıncının ve portal basıncın aynı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle hepatik ven ucu basıncı portal ven basıncını yansıtır (129,130).

Hepatik ven ucu basıncı veya direkt portal ven basıncının inferior vena cava basıncına göre 5 mmHg'den fazla ve hepatik venöz basınç gradientinin 5 mmHg ‘nın ya da 30 cmH2O basıncından fazla olması ya da splenik basıncın 15 mmHg’nin üzerinde olduğu durumlarda portal hipertansiyondan bahsedilir (131,132).

Renkli Doppler ultrasonografi uzun yıllardır portal sistemin görüntülenmesinde kullanılan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (134). Damar morfolojisinin yanı sıra akımın hızı ve yönünü de göstermesi önemli özellikleridir (133). Portal hipertansiyon varlığında USG ile dilate portal ven (portal ven çapı >13 mm), portal vende ters akım (hepatofugal akım), porto-sistemik kollateral dolaşımının görülmesi, splenik ven çapı>11 mm, splenik ve mezenterik vende artmış akım hızı, paraumblikal vende rekanalizasyon, safra kesesi ve mide duvarında staz görülebilir (135).

2.2.3.Portal Hipertansiyon Etyolojisi

Dünya genelinde portal hipertansiyonun en yaygın nedeni karaciğer sirozu ve sistosomiyazistir (138). Batı ülkelerinde portal hipertansiyonun en sık nedeni sirozdur. Nonsirotik portal hipertansiyon ise %10’undan azını olusturmaktadır (136).

Portal hipertansiyon sebepleri prehepatik, intrahepatik ve posthepatik olarak 3 ana gruba ayrılır. İntrahepatik nedenler de presinüzoidal, sinüzoidal ve postsinüzoidal olmak üzere 3 başlık altında incelenir (137) (Tablo 5).

TABLO-5: Portal Hipertansiyon Etyolojisi

Prehepatik Portal Hipertansiyon	İntrahepatik Portal Hipertansiyon	Posthepatik Portal Hipertansiyon
-Artmış kan akımı (idiyopatik tropikal splenomegali, A-V fistül) -Splenik ven (tromboz, tümör invazyonu veya basısı) -Portal ven (tromboz, tümör invazyonu veya basısı)	**1.Presinüzoidal** -Konjenital hepatik fibroz -İdiopatik portal hipertansiyon -Metastatik tümörler - Sarkoidoz -Tüberküloz -Toksinler(vinil klorid, arsenik, bakır vs.) -Antimetabolit ilaçlar -Myeloproliferatif hastalıklar -Biliyer anormallikler (erken evre primer biliyer siroz , primer sklerozan kolanjit) -Sistosomiazis -Kronik aktif hepatit -Nodüler rejeneratif hiperplazi **2.Sinüzoidal** -Siroz -Amiloidoz, -Akut alkolik hepatit -Akut viral hepatit -Hepatotoksinler -Vitamin A intoksikasyonu -İnfiltratifhastalıklar: mastositoz, Gaucher hastalığı vs. -Sitotoksik ilaçlar -Akut karaciğer yetersizliği **3.Postsinüzoidal** -Siroz -Karaciğerin parsiyel nodüler transformasyonu -Budd-Chiari sendromu -Venooklüziv hastalık(Stuart Bras sendromu vs.	-Hepatik ven (tromboz, web, tümör invazyonu, veno-oklüziv hastalık) -Vena kava inferior (tromboz, web, darlık, tümör invazyonu) -Konstriktif perikardit -Kardiyomyopati -Kapak hastalıkları

2.2.4. Porto-Sistemik Kollateraller

Portosistemik kollateral damarların en sık nedeni portal hipertansiyondur. Portal hipertansiyon durumunda, portal venöz sistem içerisindeki kan yön değiştirerek portosistemik kollateral damarlar yoluyla basıncın daha düşük olduğu sistemik dolaşıma yönelir (hepatofugal akım) (128). Özofagiyal varisler siroz tanısı alan hastaların yaklaşık %55'inde bulunur ve üst GİS kanamaların yaygın bir nedeni olması nedeniyle klinik olarak önemi vardır (139).

Portosistemik anastomozlardan ortaya çıkan varisler genellikle HVBG>12 mmHg'yı geçmedikçe kanamazlar. Kollateral dolaşımın gelişmesinde hem vasküler kanalların pasif olarak açılması hemde vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) anjiyogeneziz ile etkisi son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (140). Kollateral dolaşım 4 ana grupta incelenir:

I. Grup: Özefagus ve hemoroidal anastomoz

Kardiada portal sisteme ait sol gastrik ve kısa gastrik venlerle, kaval sisteme ait interkostal, diyafragma-özefagiyal ve minör azigos venler özefagusun alt ucunda anastomoz yaparak submukozal varisleri oluştururlar. Portal hipertansiyonlu olgularda varislerin büyük çoğunluğu bu bölgede oluşmaktadır (118). Sol gastrik ven (koroner ven) portal hipertansiyonda görülebilen en yaygın varistir. Kısa gastrik venler PHT olguların %84'unde özofagiyal varisler yoluyla superior vena kavaya, yaklaşık %18 oranında ise sol renal ven yoluyla inferior vena kavaya bağlanır (141). Gastrik varisler, PHT hastaların yaklaşık %25'inde görünür ve üst GİS kanamalarının da yaklaşık %10 oranında sorumludur (142).

Rektumda, portal sisteme ait superior hemoroidal venle kaval sisteme ait inferior hemoroidal venlerin anastomoz yapmaları rektal varisleri oluşturur. Rektal varisler sirozlu hastalarda %10-20 oranında rapor edilmiş olup vakaların %0,5-5'inde kanamaya neden olur (13).

II. Grup: Göbek çevresindeki anastomoz

Ligamentum falciforum içinden fetusun umblikal dolaşımını sağlayan umblikal ve paraumblikal venler geçer. Doğum sonrası kapanmış olan bu venler tekrar açılarak karın ön duvarında sayısız subkutan damarlara bağlanarak kaput medusa (medusa başı) görünümü oluştururlar.

Umblikal ve epigastrik ven arasında şant oluştuğunda karın ön duvarında, portal ven ve paryetal peritoneal venler arasında şant oluştuğunda da karın yan duvarlarında kollateraller gelişir (118).

III. Grup: Retroperitoneal anostomoz

KC kapsülü ile diyafragma arasında ve splenorenal ligament ile omentumda görülür. Abdominal organların retroperitoneal dokular veya karın duvarı ile birleştiği alanlardaki kollateraller, karaciğerden diafragmaya giden venler, ileorenal ligament ve omentumdaki venlerden oluşur. Safra kesesi varisleri portal hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %12'sinde var olup daha cok ekstrahepatik portal hipertansiyonla ilişkilidir (144).

IV. Grup: Splenorenal anastomoz

Splenik ven sol renal ven ile birleşir. Splenorenal şantlar gastrointestinal sistem kanamasıyla ilişkili olmadığı icin daha tehlikesiz olmakla beraber genişlemiş şantlar hepatik ensefalopati ile ilişkilidir (145).

2.3.ASİT

2.3.1. Tanım

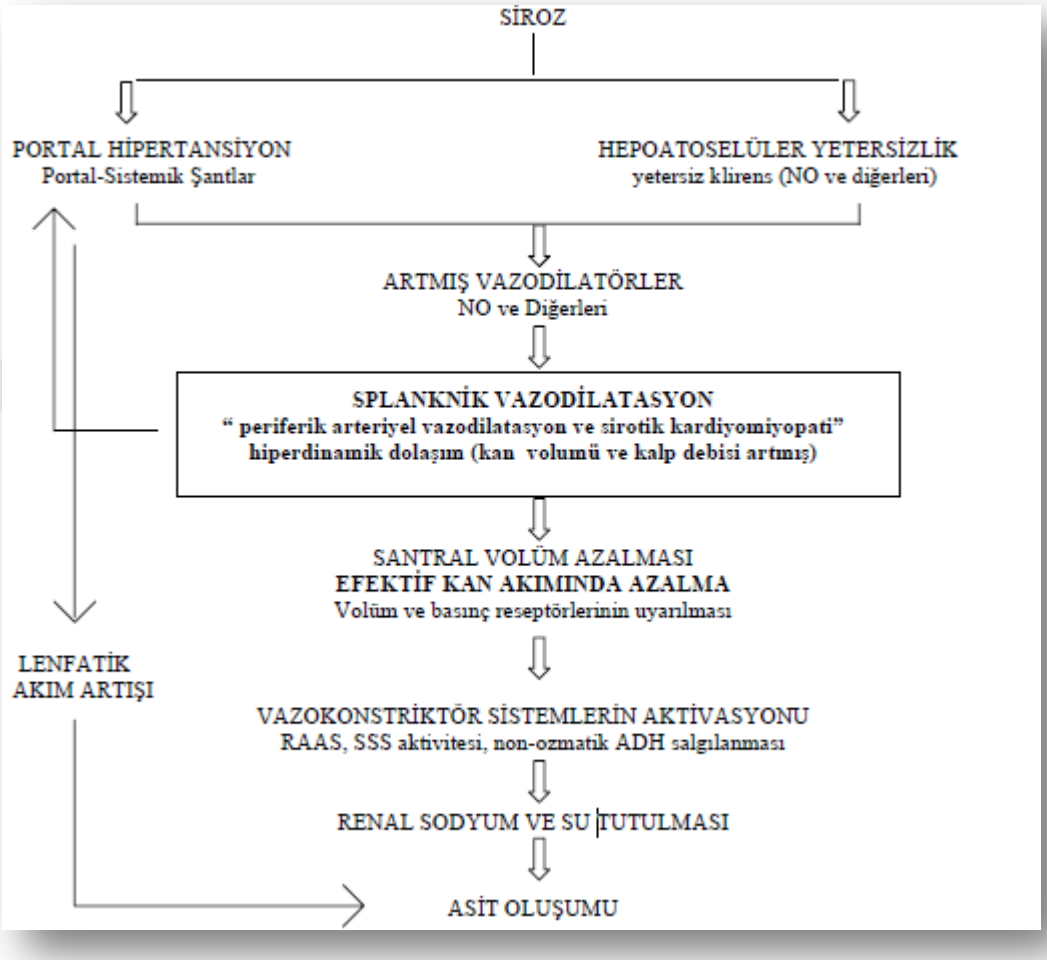
Asit, eski Yunanca bir kelime olan ve torba veya kese anlamına gelen 'askos'dan türemiş bir kelimedir (146). Asit, 25 ml'den daha büyük bir hacimde peritonda sıvı birikimi olarak tanımlanır. Bu seröz sıvının protein içeriği yaklaşık 4 g/dL'dir. Abse ya da kistik- lokalize sıvı birikmeleri bu tanımın dışındadır (147). Asit tespit edilen

hastaların %85'inden fazlasının etiyolojisinde karaciğer sirozu yer almaktadır (47). Kalan vakalar infektif, inflamatuar ve infiltratif hastalıklardır (pankreatit, malignite ve tüberküloz vs.) (148). Portal hipertansiyon ve sirozlu hastalarda asit, kötü prognostik bir belirteçtir ve 3 yılda mortalite %50'ye kadar çıkmaktadır (148). Diğer bir söylemle karaciğer sirozunda asit geliştiğinde 1 yıllık sağkalım %85,5 yıllık sağkalım %56 olarak bildirilmektedir (47). Eğer altta yatan siroz sebebi tedavisiz kalırsa, tanıdan sonraki ilk 10 yıl icinde asit gelişme riski yaklaşık %60'tır (149). Kötü prognostik faktör olması dışında asit, sirotik hastalarda ciddi bir morbidite nedenidir ve hastaneye yatış gerektiren komplikasyonlardan en sık karşılaşılanıdır.

2.3.2. Patogenez

Asit dekompanse siroz olgularının sıklıkla ilk bulgusudur ve yalnızca portal hipertansiyon geliştiğinde ortaya çıkar (150). Hepatik protein sentezinde azalma ve ardından gelişen hipoalbüminemi de intravasküler onkotik basınçta azalma yaparak asit oluşumununa katkıda bulunur (152). Siroz hastalarında sinüzoidal hipertansiyon splanknik vasküler yatakta vazodilatasyona neden olur. Salgılanan NO gibi vazodilatatörlerin etkisi ile de arteryel vazodilatasyon gelişir (153). Splanknik vazodilatasyon sonrası efektif dolaşan kan miktarı azalır. İntravasküler volümdeki bu azalma böbrekler tarafından algılanarak RAAS ve sempatik sinir sistemi aktive olur (154). Plazma renin aktivitesi, aldosteron ve norepinefrin düzeyinde artış ve ADH salgılanması olur. Sonuç olarak renal vazokonstriksiyon, sodyum ve su tutulumu olur. ADH renal prostoglandin sentezini uyarırken, renal prostaglandinler hem ADH'nin renal antidiüretik etkisini inhibe eder, hem de aldosteron ve norepinefrinin renal vazokonstriktör etkilerini önlemeye çalışırlar (155). Hiperaldosteronizm, distal tübülün ikinci kısmı ve özellikle toplayıcı tübülde sodyum tutulumu yaparken potasyum atar (145). Asit oluşum mekanizması kısaca şekil 4'te özetlenmiştir.

ŞEKİL 4: Sirotik Hastalarda Su ve Sodyum Tutulumunun Patogenezi (151)



Asitin spesifik etyolojik tanısının konulması oldukça önemlidir, çünkü ancak bu yolla etkin tedavi mümkündür. Asit oluşumundaki farklı etyolojik nedenleri Tablo 6 'da verilmiştir

TABLO 6: Asit Oluşumunda Etiyolojik Faktörler

1. Portal Hipertansiyon - Siroz - Fulminan karaciğer yetmezliği - Konstriktif veya restriktif kardiyomyopati - Budd-Chiari sendromu - Veno –okluzif hastalık - Portal ven oklüzyonu **2. Malignite** - Mezotelyal hiperplazi - Malign mezotelyoma - Pseudomiksoma peritonei - Sekonder tümörler **3. Pankreatik asit** **4.Biliyer asit** **5.Akut karaciğer yetmezliği**	**6. Enfeksiyonlar** - Bakteriyel peritonit - Tüberküloz peritonit - Fungal hastalıklar - Candidiazis - Histoplazmozis - Cryptococus - Paraziter hastalıklar - Schistosomiazis - Amebiazis **7. Endokrin** - Miksödem - Meigs sendromu - Struma ovarii - Ovaryen stimülasyon Sendromu	**8. Hipoalbüminemi** - Nefrotik sendrom - Protein kaybettiren enteropatiler - Malnütrisyon **9.Kollajen doku hastalığı** **10. Diğer nedenler** - Vaskülit - FMF - Whiple hastalığı - Peritoneal lenfanjiektazi - Endometriozis - Melanozis - Leiomyomatozis - Granülomatoz peritonit - Sklerozan peritonit - Diyalize bağlı asit

2.3.3. Fizik Muayene

Fizik muayeneyle asiti saptayabilmek için periton boşluğunda en az 1500 mL kadar sıvı bulunması gerekmektedir (156). Fizik muayenede karında perküsyonla açıklığı yukarı bakan ve pozisyonla yer değiştiren matite asiti işaret eden bulgulardır. Asit tanısında perküsyonla yer değiştiren matitenin duyarlılığının %83, özgüllüğünün ise %56 olduğu bildirilmektedir (157). USG ile hem asit varlığı hem de abdominal organların durumunu değerlendirilerek tanı ve ayırıcı tanı hakkında cok değerli bilgiler elde ederiz. USG ile 100 mL'ye kadar olan karın içi sıvılar saptanabilmektedir (158).

2.3.4. Asit Tedavisi

Asitli hastalarda ilk tedavi yatak istirahatidir. Çünkü aldosteron sekresyonu yatar pozisyonda en az düzeydedir (159). İlk defa batında asit ile başvuran hastalarda sadece diyette tuz alımı kısıtlaması ile %10-20'sinde asit kaybı sağlanabilmektedir (160). Tuz kısıtlaması ile ilgili klavuzlarda birbirine yakın birçok görüş vardır. British Society of Gastroenterology (BSG) klavuzunda günlük tuz alımı 90 mmol (5.2 g) (196), European Association for the Study of the Liver (EASL) klavuzunda günlük tuz alımı 80-120 mmol (4.6-6.9 g) (6), AASLD' a göre günlük tuz alımı 88 mmol olarak önerilmektedir (161). Tuz alımının şiddetli kısıtlanması, protein malnutrisyon riski nedeniyle önerilmemektedir (162). Bütün kılavuzlardaki kabul edilen ilke ise birinci basamak tedavide ılımlı tuz kısıtlaması yapmaktır.

