



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

**SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT TANISI İLE TEDAVİ GÖREN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ**

Dr. Tuğba OCAK

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Macit GÜLTEN

BURSA - 2017



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

SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT TANISI İLE TEDAVİ GÖREN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Dr. Tuğba OCAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2017

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	18
Bulgular	20
Tartışma ve Sonuç	27
Kaynaklar	32
Teşekkür	37
Özgeçmiş	38

ÖZET

Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP), dekompanse karaciğer sirozunun sık görülen ve yüksek mortalite oranlarına sahip bir komplikasyonudur. Bu çalışma SBP'si olan siroz hastalarında mortalite ile ilişkili faktörlerin tespiti amacıyla yapılmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Ocak 2013 - Mart 2016 tarihleri arasında yatan 69 sirotik hasta ve bu hastalarda gelişen 74 SBP epizodu değerlendirildi. Bu hastaların demografik bilgileri, başvuru semptomları, ek hastalıkları, laboratuvar değerleri (asit sıvı hücre sayımı, asit sıvı total protein, asit sıvı albümin, asit sıvı laktat dehidrogenaz (LDH), asit sıvısında üreyen mikroorganizmalar, serum lökosit, polimorfnüveli lökosit, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, direkt bilirubin, LDH, gama glutamil transferaz (GGT), total protein, albümin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), uluslararası normalizasyon oranı (international normalized ratio:INR), üre, kreatinin, sedimentasyon, c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin), tedavi protokolleri, siroz nedenleri, model for end-stage liver disease (MELD) Na-MELD, child turcotte pugh (CTP) skorları, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, özafagus varis kanaması, hepatosellüler karsinom gibi diğer siroz komplikasyonlarının görülme oranları ve bunların mortalite ile ilişkisi analiz edildi.

SBP epizodu geçiren tüm vakaların tanı anında kaydedilen laboratuvar değerlerinden Hb, Hct, serum lökosit, serum polimorfnüveli lökosit, INR, üre, kreatinin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, asit lökosit, asit polimorfnüveli lökosit, asit LDH, CRP'nin mortalite ile ilişkili olduğu izlendi. SBP epizodu geçiren vakalarda tanı anında hesaplanan CTP, MELD ve Na-MELD skorlarının ortalama değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Siroza eşlik eden diğer komplikasyonların varlığı ile mortalite riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Siroz komplikasyonları ayrı ayrı ele

alındığında özafagus varis kanaması ve hepatorenal sendrom ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Sonuç olarak SBP yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Erken tanı konulmalıdır. Mortalite ile ilişkili faktörler de göz önünde bulundurularak erken tedavi uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Spontan bakteriyel peritonit, mortalite, siroz.



SUMMARY

Clinical and Laboratory Features of Patients Treated with Spontaneous Bacterial Peritonitis

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a complication with common and high mortality rate in decompensated liver cirrhosis. Therefore, this study was conducted to determine the factors associated with mortality in cirrhosis patients with SBP.

Sixty nine cirrhotic patients who were hospitalized at Uludağ University, Faculty of Medicine Gastroenterology Clinic between January 2013 - March 2016 and 151 SBP episodes in these patients were evaluated. Demographic characteristics, symptoms of referral, additional diseases, laboratory values (acid liquid cell count, acid liquid total protein, acid liquid albumin, acid liquid lactate dehydrogenase (LDH), microorganisms breeding in acid liquid, serum leukocyte, serum polymorphonuclear leukocyte (PMNL), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), platelets, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, direct bilirubin, LDH, gamma glutamyl transferase (GGT), total protein, albumin, sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), international normalized ratio (INR), urea, creatinine, sedimentation, c reactive protein (CRP), procalcitonin), treatment protocols, causes of cirrhosis, model for end-stage liver disease (MELD), Na-MELD and child turcotte pugh (CTP), scores, rate of other cirrhosis complications such as hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, esophageal variceal hemorrhage and their association with mortality was analyzed.

It was observed that Hb, Hct serum leukocyte, PMNL, INR, urea, creatinine, LDH, total bilirubin, direct bilirubin, acid liquid leukocyte, acid liquid PMNL, acid liquid LDH, CRP were associated with mortality in all the cases with SBP episodes recorded at the time of diagnosis. It was observed that the mean values of CTP, MELD, Na- MELD scores calculated at the time

of diagnosis in cases SBP episodes were related to mortality. There was a statistically significant difference between the presence of other complications accompanied by cirrhosis and mortality. When the complications of cirrhosis were considered separately, a statistically significant difference was found between the esophageal variceal hemorrhage and hepatorenal syndrome and mortality.

As a result SBP has a high mortality rate and should be diagnosed early. Early treatment should be performed considering mortality-related factors.

Key words: Spontaneous bacterial peritonitis, mortality, cirrhosis.



GİRİŞ

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), karaciğer sirozu olan asitli hastalarda yaygın olarak görülen bir komplikasyondur (1). SBP hastaneye yatırılan sirozlu vakalarda %24, ayaktan izlenirken terapötik parasetez yapılan asemptomatik hastalarda %3,5 oranında saptanmıştır (2,3). SBP tanısını koymak için asit mayi kültürde üreme olması zorunlu değildir (4). Klasik SBP tanısı asit sıvısında polimorfnüveli lökosit (PMNL) $>250/\text{mm}^3$ ve pozitif asit sıvı kültürü ile konur. SBP'nin klasik SBP'den farklı olarak kültür negative nötroitik asit (KNNA), monomikrobal bakterisit (MNB) ve polimikrobal bakterisit (PMB) olmak üzere toplam üç çeşidi daha bulunmaktadır. Kültür negatif nötroitik asit tanısı $\text{PMNL}>250/\text{mm}^3$ ve negatif asit sıvı kültürü ile, monomikrobal bakterisit tanısı $\text{PMNL}<250/\text{mm}^3$ ve asit sıvı kültüründe tek mikroorganizma üremesi ile, polimikrobal bakterisit tanısı $\text{PMNL}<250/\text{mm}^3$ ve asit sıvı kültüründe birden fazla mikroorganizma üremesi ile konur. SBP gelişme riski; daha önce SBP öyküsü olanlarda, eşlik eden gastrointestinal kanaması olan hastalarda ve asit protein düzeyi düşük saptanan sirozlularda artmıştır (5).

SBP tanısı olan hastalarda prognozla ilişkili faktörlerin araştırıldığı birçok çalışma vardır. Yapılan farklı çalışmalarda Child-Turcotte Pugh (CTP) ve Model for End-stage Liver Disease (MELD) skorları prognozla ilişkili bulunmuştur (6,7). Böbrek yetmezliği gelişiminin SBP'de prognozu belirleyen önemli faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (8-10). Yapılan bazı çalışmalarda enfeksiyonun hastane kaynaklı olması ile prognoz arasında ilişki saptanmıştır (11).

1. Siroz

Karaciğer sirozu patolojik bir tanımdır ve karakteristik olarak hepatoselüler nekroz gelişimi, rejenerasyon nodüllerinin oluşumu,

anormal bağ dokusu artışı ile vasküler yapının bozulması olarak tanımlanabilir (12). Tek başına rejenerasyon nodüllerinin veya fibrozisin olması siroz demek için yeterli değildir. Mutlaka her iki patolojik sürecin de olması gerekir (13). Bu hastalık ilk defa, 1826 yılında Laennec tarafından tanımlanmıştır. Siroz kelimesi, Yunanca'da scirrhus (katı bir çeşit ur) kelimesinden gelmektedir. Siroz kelimesi otopsideki karaciğer yüzeyinin portakal veya açık kahverengi tanımı için kullanılmıştır (14).

Karaciğer sirozunda sınıflama farklı şekillerde yapılabilir. Karaciğer sirozu fonksiyonel durumuna, morfolojik özelliklerine, etyolojisine ve klinik evresine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etiyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır. Morfolojik olarak üç grupta sınıflandırılır: mikronodüler, makronodüler ve mikst tip. Mikronodüler sirozda nodüllerin büyüklüğü 1 cm'nin altındadır. Malnutrisyon ve alkolizm gibi durumlarda görülür. Makronodüler sirozda nodüllerin büyüklüğü 1 cm'nin üstünde ve değişen büyüklüklerdedir. Viral hepatit sonrası veya Wilson hastalığı sonrası oluşan siroz örnek olarak verilebilir. Mikst tip ise her iki morfolojik görünümün de birlikte olması durumudur ve siroz olgularının çoğunluğunu oluşturur (15). Fonksiyonel sınıflama; aktif siroz ve inaktif siroz şeklinde yapılır. Klinik evreye göre sınıflama; kompanse siroz, dekompanse siroz şeklinde sınıflandırılır. Etiyolojik sınıflama ise siroz etyolojilerine göre yapılır. Siroz nedenleri tablo 1'de gösterilmiştir (16).

Tablo-1: Karaciğer siroz etyolojisi

Siroz Nedenleri:

Viral Hepatitler (B, C, D)

Alkol

Kolestaz (İntrahepatik ve Ekstrahepatik)

Konjesyon (Hepatik ven trombozu, konstrüktif perikardit)

Metabolik (NASH, Wilson, Hemokromatozis, Alfa 1 antitripsin eksikliği)

Otoimmün hastalıklar (Otoimmün hepatit, primer bilier siroz)

Toksik madde ve ilaçlar (amiodarone, metotreksat)

Diğer nedenler (İntestinal bypass operasyonu, Hindistan çocukluk dönemi sirozu)

Kriptojenik

NASH: Non alkolik steatohepatit

1.1. Epidemiyoloji

Prevalansda coğrafi açıdan farklılıklar vardır. Bu farklılıklar viral enfeksiyon sıklığı ve alkol tüketiminin yaygınlığına bağlıdır. Genel olarak siroz sıklığı 200-300/10⁵ kişidir (17). Ülkemizde karaciğer sirozunun en önemli nedenleri hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarıdır. Bunu alkol ve diğer nedenler izlemektedir (18).