Normal serum sodyum seviyesine sahip asitli bir hastada su kısıtlaması genellikle önerilmez (6). Hiponatremi (serum sodyum<130mmol/L) gelişmiş asitli hastalarda öncelikli olarak volüm durumu değerlendirilmesi yapılmalıdır. Eğer hasta hipervolaemik hiponatremi (serum sodyum<120-125 mmol/L) ise günlük 1000 ml/gün sıvı kısıtlaması yapılmalıdır (159). AASLD klavuzu, hiponatreminin hipertonik salinle düzeltilmesinin, hiponatreamiden daha fazla komplikasyona yol açabileceği görüşündedir (163).

Diüretikler asit tedavisinin en temel ilaçlarıdır. Siroz ve asitli hastalarda böbrek sodyum tutulumunun, artmış distal tübüler ve toplayıcı tübül sodyum reabsorpsiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (164). Distal tüp ikinci kısmı ve toplayıcı tüp boyunca artmış sodyum reabsorpsiyonu çoğunlukla hiperaldosteronizm ile ilişkilidir (165). Bu sebepten dolayı aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon), asit tedavisinde loop diüretiklerden (furosemid) daha etkilidir ve ilk tercih edilen diüretiklerdir (166). Aldosteron, hem ana hücrelerde lümen membranının sodyuma geçirgenliğini arttırır hem de bazolateral membrandaki Na/K ATPaz pompasının aktivitesini arttırarak böbrek sodyum reabsorpsiyonunu uyaran bir hormondur. Aldosteron, hedef dokulara difüzyon yolu ile girer ve sitozolde bulunan tip 1 kortikoid reseptörüne bağlanır ve daha sonra nükleus membranında bulunan bir reseptör ile birleşir ve nükleusa taşınır. Bundan dolayı aldosteronun etkisi yavaştır ve 5-7 gün sonra etkisi ortaya çıkmaktadır. Fogel ve ark. (167) spironolaktonun tek bir madde olarak uygulandığında furosemidden üstün

olduğunu gösteren randomize kontrollü araştırmasında, aldosteron antagonistlerinin potasyum tutucu etkilerinden kaynaklanan hiperkalemiyi önlemek için genellikle spironolaktonun yanı sıra furosemidin başlatılması gerektiği sonucuna ulaşılmışlardır. Toplayıcı tübülde etkili bir diüretik olan amilorid, aldosteron antagonistlerinden daha az etkilidir ve sadece aldosteron antagonistleri ile ciddi yan etkiler gelişen hastalarda kullanılabilir (168).

EASL klavuzuna göre, spironolakton 100 mg /gün ile başlayıp her 7 günde bir 100 mg arttırılarak maksimum 400 mg /gün kademeli olarak çıkılabilir. Yanıt yoksa furosemid günde 40 mg'lık bir dozda ilave edilir ve maksimum doz olan 160 mg/gün'e kademeli olarak çıkılabilir (6). AASLD'e göre de diüretik başlangıç doz aynı ve yanıt yoksa her 3-5 günde bir her iki diüretik dozuda arttırılmalıdır (161).

Diürez sırasında kilo kaybının izlenmesi önemlidir. BSG ve AASLD, EASL kılavuzları periferik ödem bulunan hastalarda günlük kilo kaybının 1 kg ile sınırlandırılmasını ve periferik ödem olmayan hastalarda böbrek yetmezliği, hepatik ensefalopati ve hiponatremi gelişimini önlemek içinde günlük kilo kaybını maksimum 500 gr olması gerektiğini savunmaktadır (169). Üriner elektrolitlerin ölçümü asit yönetiminde yardımcı olabilir. EASL, tüm hastalar için sodyumda dahil olmak üzere idrar elektrolitlerini ölçmeyi önerir. Düşük idrar sodyumunun, asitli sirotik hastalarda kötü prognostik bir gösterge olduğu gösterilmiştir.

EASL, AASLD, BSG kılavuzlarının ortak önerisi Na<120 mmol/L olduğunda diüretiklerin sonlandırılması gerektiğidir. Çünkü böbrek yetmezliğinde progresyon, hepatik ensefalopatide kötüleşme ve kas krampları gelişebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda (serum kreatinin >2 mg/dL), SBP ve kontrol altına alınamayan hepatik ensefalopati durumlarında diüretikler kesilmelidir (170). Şiddetli hipokalemi (<3 mmol/L) varsa furosemid, ciddi hiperkalemi (serum potasyumu> 6 mmol/L) gelişirse aldosteron antagonistleri verilmemelidir.

Jinekomasti, aldosteron antagonistlerinin kullanımı ile görülebilir ve genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Kramp şiddetli ise diüretik dozu azaltılmalı veya ilaç kesilmeli ve gerekirse albümin infüzyonu ile semptomlar hafifletilmelidir (171).

Yüksek volümlü parasentez (LVP) grade 3 asiti bulunan hastalarda bir tedavi seçeneğidir. LVP güvenli bir işlemdir ve kanama veya bağırsak delinmesi gibi lokal komplikasyon riski son derece düşüktür (172). Semptomatik rahatlama sağlar ve tek

başına diüretiklere göre daha etkili ve daha güvenlidi. Bu işlem, aynı zamanda hastanede kalış süresini kısaltır ve hiponatremi, renal yetmezlik ve hepatik ensefalopati gibi komplikasyonları da azaltır (173). BSG ve AASLD ideal LVP nin 1-4 saat içinde olabildiğince hızlı bir şekilde yapılmasını tavsiye etmektedir. LVP sonrası hemodinamik değişiklikler, postparasentez sirkülatuvar disfonksiyonu olarak adlandırılan bir dolaşım bozukluğuna yol açar (173). Bu dolaşım disfonksiyonu, asitin hızlı bir şekilde tekrar oluşması, hastaların %20 sinde HRS, hiponatremi, portal ve intrahepatik basınçta artışı ile kendini gösterir (174). Her üç kılavuzda 5 litreden fazla parasentez yapıldığında, albümin (8 g albumin/litre asidik sıvı) önermektedir. Albüm infüzyonu ile kombine LVP, diüretiklerden daha etkilidir ve hastanede kalış süresini belirgin olarak kısaltır (175). LVP ile tedavi edilen hastalarda, asitin yeniden birikmesini önlemek için parasentez sonrası diüretik tedavisi gerekir (176).

ADH (vasopressin), kan basıncındaki ve plazma ozmolaritesindeki değişikliklere yanıt olarak posterior hipofiz bezinden salınır. Sirozlu hastalarda etkin kan hacminde azalmayla seviyesi artar ve hiponatremi üzerine antagonistik etki gösterir (196). Vasopressin antagonisti olan vaptanlar (tolvaptan, olvaptan, onivaptan vs.) hipervolemik hiponatremi tedavisinde EASL ve AASLD tarafından önerilsede BSG tarafından önerilmez (196)

Sirotik asit tedavisinde, diüretik tedavisine yanıtsızlık durumu refrakter asit olarak adlandırılır ve tüm asit olgularının %5-10'unu oluşturmaktadır (177). Refrakter asit iki başlık altında incelenir

1-Diüretik rezistan (dirençli) asit (155);

- En az 1 hafta süreyle yoğun diüretik tedavisi (spironolakton 400 mg/gün ve furosemid 160 mg/gün) ve diyette tuz kısıtlaması (< 90 mmol/gün veya < 5.2 g tuz/gün)
- 4 günün üzerindeki süre içinde 0.8 kg'dan daha az kilo kaybı ve sodyum itrahının alımından daha az olması.
- Asitin 4 hafta içinde grade 2 ya da 3 düzeyinde tekrar ortaya çıkması ile tanımlanır.

2- Diüretik intraktabl (inatçı) asit (155);

- Diüretiğe bağlı ensefalopatinin gelişmesi
- Diüretiğe bağlı renal bozukluğun gelişmesi (tedaviye yanıtlı asitli hastada serum kreatinin düzeyinin başlangıç düzeyinin %100'den fazlasına ulaşması veya 2 mg/dL'den fazla olması).
- Diüretiğe bağlı hiponatremi (serum sodyum düzeyinde 10 mmol/L'den fazla düşüşün olması veya serum sodyum düzeyinin 125 mmol/ L'den düşük bulunması)
- Diüretiğe bağlı hipopotasemi (K< 3 mmol/L'den düşük olması)
- Diüretiğe bağlı hiperpotasemi (K>6 mmol/L'den fazla olması)

Refrakter asit tedavisinde ilk yaklaşım tekrarlayan parasentezdir. Parasentezin sıklığını azaltmak için hastanın tolere edebildiği kadar diüretik tedavisi de sürdürülmelidir. Eğer ciddi komplikasyonlar söz konusuysa veya idrar sodyumu< 30 mmol/gün ise diüretikler kesilmelidir. Ayda üçten fazla parasentez gereken, parasentezi tolere edemeyen ve parasentezin kontrendike veya etkisiz olduğu hastalar için TIPS düşünülebilir. Ochs ve ark. (178), TIPS yerleştirildikten sonra hastaların % 75'inde 3.ayda asitin reabsorbe olduğunu göstermişlerdir.

2.3.5. Asit Sıvısının İncelenmesi

Bütün kılavuzlar asit araştırılan tüm hastalarda siroz dışındaki asit nedenlerinin dışlanması ve SBP'yi ekarte etmek için, tanısal amaçlı parasentez ile asit sıvı analizinin yapılmasını önermektedir. Serum asit albumin gradiyenti (SAAG) etyolojik tanı konusunda faydalı olduğu gibi tedavi şekli konusunda da çok yararlıdır. Parasentez sıvısında ve eş zamanlı serumda bakılan albumin düzeyleri ile SAAG kolayca hesaplanabilir. SAAG serum albüminini ile asit albümini arasındaki farktır (239)

SAAG ≥ 1.1 g/dL (veya 11 g/L) ise ' yüksek gradiyentli asit /portal hipertansif asit' ve SAAG < 1.1 g/dL ise "nonportal hipertansif asit/düşük gradiyentli asit" söz konusudur (179) (Tablo 7).

Tablo 7: Serum Asit Albumin Gradientine göre Asit Nedenleri

Düşük albümin gradientli asit (<1.1gr/dl)	**Yüksek albümin gradientli asit (≥1.1 gr/dl)**
a.Periton karsinomatozisi	a.Siroz
b.Tüberküloz peritonit	b.Alkolik karaciğer hastalığı/hepatit
c.Pankreatik asit	c.Fulminan karaciğer yetmezliği
d.Barsak obstrüksiyonu/infartüsü	d.Budd-Chiari sendromu
e.Biliyer asit	e.Portal ven trombozu
f.Nefrotik sendrom	f.Veno-oklüzif hastalık
g.Postoperatif lenf kaçağı	g.Kardiyak asit (Kardiomyopati, sağ kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit, triküspit yetmezliği)
h.Kollojen doku hastalığındaki serozit	h.Miksödem
ı.Şilöz asit	ı.Meig's sendromu

Asit sıvında değerlendirilecek başka bir etkende sıvının enfekte olup olmadığıdır. Bu durum klavuzlar arasında tartışmalıdır. EASL ve BSG kılavuzları, tüm hastalarda asidik sıvı kültürü yapılmasını önerirken AASLD yalnızca enfeksiyona ait klinik olarak şüphe varsa kültürleri ekmeyi önerir (6, 220, 221).

Asit enfeksiyonu tanısı için yapılacak diğer bir parametre asit nötrofil sayımıdır (179,180). Asit sıvısında lenfosit artışı tüberküloz peritonit ve peritoneal karsinomatoziste görülebilir (182). Bu durumumda kesin tanı sitoloji ve mikobakteriyel kültür ile konur (183). Adenozin deaminaz (ADA), tüberküloz peritonit teşhisinde kullanılan bir tetkiktir. ADA >40 IU/L saptanır ise % 100 sensitivitesi ve %97 spesifite ile tüberküloz peritonit tanısı konur (184,185).

Asitik sıvı sitolojisi pahalıdır. Yalnızca peritoneal karsinomatoz varlığında pozitif bir sonuç verir ve % 96.7' ye kadar bir hassasiyete sahiptir (181). Peritoneal karsinomatozisli hastalarda primer odak olarak genellikle meme, kolon, mide ya da pankreas kanseri saptanmaktadır. Kanser antijen 125 (CA-125)'in ölçümü, tüm asit nedenlerinde yükselebildiğinden dolayı düşük sensitiviteye sahiptir (6). Glukoz serum düzeyiyle genellikle benzerlik gösterir. Peritonit ve perforasyon gibi durumlarda nötrofil ve bakterilerin kullanmasıyla sıklıkla düşer, hatta 0 mg/dL olabilir (161). Amilaz pankreatit ve barsak perforasyonunda genellikle serum düzeyinin 5-6 kat üzerine çıkar.

Komplike olmayan asitte ortalama asit amilazı 40 IU/L'dir (239). LDH kandan diffüzyon yolu ile asit sıvısındaki lökositlerden salınması ile ortaya çıkar ve asit sıvısında serum düzeyinin yarısından daha azdır. SBP de ise asit sıvısında LDH artar ve sıklıkla serum düzeyini geçer. Sekonder peritonitte ise serum düzeyininin 6-7 kat üstüne çıkabilir. Trigliserit değerinin asit sıvısında 200mg/dl'nin üzerinde olması şilöz asit tanısını koydurur. Makroskobik olarak parasentez örneği süt ya da krema gibi görünür **(183).** Lenfatik obstrüksiyon, lenfoma, kanser (%60), barsak inflamasyonu veya obstrüksiyonu, karın veya göğüs travmasında trigliserit artabilir. Safra yolları veya barsak perferasyonunu gibi durumlarda asit/serum bilirubin oranı 1'in üzerine çıkar.

Batı Avrupa'da veya Amerika'da asitli hastaların yaklaşık % 75'inde neden sirozdur. %25 hastada asit malignite, kalp yetmezliği, tüberküloz, pankreas hastalığı veya diğer çeşitli sebeplerden kaynaklanmaktadır. Bu sebepten dolayı asit için ayırıcı tanı tedavi planlaması için önemlidir.

2.4. SPONTAN ASİT ENFEKSİYONLARI

2.4.1. Tanım ve Sınıflama

Spontan asit enfeksiyonu sirozun en sık görülen enfeksiyöz komplikasyonudur (186). Sirozlu hastalarda meydana gelen tüm enfeksiyonların %5-30'unu oluşturmaktadır (187). Öncesinde steril olan asit sıvısının, intraabdominal organların inflamasyonu ya da perforasyonu gibi cerrahi olarak tedavi edilebilecek bir enfeksiyon kaynağı olmadan enfekte olması "spontan asit enfeksiyonu" olarak tanımlanmaktadır. Tanı için parasentez esastır. Asit sıvısında PMNL sayısı 250/mm³ veya lökosit sayısı (asit sıvısında WBC) 500 üzerinde veya kültürde üreme varsa tanı konur (181).

Sirozlu hastalarda yaygın enfeksiyon türlerini SBP (%25-31), üriner sistem enfeksiyonu (%20-%25), pnömoni (%15-%21), bakteriemi ve yumuşak doku enfeksiyonu (%11) oluşturmaktadır (206). Peritoneal alan ile intravasküler alan arasında devamlı sıvı değişimi olmakta, bu da bakteremi esnasında asit sıvısının enfekte olmasına neden olmaktadır (202).

Bakterilerin asitte kolonize olmasına rağmen henüz PMNL göçünün meydana gelmediği başlangıç tablosuna MNA denir. Konak savunma mekanizması güçlü olan

hastalarda yani kuvvetli opsonik aktivitesi olan hastalarda bakteriler temizlenerek asit steril hale gelir. Sirozlu hastaların asiti muhtemelen bakteriler tarafından belirli aralıklarla kolonize olmakta, ancak konak savunma mekanizmaları tarafından da aynı şekilde ortadan kaldırılmaktadır. Lokal opsoninler bakterileri temizleyemezse asitte PMNL ve peritoneal makrofajlar toplanırlar. Bu evreye KNNA denir. Eğer opsonik aktivite çok zayıf veya hiç yoksa bakteri kolonizasyonunu ortadan kaldıramaz ve SBP gelişir.