1.2. Siroz Patogenez

Farklı etyolojik nedenlerin başlattığı olaylar zinciri belirli bir dönemde aynı morfolojik yapı yani karaciğer sirozu ile sonuçlanır (16). Kronik karaciğer hastalığının son dönemi olan siroz patolojik olarak üç karakteristik özellikle tanımlanabilir. Bu özelliklerin birincisi; ince bantlar ya da lobüllerin yerini alan geniş skar dokusu şeklinde köprüleşen fibröz septalar, ikincisi; çevrelenmiş hepatositlerin rejenerasyonundan kaynaklanan çok küçük ya da büyük parankimal nodüller, üçüncüsü; tüm karaciğerin genel yapısının bozulmasıdır. Parankimal hasar sonucunda oluşan fibrozis diffüz olup tüm karaciğerde yaygın olarak gözlenir. Sirozun meydana gelmesinde rolü olan üç ana patolojik mekanizma; hepatoselüler ölüm, rejenerasyon ve ilerleyici fibrozistir (19). Artan kollajen yapımı ve fibroz bantların oluşumu sonucu karaciğerin normal yapısı bozulur. Parankim hücrelerinin devam eden yıkım ve onarımı sürecinde karaciğerin bozulmuş anatomik yapısı içerisinde değişik büyüklükte nodüller oluşmaya başlar. Nodüller içerisinde adacıklar halini almış olan hepatositlerin perfüzyonu belirgin olarak bozulmuştur. Bunun nedeni, portal venden gelen kanın sinüzoidleri geçemeyip hepatik vene baypas olmasıdır. Bu dolaşım bozukluğu var olan patolojinin daha da artmasına ve hepatosit hasarının daha da ilerlemesine neden olmaktadır. İleri evrelerde akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibroz dokunun artıp karaciğerin büzülmesi nedeniyle karaciğeri boyutu küçülür. Karaciğerin yüzeyi nodüller nedeniyle düzensiz şekil alır. Sonuç olarak normal parankimal yapı, fibroz bantlarla çevrili nodüller bir yapı haline dönüşür (13).

1.3. Sirozun Klinik Bulguları

Sirozlu hastaların yarısı nonspesifik yakınmalar ile hekime başvururlar. Hastalar çoğu yapılan rutin tetkikler sırasında tanı alırlar. Hastaların geriye kalanları ise asit ve sarılık gibi dekompanzasyon bulguları ortaya çıktıktan sonra tanı alırlar. Kompanse olan hastalar hayat boyu bu aşamada kalabileceği gibi aylar ya da yıllar içinde dekompanse olabilir (20). Hastada asit, ikter veya hepatik ensefalopati varsa dekompanse siroz, eğer bu bulgular yoksa kompanse siroz olarak tanımlanır (16). Klinik belirti ve bulguların olmadığı dönemde rastlantısal olarak fizik muayene ve yapılan tetkikler esnasında şüphelenilir. Semptomu olan hastaların bir gurubu başlıca halsizlik, çabuk yorulma, dispepsi, karın ağrısı ile başvurur. Karaciğer sirozunun hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon olmak üzere iki ana grup bulgusu söz konusudur (19). Başlıca hepatosellüler yetersizlik bulguları; arteriyel örümcek, telenjektazi, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, tırnak değişiklikleri (beyaz tırnak, lunula kaybı ve enine bandlar), palmar eritem, jinekomasti, karaciğer dili, ikter-subikter, purpuralar, epistaksis, gonadal atrofi, kıllanmada azalma, impotans ve amenoredir. Başlıca portal hipertansiyon bulguları ise splenomegali, portal tipte kollateral dolaşım ve asittir. Sirozlu hastalarda hepatomegali de saptanabilir. Özellikle alkolik sirozda büyük, sert ve nodüler karaciğer tipik bir bulgudur. Ülkemizde posthepatitik ve kriptojenik sirozlar sık rastlandığından portal hipertansiyon bulguları ön plandayken, batı ülkelerinde alkolik siroz sık rastlandığından hepatomegali ve hepatosellüler yetersizlik bulguları ön plandadır.

1.4. Laboratuvar

Hastalığın evresi, etyolojisi ve aktivitesine göre biyokimyasal parametreler farklılık gösterir (15). Anemi, lökopeni, trombositopeni, koagülasyon testlerinde bozulma, serum bilirubinde artma, idrar bilirubinde ve ürobilinojende artma, albuminde azalma, globülinlerde artma, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) değişiklikleri olabilir (13).

1.5. Tanı

Sirozun tanısı karaciğer biyopsisi veya klinik, laboratuvar ve

görüntüleme yöntemleri ile konur. En kesin tanı yöntemi biyopsidir (18). Karaciğer siroz tanısı tipik vakalarda anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal testlerle oldukça kolaydır. Tanıdan şüphelenildiğinde, tanıyı kesinleştirmek için karaciğer perkütan biyopsisi veya laparoskopik biyopsiden yararlanılır (16). Non-invaziv ve göreceli olarak daha ucuz olan ultrasonografi (USG), yağlı karaciğer, fibrozis ve dekompanse sirozu normal karaciğer parankiminden ayırmada hassas bir yöntemdir (21).

1.6. Sirozun Komplikasyonları

Hastalarda hastalık sürecinde hayatı tehdit eden ve hemen müdahale edilmediğinde ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülebilir (18). Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar tablo 2'de gösterilmiştir (16).

Tablo-2: Siroz Komplikasyonları

Özofagus varis kanaması
Asit ve spontan bakteriyel peritonit
Hepatorenal sendrom
Hepatik ensefalopati
Hepatopulmoner sendrom
Hepatosellüler karsinom
Enfeksiyonlar
Diğer

1.6.1. Özofagus Varis Kanaması

Gastroözofajial varis, sirozlu hastaların %50'sinde görülür ve bu hastaların üçte birinde özofagus varis kanaması gelişir (22). Özofagus varis kanamasının görülmesi dekompanse ve mortalite açısından yüksek risk göstergesidir (22). Varis kanama riski, karaciğer hastalık derecesi ilerlemiş ve genişlemiş özofagus varisi olan hastalarda artmıştır. Karaciğer hastalık derecesi temel olarak Child Turcotte Pugh (CTP) sınıflaması ile değerlendirilir (22). Yapılan farklı çalışmalarda 1942 ve 1981 yılları arasında varis kanaması sonrası 6 haftalık mortalite oranı %40 ve 1 yıllık mortalite oranı ise

%70 olarak yayınlanmıştır. Son 20 yılda yapılan tek ve çok merkezli çalışmalar varies kanaması ile ilişkili hastane mortalitesinin azaldığını göstermektedir (22). Bunun nedeni endoskopik, cerrahi, farmakolojik ve radyolojik tekniklerin etkinliklerinin artmasıdır (22).