Asit enfeksiyonu, cerrahi bir kaynak olup olmamasına, asit sıvısı kültür sonuçlarına ve PMNL sayısına göre 3 grupta değerlendirilir (188).

1.Spontan asit enfeksiyonu

- **Spontan bakteriyel peritonit (SBP**): Asit sıvısı kültürünün pozitif olması (tek mikroorganizma-monomikrobiyal), total lökosit (WBC) sayısının 500 hücre/mm³ veya polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısının 250 hücre/mm^3'den fazla olması ve karın içinde cerrahi ile tedavi edilebilecek bir enfeksiyon kaynağının olmaması ile konulur (189)

- **Monomikrobiyal non-nötrositik bakteriasit (MNA)**: MNA'de SBP'den farklı olarak asit sıvısı PMNL sayısı 250 hücre/mm^3'den azdır (190). MNA asit enfeksiyonlarının bakteriyel kolonizasyon evresi olabileceğinden klinik olarak enfeksiyon bulguları olan hastalara empirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır

- **Kültür negatif nötrositik asit (KNNA)**: Antibiyotik kullanmamış hastada asit sıvısı kültüründe üreme olmaması, PMNL sayısının 250 hücre/mm³'den fazla olması ve asitte nötrofil sayısındaki artışı açıklayacak başka bir neden (asit içine kanama, peritoneal karsinomatozis, tüberküloz veya pankreatit gibi) bulunmaması ile konur (191).

2.Sekonder bakteriyel peritonit

- Asit sıvısı kültüründe üreme olması (sıklıkla birden fazla mikroorganizma)
- PMNL sayısının 250 hücre/mm^3 veya daha fazla olması

- Karın içinde cerrahi olarak tedavi edilebilir bir enfeksiyon kaynağının mevcut olması (barsak perforasyonu, perinefritik apse gibi)

3.Polimikrobiyal bakteriasit

- Gram boyamada veya asit sıvısı kültüründe birden fazla mikroorganizma görülmesi ve PMNL sayısının 250 hücre/mm^3'den az olmasıdır.

2.4.2.Epidemiyoloji ve risk faktörleri

SAE siroz ve asit bulunan hastaların çok yaygın bir bakteriyel enfeksiyonudur (4). İlk tanımlandığında mortalitesi% 90'a kadar ulaşırken son yıllarda erken tanı ve tedavi ile yaklaşık %20'ye kadar düşmüştür (9). Asit bulunan hastaların SAE prevalansı %10-30 arasında değişmekte olup, olguların yaklaşık %50'si hastaneye yatış sırasında, %50'si ise hastanede yatarken bulunur (192). Ayaktan gelen hastalarda SAE prevelansı % 1.5-3.5 ve bunların asemptomatik olacağı unutulmamalıdır (193). SAE geçiren hastaların %69'unda bir yıl içinde hastalık tekrarlamakta, %50'si bu nedenle yaşamını yitirmektedir (194). SAE gelişme riski; daha önce SAE öyküsü olanlarda, eşlik eden GİS kanaması olan hastalarda ve asit protein düzeyi düşük saptanan sirozlularda artmıştır (179).

Runyon ve arkadaşları asit sıvısında protein konsantrasyonu düşük olan olgularda (≤1g/dL) SAE gelişme riskinin on kat fazla olduğunu bulmuştur (181). Asitin opsonik aktivitesi yani endojen antimikrobik aktivitesi asitin C3 kompleman düzeyi ile doğru orantılıdır. Sirozlu hastalarda C3 kompleman sentezi bozulur ve sonuçta asit opsonik aktivitesi azalır. Opsonik aktivitenin aynı zamanda asit total proteini ile de paralellik gösterdiği, asit total proteini 1 gr/dl'nin altında olan hastalarda endojen antimikrobik aktivitenin kaybolduğu bildirilmiştir (181). SAE gelişimi ile asit sıvı protein miktarında değişiklik olmamaktadır (179). Bu bulgular SAE gelişmesine eğilimi arttıran en önemli faktörün asit total proteini ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Üst GİS kanaması olan siroz hastalarında yatış anındaki enfeksiyon riski %40 dolayındadır (195). Hipovolemiye bağlı iskemi ve tedavide kullanılan vazoaktif ilaçlar

intestinal permeabiliteyi artırmaktadır (195). Ayrıca hastalara uygulanan katater ve endoskopi gibi invaziv işlemler SAE sorumludur (195).

Karaciğer hastalığının şiddeti (CTP C hastalar), üriner sistem enfeksiyonu, intestinal aşırı bakteriyel çoğalma, iyatrojenik faktörler (örn. idrar sondaları) ve daha önce SAE geçirmek asit enfeksiyonları için diğer risk faktörlerdir.

2.4.3. Etyopatogenez

Siroz vücudun spontan bakteriyel enfeksiyonlara, hastaneye ait enfeksiyonlara ve nadir patojenlere bağlı çeşitli enfeksiyonlara yatkın hale getiren, bağışıklığın baskılandığı bir durumdur (196). Enfeksiyon durumu pro-inflamatuar sitokinlerin sirozda önceden varolan bir hemodinamik bozulma üzerine aşırı tepkisini, septik şok, akut-on-kronik karaciğer yetmezliğini, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gibi ciddi komplikasyonların gelişmesini kolaylaştırır (196,197).

SBP'ye yol açan mekanizmalar bakteriyel translokasyon, bağırsak hareketliliğinin azalması, barsak bakteriyel aşırı büyümesi, bağırsak mukoza savunma bariyerinin yapısı ve işlevinin değişmesi ve lokal immün yanıt sistemindeki eksiklikleri içerir. Bu bakteryemi ve asitik sıvı kontaminasyonunun gelişmesine yol açar (198). SBP olgularında etkenlerin %50'den fazlasının enterik gram negatif bakteriler olması, enfeksiyonun başlıca kaynağının barsaklar olduğunu işaret etmektedir (199,200).

Bakteriyel translokasyonda barsak lümeninden mukozayı geçen bakteriler submukozal lenfatiklere oradan da mezenterik lenf düğümlerine ulaşırlar. Karın içi lenf ganglionlarından, duktus thorasikus yolu ile kana karışıp bakteriyemi oluştururlar. Kan dolaşımı ile karaciğerdeki sinusoidlere gelerek mezenterik lenf nodlarına geçerler ve daha sonra lenf ile birlikte periton boşluğuna sızarlar (201). Bakteriyel translokasyon ancak barsakta bakteri sayısı yüksekse ($>0.5\ 10^8$ mikroorganizma/1gr feçes) gerçekleşmektedir (202). Birkaç deneysel ve klinik çalışma, ince barsak motilitesindeki bozulmanın, sempatik aşırı aktivite ve immünolojik değişikliklerin (örneğin, lökosit alımı bozukluğu, değişmiş T hücresi aktivasyonu, Toll benzeri reseptör (TLR) ve nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi 2 (NOD2) mutasyonu) ve intraluminal safra tuzları konsantrasyonundaki azalmanın aerob gram negatif bakteri florasında aşırı çoğalmaya neden olabileceğini göstermiştir (200). TLR ve NOD2 genlerinin genetik

polimorfizmlerinin bakteriyel translokasyondan ve sirozdaki enfeksiyondan sorumlu olabileceği söylenmektedir (200). Bir çalışmada radyoaktif olarak etiketlenmiş E. coli sirozlu sıçanlara oral olarak verilerek sadece barsak lümeninde değil aynı zamanda mezenterik lenf nodu ve asitte de gösterilmiştir (203,204).

Hastaların %90'ından monobakteriyel etken sorumludur ve bunların %60-80'i gram negatif aerop basiller oluşturmaktadır. Bağırsak mikroflorasını oluşturan E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Enterokok ve Streptokok SBP'nin yaygın nedensel organizmalarıdır (192). Kültür pozitif olduğunda (olguların % 40'ı) en yaygın patojenler arasında GNB (çoğunlukla Escherichia coli) ve GPB (çoğunlukla streptokok türleri ve enterokok) bulunur (8). Daha az olarak Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae ve Pseudomonas aeruginosa da etken olabilir (8). GNB barsak mukozasından kolaylıkla geçerken, GPB orta derecede, anaeroplar ise güçlükle geçebilirler (205). Anaeroblar olguların %1'inden azını oluşturur ve candida albicans nadiren asit enfeksiyonuna neden olmaktadır. Bu yüzden bu etkenlerin saptandığı olgular sekonder asit enfeksiyonu açısından incelenmesi uygundur (1,16).

2.4.4.Semptom ve Klinik Bulgular

SAE'da klinik bulgular genellikle nonspesifiktir (207). SAE'nun klasik semptomları, ateş, karın ağrısıdır fakat bu semptomlar vakaların üçte birinde olmayabilir (207). SBP hastaları kusma, diyare, ileus, taşikardi, karaciğer fonksiyon testlerinin kötüleşmesi, HE, renal yetmezlik ve GİS kanama gibi semptomlarlada başvurabilir (183). Bu semptomlar asit enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Periton irritasyon bulgularının ortaya çıkması için pariyetal ve visseral periton yapraklarının sürtünmesi gerekmektedir. Asitin varlığı bu sürtünmeyi engellemekte, bu da kliniğin silik seyretmesine neden olmaktadır (208). SBP'li hastaların büyük çoğunluğunda ağır hepatik disfonsiyon mevcut olup, %96'sının CTP 'ye göre B ya da C evresinde olduğu gözlenmektedir (209).

2.4.5.Tanı

Asit enfeksiyonlarında erken tanının sağkalımı önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Bu sebeple SBP'yi ekarte etmek için hastaneye yatışta siroz ve asit bulunan tüm hastalarda tanısal parasentez yapılmalıdır. Gastrointestinal kanama, şok, ateş veya diğer sistemik inflamasyon bulguları, gastrointestinal semptomların yanı sıra karaciğer ve böbrek fonksiyonları kötüye giden hastalarda ve hepatik ensefalopatide tanısal parasentez yapılması önerilmektedir (6). Parasentez steril koşullarda tercihen sol alt kadranda spina iliaca anterior superiorun 3 cm proksimal ve medialinden 22-23 gauge iğne ile yapılır. Yaklaşık 40 mL asit sıvısı alınarak kültür, hücre sayımı ve biyokimyasal analiz yapılır. Parasentez sırasında nadir de olsa karın içi damarların zedelenmesine bağlı hemoperitonium ve iğnenin barsağa girmesi gibi komplikasyonlarda görülebilir. INR> 1,5 ve trombosit sayısı <50,000 olan hastaları da içeren bir çalışmada 142 parasentez hastasından sadece iki hastada küçük kutanöz kanamalar görüldüğü bildirilmiştir (210). Bu nedenle parasentezden önce taze dondurulmuş plazma veya toplanmış trombositlerin kullanımını destekleyecek herhangi bir veri mevcut değildir. Asit örneği alırken travmatize olan ve hemorajik asit alınan vakalarda düzeltilmiş PMNL sayısı, her 250 eritrosit için bir nötrofil düşülerek hesaplanabilir (211).

İntraabdominal cerrahi olarak tedavi edilebilen bir enfeksiyon kaynağı bulgusu olmaksızın, SBP'nin teşhisi için asidik sıvı analizinde en büyük duyarlılığa 250/mm³'lük nötrofil sayısı ve en büyük özgüllüğe 500 nötrofil/mm³ sayısı sahiptir (8). Bazı klinisyenler yüksek bir klinik şüphe varsa tedavide daha düşük bir eşiği kabul edebilirler.

Hassas yöntemlerin kullanılmasına rağmen, klinik bulguları olan hastaların % 60'ında asit kültürü negatif olup, asitin nötrofil sayısı artmaktadır (8). Asitik sıvı nötrofil sayımı asitik sıvı santrifüj edildikten sonra Giemsa ile boyanır ve toplam ve diferansiyel hücre sayıları optik mikroskop ile sayılır. Bu işlem 4 saatten daha kısa bir sürede yapılmalıdır (8). Asitli sıvıdaki nötrofillerin nispeten düşük seviyelerinde, coulter yöntemiyle nötrofil sayımıyla manuel sayımlar arasında çok da bir fark olmadığı tespit edilmiştir (212,213).

SBP tanısı için yeni yöntemler olarak; demir metabolizmasına ve inflamasyona bağlı olan bir protein olan nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL) ve asitik sıvıdaki bakteri DNA'sı saptanması yöntemleride kullanılmıştır. Bu gen propları sayesinde 30 dakika gibi kısa sürede bakteri DNA'sını saptamak mümkündür. Fakat SBP'li hastaların yarısında bu test negatif sonuç vermiştir (214). Bakteri DNA'sını saptamak için yeni insitu hibridizasyon yöntemini kullanan bir başka araştırmada SBP'li hastaların asit WBC'sinde fagositize bakteri DNA'sının saptanması için yüksek duyarlılık (% 91) ve özgüllük (% 100) ortaya çıkmış ve test sonuçları bir gün gibi kısa bir sürede elde edilmiştir (215). SBP'de periton sıvısında granülosit elastaz ve laktoferrin gibi lökosit proteinlerinin arttığı gösterilmiş ve laktoferrinin SBP tanısında duyarlılığının %95, özgüllüğünün %97 olduğu bildirilmiştir (216).

Asitik sıvı kültürü önemlidir ve antibiyotik uygulanmasından önce ≥10 mL asitin kan kültürü şişelerine hasta başı ekim yapılması önerilmektedir (217). Kan kültürü şişelerine ekim yapılması, SBP'de %50 ile %80 oranında üremeyi arttırdığı gösterilmiştir (180). Klinik olarak ve duyarlı kültür teknikleri kullanıldığında tanısı kesinleştirilen SAE'nın %60'ını SBP, %30'unu MNB ve %10'unu da KNNA (konvansiyonel kültür metodu ile %35-58) oluşturmaktadır (218). Tanıyı kesinleştirmek için, antibiyotik tedavisine asit nötrofil sayısının cevabı izlenmelidir. SBP'li vakalarda tedavi ile PMNL sayısında hızlı bir düşüş meydana gelir, sekonder bakteriyel peritonitlilerde ise aksine yükselme görülür. Bu amaçla PMNL sayısının tekrarlanacağı en uygun zaman tedavinin 48. saatidir (1).

2.4.6. Prognoz

Bakteriyel enfeksiyonlar siroz hastalarında mortalitenin yaklaşık % 30-50' sini oluşturur (219). Mortalite oranları 1980'li yıllardan sonra gittikçe azalmıştır. Bunun nedeni olarak erken tanı ile empirik ve profilaktik antibiyotiklerin kullanımı düşünülmektedir (220). SBP'nin hastane mortalitesi çeşitli faktörlere bağlı olarak % 10-50 arasında değişmektedir (221). Yaşlılık, yüksek CTP skorları, nozokomiyal enfeksiyonlar, ensefalopati, serum kreatinin ve bilirubin düzeyinin yükselmesi, asit kültürü pozitifliği, bakteriemi varlığı ve dirençli organizma enfeksiyonları SAE'da kötü prognozu göstermektedir (208). SBP'li hastalarda renal yetersizliğin varlığı tek başına kötü prognoza işaret edebilir (208). SBP gelişen hastaların %70'i CTP evre C

hastalarıdır. SBP tekrarlama eğilimindedir ve ilk ataktan sonra tekrarlama olasılığı 6 ay içinde %43, 12 ay içinde %69 ve 2 yıl içinde %74'tür (222).

SBP'nin ortaya çıkışı başlı başına ciddi bir komplikasyondur. Hastalarda erken tanı ve tedavinin sağ kalımda çok önemli olduğu, iyileşen hastaların ise karaciğer transplantasyon adayı oldukları unutulmamalıdır (14).

2.4.7.Tedavi

Empirik antibiyotikler asitik sıvı enfeksiyonunu düşündüren klinik ortamda, PMNL sayısı>250 hücre/mm³ olan tüm asitli hastalarda kültür sonucu beklemeksizin başlanmalıdır (8). MNA'de mortalitenin %8-32 olduğu akılda tutulmalı ve enfeksiyon bulgusu olan hastalara PMNL sayısına bakılmaksızın empirik tedavi başlanmalıdır (8). Uygun antibiyotik kullanımı SBP'nin etkin yönetimi için kilit öneme sahiptir ve bu klavuzlarda belirtilmiştir (8).

Empirik antibiyotik seçimi enfeksiyonun kökeni, dirençli organizma için bireysel risk faktörleri ve yerel mikrobiyal epidemiyoloji üzerine kurulmalıdır. Genel olarak, toplum kaynaklı SBP'de önerilen üçüncü kuşak sefalosporinler (çoğunlukla tercih edilen sefotaksim), amoksisilin-klavulanat veya kinolonlar önerilmektedir. Potansiyel olarak nefrotoksik antibiyotikler (aminoglikozitler) empirik tedavi olarak kullanılmamalıdır (223).

3 büyük kılavuz (BSG, AASLD, EASL) SBP tedavisinde ilk basamakta empirik olarak sefotaksim başlanmasını önermektedir (239). Üçüncü kuşak bir sefalosporin olan sefotaksim SBP'ye neden olan organizmaların çoğunluğunu kapsamakta ve tedavi sırasında yüksek asitik sıvı konsantrasyonlarına ulaşmaktadır (11). Sefotaksim dozları ile yapılan bir çalışmada iki farklı dozda sefotaksimin (6 saatte bir 2g'ye karşı 12 saatte 2g) terapötik etkinliği değerlendirilmiş ve benzer başarı ve sağkalım oranları bildirilmiştir (13). Benzeri çalışma tedavi süresiyle de yapılmış ve 5 günlük tedavi ile 10 günlük tedavi arasında bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak tedavi süresinin en az 5 gün olması gerektiği kabul görmüştür (224).

SBP'de alternatif olarak ilk kez intravenöz ve oral yolla verilen amoksisilin/ klavulanik asit sefotaksim ile karşılaştırıldığında, çok daha düşük bir maliyetle benzer sonuçlar çıkmıştır (11). Kinolon dirençli GNB (enterobakter) oranının düşük olduğu

ülkelerde şok, ileus, GİS kanama, hepatik ensefalopati (≥ grade II) veya böbrek yetmezliği (kreatinin>3 mg/dL) ile tanımlanan komplikasyonlu SBP için oral kinolonlar (ofloksasin, siprofloksasin) kullanılabilir (225).

Tedavi yanıtı değerlendirmek için 48. saat parasentez yapılması önerilmektedir. Asitik sıvı nötrofil sayısının 2 gün antibiyotik tedavisinden sonra tedavi öncesi değerinden %25 veya daha fazla azalması beklenir. Fakat bu azalma olmazsa antibiyotik tedavisine dirençli bakterilerin neden olduğu bir enfeksiyon şüphesi artar, bu da antibiyotik tedavisinin değiştirilmesini, alternatif empirik geniş spektrumlu ajanlara geçilmesi gerektiğini gösterir (8). Hücre sayımında özellikle lenfosit ve monosit hakimiyeti olanlarda tüberküloz araştırılmalı ve sitolojik inceleme yapılmalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati ve tip 1 HRS olan SBP'li hastalarda, dolaşım bozukluğu sıklıkla gözlenebilir ve tedaviye rağmen mortalite yaklaşık %20' ye yakındır (50). Hatta renal yetmezlik SBP'li hastalarda tek başına mortalitenin önemli bir belirteçidir (6). Bu sebeple Singh ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada yüksek doz intravenöz (IV) albümin solüsyonunun, hastaların yatışta ve taburculuk sonrası üçüncü ayda sağ kalımlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (226). IV antibiyotik ile birlikte IV albümin (SBP tanısının 6 saati içinde 1.5 g/kg ve bunu takiben 1 g/kg 3. gün) kullanılması böbrek yetmezliği insidansını %33'den %10'a ve mortaliteyi de %29'dan %10'a kadar düşümektedir (84). Albumin infüzyonu başlangıç serum kreatinin ≥1 mg/dL, kan üre azotu ≥30 mg/dL veya bilirubin ≥4 mg/dL olan hastalarda özellikle etkili bulunmuştur (6). Fakat serum kreatinin<1mg ve bilirubin<4mg/dL olan hastalarda IV albüminin yararlı olup olmadığı hala tartışılmaktadır (85). EASL, SBP'li tüm hastaların IV antibiyotik ve albümin ile tedavi edilmesini önerir. AASDL ve BSG klavuzlarında ise albümin kullanımı, yalnızca renal fonksiyonlarda bozukluk geliştiğinde önerilmektedir (226).

Enfeksiyöz atakla başvuran 650 sirozlu hastada yapılan prospektif bir çalışmada, toplum kökenli enfeksiyonların %4'ünde, nozokomiyal enfeksiyonların ise %35'inde dirençli bakteriler izole edilmiştir (227). Bu çalışmada, geniş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) üreten enterobakter en çok üreyen dirençli mikroorganizma olmuştur ve daha az oranda da Pseudomonas aeruginosa, metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) ve Enterococcus faecium üremesi olduğu saptanmıştır (227). GSBL pozitif saptananların, üçüncü kuşak sefalosporinler ve yeni β-laktam antibiyotiklerine direnç

gösterdiği görülmüştür (229). Yine başka bir çalışmada karın içi enfeksiyonlarda hastane kökenli GSBL pozitif E. coli insidansının 2002'de %4.3 iken 2008'de % 11.8'e yükseldiğini göstermiştir (228). İspanya ‘da GSBL pozitif suşların, nozokomiyal SBP enfeksiyonların %22 sine neden olduğu bildirilmiştir (230). Dirençli GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda ölüm ve septik şok insidansı önemli derecede yüksek saptanmıştır (227).

GSBL suşlarına veya çok dirençli bakterilere bağlı nozokomiyal SBP sıklığında artışın sebebi olarak empirik antibiyotik tedavisindeki başarısızlık görülmektedir (231). Bu başarısısızlıklar morbiditeye, sağlıkla ilişkili maliyetlere ve mortaliteye negatif yansımaktadır. Bu da tedavide bir üst basamağa geçilmesi gerekliliğini gösterir.

Son yıllarda E.colinin %98 ve klebsiellanın ise tamamına yakınının karbapenemlere duyarlı oldukları bilinmektedir (230). Karbapenemlerin ve glikopeptidlerin kullanımıyla ilgili SBP vakalarında herhangi bir direnç bildirilmemiştir (230). Bu sebeple SBP ile yatırılan hastalarda epidemiyolojik risk faktörleri ve 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü gibi faktörler göz önüne alınarak birinci basamak tedavide karbapenemlerin kullanılmasının daha etkili olacağı söylenmektedir (230).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin giderek artan bir şekilde kullanılması yakın gelecekte çok dirençli gram negatif organizmalar ve enterokok enfeksiyonların daha yaygın ve sorunlu olacağını düşündürmektedir (230). Son yıllarda nozokomiyal SBP'de, üçüncü kuşak sefalosporinlere (% 23-44) ve kinolonlara (% 38-50) karşı direncin arttığı bildirilmektedir (230). Pratikte empirik antibiyotik enfeksiyon türlerine, bireysel risk faktörlerine ve dirençli bakterilerin yerel epidemiyolojik modeline dayalı olarak seçilmeli ve daha sonra kültür ile antibiyotik duyarlılık testine göre daraltılmalıdır.

2.4.8.Profilaksi

SBP'den iyileştikten sonra nüks oranı 6 ayda %43, 1 yılda %69'dur (194). SBP'nin ilk atağından sonra kinolonlarla profilaktik tedavi, yeni SBP atağı riskini %69'dan %20'ye düşürür (232). SBP’ nin enterik GNB'nin translokasyonundan kaynaklandığı düşünülürse, bağırsak florasını korurken, ideal profilaktik ajanın bağırsaklardan bu organizmaların miktarlarını azaltmada etkili, uygun maliyetli ve güvenli olması gerekmektedir (9). Hastanın teşhis edildiği ve tedavi edildiği ortamda rol oynayan

bakterilerin direnç profili, hastanın son 3 ay içerisinde hastanede yatışının olması profilaktik antibiyotik tedavisinde sorgulanması gereken önemli parametrelerdir (230). Bu sebeple bir kez SBP atağı geçiren, asit sıvı proteini <1.5 g/dL olan ve GİS kanama öyküsü olan sirozlu hastalarda norfloksasin (400 mg/gün) profilaksisisi verilmelidir (6). Alternatif tedavi olarak oral siprofloksasin 500 mg/gün ya da 750 mg/hafta veya trimethoprim/sulfametoksazol (160-800 mg/gün) dozlarıda önerilmektedir (12).

GİS kanama SBP'li hastaların % 25-65'inde görülür. GİS kanama ile başvuran tüm asitli hastalarda kısa süreli (7 gün) antibiyotik proflaksisi önerilmektedir (233). Çünkü enfeksiyon kanama kontrolünü zorlaştırmakta, tekrar kanama ve dolayısıyla mortalite oranını artırmaktadır (233). GİS kanama ciddi karaciğer yetmezliği ile birlikteyse seftriakson, değilse norfloksasin profilaksisi uygulanmaktadır (12).

Bazı araştırmacılar SBP geçiren hastalara asit kayboluncaya ya da karaciğer transplantasyonu yapılıncaya kadar antibiyotik profilaksisi önerirken bazı araştırmacılar ömür boyu önermektedir (233). Uzun süreli antibiyotik profilaksisiside, kinolonlara ve trimetoprim/sulfametoksazole dirençli GNB'nin ortaya çıkmasına yol açmıştır (10). Buna ek olarak, uzun süreli SBP profilaksisi alan hastalarda GPB kaynaklı enfeksiyon olasılığı artmaktadır (234). Bu nedenle profilaksinin SBP riski en yüksek olan hastalarda sınırlandırılması gerektiği düşünülmektedir (233). Kinolon dirençli bakterilere bağlı enfeksiyon gelişen hastalarda kinolon profilaksisi kesilmelidir (6).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 01 Eylül 2015 - 01 Eylül 2016 tarihleri arasında AEAH gastroenteroloji servisinde asit enfeksiyonu tanısı ile yatan ve son dönem karaciğer hastalarında prospektik olarak yapıldı. Çalışmaya 97 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, karaciğer yetmezliği nedeni, CTP ve MELD skorları kaydedildi. Ayrıca daha önce SAE, antibiyotik profilaksi öyküsü, gastrointestinal endoskopi ve kolonoskopi öyküsü ve son 3 ay içinde hastane yatışı sorgulandı. Asit enfeksiyonu şüphesi olan hastaların kliniğimizde rutin olarak istenen periton sıvısı hücre sayımı, kültür sonucu ve antibiyotik duyarlılıkları not edildi. Hastaların eş zamanlı c-reaktif protein (CRP), kreatinin, serum sodyum, serum potasyum sonuçları da kaydedildi. Çalışmaya malign asitler, 18 yaş altı olanlar, son dönem karaciğer yetmezliği olmayan hastalar ve MNA olguları dahil edilmedi.

Olgulardan parasentezle asit sıvısı alındı. EDTA (etilendiamintetraasetik asit) kaplı tüpe alınan asit örneğinde 2 ml'si tam otomatize kan sayım cihazı (Beckman Coulter Diagnostics, ABD) ile WBC sayımı yapıldı. Alınan asit sıvısının 10 ml'si ise BacT/Alert (Organon Tecnica-biomerieux) kan kültür sisteminde inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişeler aygıttan çıkarılarak Gram boyaları yapılmış ve koyun kanlı, EMB ve çikolata agarlara; negatif sinyal verenler ise çikolata agara pasajlanmışlardır. Üreyen mikroorganizmalar manuel testlere (gram boyama, katalaz, koagülaz, oksidaz, germ tüp oluşumu) ek olarak Vitek2 (bio Mérieux) otomatize bakteri identifikasyon sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. Gram boyada bakteri görülmeyen, aerob ve anaerop koşullarda üreme olmayan örnekler aynı şekilde tekrar işleme alınmış ve gene üretmemiş ise yalancı pozitif olarak değerlendirilmiştir. Şişeler yalancı negatiflik açısından değerlendirilmemiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri Vitek2 (bio Mérieux) otomatize sistemi kullanılarak EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre yapılmıştır.

3.1.İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde (%), ortalama, standart sapma (SS) ve medyan, minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Ölçümlerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığını belirlemek için Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student t testi kullanılmıştır. Üç grubun parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. İki farklı zamanda ölçülen parametrelerin parametrik olmayan karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks test yapılmıştır. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

4. BULGULAR

Çalışmaya 01 Eylül 2015 - 01 Eylül 2016 tarihleri arasında karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen ve spontan asit enfeksiyonu olan 97 hasta dahil edildi. Hastaların 41'i kadındı (% 42.3). Tüm hastaların yaş ortalaması 63.6 ± 14.2; erkeklerin yaş ortalaması 57.9±13.8, kadınlarınki ise 71.4±10.7 idi. Kadınların yaş ortalaması erkeklere göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.001$). Hastaların 29'u (%29.9) HBV'ye bağlı siroz, 26'sı (%26.8) kriptojenik siroz, 10'u (%11.0) alkolik karaciğer sirozu, 10'u (%10.3) kardiyak siroz, 9'u (%9.3) HCV'ye bağlı siroz, 4'ü (%4.1) otoimmun hepatite bağlı siroz, 4'ü (%4.1) alkol ve HBV birlikteliğine bağlı siroz, 3'ü (%3.1) Budd Chiari Sendromu'na bağlı siroz ve 2'si (%2.1) primer biliyer siroz tanısı ile takip edilmekteydi (Tablo 8).

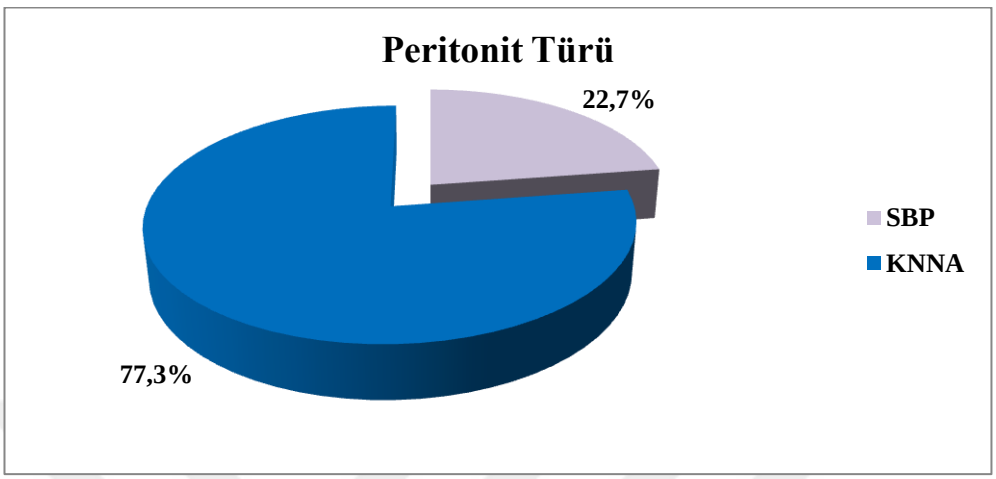
Tablo 8: Hastaların Cinsiyete göre Siroz Etiyolojileri

Etyoloji n=97	**n (%)**	**Erkek n=56 (57.7)**	**Kadın n=41 (42.3)**
HBV Bağlı Siroz	29(29.9)	20(35.7)	9(22)
Kriptojenik Siroz	26(26.8)	11(19.6)	15(36.6)
Alkolik Karaciğer Sirozu	10(10.3)	10(17.9)	0(0)
Kardiyak Siroz	10(10.3)	5(8.9)	5(12.2)
HCV Bağlı Siroz	9(9.3)	2(3.6)	7(17.1)
Otoimmun Hepatit	4(4.1)	2(3.6)	2(4.9)
Alkol +HBV Bağlı Siroz	4(4.1)	4(7.1)	0(0)
Budd Chiari Sendromu	3(3.1)	2(3.6)	1(2.4)
Primer Biliyer Siroz	2(2.1)	0(0)	2(4.9)

HBV: Hepatit B Virüs, HCV: Hepatit C Virüs

SAE tanısı ile hastaneye yatırılan 97 hastanın 22'sinde (%22.7) karın ağrısı, 4'ünde (%4.1) ateş şikayeti; 11'inde (%11.3) hepatik ensefalopati, 12'sinde (%12.4) pretibial ödem, 8'inde ise (%8.2) GİS kanama bulgusu vardı. Ateşi olan dört hastanın üçünde ateşin pnömoniye, birinde ise peritonite bağlı olduğu tespit edildi.