1.6.2. Asit

Asit, karaciğer sirozunun ve portal hipertansiyonun major komplikasyonlarından biridir. Siroz tanısından sonraki 10 yıl içerisinde hastaların %50'sinde asit gelişir (23). Asit gelişimi siroz hastalarında kötü prognoz göstergesidir. Asit gelişmesinden sonraki 1 yıllık mortalite yaklaşık olarak %40,2 yıllık mortalite oranı %45'tir (24). Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde asit nedenlerinin yaklaşık %75'ni karaciğer sirozu oluşturur. Geriye kalan asitli hastalardan ise maligniteler, kalp yetmezliği, tüberkülozis, pankreas hastalıkları ve diğer nedenler sorumludur (4). Yeni gelişen asiti olan tüm hastalar değerlendirilmelidir. En önemli tanısal değerlendirme yöntemi, abdominal parasentezdir. Parasentez güvenilir bir yöntemdir. Anormal protrombin zamanı olan hastalarda bile görülen tüm komplikasyonların oranı %1'den daha fazla değildir (25). Barsak perforasyonu veya abdominal kavite içine kanama gibi daha ciddi komplikasyonlar %0,1'in altındadır (26).

Asit sıvı analizi; asit mayi nötrofil sayısı, asit mayi protein konsantrasyonu ve yatak başı kan kültür şişesine asit mayi ekimini kapsmalıdır. Asit nötrofil sayısı SBP varlığını ekarte etmek için bakılmalıdır (27). Karaciğer sirozu dışında asite neden olabilecek farklı nedenlerden şüphelenildiğinde serum asit albumin gradientinin (SAAG) hesaplanması gerekir. SAAG'si 1,1 g/L'nin üzerinde olan asitli hastalarda, yaklaşık olarak %97 doğrulukla asit nedeni portal hipertansiyondur (28).

Asiti olan sirozlu hastalar; SBP, hiponatremi veya hepatorenal sendrom için yüksek risk taşırlar (29). Asit tedavisi, asitin şiddetine göre belirlenir. Grade 1 asit; sadece ultrason ile saptanabilen asittir ve spesifik tedavi gerektirmez. Grade 2 asit; batında orta derecede simetrik distansiyona neden olan asittir. Tedavide diüretik ve sodyum kısıtlaması uygulanır. Grade 3 asit; belirgin olarak abdominal distansiyon olduğu asittir. Tedavide boşaltıcı

parasentezi takiben tuz alımında kısıtlama ve diüretik tedavisi uygulanır (4). Asiti olan sirozlu hastaların yaklaşık %10'unda refrakter asit görülür. Refrakter asit maksimum diüretik tedavisine (160 mg furosemid + 400 mg/gün spironolakton) yanıtı olmayan asittir (30). Refrakter asiti olan hastalarda ortalama yaşam süresi yaklaşık altı aydır. Refrakter asit tedavisinde mümkün olan tedavi seçenekleri boşaltıcı paracentez, karaciğer transplantasyonu ve transjuguler intrahepatik portosistemik şantlardır (TIPS) (31).

1.6.3. Hepatorenal Sendrom

Böbrek yetmezliğinin görüldüğü ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda, renal yetmezliği açıklayacak bir nedenin olmaması hepatorenal sendrom (HRS) olarak tanımlanır (30). Bu nedenle özellikle HRS tanısı koymak için diğer renal yetmezlik nedenleri ekarte edilmelidir. Hepatorenal sendrom tanı kriterleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Hepatorenal sendrom tanı kriterleri

Major Kriterler:

Düşük GFR, serum kreatinin >1,5 mg/dL

Şok, sıvı açığı, bakteriyel enfeksiyon, nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması

Diüretik kesilmesi ve 1,5 litre salin solüsyonuna rağmen renal fonksiyonlarda düzelme olmaması

Proteinüri olmaması (<500mg/gün) veya USG'de obstrüktif veya renal parankim hastalık bulgusunun olmaması

Minör Kriterler:

İdrar volumü < 500 mL/gün

İdrar sodyum (Na) <10 mEq/L

İdrar osmolalitesi > plazma osmalalitesi

İdrarda eritrosit <50(büyük büyütmede)