SAE tespit edilen 97 asit örneğinin 22'si (%22.7) SBP, 75'i ise (%77.3) KNNA olarak tanımlandı (Grafik 1).



KNNA: kültür negatif nötrositik asit, SBP: spontan bakteriyel peritonit

Grafik 1: Asit Tiplerinin Dağılımı

Siroz etiyolojilerine göre asit tiplerinin dağılımı yapıldığında; SBP olgularında %22.7'sinde kriptojenik siroz görülmekte iken, otoimmun hepatit ve primer biliyer siroz tespit edilmedi. HBV'ye bağlı siroz SBP olgularının %27.3'ünde ve alkole bağlı siroz ise %13.6'sında saptandı. KNNA hastalarında HBV'ye bağlı siroz %30,7 ve kriptojenik karaciğer sirozunun (%28) daha sık görüldüğü tespit edildi (Tablo 9)

Tablo 9: Spontan Asit Enfeksiyonlarının Siroz Etiyolojisine göre Dağılımı

Etiyoloji	Spontan asit enfeksiyonu n:97	
	SBP (n=22)	KNNA (n=75)
HBV Bağlı Siroz	6(27.3)	23(30.7)
HCV Bağlı Siroz	2(9.1)	7(9.3)
Alkolik Karaciğer Sirozu	3(13.6)	7(9.3)
Otoimmun Hepatit	0(0)	4(5.3)
Budd Chiari Sendromu	2(9.1)	1(1.3)
Kardiyak Siroz	4(18.2)	6(8)
Kriptojenik Siroz	5(22.7)	21(28)
Alkol+ HBV Bağlı Siroz	0(0)	4(5.3)
Primer Biliyer Siroz	0(0)	2(2.7)

HBV: Hepatit B Virüsü, HCV: Hepatit C Virüsü, KNNA: kültür negatif nötrositik asit, SBP: spontan bakteriyel peritonit

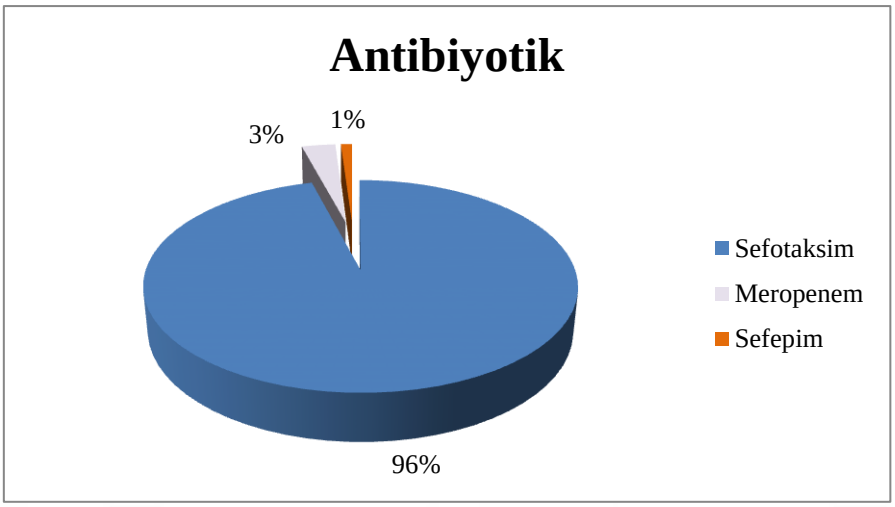
SBP ve KNNA gruplarında ortalama CTP skorunda istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p<0,245). SBP ve KNNA hastalarının MELD skoru medyan değerleri sırasıyla 15 ve 12 idi ve SBP hastalarında MELD skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,013). Her iki grubun MELD-sodyum skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p<0,323). SBP ve KNNA gruplarında kreatinin medyan değerleri sırasıyla 1,28mg/dL ve 0,96mg/dL idi ve her iki grubun kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p<0,073). Serum BUN değeri de SBP grubunda KNNA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p<0,030). Serum sodyum, CRP ve SAAG değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Periton sıvısında asit total protein medyan değerleri SBP ve KNNA hastalarında sırasıyla 692 mg/dL ve 709 mg/dL idi aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olguların laboratuvar parametreleri Tablo 10'da ayrıntılı olarak yer almaktadır.

Tablo 10: Spontan Asit Enfeksiyonu Alt Grupları Arasında Laboratuvar Parametreleri ve Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırması

	Spontan Asit Enfeksiyonu		p
	SBP n:22	KNNA n:75	
CTP, medyan(min-max)	9(7-13)	9(6-12)	0,245
MELD, medyan(min-max)	15(10-28)	12(7-29)	**0,013***
MELD-Sodyum, medyan(min-max)	19(11-37)	19(10-35)	0,323
Serum BUN(mg/dL), medyan(min-max)	31(7-72)	21(4-90)	**0,030***
Serum Kreatinin(mg/dL), medyan(min-max	1,28(0,58-5,27)	0,96(0,52-3,31)	0,073
Serum Sodyum(mmol/L), ort±SS	132.8±6.1	132.4±5.1	0,756
Serum Potasyum(mmol/L), medyan(min-max)	4,1(3,4-46)	4,2(3-6,5)	0,660
Serum CRP(mg/L), medyan(min-max)	46(3-133)	24(3-214)	0,293
SAAG, medyan(min-max)	1,8(1,1-2,5)	1,8(1,1-3)	0,473
Asit total Protein(mg/dL), medyan(min-max)	692(468-789)	709(340-860)	0,918
Asit Albumin(g/dL)	0,6(0,1-1,9)	0,6(0,1-2,3)	0,571
Asit Glukoz(mg/dL)	126(11-236)	136(93-571)	0,164
Asit LDH(U/L)	83(37-261)	81(11-260)	0,614
Asit WBC(hücre/mm³)	600(500-17100)	600(500-4300)	0,120

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001
BUN: Kan Üre Nitrojen, CRP: c-reaktif protein, CTP: Child-Turcotte Pugh Skoru, KNNA: kültür negatif nötrositik asit, LDH: Laktat Dehidrogeaz, MELD: Model For End-Stage Liver Disease, SAAG: Serum Asit Albumin Gradiyenti, SBP: spontan bakteriyel peritonit, WBC: Beyaz kan hücresi (total lökosit)

Periton WBC≥500 hücre/mm³ olup SAE tanısı alan 97 hastaya kültür sonucunu beklemeden empirik antimikrobiyal tedavi başlandı. Empirik tedavide 94 (%97) hastaya Sefolosporin (SS), 3 hastaya (%3) karbapenem grubu başlandı. Empirik tedavide hastaların 93'üne sefotaksim (III. kuşak SS), bir hastaya da sefepim (IV. Kuşak SS) başlanırken karbapenem grubundaki üç hastaya da meropenem başlandı. Empirik tedavide kullanılan antibiyotikler grafik 2'de gösterilmiştir.



Grafik 2: Spontan Asit Enfeksiyonunda Empirik Antibiyotik Tedavisi

Empirik antibiyotik tedavisine yanıtı değerlendirmek için tedavinin 48.saatinde hastaların asit WBC sayımı, serum kreatinin ve serum CRP değerleri kullanıldı (Tablo 11). Asit WBC sayısında %25'lik azalma tedaviye yanıt var olarak kabul edildi. Empirik olarak sefotaksim başlanan hastalarda (n:93), 48. saat asit WBC değerinin ve kreatinin değerinin ilk ölçüm değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı (sırası ile p=0,001; p=0,010) (Tablo 11).

Tablo 11: Empirik Antimikrobiyal Tedaviye 48.saat Laboratuvar Yanıtının Değerlendirmesi

	Sefotaksim (n=93)	**P değeri**	**Meropenem (n=3)**	**Sefepim (n=1)**
Asit WBC (hücre/mm³)	600(300-17100)		800(700-1900)	500
48.saat asit WBC(hücre/mm³)	400(100-3600)	**0,001*** **	700(600-1000)	300
Serum Kreatinin (mg/dL)	1(0,52-5,27)		0,83(0,8-2,52)	1,13
48.saat serum Kreatinin(mg/dL)	0,93(0,49-4,33)	**0,010***	0,8(0,76-2,3)	0,93
CRP (mg/L)	27(3-214)		26(4-67)	3
48.saatCRP(mg/L)	23(3-3000)	0,077	103(15-500)	3

*p<0,05; ***p<0,001
CRP: c-reaktif protein, WBC: beyaz kan hücresi (total lökosit)

Empirik antimikrobiyal tedavi başlanan 97 SAE hastasının 48. saat tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde; 50 hastanın tedavi yanıtı olduğu, 47'sinde yanıt olmadığı tespit edildi. Sefotaksim başlanan 93 hastanın 47'sinde (%50.5) klinik yanıt elde edilirken, 46'sında (%49.5) ise klinik yanıt olmadığı için antibiyotik değişimini yapıldı. Empirik karbapenem grubundan meropenem tedavisi alan 3 hastanın 2'sinde (%66.7) tedaviye yanıt alındı. Sefepim başlanan hastada ise tedaviye yanıt tespit edildi. Tedavi yanıtı açısından empirik başlanan antibiyotikler ve sefotaksim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,618). Empirik antimikrobiyal tedavi yanıt değerlendirilmesi ayrıntılı olarak tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Empirik Antibiyotik Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Antibiyotik	**n:97**	**Tedaviye Yanıt**	
		Var n:50(%)	**Yok n:47(%)**
Sefotaksim	93	47(50.5)	46(49.5)
Meropenem	3	2(66.7)	1(33.3)
Sefepim	1	1(100)	0(0)

Antibiyotik, n(%)	**Tedaviye Yanıt**		**p değeri**
	Var n:50	**Yok n:47**	
Sefotaksim	47(50.5)	46(49.5)	0,618
Diğer	3(75.0)	1(25.0)	

Diğer: Meropenem, Sefepim

SAE olan 97 hastanın 22'sinin (%22.7) asit kültüründe üreme oldu. Kültür örneklerinin 16'sında (%72.7) GPB, 5'inde (%22.3) GNB ve birinde (%4,5) *Candida lusitaniae* izole edildi. İzole edilen mikroorganizmaların 12'si (%54.5) Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) (*S. epidermidis, S. heamolyticus, S. capitis, S. cohnii, S. hominus)*, 4'ü (%18.2) *Enterobactericeae (*GSBL(-) *E.coli, klebsiella sp.)* idi. Spontan bakteriyel peritonit olgularında (n=22) empirik sefotaksim tedavisine yanıtı incelendiğinde; 14 olgunun (%63.7) tedaviye yanıtsız olduğu saptandı. Yanıtsız olguların 9'unda (%64.3) GPB etkendi. İzole edilen bakteriler ile sefotaksim tedavi yanıtı tablo 13'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 13: SBP Olgularında Empirik Sefotaksim Tedavi Yanıtına göre İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı

İzole Edilen Bakteriler		n:22	Sefotaksim yanıtı olan Olgular n:8 (%36.4)	Sefotaksim yanıtı olmayan Olgular n:14 (%63.7)
GPB n:16	*Streptococcus spp.*	1	0(0)	1(100)
	MSSA	1	0(0)	1(100)
	MRSA	1	0(0)	1(100)
	KNS	12	6(50.0)	6(50.0)
	Enterococcus sp	1	1(100)	0(0)
GNB n:5	*Pseudomonas sp.*	1	0(0)	1(100)
	Enterobactericeae	4	1(25.0)	3(75.0)
Diğer	*Candida sp.*	1	0(0)	1(100)

KNS: koagülaz negatif stafilokok, MSSA: metisilin sensitif S.aureus, MRSA: metisilin rezistans S.aureus

İzole edilen bakterilerin gentamisin, ampisilin-sulbaktam, siprofloksasin, meropenem, trimetoprim-sulfametoksazol ve sefotaksim direnci değerlendirildi. Etkenlerin tümünde (doğal/kazanılmış) sefotaksim direnci %63.7, siprofloksasin direnci %26.7, ampisilin-sulbaktam direnci %65, trimetoprim-sulfametoksazol direnci %27.8, gentamisin direnci %30 olarak saptandı. İzolatların hiçbirinde karbapenem direnci saptanmadı. Etken bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları ayrıntılı olarak tablo 14'de verilmiştir

Tablo 14: İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnç Oranları

Antibiyotik	Direnç(%)	
Gentamisin	Var	6(30.0)
	Yok	14(70.0)
Ampisilin-sulbaktam	Var	13(65.0)
	Yok	7(35.0)
siprofloksasin	Var	4(26.7)
	Yok	11(73.3)
Meropenem	Var	0(0)
	Yok	4(100.0)
Trimetoprim-sulfametoksazol	Var	5(27.8)
	Yok	13(72.2)
Sefotaksim	Var	14(63.7)
	Yok	8(36.4)

Asit kültüründe izole edilen 22 bakterinin 14'ünde doğal/kazanılmış sefotaksim direnci saptandı ve 14 izolatın 9'u (%64.3) KNS idi. Sefotaksim (doğal/kazanılmış) direnci saptanan bakterilerin (n=14) etken olduğu SBP olgularının 4'ünde (4/22; %19) sefotaksim tedavisine klinik yanıt alındı ve antibiyotik değişikliği yapılmadı. Sefotaksim tedavi yanıtı dikkate alınarak izole edilen bakteriler incelendiğinde; 22 üremenin 10'unda hem sefotaksim doğal/kazanılmış direnci vardı hem de empirik sefotaksim klinik yanıtı yoktu. Klinik yanıtta saptadığımız direnç (10/22) (%46.0), in vitro direçten daha düşüktü.. Kültür üremelerinden izole doğal/kazanılmış sefotaksim dirençli bakterilerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ve empirik sefotaksim tedavi yanıtının değerlendirilmesi ayrıntılı olarak tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15: Doğal/kazanılmış Sefotaksim Dirençli Bakterilerin MİK Değeri ve Sefotaksim Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

İzole Edilen Bakteriler			**n:22**	**MİK değeri**	**Sefotaksim doğal/kazanılmış direnç n:14 (14/22)**	**Dirençli bakterilerin sefotaksim yanıtı n:4/14**
GPB n:16	***Streptococcus spp.***		1	>4	var	yok
	MSSA		1	<2	yok	
	MRSA		1	>8	var	yok
	KNS	**MRKNS**	9	>4	var	var (n:3)
		MSKNS	3	<2	yok	
	Enterococcus sp		1		var	var (n:1)
GNB n:5	***Pseudomonas***		1	>8	var	yok
	Enterobactericeae	**GSBL(-)** ***E.coli***	3	<2	yok	
		Klebsiella sp.	1	<2	0	
Diğer	***Candida sp.***		1		var	yok

GNB: Gram negatif bakteri, GPB: Gram pozitif bakteri, KNS: koagülaz negatif stafilokok, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, MİK<2 sefotaksim duyarlı, MİK>2 sefotaksim dirençli, MSSA: metisilin sensitif S.aureus, MRSA: metisilin rezistans S.aureus, SBP: spontan bakteriyel peritonit, MSKNS: metisilin sensitif koagülaz negatif stafilokok, MRKNS: metisilin rezistans koagülaz negatif stafilokok

SAE tanısı ile empirik antibiyotik tedavisi başlanan hastaların %48.5'sinde (47/97) klinik yanıt alınamadı ve tedavi değişikliği yapıldı. Empirik tedavide yanıt alınamayan 47 hastanın; 28'ine karbapenem (meropenem, imipenem, ertapenem), 8'ine beta laktam- beta laktamaz inhibitörleri,1'ine antifungal, 1'ine daptomisin, 2'sine linezolid, 3'üne tigesiklin, 4'üne de kombine antimikrobiyal tedavi (meronem+daptomisin, piperasilin-tazobaktam+linezolid, daptomisin+flukanozol ya da vankomisin+ imipenem) başlandı. Empirik tedavinin 48.saatinde karbapeneme geçilen hastalarda tedavi başarısı %82.2 (23/28) olarak saptandı. Empirik tedavi ile yanıt alınamayıp tedavi değişikliği yapılan olgularda, tedavi yanıtı değerlendirildiğinde karbapenem grubu ile diğer antibiyotik grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,312) (tablo 16).

Tablo16: 48.Saat Tedavi Değişikliğinde Başlanan Antibiyotiklerin Tedavi Yanıt Değerlendirmesi

Antibiyotik n(%)	Tedaviye Yanıt		p değeri
	Var n:36(%)	Yok n:11(%)	
Karbapenem n:28	23(82.1)	5(17.9)	0,312
Diğer n:19	13(68.4)	6(31.6)	

Diğer: beta laktam- beta laktamaz inhibitörleri, antifungal, daptomisin, tigesiklin, linezolid, kombine antimikrobiyal tedavi, karbapenem: meropenem, imipenem, ertapenem

Empirik sefotaksim tedavisi alan SAE tanılı hastalarda (n=93) tedaviye yanıt ile daha önce profilaktik antibiyotik kullanımı, endoskopi veya kolonoskopi yapılması, geçirilmiş peritonit ve son üç ayda hastanede yatış öyküsü gibi risk faktörleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da sefotaksim tedavi yanıtı olmayan hastalarda endoskopi ve kolonoskopi yapılmış olması ve profilaktik antibiyotik kullanım oranının daha fazla olduğu görüldü (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 17: Hastalara Ait Risk Faktörlerinin Sefotaksim Tedavi Yanıtına Etkisi

Risk faktörleri	Sefotaksim tedavi yanıtı n:93		P değeri
	Evet (n=47) n(%)	Hayır (n=46) n(%)	
Geçirilmiş Peritonit Öyküsü n:31	19(61.3)	12(38.7)	0,142
Endoskopi n:43	22(51.2)	21(48.8)	0,911
Kolonoskopi n:10	4(40.0)	6(60.0)	0,523
Antimikrobiyal Profilaksi n:13	6(46.2)	7(53.8)	0,733
Son 3 ayda Hastane yatışı n:40	22(55.0)	18(45.0)	0,455

SBP olgularında sefotaksim tedavi yanıtı ile hastaya ait risk faktörleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Sefotaksim tedavine yanıtsız 14 olguda %43.0 (6/14) oranında geçirilmiş peritonit öyküsü ve %35.7 (5/14) oranında endoskopi öyküsü vardı (Tablo18).

Tablo 18: Spontan Bakteriyel Peritonit Olgularında Risk Faktörleri ve Sefotaksim Tedavi Yanıtı

Risk faktörleri	Empirik Sefotaksim alan SBP n:22		p değeri
	Tedavi yanıt var n(%):8	Tedavi yanıt yok n(%):14	
Peritonit Öyküsü n:8	2(25)	6(42.9)	0,649
Endoskopi n:7	2(29.0)	5(71.0)	0,999
Kolonoskopi n:4	1(25.0)	3(75.0)	0,999
Antimikrobiyal Profilaksi n:3	2(66.7)	1(33.3)	0,527
Son 3 ayda Hastane Yatışı n:8	1(12.5)	7(87.5)	0,167

Empirik sefotaksim başlanan SAE (n=93) ve SBP (n=22) hasta gruplarının tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; SAE'u olan 47 hastada (%50.5) empirik sefotaksim yanıtı vardı fakat SBP'li hastalarda bu oran daha düşüktü (%36.3). SAE'u olan olgularda tedavi yanıtsızlık oranı %49.5 iken SBP'li hastalarda oran daha yüksek bulundu (%63.7) (Tablo 19).

Tablo 19: SAE ve SBP'de Empirik Sefotaksim Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

	Tedavi yanıtı	
	Var n(%)	**Yok n(%)**
Empirik sefotaksim başlanan SAE n:93	47(50.5)	46(49.5)
Empirik sefotaksim başlanan SBP n:22	8(36.3)	14(63.7)

SAE: Spontan asit enfeksiyonu, SBP: Spontan bakteriyel peritonit

5. TARTIŞMA

SAE, sirozun en sık görülen enfeksiyöz komplikasyonudur (186). Sirozlu hastalarda meydana gelen tüm enfeksiyonların %5-30'unu oluşturmaktadır (187). İlk tanımlandığında mortalitesi % 90'a kadar ulaşırken son yıllarda erken tanı ve tedavi ile bu oran %20'lere kadar düşmüştür (9). Mortalitenin önlenmesinde en önemli faktör empirik antibiyoterapiye mümkün olan en kısa sürede başlamaktır. SAE'da empirik tedavisinde ilk seçilecek antibiyotikler III. kuşak SS'ler, amoksisilin-klavulanik asit ve florokinolonlardır (235). Tüm dünyada genel kabul gören yaklaşımda, bizim hastanemizde de olduğu gibi, hastaya tanı konulunca empirik olarak sefotaksim başlanmasıdır (11,12). Ancak asit sıvısı kültürlerinde çoğunlukla herhangi bir üreme görülmemekte, üreme olduğunda ise çok farklı mikroorganizmalar ve direnç durumu ile karşılaşılabilinmektedir. Kültür alınırken sterilizasyona dikkat edilmesi, en az 10 mL asit sıvısı alınması ve hasta başında kan kültürü şişesine ekim yapılmasının kültürde üreme oranını yaklaşık %40 arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (236). 2008 yılında Angelio ve ark. 32 SAE hastasında yaptığı çalışmada kültürde %24 üreme tespit etmişler (237). 2013 yılında Hindistan'da Bhat G. ve ark. %42.8 (238) ve ülkemizde 2010 yılında yapılan bir çalışmada da kültürde %34.9 üreme bildirilmiştir (235). Hastanemizden Çekin ve ark. 2013 yılında 101 hasta ile yaptıkları çalışmalarında kültürde üreme %26.7'idi (239). Bizim çalışmamızda kültürde üreme %22.7 oranında bulundu. Çalışmamızda kültürde üreme oranı literatür ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Çalışmamızdaki hasta sayısı her ne kadar diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında az olmasa da, izole edilen bakteri sayısı literatüre göre düşüktür. Enfeksiyon sürecinin başlangıcında vücut savunma sistemi (özellikle makrofaj ve nötrofiller) mikroorganizmaları ortadan kaldırır ancak inflamatuvar süreç devam eder ve parçalanmış mikroorganizmalar ve nötrofiller bir süre daha ortamda kalır. Eğer hastadan asit örneği enfeksiyonun geç dönemi olan bu dönemde alındı ise, asit sıvısında nötrofil sayısı yüksek olabilir ama etken mikroorganizma üretilemeyebilir (240). Bu durum da kültürde üreme oranının düşük olmasına sebep olabilir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda mikroorganizma DNA'sınında inflamatuvar proçesi başlatmak için yeterli olduğu bildirilmiştir (200). Asit sıvısındaki bakteri DNA'sı TLR ile bağlanarak immün sistem hücrelerini aktive eder, böylece kültürde üreme olmaz ama enfeksiyon vardır.

Asit sıvısında bakteri konsantrasyonunun az olduğu bu gibi durumlarda, Nükleik Asit Amplifikasyon Teknikleri ile bakteri DNA'sının saptanması tanı için kullanılabilecek yeni bir metottur (241, 242)

SAE'nun alt grubu olan SBP'de en sık saptanan etken %30-60 oranında E.coli'dir, ancak son yıllarda GPB'nin etken olduğu olgularda artış olduğu bildirilmektedir (243). 2012 yılında yapılan bir çalışmada nozokomiyal SBP olgularının %35.8'inde etken olarak GPB tespit edilmiştir ve bunların %7.4'ünün Enterokok olduğu bildirilmiştir (244). Yine başka bir çalışmada nozokomiyal olguların %70'inde GPB (en sık MRSA) etken olarak saptanmıştır (245). Bizim çalışmamızda klinik ön tanıya uyumlu olarak izole edilen suşlar primer patojen olarak değerlendirildi. SBP olgularının %72.7'sinde (16/22) GPB etkendi ve bunun da %54.4'ü (12/16) KNS idi. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde; Yakar ve ark. 2010 yılındaki çalışmalarında en sık SBP etkeni E. coli iken, GPB'de (%19.7'si KNS, %13.1'i streptekok) artış olduğunu bildirmişlerdir (235). Hastanemizde Çekin ve ark. çalışmasında %22.2 oranında KNS ve %11.1 oranında Enterokoklar etken olarak tespit edilmiştir (239). Yapılan çalışmalarda GPB'nin son yıllarda görülme sıklığının artışı empirik peritonit profilaksisi ve buna bağlı direnç artışı ve sirotik hastaların hastaneye yatışlarının artmasına bağlanmaktadır (245, 246, 247, 248).

Literatürde sefotaksim direnci %22-41 oranlarında bildirilmektedir (237,239). Özellikle Avrupa ve Asya'dan yapılan yayınlarda SAE ile başvuran sirozlu hastalarda III. kuşak SS direncinde %57'ye varan oranlar bildirilmiştir (250). Almanya'da Umgelter ve ark. empirik tedaviyle mortalite arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada sefotaksim direncini %33.3 olarak bildirmişlerdir (251). 2013 yılında Hindistan'da Bhat, sefotaksim direncini %50 olarak bildirmiştir (238). Kanada'da Tandon ve ark. ise sefotaksim direncini %45 olarak saptamış, son 3 ay içinde hastane yatışının olması ve değişik antibiyotiklere maruz kalmanın direnç gelişiminde etkili olabileceğini bildirmişlerdir (247). Bizim çalışmamızda doğal/kazanılmış sefotaksim direnci (14/22) %63,7 bulundu ve bu oran diğer çalışmalardan yüksekti. Çalışmamıza dahil edilen olguların %47'sinde GİS kanama ve %36'sında SAE nedeniyle daha önce hastane yatış öyküsü mevcuttu. Bu süreçte hastalara bant ligasyonu ve parasentez gibi invaziv

işlemler yapılmasının mikrobiyal florada değişiklikler yapabileceğini ve buna bağlı olarak da dirençli organizmaların üremesinin fazla olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki in vitro sefotaksim dirençli bulduğumuz 14 olgunun 4'ünde klinik yanıt alındığı görüldü. In vivo doğal/kazanılmış sefotaksim direnci (10/22) %46 olarak tespit edildi. Bu durum antibiyotik duyarlılık testlerinde direnç kabul edilen olguların aslında klinik öngörüsünün yetersiz kaldığını gösterebilir. Antimikrobiyal tedavi etkilerini değerlendiren bir çok in vitro yöntem antibiyotik duyarlılık sonuçlarında minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerini kullanılır. MIK, belirli bir süre içinde bir mikroorganizmanın gözle görünebilen üremesini engelleyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır; mikroorganizmanın o antibiyotik için duyarlılığına ilişkin klinisyene rehberlik etmekte ve tedaviye karar verirken yardımcı olmaktadır. Mikroorganizma için kabul edilen MİK değerinin altındakiler duyarlı üstündekiler dirençli kabul edilir (252). Antibiyotiklerin in vitro etki spektrumları ile klinik etki spektrumları bakteriye ve konağa ait çeşitli faktörler nedeniyle farklı olabilir. Etkenin duyarlı bulunduğu bir antibiyotiğin in vivo olarak tedavide etkili olması ve dirençli bulunduğu bir antibiyotiğede etkisiz kalması kesin değildir (253) . İn vivo ve in vitro değerlerinin uyumsuzluğu Rex ve Pfaller tarafından "90-60 kuralı"ile açıklanmaya çalışılmıştır. "90-60 kuralı" enfeksiyona neden olan etken in vitro olarak duyarlı bulunmuş ise tedaviye % 90 oranında yanıt alınacağını % 10 yanıtsız olabileceğini, dirençli bulunmuş ise de % 60 oranında yanıt alınacağını fakat % 40 yanıtsız olabileceğini ifade etmektedir (254). Tedaviye yanıt olarak in vitro tahminlerimizde, antibiyotiğin etki mekanizması, antibiyotiğin farmakokinetik ve farmakodinamik etkisi, infeksiyon bölgesinde yabancı cisim, abse varlığı, altta yatan hastalıklar, immun sistem, hastanın özellikleri gibi faktörlere dikkat edilmemektedir. Doern G'nin "in vitro duyarlılık test sonuçlarının klinik öngörü ya da eksikliği ?" sorusuna cevap aradığı derlemesinde in vitro antibiyotik duyarlılık testlerinin klinik öngörü değerinin (prediktif değer) düşük olduğu ve bu başarızlığın mikroorganizmaların genotipik veya fenotipik olarak direnç faktörünün saptanması ile ortadan kalkabileceğinini bildirmiştir (255).

Çalışmamızda empirik sefotaksim başlanan SAE olgularının %49.5'inde (46/93) tedaviye yanıt alınamadığı için tedavi değişikliği yapıldı. SBP olgularında ise %63.7'sinde (14/22) tedavi değişikliği yapıldı. Angeloni S ve ark. 38 hastayla

yaptıkları çalışmada empirik sefotaksim tedavi yanıtsızlığını %41 olarak tespit etmişlerdir (237). Badawy A. ve ark. 2013 yılında empirik sefotaksim başlanan hastaların %19'da tedaviye yanıtsızlık tespit ederek antimikrobiyal tedavi değişikliği yapmışlar ve bu olgularda 48. saat asit periton PMNL sayısında %25 azalma olmadığı, HE ve üst GİS kanaması olduğunu bildirmişlerdir (256). 2013 yılında Bhat ve ark. empirik sefotaksim tedavisi başlanan olgularda 48. saat asit periton PMNL sayısında %25 azalma olmaması üzerine antimikrobial tedavi değişikliği yapmışlar ve bu yanıtsızlık oranını %37,2 olarak tespit etmişlerdir (238). Ülkemizde 2004 yılında Taşkıran B ve ark. 30 hasta ile sefotaksim ve oflaksasin tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada sefotaksim tedavi yanıtsızlığını %17.6 olarak tespit etmişlerdir (257). Bizim çalışmamızda empirik sefotaksim yanıtsızlık oranı literatürden yüksek bulundu. Sefotaksime yanıtsız olgularda önceden geçirilmiş peritonit öyküsü, endoskopi ya da kolonoskopi veya profilaktik antibiyotik tedavisi gibi risk faktörleri araştırıldı ancak istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da yanıtsız olgularda bu risk faktörlerinin sayısal olarak çokluğu mevcuttu.

Son yıllarda yapılan çalışmalar dirençli olguların özellikle nozokomiyal olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda SBP olgularının sefotaksim tedavi yanıtına etkili olabilecek risk faktörleri de araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da sefotaksim tedavisine yanıtsız olgularda geçirilmiş peritonit öyküsü, endoskopi ve kolonoskopi, son üç ayda hastaneye yatış oranı, tedaviye yanıt veren olgulardan yüksekti. Olgu sayısının daha fazla olduğu serilerde bu risk faktörlerinin daha ayrıntılı olarak araştırılmasının empirik tedaviyi planlamada yararlı olacağı düşüncesindeyiz. Ayrıca bölgesel etken ve direnç paternlerinin bilinmesi, hastaya ait risk faktörlerinin ve özellikle enfeksiyonun nozokomiyal olup olmadığının tanımlanması da tedavi algoritması oluşturmada faydalı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Empirik sefotaksim tedavi yanıtı SAE'de % 50.5 ve SBP'lerde ise % 36.3 tespit edildi. Bu oranlar empirik bir antibiyotik tedavisi etkinliği için düşüktür ve bu nedenle sefotaksimin empirik tedavide etkinliğinin sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir. İn vitro sefotaksim direncinin vivo dirençten yüksek bulunması da SBP hastalarının takibinde ve antibiyotik değişikliğinde, direnç durumu ile beraber klinik ve laboratuvar yanıtıda dikkate alınmalıdır. Çalışmamızda istatiksel fark bulmasak da daha önce geçirilmiş peritonit öyküsü, son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü ve endoskopi ve kolonoskopi yapılmasının hastalarda sefotaksim yanıtını olumsuz etkileyeceğini ve sefotaksim direnci olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir. Bu grup hastalarda farklı empirik antibiyotilerin başlanması ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak SBP tedavisi yapılan merkezlerin o bölgenin mikrobiyolojik etkenlerine, antibiyotik dirençlerine ve hastaya ait risk faktörlerine göre multidisipliner bir yaklaşımla bu hastaların tedavi rejimlerini planlamaları uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 363 371.