Serum Na < 130 mEq/L

GFR: glomeruler filtrasyon hızı, USG: ultrasonografi

Renal yetmezliğinin progresyonuna göre HRS Tip 1 ve Tip 2

tanımlanmıştır (32). Tip 1 HRS; hızla bazal serum kreatinin 2 katını geçmesi, 2 haftadan kısa sürede başlangıç serum kreatinin 2,5 mg/dL'nin üzerine çıkması veya 24 saatlik kreatinin klirensinin %50 oranında azalmayla 20 ml/dakikanın altına düşmesi olarak tanımlanır. Tip 2 HRS'li hastalarda ise hızlı ve progresif bir gidişat yoktur (31). Hepatorenal sendrom tanısı olan tüm hastaların prognozu kötüdür ve ortalama yaşam süresi 3 aydır (4). HRS tanısı alan hastalara hızlı bir şekilde tedavi başlanarak renal fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi engellenmelidir. HRS'de birkaç tedavi seçeneği mevcut olup bunlar ilaç tedavisi, hemodiyaliz, TIPS ve karaciğer transplantasyonudur. İlaç tedavisi albumin ve vasopressör ajanların kombine uygulamasından oluşmaktadır (31). Bakteriyel enfeksiyonlar özellikle SBP gelişimi HRS için en önemli risk faktörlerindedir. SBP tedavisinde antibiyotik ile beraber albumin infüzyonunun verilmesi HRS gelişme riskini azaltır ve yaşam süresini uzatır (1). Tedavide karaciğer transplantasyonu en iyi seçenek olmasına rağmen kısa yaşam beklentisinden dolayı genelde mümkün olmaz. Bu açıdan HRS'yi presipite eden nedenleri önlemek büyük önem taşımaktadır (33). HRS'yi presipite edenler; spontan dilüsyonel hiponatremi, ciddi üriner sodyum retansiyonu, düşük ortalama arteriyel kan basıncı (<80 mmHg), bakteriyel enfeksiyonlar ve özellikle SBP olarak sayılabilir (4,34).

1.6.4. Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE); akut, subakut veya kronik karaciğer yetmezliği sonucu gelişen nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, reversible metabolik bir ensefalopati tablosudur (18). HE tanısını koymada bir karaciğer hastalığının varlığı çok önemlidir. Ayrıca ensefalopati nedeni olabilecek organik nedenler ekarte edilmelidir. HE tanısını koydurucu biyokimyasal bir test yoktur (18).

HE'nin sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte patogenezdaki en önemli faktörler hepatosellüler fonksiyon bozukluğu ve intrahepatik veya ekstrahepatik şantlar aracılığıyla portal venöz kanın karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma geçmesidir (35). Bunun sonucunda barsaklardan absorbe edilen toksik maddeler karaciğerde detoksifiye edilmeden santral sinir

sistemine ulaşır ve burada metabolik bozukluklara neden olur (35). HE'yi presipite eden faktörler; SBP, gastrointestinal kanama, sepsis, sedatif alımı, hipokalemi ve hiponatremidir. Amonyak, patogeneizde en iyi tanımlanmış nörotoksindir (36). HE gelişimi için barsak kaynaklı endojen nörotoksinler (amonyak, merkaptanlar, fenoller, kısa ve orta zincirli yağ asitleri), nörotransmitter ve reseptör değişiklikleri (yalancı nörotransmitter, GABA, monoaminler, endojen benzodiazepinler, nörosteroidler, endojen opiatlar), çinko eksikliği, manganez toksisitesi, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması, nöronal nitrik oksit sentetaz aktivitesinin artması gibi çeşitli hipotezler sunulmaktadır (35). Sonuç olarak HE patogenezinde multifaktöriyel mekanizmalar rol oynamaktadır (18). HE'de prognoz karaciğer hastalığının ağırlığına, komplikasyonların varlığına ve bazı durumlarda karaciğer nakil olanağına bağlıdır (15). HE oluştuktan sonra prognoz kötüdür. HE gelişen hastalar karaciğer transplantasyonu için aday olarak değerlendirilmelidir (37).

1.6.5. Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinom (HCC), karaciğerin malign tümörleri arasında en sık görülenidir. Ülkemizde sık rastlanan tümörler arasında yer alır ve HCC'li hastaların yaklaşık %80'inde siroz vardır (16). HCC tüm dünyada erkeklerde en sık görülen 5. kadınlarda ise 8. tümördür (38). HCC gelişimi açısından erkekler kadınlara göre daha yüksek risk altındadırlar (38). HCC için en yüksek risk altında olan grup hepatit B virüsünü taşıyan erkeklerdir. Sirozu olmayan erkek taşıyıcılarda yıllık HCC gelişme riski % 0,5 iken sirotik hastalarda bu oran yıllık %2,5'tir (38). HCV, alkolik siroz, primer hemokromatozis, primer biliyer siroz, aflatoksine maruziyet ve non alkolik steatohepatit de HCC için diğer risk faktörleridir (38).

Semptomatik HCC' de 5 yıllık sağkalım %0- 10 iken rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda bu oran %50 civarındadır. Bu nedenle erken evre hastalığı yakalamak önemlidir (39). Siroz hastalarında tarama yöntemi olarak 6-12 ayda bir USG ve alfa fetoprotein (AFP) bakılması önerilir.

HCC' de tedavi gerektiren sadece tümörün kendisi değil aynı zamanda altta yatan karaciğer hastalığıdır. Cerrahi rezeksiyon küratif bir

tedavi yöntemidir. Ancak sıklıkla çoklu ya da yaygın lezyonlara rastlandığı için kütatif rezeksiyon mümkün olmamaktadır (40). Karaciğer transplantasyonu hem altta yatan kronik karaciğer hastalığının tedavisinde hem de HCC tedavisinde kür sağlayıcı bir tedavidir. Cerrahi girişime uygun olmayan hastalarda lokal ablatif tedaviler gündeme gelmektedir. Transarteriyel kemo-embolizasyon, perkütan alkol enjeksiyonu ya da radyofrekans ablasyon sık kullanılan yöntemler olup küçük solid lezyonlarda etkilidir. Ekstrahepatik yayılım varlığında veya cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalarda sistemik kemoterapiler kullanılabilir (40). HCC kısmi kemosensitif olduğu için radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği sınırlıdır.

1.6.6. Spontan Bakteriyel Peritonit

1.6.6.1. Tanım ve Sınıflandırma

SBP, karaciğer sirozu olan asitli hastalarda yaygın olarak görülen ciddi bir komplikasyondur (1). İlk olarak 1971'de Conn ve Fessel tarafından hepatik sirozlu hastalarda asit mayi enfeksiyon sendromu tanımlanmış SBP adı verilmiştir (41).