2. Rosa H, Silverio A, Perini RF, Arruda CB. Bacterial Infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1290-3.

3. Weist R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. Gut. 2012; 61: 297–310.

4. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut. 2005; 54: 718–725.

5. Gines P, Cardenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008; 28: 43-58.

6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53: 397–417.

7. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 1988; 27: 669-676.

8. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000; 32: 142–153.

9. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2001; 120: 726–748.

10. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002; 35: 140–148.

11. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin–clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. J Hepatol 2000; 32: 596–602.

12. Gines P, Angeli P, Lenz K, Moller S, Moore K, Moreau R et al. Euoropean association for the study of the Liver/EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53(3): 397-417.

13. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. Gut 2012; 61: 297-310.

14. Runyon BA. Management of adult patients with ascites duo to cirrhosis: an update. Hepatology 2009; 49: 2087-107.

15. Göral V. Karaciğer sirozunda tanım ve epidemiyoloji Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Gastrohepatoloji Dergisi 2007; 3(16):1-5.

16. Tözün N, Şimsek H, Özkan H, Şimsek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2007.

17. Scholmerich J, Becher MS, Schmidt K, et al. Influence of hydroxylation and conjugation of bile acids on their membrane damaging properties: studies on isolated hepatocytes and membrane vesicles. Heatology 1984; 4: 661-666.

18. Brenner DA, Rippe RA. Pathogenesis of hepatic fibrosis. In: T.Yamada (Eds.).Textbook of Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2003.p. 987.

19. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2003.

20. Ertem M, Sevencan F, Yılmaz Ş. Karaciğer sirozunda epidemiyoloji ve korunma. In: Yılmaz Ş (Eds) Her yönüyle siroz, Ankara, Pelikan Kitabevi 2012; 23-40.

21. Uribe M, Morales-Blanhir J, Rosas-Romero R, Campos Cerda R, Poo JL. [Epidemiology, physiopathology and diagnosis of pulmonary hypertension in hepatic(PH) cirrhosis]. Gac Med Mex. 2012 Mar-Apr;148(2):153-61.

22. Sherlock S, Dooley J. Chronic Hepatitis. In: Sherlock S, ed. Diseases of the Liver and Biliary System, 10th edition, London: The Blackwell Science 1997: 303-335.

23. Anderson RN. Deaths: leading causes for 2000. Natl Vital Stat Rep 2002; 50: 1-85.

24. Çakaloğlu Y. Kronik Hepatit. In: Ökten A, ed. Gastroenterohepatoloji.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001;387-400.

25. Centers for Disease Control, and Prevention/National Center for Health Statistics. Monthly Vital Statistics Report 1997; 45: (Suppl 2).

26. Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellem kjar L,at al. Long-term survival and cause specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a-nationwide cohort study in Denmark. Journal of clinical epidemiology 2003;56 (1):88-93.

27. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi. Hastalık Yükü Final Raporu. Aralık 2004.

28. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the European Societi of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2: 345-9.

29. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E,et al. Conversion of micronoduler cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology 1983; 3: 928-31.

30. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44: 217-31.

31. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31: 468-75.

32. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. Semin Liver Dis 2001 Aug;21: 351-72.

33. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J (eds.). Disease of the Liver and Biliary System. 11th edition. New York: Blackwell Science, 2002: 365-380.

34. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. Lancet 1995;345(8945):293 5.

35. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. J HepatoI 1997;27(6):1120 32.

36. Esteban J, Gomez J, Martell M. Hepatitis C. In: Wilson RA, ed. Viral Hepatitis (eds). New York: Marcel Dekker, 5th ed. 1997; p:147-216.

37. Büyüköztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı, 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007;1060-1030.

38. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıkları 2002; 343-61.
39. F. Memik, Dolar E. Karaciğer Sirozu. İçinde: Faruk Memik (editör). Klinik Gastroenteroloji. Bursa: Nobel&Güneş Tıp Kitapevi, 2005; 626-653.

40. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. In: Schiano TD, Bodenheimer HC (eds.). Friedman Gastroenterology 2 nd edition. New York: McGrawHill 2003. 630-93.

41. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut 2000; 46: 1-4.

42. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine, 22. Baskı, Kısım 13; sayfa: 894- 895 56. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. Semin Nephrol 2000; 20: 286-92.

43. Mills PR, Vallance R, Birnie G, Quigley EM, Main AN, Morgan RJ, Russell RI, Watkinson G. A prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis. Clin Radiol. 1981 May;32(3):297-302.

44. Polio J, Groszmann RJ. Hemodriamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. Semin Liver Dis 1986, 8: 318-.

45. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology. 1994 Jul;20(1 Pt 1):119-25.

46. Soper NJ, Rikkers LF. Effect of operations for variceal hemorrhage on hypersplenism. Am J Surg. 1982 Dec;144(6):700-3.

47. Moore KP, Wong F, Gine`s P et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003;38: 258-266.

48. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. J HepatoI1995;22(6):633 41.
49. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Seroprevalence of hepatitis C virüs nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. Hepatology 1992; 175-9.

50. Gines, A, Escorsell, A, Gines, P, et al. Incidence, predictive factors, and treatment of the hepatorenal syndrome with ascites. Gastroenterology 1993; 105:229-236.

51. Gennaro D'Amico1, Guadalupe Garcia-Tsao, Luigi Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. Journal of Hepatology. 2006; 217-231.

52. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. Liver Transpl 2002; 8(3): 278-84.

53. Sherck JP, Shatney CH. ICU scoring systems don't allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance. Crit Care Clin 1996; 12: 515-523.

54. Musskopf MI, Fonseca FP, Gass J, de Mattos AZ, John JA, de Mello Brandão AB. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. Ann Hepatol. 2012 Nov-Dec;11(6):915-20.

55. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003.124: 91.

56. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, (eds.). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease:

Pathophysiology, Diagnosis, Management. 7th edition. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002.175-82.

57. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of themodel for end-stage liver disease (MELD) scale to hepaticencephalopathy, as defined by electroencephalography andneuropsychometric testing, and ascites. AmJ Gastroenterol 2003:98:1395.

58. Dolar E. Memik F. (Ed) Karaciğer sirozu, Klinik Gastroenteroloji 2004; Nobel S:626-634.

59. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology 1988; 95: 734.

60. Triger DR, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. Lancet 1973; 1: 1494-6.

61. Aygün C, Şentürk Ö. Asit ve komplikasyonları. In: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A (Eds) Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2007; 501-19.

62. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S. Dooley J, eds. Disease of the Liver and Biliary System

63. Canoruç F, Yılmaz Ş. Karaciğer sirozunda tanı. In: Yılmaz Ş (Eds) Her yönüyle siroz, Ankara, Pelikan Kitabevi 2012; 431-37.

64. Wadhavan M, Dubey S, Sharma BC, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient in chirrosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites and child's status. Dig Dis Sci 2006; 51: 2264-9.

65. Dodd GD, Baron RL, Oliver JH, Federle MP. Spectrum of imaging findings of the liver in end-stage cirrhosis: gross morphology and diffuse abnormalities. AJR Am J Roentgenol 1999; 173(4): 1031-6.

66. Erol M. Karaciğer sirozunda tanısal görüntüleme yöntemleri. In: Yılmaz Ş (Eds) Her yönüyle siroz, Ankara, Pelikan Kitabevi 2012; 439-46.

67. Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. J Gastroenterol Hepatol 2007;22: 383-388.

68. Kleiner DE. The Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: A View from the other side of the microscope. Semin Liver Dis. 2005;25(1):52-64.

69. Campbell MS, Reddy KR. The revolving role of liver biopsy. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(3): 249-59.

70. Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, Sung JJ. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. Liver Int 2004;24: 611–8.

71. Shackel NA, McCaughan GW. Liver biopsy: is it still relevant? J Intern Med 2004;36(11):689-91.

72. Afessa, Bekele, and Paul S. Kubilis. "Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction." The American journal of gastroenterology 95,2 (2000): 484-489.

73. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: Incidence, diagnosis, and clinical outcome. Am J Gastroenterol 1997; 92: 236-243.

74. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic ndicators. Hepatology 2003; 38: 599-612.

75. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effects of prednisone. Gastroenterology 1981; 81: 944-952.

76. Chen YI, Ghali P. Prevention and management of gastroesophageal varices in cirrhosis. Int J Hepatol. 2012;2012:750150. doi: 10.1155/2012/750150. Epub 2012 Apr 22.

77. Harrison İc Hastalıkları Prensipleri 2004; Bolum11, kısım 2, s:1756.

78. David H Alpers, Chung Owyang, Don W.Pwell, Fred E Silverstein, Peter G Traber, William M Tiernay. Siroz, portal hipertansiyon ve son evre karaciğer hastalığı; 2002, Gastroenteroloji el kitabı, And yayıncılık bolum 66: 576-586.

79. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage, N Eng J Med 2001; 324: 669-681.

80. Scott L, Friedman A. Alcoholic Liver disease, cirrhosis and its major sequele. Part12, Cecil Textbook of Medicine, 21st edition, WB Saunders 2000; 804-812.

81. Ginés P: Diagnosis and treatment of hepatorenal sydrome. Clinical Gastroenterology. 2000; 14: 945-957.

82. Mancini E. Hepatorenal syndrome, G Ital Nefrol. 2012 Sep-Oct;29(5):563-78.

83. 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: 1151– 7.

84. Arroyo V, Clària J, Saló J, et al. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. Semin Liver Dis 1994; 14: 44– 58.

85. Moore K. Arachidonic acid metabolites and the kidney in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden (MA): Blackwell Science, 1999: 249– 72.

86. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994; 20: 1495– 501.

87. Cárdenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 460-7.

88. Tahan V, Avsar E. Hepatik Ensefalopati. In: Tözün N, Simsek H, Özkan H, Simsek Đ,Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, 1. baskı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Evleri, 2007; 523-526.

89. Dişibeyaz S. Hepatik Ensefalopati, Güncel Gastroenteroloji 2002; 6(1): 9-20.

90. Yamanel L. Hepatik Ensefalopati, Yoğun Bakım Dergisi, 2008; 8(3) : 111-120.

91. Norenberg MD, Neary JT, Bender AS, Dombro RS. Hepatic encephalopathy: a disorder in glial-neuronal communication. In: Yu ACH, Hertz L, Norenberg MD, Sykova E, Waxman SG, editors. Progress in Brain Research. Amsterdam: Elsevier Pub1 BV; 1992. p. 261-9.

92. Norenberg MD, Itzhak Y, Bender AS, Baker L, Aguila-Mansilla HN, Zhou BG, et al. In: Haussinger D, Jungermann K, editors. Liver and Nervous System. Lancaster, England: Kluwer Acad Publ; 1998: 276-93.

93. Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. J Hepatol 1999; 31: 771-6.

94. Basile AS, Jones EA, Skolnick P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. Pharmacol Rev 1991; 43: 27-71.

95. Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al. Elevated brain concentrations of 1, 4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. N Engl J Med 1991; 325: 473-78.

96. Bustamante J, Rimola A, Ventura P-J, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol 1999; 30: 890-895.

97. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD).Eur Respir J. 2004 Nov;24(5):861-80.

98. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. N Engl J Med. 2008 May 29;358(22):2378-87.

99. Colle I, Van Steenkiste C, Geerts A, Van Vlierberghe H. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: what's new? Acta Gastroenterol Belg. 2007 Apr-Jun;70(2):2039.

100. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. C Gastroenterology. 2003 Oct;125(4):1042-52.

101. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jun;5(6):749-54. Epub 2007 Marc.

102. Ozden A, Şahin B, Yılmaz U,Soykan İ. In: Turk Gastroenteroloji Vakfı 1.Basım 2002 Siroz komplikasyonları ve tedavisi (Serin E, Boyacıoğlu S) s:525-541.

103. Barghi Đ, Avsar E. Hepatopulmoner Sendrom. In: Tözün N, Simsek H, Özkan H, Simsek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, 1. baskı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Evleri, 2007; 527-529.

104. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006; 45: 529-38.

105. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. Int J Cancer 2001; 94: 153-6.

106. Bruix, J, Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42: 1208.

107. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. Semin Liver Dis 2010; 30: 61-74.

108. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 698-711.

109. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double- blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25-34.

110. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-17.

111. Gur G. Karaciğer Transplantasyonu. In: Ozden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ.Gastroenteroloji 1. basım. Turk Gastroenteroloji Vakfı Eylul 2002; 672-3.

112. US Burden of Disease Collaborators. The State of US Health. 1990-2010: burden of diseases, injuries and risk factors. JAMA 2013; 310: 591.

113. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. J Hepatol 2014: 60: 643.

114. Yılmaz Ş. Karaciğer sirozunda tedavi ve seyir. In: Yılmaz Ş (Eds) Her yönüyle siroz, Ankara, Pelikan Kitabevi 2012; 565-74.

115. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M,Pirlich M, Kondrup J. Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. Clin Nutr 2006; 25(2): 285-94.

116. Bemeur C, Desjardins P, Butterworth RF. Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end-stage liver failure. J Nutr Metab. 2010:489823.

117. Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: A review of its pathophysiology and treatment. Curr Treat Options Gastroenterol 2006;9: 464-74.

118. Hülagü S. Portal Venöz Sistem ve Portal Hipertansiyon. In: Tözün N, Simsek H, Özkan H,Simsek Đ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, 1. baskı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Evleri, 2007; 439-473.

119. Dere F. Anatomi Ders Kitabı, Okullar Pazarı Kırtasiye ve Tic. Pazarlama Ltd. Şti. Adana, Bölüm 6, 3.Baskı, 1994; 605-613.

120. Battaglia DM, Wanless IR, Brady AP, et al. Intrahepatic sequestered segment of liver presenting as focal fatty change. Am J Gastroenterol 1995; 90: 2238–2239.

121. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS, Mesenteric venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 345: 1683-8.

122. Mark Feldman, MD, Lawrence S. Friedman, MD, Lawrence J.Brandt, MD, Sleisenger and fordtrans gastrointestinal and liver diseases, 9.edition, Volum 2, Sectıon 9, Chapter 90, portal hypertansion and gastrointestinal bleeding; 2010; 1489-1491.

123. E.Braunwald MD, Anthony S, Fauci MD, et. al. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Cilt 2, 15. Baskı, Bölüm 11, 2004; 1750-1754.

124. TÜRKER İbrahim,''Portal Hipertansiyon'',İç Hastalıkları Dergisi, 15(2),2008,s.88-89.

125. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. Hepatology 2004;39: 280.

126. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25: 281.

127. Gupta T, Chen L, Groszmann R: Pathophysiology of portal hypertension, Baillieres Clin Gastroenterol 1997; 11: 203-19.

128. Okuda K, Matsutani S. Portal-systemic collaterals: anatomy and clinical implications. In: Okuda K, Benhamou JP, eds. Portal hypertension: clinical and physiological aspects. Tokyo, Japan: Springer-Verlag, 1991;51-62.

129. Rodriguez-Vilarrupla A, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Current concepts on the pathophysiology of porta hypertension. Annals of Hepatology 2007; 6(1): 28-36.

130. Nagula S, Jain D, Groszmann, RJ et al. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis a histological classification of the severita` of cirrhosis. J Hepatology 2006;44: 111-7.

131. Lee JS, Semela D, Iredale J, et al. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? Hepatology 2007;45: 817-25.

132. KORKMAZ Murat, ÜNAL Hakan,"Portal Hipertansiyon Fizyopatolojisi ve Güncel Yenilikler'',Güncel Gastroenteroloji,13/3, 2009, s.163-167.

133. Xu L, Carter EP, Ohara M, et al. Neuronal nitric oxide synthase and systemic vasodilation in rats with cirrhosis. Am J Physiol Renal Physiol 2000;279:F1110-5.

134. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. J Hepatol 2005; 43: 98-103.

135. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. The role of central blood volume in the development of sodium retention in portal hypertensive rats. Gastroenterology 1996; 110: 193-8.

136. Rockey DC. Vascular mediators in the injured liver. Hepatology 2003; 37: 4–12.

137. http://www.uptodate.com/contents/portal-hypertension-in-adults.

138. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 7: 141.

139. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. Hepatology 2004;39: 30-4.

140. Moreau R. VEGF-induced angiogenesis drives collateral circulation in portal hypertension. J Hepatol 2005;43: 6-8.

141. Kimura K, Ohto M, Matsutani S, et al. Relative frequencies of portosystemic pathways and renal shunt formation through the “posterior” gastric vein: portographic study in 460 patients. Hepatology 1990;12: 725-8.