SBP hastaneye yatırılan sirozlu vakalarda %24, ayaktan izlenirken terapötik parasentez yapılan asemptomatik hastalarda %3,5 oranında saptanmıştır (2,3).

Sirotik hastalarda karın içinde kolesistit, pankreatit gibi intraabdominal inflamatuvar odağın ve intraabdominal apse, intestinal perforasyon gibi cerrahi olarak tedavi edilebilir bir enfeksiyon odağının yokluğunda meydana gelen asit enfeksiyonuna spontan asit enfeksiyonu (SAE) denir (42). Konuyu ele alan çoğu yazar ilk olarak tanımlanan ve asit enfeksiyonunu anlatmak için kullanılan SBP terimini SAE yerine kullanmaktadır (43). Klasik SBP tanısı asit sıvısında polimorfnüveli lökosit (PMNL) $>250/\text{mm}^3$ ve pozitif asit sıvı kültürü ile konur. SBP'in klasik SBP'den farklı olarak kültür negatif nötroitik asit, (KNNA) monomikrobia bakterisit (MNB) ve polimikrobia bakterisit (PMB) olmak üzere toplam üç çeşidi daha bulunmaktadır. SBP sınıflaması ve tanı kriterleri Tablo 4' te özetlenmiştir.

Tablo-4: SBP sınıflaması ve tanı kriterleri

Sınıflama	Asit sıvı Analizi
Klasik SBP	PMNL $>250/mm^3$ ve pozitif asit sıvı kültürü
KNNA	PMNL $>250/mm^3$ ve negatif asit sıvı kültürü
MNB	PMNL $<250/mm^3$ ve asit sıvı kültüründe tek mikroorganizma üremesi
PMB	PMNL $<250/mm^3$ ve asit sıvı kültüründe birden fazla mikroorganizma üremesi

SBP: spontan bakteriyel peritonit, KNNA: kültür negatif nötroitik asit, MNB: monomikrobia bakterisit

1.6.6.2. Fizyopatoloji

SBP fizyopatolojisi tam olarak anlaşılmış değildir. Fakat kanıtlar bakterilerin translokasyon yoluyla barsak lümeninden sistemik dolaşıma geçip bakteriyemiye ve sonra da asit mayi kolonizasyonuna neden olduğunu desteklemektedir. Üriner veya respiratuar yoldan kaynaklanan bakteriyemi de SBP'ye neden olabilir. Bakterilerin asitte kolonize olduğu fakat nötrofil göçünün olmadığı başlangıç tablosuna MNB denir. Olayın bu aşamadan sonraki gidişatını belirleyen, asitin antimikrobik aktivitesidir. Kuvvetli opsonik aktivite mevcutsa bakterilerden temizlenerek asit steril hale gelir. Muhtemelen karaciğer sirozlu hastalarda asit mayi aralıklı olarak bakteriler tarafından kolonize edilmekte ancak savunma mekanizmaları tarafından kolonizasyon ortadan kaldırılmaktadır. Asit mayide lokal opsoninler bakteriyel kolonizasyonu temizleyemezlerse enfeksiyon kontrolünü sağlamak amacıyla nötrofil ve peritoneal makrofajlar asitte toplanırlar. SBP'nin bu evresine KNNA denir. KNNA'daki bakteri konsantrasyonu, mevcut kültür teknikleri ile tespit edilemeyecek kadar düşüktür. Eğer opsonik aktivite çok zayıf ya da hiç yoksa, nötrofil ve makrofajlar bakteri kolonizasyonunu ortadan kaldıramamışsa klasik SBP gelişir. Görüldüğü gibi, SBP gelişmesi kendi içinde geçişleri olan dinamik bir süreçtir (48). SBP'nin %90'ında tek etken sorumludur. Bu etkenlerin %60-80'i gram negatif aerop çomaklardır. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae ve diğer streptokoklar en başta gelen

etkenlerdir (43).

1.6.6.3. Semptom ve Klinik Bulgular

SBP gelişen hastaların 1/3'ü asemptomatik olabilir (43,45). Bu nedenle SBP'nin varlığını araştırmak için; sirozlu hastalar, asit dışında başka sebeplerle hastaneye yatırılrsa bile, tanısal parasentez yapılmalıdır (27). Semptomatik olan hastalarda titreme, ateş yüksekliği, hipotermi, hipotansiyon, gastrointestinal motilite değişiklikleri, bulantı, kusma, diyare, asit miktarında artma, karın ağrısı, hassasiyet, böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Ateş (%45-66) ve karın ağrısı (%42-73) en sık görülen semptomlardır (46). Hastaların bir kısmı da ensefalopati, gastrointestinal kanama veya hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlarla karşımıza gelebilir.

1.6.6.4.Tanı

SBP tanısı için ilk yapılacak işlem parasentezdir. Parasentezle hücre sayımı, biyokimyasal tetkikler ve kültür için yetecek miktarda asit alınmalıdır. Asit incelemesi enfeksiyonu desteklemesine rağmen klinik semptom olmaması durumunda parasentez 24-48 saat sonra tekrarlanıp hasta yeniden değerlendirilmelidir (43,47). Enfeksiyon varlığında asit sıvısı bulanıklaşır; ancak bulanıklaşma enfeksiyon için her zaman şart değildir.