142. [Consensus conference - Complications of portal hypertension in adults: consensus text (long and short texts)]. Gastroenterol Clin Biol 2004;28: 135-52.

143. Hosking SW, Smart HL, Johnson AG, Triger DR. Anorectal varices, haemorrhoids, and portal hypertension. Lancet 1989;1: 349-52.

144. West MS, Garra BS, Horii SC, et al. Gallbladder varices: imaging findings in patients with portal hypertension. Radiology 1991;179:179-82.

145. West MS, Garra BS, Horii SC, et al. Gallbladder varices: imaging findings in patients with portal hypertension. Radiology 1991;179:179-82.

146. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A et al. Compansated cirrhosis: natural history and prognosis. Hepatology 1987; 7: 122-8.

147. Rosa H, Silverio A, Perini RF, Arruda CB. Bacterial Infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1290-3.

148. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. Ther Adv Chronic Dis 2015; 6: 124–137.

149. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44: 217-31.

150. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:481–488.

151. Sheer TA, Runyon BA. Spontaneous Bacterial Peritonitis. Dig Dis 2005; 23: 39-46.

152. Korthuis RJ, Kinden DA, Brimer GE, Slattery KA, Stogsdill P, Granger DN. Intestinal capillary filtration in acute and chronic portal hypertension. Am J Physiol 1988; 254: G339-G345.

153. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. Liver Int. 2011 1478-81.

154. Trevisani F, Sica G, Mainqua P. Autonomic dysfunction and hyperdinamic circulation in cirrhosis with ascites. Hepatology 1999;30: 1387-92.

155. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley F, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996;23(1):164-7.

156. Runyon BA. Approach to the patient with ascites. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powel DW (eds.). Textbook of Gastroenterology. 2 nd edition. LWW, Philadelphia, Volume 1,2003;948-72.

157. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. JAMA 1982; 247: 1164-1166.

158. Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. Neth J Med 2007; 65: 283-288.

159. Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. Br Med J 1986;292:1351–1353.

160. Reynolds TB. Ascites. Clin Liver Dis 2000; 4: 151-168.

161. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology 2009; 49: 2087–2107.

162. Soulsby CT, Morgan MY. Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom. BMJ 1999; 318:1391.

163. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. Ann Intern Med 1987; 107:656–664.

164. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. Eur J Clin Invest 1990;20: 111–117.

165. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, et al. Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. Digestion 1985;31: 189–193.

166. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1984;84: 961–968.

167. Fogel MR, Sawhney VK, Neal EA, Miller RG, Knauer CM, Gregory PB. Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens. J Clin Gastroenterol 1981; 3 (Suppl 1):73–80.

168. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. Hepatology 1994;19: 72–79.

169. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. Gastroenterology 1986; 90: 1827–1833.

170. Madan K, Mehta A. Management of renal failure and ascites in patients with cirrhosis. Int J Hepatol 2011; 2011: 790232.

171. Marchesini G, Bianchi GP, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. Gastroenterology 2001;120:170–178.

172. Pache I, Bilodeau M. Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21: 525–529.

173. Solà R, Vila MC, Andreu M, Oliver MI, Coll S, Gana J, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. J Hepatol 1994; 20: 282–288.

174. Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study oftherapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988;94: 1493–1502.

175. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:481–488.

176. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. J Hepatol 1997; 26: 614–620.

177. Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factorsof cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. Am J Gastroenterol 1993; 88: 514-519.

178. Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent–shunt procedure for refractory ascites. N Engl J Med 1995; 332:1192–1197.

179. Runyon BAPractice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004;39: 841–855.

180. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudates–transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 1992; 117:215–220.

181. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. Gastroenterology 1988; 95: 1351–1355.

182. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. Hepatology 1996; 24: 1408-1412.

183. Cardenas A, Chopra S. Chylous ascites. Am J. Gastroenterol 2002; 97: 1896.

184. Boyacıoğlu S. Asit ve spontan asit enfeksiyonları: Enver Dolar (Ed). İç Hastalıkarı. Bursa, Nobel-Güneş Tıp kitapevi.2005: 486-489.

185. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe 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: 215–221.

186. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002; 35: 140-8.

187. Hoefs JC. Spontaneous bacterial peritonitis: prevention and therapy (editorial). Hepatology 1990;12: 776-81. 228. Dursun M. Asidik sıvı enfeksiyonları. In: Yılmaz Ş (Eds) Her yönüyle siroz, Ankara, Pelikan Kitabevi 2012; 465-74.

188. Dursun M. Asidik sıvı enfeksiyonları. In: Yılmaz Ş (Eds) Her yönüyle siroz, Ankara, Pelikan Kitabevi 2012; 465-74.

189. Reginato TJB, Oliveira MJA, Moreira LC, Lamanna, Marques M, Acencio P et al. Characteristics of ascitic fluid from patients with suspected spontaneous bacterial peritonitis in emergency units at a tertiary hospital. San Paulo Med 2011;12(5): 315-9.

190. Koulaouzidis A, Bhad S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. World j Gastroenterol 2009; 19(9): 1042-9.

191. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldsman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds). Sleisenger and Fordtrans' Gastrointestinal and liver disease. Philadelphia, Saunders 2010: 1517-41.

192. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 727-738 [PMID: 21397731DOI:10,1016/j. cgh.2011.02.031].

193. Nousbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG_ reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2007;45: 1275–1281.

194. Tito L, Rimola A, Gines P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. Hepatology 1988; 8: 27-31.

195. Bernard B, Cadranel JF. Prognostic significance of bacterial infectian in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. Gastroenterology 1995;108:1828-34.

196. Chalermrat Bunchorntavakul, Naichaya Chamroonkul, Disaya Chavalitdhamrong, Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance, World J Hepatol 2016 February 28; 8(6): 307-321.

197. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. Adv Exp Med Biol 1999; 473: 11–30.

198. Correia JP, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic? Med Clin N Am 1975; 59: 963-81.

199. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol 2014; 60: 197-209 [PMID: 23993913DOI: 10,1016/j.jhep.2013.07.044]

200. Guarner-Argente C, Sánchez E, Vidal S, Román E, Concepción M, Poca M, Sánchez D, Juárez C, Soriano G, Guarner C. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 1192-1199 [PMID: 20222908DOI: 10,1111/j.1365-2036.2010.04291.x].

201. Runyon BA, Sugano S, Kanel G, Mellencamp M. A rodent model of cirrhosis, ascites and bacterial peritonitis. Gastroenterology 1991;100:489-93.

202. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2009; 15(44): 5505-10.

203. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, Bevins CL, Stange EF, Wehkamp J. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology* 2012; **55**: 1154-1163 [PMID: 22095436DOI: 10,1002/hep.24789].

204. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis associated with cardiac ascites. Am J Gastroenterol 1984; 79: 296-8.

205. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria, from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes. J Infect Dis 1988;157:1032-8.

206. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol* 2012; 4: 158-168 [PMID: 22662285 DOI: 10.4254/wjh. v4.i5.158].

207. Chinnock B, Afarian H, Minnigan H, Butler J, Hendey GW. Physician clinical impression does not rule out spontaneous bacterial peritonitis in patients undergoing emergency department paracentesis. Ann Emerg Med 2008; 52: 268-73.

208. Bernardi M. Spontaneous bacterial peritonitis: from pathophysiology to prevention. Intern Emerg Med 2010; 5: 37-44.

209. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. Hepatology 1993; 17: 251-257.

210. Pache I, Bilodeau M. Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21: 525–529.

211. Hoefs JC. Increase in ascites WBC and protein cocentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. Hepatology 1981;1: 249-55.

212. Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, 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: 1844–1848.

213. Nguyen Khac E, Cadranel JF, Thévenot T, Nousbaum JB. Review article: utility of reagent strips in diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther 2008;28: 282–288.

214. Soriano G, Esparcia O, Montemayor M, Guarner-Argente C, Pericas R, Torras X, Calvo N, Román E, Navarro F, Guarner C, Coll P. Bacterial DNA in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 275-284 [PMID: 21083594DOI: 10,1111/j.1365-2036.2010.04506.x].

215. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. J Thromb Haemost 2006; 4: 721–723.

216. Parsi MA, Saadeh SN, Zein NN, Davis GL, Lopez R, Boone J et al. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2008; 135(3): 803-7.

217. Bobadilla M, Sifuentes J, Garcia-Tsao G. Improved method for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2145-2147 [PMID: 2685014].

218. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: an explosion of information. Hepatology 1988;8: 171-5.

219. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718-725 [PMID: 15831923DOI: 10,1136/gut. 2004.038679].

220. Rimola A. Treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. In: Rodes J, Arroyo V (eds.). Therapy in Liver Disease. 3 rd Edition. Barcelona: Doyma, 1992:397-406.

221. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; 61: 297-310 [PMID: 22147550DOI: 10,1136/gutjnl-2011-300779].

222. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. Semin Liver Dis 1997; 17(3): 203-17.

223. Ruot B, Béchereau F, Bayle G, Breuillé D, Obled C. The response of liver albumin synthesis to infection in rats varies with the phase of the inflammatory process. *Clin Sci* (Lond) 2002; 102: 107-114 [PMID:11749667].

224. Arroyo V, Bataller R, Ginès P. Spontaneous bacterial peritonitis. In: O'Grady JG, Lake JR, editors. Comprehensive clinical hepatology, 1st ed. Barcelona: Mosby; 2000. pp. 7.10–7.14.

225. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, Marco F, Guarner C, Forné M, Planas R, Bañares R, Castells L, Jimenez De Anta MT, Arroyo V, Rodés J. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; **111**: 1011-1017 [PMID: 8831596].

226. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Changing epidemiology and predictors of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis at a liver transplant unit. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 531–537.

227. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Ginès P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study *Hepatology* 2012; 55: 1551-1561 [PMID:22183941DOI: 10.1002/ hep.25532].

228. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Cantón R, Baquero F. Incidence and antimicrobial susceptibility of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae with extended-spectrum beta-lactamases in communityand hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3043–3046.

229. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamaseproducing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 2008;8:159e66.

230. R Wiest, A Krag, A Gerbes, Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond, Gut 2012;61:297e310. doi:10,1136/gutjnl-2011-300779.

231. Park YH, Lee HC, Song HG, et al. Recent increase in antibioticresistant microorganisms in patients with spontaneous bacterial peritonitis adversely affects the clinical outcome in Korea. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:927e33.

232. Gines P, Rimola A, Planas R et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology 1990; 12: 716-24.

233. Alaniz C, Regal RE. Spontaneous bacterial peritonitis a review of treatment options. P T 2009; 34(4): 205-10.

234. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:818–824.

235. Yakar T, Güçlü M, Serin E, Alişkan H, Husamettin E. A recent evaluation of empirical cephalosporin treatment and antibiotic resistance of changign bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis. Dig Dis Sci 2010; 55(5): 1502.

236. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? JAMA 2008; 299: 1166-78.

237. Angeloni S, Leboffle C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M et al. Efficacy of current guidelines fort he treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. World Gastroenterol 2008; 14(17): 2757-62.

238. Bhat G, Vandana KE, Bhatia S, Suvarna D, Pai CG. Spontaneous ascitic fluid infection in liver cirrhosis: bacteriological profile ans response to antibiotic therapy. Indian J Gastroenterol 2013; 32(5): 297-301.

239. Çekin Y, Çekin AH, Duman A, Yılmaz U, Yeşil B, Yolcular BO. The role of serum procalcitonin levels in predicting ascitic fluid infection in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients. Int J Med Sci 2013; 10(10)**:** 1367-74.

240. Shizuma T, Fukuyama N. Investigation into bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis in Japan. Turk J Gastroenterol 2012; 23(2): 122-6.

241. Pedro Zapater, Rub´en Franc´es, Jos´e M.Gonz´alez-Navajas, MariaA.de la Hoz, Rocı´o Moreu, Sonia Pascual, David Monfort, Silvia Montoliu, Carmen Vila, Amparo Escudero, Xavier Torras, Isabel Cirera, Lucı´a Llanos, Carlos Guarner-Argente, Jos´e M.Palaz´on, Fernando Carnicer, Pablo Bellot, Carlos Guarner, Ram´on Planas, Ricard Sol´a, Miguel A. Serra, Carlos Munoz, Miguel P´erez-Mateo, Jos´e Such. Serum and Ascitic Fluid Bacterial DNA: A New Independent Prognostic Factor in Noninfected Patients with Cirrhosis Hepatology, Vol. 48, No. 6, 2008.

242. Tony Bruns, Svea Sachse, Eberhard Straube, Sentayehu Assefa, Andreas Herrmann, Stefan Hagel, Marc Lehmann, Andreas Stallmach. Identifcation of bacterial DNA in neutrocytic and non-neutrocytic cirrhotic ascites bymeans ofa multiplex polymerase chain reaction. Liver International (2009)ISSN 1478-3223.

243. Kamani L, Mumtaz K, Ahmed U, Ali AW, Jafri W. Outcomes in culture positive and culture negative ascitic fluid infection in patients with viral cirrhosis: cohort study. BMC Gastroenterol 2008; 8: 59-60.

244. Evans LT, Kim WR, Poterrucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology 2003; 37(4): 897-901.

245. Bernard Campillo, Jean-Philippe Richardet,1Tuan Kheo, Catherine Dupeyron. Nosocomial Spontaneous Bacterial Peritonitis and Bacteremia in Cirrhotic Patients: Impact of Isolate Type on Prognosis and Characteristics of Infection. Clinical Infectious Diseases 2002; 35: 1–10.

246. Frances R, Gonzalez-Navajas JM, Zapater P, Munoz C, Cano R, Pascual S et al. Translocation of bacterial DNA from Gram-positive microorganisms is associated with a species-specific inflammatory response in serum and ascitic fluid of patients with cirrhosis. Clin Exp Immunol 2007; 150**:** 230-7.

247. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibioticresistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 1291–8.

248. Novovic S, Semb S, Olsen H, Moser C, Knudsen JD, Homann C. First-line treatment with cephalosporins in spontaneous bacterial peritonitis provides poor antibiotic coverage. Scand J Gastroenterol 2012; 47: –6.

249. Xavier Ariza, José Castellote, Jaime Lora-Tamayo, Anna Girbau, Sílvia Salord, Rosa Rota, Javier Ariza, Xavier Xio, Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. Journal of Hepatology 2012 vol. 56 j 825–832.

250. Costabeber AM, Mattos AA, Sukiennik TCT. Prevalence of bacterial resistance in hospitalized cirrhotic patients in Southern Brazil: a new challenge**.** Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2016; 58:36. :21,27,28

251. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. Infection 2009; 37: 2-8.

252. Journal of Turkish Society of Microbiology Ed.Prof. Dr. Deniz Gür, Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar, Cilt / Volume 46 Ek Sayı / Supplement 2016, ISSN 0258-2171 e-ISSN 2458-7516.

253.Kurtuluş T, Antibiyotik duyarlılık Deneylerinin Önemi, Ankem dergi, 10 (no.2) : 201-204 1996).

254. Rex, J. H., and M. A. Pfaller. 2002. Has antifungal susceptibility testing come of age? Clin. Infect. Dis. 35: 982–989.

255. Gary V. Doern, Stephen M. Brecher. The Clinical Predictive Value (or Lack Thereof) of the Results of In Vitro Antimicrobial Susceptibility Tests. J. CLIN. MICROBIOL. Sept. 2011, p. S11–S14, 0095-1137/11/12.00 doi: 10.1128/JCM.00580-11.

256. Ahmed Abouelkhair Badawy, Tarik Ibrahim Zaher, Samar Mahmoud Sharaf, Mohamed Hassan Emara, Noha Elsaid Shaheen, Talaat Fathy Aly. Effect of alternative antibiotics in treatment of cefotaxime resistant spontaneous bacterial peritonitis. World J Gastroenterol 2013 February 28; 19(8): 1271-1277.

257. Bengür Taşkıran, Önder Çolakoğlu, Bülent Sözmen, Belkıs ÜnsalL, Sakine L. Aslan, Zafer Buyraç. Comparison of cefotaxime and ofloxacin in treatment of spontaneous bacterial peritonitis. Turk J Gastroenterol 2004; 15 (1): 34-38.