SBP tanısı temel olarak asit mayi nötrofil sayısının $250/\text{mm}^3$ üzerinde olması ile konulur. Mikroskopik değerlendirme ile yeterli bilgi elde edilemezse otomatik cihazlarla mayi nötrofil sayımı veya hızlı SBP tanısı için reaktif striplerin kullanılması önerilir (4). Asit mayi kültürlerinde kan kültür şişelerine ekilmesine rağmen büyük oranda üreme olmaz bu nedenle kültürde üreme olması SBP tanısını koymak için zorunlu değildir ama antibiyoterapinin belirlenmesinde önemlidir. Kan kültürleri SBP'den şüphelenilen tüm hastalarda tedaviye başlanmadan önce alınmalıdır (4). Bazı hastalarda asit mayi nötrofil sayısı $250/\text{mm}^3$ den daha az olmasına rağmen asit mayi kültüründe üreme olur bu durum bakterisit olarak bilinir.

1.6.6.5. Tedavi ve Prognoz

Tedaviye başlamada gecikmenin neden olacağı sorunlar nedeni ile SBP düşünülen hastalara kültür sonucu çıkana kadar olası etkenleri

kapsayacak şekilde ampirik antibiyoterapi verilmelidir (27,48). Nefrotoksisite potansiyeli olan antibiyotikler (aminoglikozitler gibi) ampirik tedavide önerilmez (27). SBP'ye neden olan organizmalar sık olarak E.coli gibi gram(-) bakteriler olduğu için ilk seçenek antibiyotik üçüncü kuşak sefalosporinler olmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporin olan sefotaksim etki spektrumu, güvenilirliği ve asite geçişinin iyi olgusu nedeniyle uygun bir seçenektir (49,50). Sefotaksim 5 gün boyunca 8 saatte bir 2 gram uygulanması oldukça etkili bir dozdur (51). Diğer tedavi seçenekleri amoksisilin/klavulanat ve kinolon (siprofloksasin/ofloksasin) gurubunu kapsar. Kinolonlar, SBP için profilaktik antibiyotik tedavisi alanlarda, hastane kaynaklı SBP 'de ve kinolon direncinin yüksek prevalansda olduğu bölgelerde kullanılmamalıdır (4).

Antibiyotik tedavisi ile hastaların yaklaşık %90'ında enfeksiyon düzelir. Antibiyotik tedavisinin etkisini değerlendirmede tedavinin 48. saatinde parasentez yapılmalıdır (4). Enfeksiyonun düzelmesi, tedavi sonrası asit mayi nötrofil sayısının $250/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi ve eğer tanı anında asit mayi kültür pozitifliği varsa asit mayinin steril olması ile gösterilir. Klinik bulgu ve semptomlarda kötüleşme ve/veya tanı anındaki mayi nötrofil sayısında tedaviye rağmen belirgin azalma olmaması veya yükselmesi durumunda tedavinin yetersizliğinden şüphelenilmelidir. Tedaviye yanıtızlık durumunda, antibiyotik tedavisi izole edilen etken varsa duyarlı olduğu bir antibiyotikle değiştirilmeli veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir (4).

SBP'nin mortalite ve nüks olduğundan riskli hasta gruplarında antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Bu riskli hasta grupları:

- i. Akut üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması olan hastalar
- ii. Düşük asit mayi total protein konsantasyonu ($<1\text{g/L}$) olan ve daha önce SBP geçirmemiş hastalar (Primer profilaksi)
- iii. Daha önce SBP geçirmiş hastalardır (Sekonder profilaksi) (4).

Proflakside amaç barsak florasındaki gram (-) negatif bakterileri seçici olarak ortadan kaldırmaktır. Etkili bir proflaksi 7 gün süreyle, oral sabah-akşam 400 mg norfloksasin veya parenteral günde 400 mg ofloksasin verilerek yapılabilir (52,53). Ciddi karaciğer yetmezliği olan GİS kanamalı hastalarda profilaktik olarak seftriakson verilmesi önerilir. Karaciğer

yetmezliđi daha az olan hastalarda oral norfloksasin veya alternatif olarak oral kinolon SBP'nin engellenmesinde kullanılabilir (4). Ciddi karaciđer yetmezliđi olan ve asit mayi total protein deđeri 1,5 g/L'den daha dűşűk olan hasta gurubunda oral norfloksasin tedavisi ile SBP geliřme riskinin azaltıldıđı ve sađ kalım űzerinde iyileřme sađladıđı gűsterilmiřtir (4). SBP atađı geçiren hastalar SBP atađı açısından yűksek riske sahiptirler. Bu hastalarda SBP tekrarlama riskini azaltmak amaçlı antibiyotik profilaksisi verilmelidir (4).

Gűnűműzde SBP tedavsinde sađlanan geliřmelere bađlı olarak uygun tedavi alan hastalarda mortalite oranı %20-30'dan %10'a kadar azaltılmıřtır (1,48). MNB ve KNNA'lı vakaların sađ kalım oranları klasik SBP'lilere gűre daha iyidir (54,55). Ayrıca periferik kan lűkosit sayısı 25000/mm³'den, serum kreatinini 2,1 mg/dL'den ve serum bilirubini 8 mg/dl'den dűřűk olan SBP'lilerde, sađkalım oranları anlamlı derecede dűřűk saptanmıřtır (54). Bařvuru anında gastrointestinal sistem kanaması varlıđı, asit sıvısındaki polimornűveli lűkosit oranı, serum kreatinin yűksekliliđi, protrombin zamanı uzunluđu, Na, kolesterol dűzeyi ve karın ađrısı varlıđı űlűme bađımsız etki eden faktűrler olarak belirlenmiřtir (56). SBP hastalarının %30'unda renal bozukluk geliřmekte ve bu durum hastane içi mortalitenin en űnemli belirleyicisi olarak Kabul edilmektedir (10). Sonuç olarak SBP'de prognozu belirleyen en űnemli faktűrler, infeksiyonun ve karaciđer sirozunun ciddiyeti ile birlikte tedaviye bařlama zamanıdır.

1.7. Sirozda Tedavi

Gűnűműzde karaciđer sirozunun irreversibl bir hastalık olduđu bilinmektedir. Sirozun spesifik bir ilaç tedavisi yoktur (18). Kompanse karaciđer sirozunda etyolojiye yűnelik tedavi yapılmalıdır. Tűm karaciđer hastalarında alkol alımı yasaklanmalıdır. Anemi ve infeksiyonlar űnlenmeli veya tedavi edilmelidir. Karbonhidratı bol, normal protein ve yađlı yűksek kalorili bir diyet uygulanmalıdır. Dekompanse sirozda tedavi űzellikle asite ve diđer komplikasyonlara yűneliktir. Karaciđer sirozunda en ideal tedavi yűntemi karaciđer transplantasyonudur (16).

1.8. Sirozda Prognoz

Sirozda morbidite ve mortalite sıklıdır. ABD'de en yaygın űlűm

nedenleri arasında 12. sıradadır. Sirozda prognoz; siroz etiyojisi, hastalığın şiddeti, komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar gibi çok sayıda faktörden etkilenir (16). Birçok klinik tarafından karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmek amacıyla bazı laboratuvar testlerle (albumin, protrombin zamanı, bilirubin), asit ve HE'nin kombine edilmesiyle hesaplanan CTP skoru kullanılmaktadır (57). Siroz hastalığında mortalite hakkında doğru bilgi sağlamak ve karaciğer transplantasyon adaylarını belirlemek için kullanılan bir diğer skorlama sistemi, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) ve Na MELD skorudur. Bu skorlama sistemleri birinci basamakta kolaylıkla uygulanabilir (57). Kompanse sirozlu hastaların yaklaşık %10'u her yıl dekompanse döneme geçmektedir (16). Sirozda dekompanse geliştikten sonra siroz etyolojisinden bağımsız olarak transplantasyon yapılmayan hastalarda 5 yıllık mortalite oranı %85'tir (58).

1.9. Skorlama Sistemleri

1.9.1. Child-Turcotte-Pugh Skoru

Child ve Turcotte tarafından ilk olarak 1964' de sirozu olan hastalarda cerrahi riski değerlendirmek için prognostik bir model tanımlanmıştır. Bu sonradan Pugh tarafından 1973'de modifiye edilmiştir (59). CTP skoru değerlendirmesi kolay olan ve en yaygın kullanılan skorlama sistemidir (50). Bu skorlama sisteminde subjektif bazı verilerin değerlendirilmesindeki farklar ve ekstrahepatik prognostik verilerin skorlamada yer almaması yetersiz yönleri olarak tanımlanmaktadır (59). CTP skoru belirlenirken albumin düzeyi, total bilirubin düzeyi, asit, ensefalopati ve uluslararası normalizasyon oranı (international normalized ratio: INR) hesaplanıp buna karşılık gelen puan dereceleri toplanır (16). CTP sınıflamasında kullanılan parametreler ve puan karşılıkları tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo- 5: CTP sınıflamasında kullanılan parametreler ve puan karşılıkları

Puan	1	2	3
Albumin	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin	<2	2-3	>3
Asit	Yok	Az	Çok
Ensefalopati	Yok	Orta	İleri
INR uzaması	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Child A :5-6 puan Child B:7-9 puan Child C:10-15 puan

1.9.2. Model for End-stage Liver Disease (MELD) Skoru ve Na-MELD Skoru

Karaciğer sirozunda prognozu gösteren bir diğer sınıflama sistemi MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlamasıdır. İlk tanımlanan MELD skoru: Hastanın INR, bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. MELD skoru: $9,57 \times \log(\text{kreatinin mg/dl}) + 3,78 \times \log(\text{bilirubin mg/dl}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 6,43$ formülü ile hesaplanmaktadır (30). Ancak 2016'da Na-MELD skoru ilk tanımlanan MELD skorunun yerini almıştır. Na-MELD skoru: $\text{MELD} + 1,32 \times (137 - \text{Na}) - [(0,033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na}))]$ formülü ile hesaplanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde birden fazla merkezde yapılan araştırmalar, MELD skorlamasının 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda CTP skorlamasına göre daha doğru sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (60). CTP nakil hastalarının sıralamasında yetersiz olması nedeni ile bu hastalarda prognostik gösterge olarak MELD ve Na-MELD skoru kullanılmaktadır (61).

Çalışmamızda hastaların demografik bilgileri, başvuru semptomları, ek hastalıkları, laboratuvar değerleri (asit sıvı hücre sayımı, asit sıvı total protein, asit sıvı laktat dehidrogenaz (LDH), asit sıvı albümin, asit sıvısında üreyen mikroorganizmalar, serum lökosit, PMNL, hemoglobin (Hb) hematokrit (Htc), trombosit, AST, ALT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, LDH, GGT, total protein, albümin, Na, potasyum (K), kalsiyum (Ca), INR, üre, kreatinin, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin), tedavi protokolleri, siroz nedenleri, MELD, Na-MELD, CTP skorları, HE, HRS, GİS kanama, HCC gibi diğer siroz komplikasyonlarının görülme oranları ve bunların

mortalite ile ilişkisi analiz edildi ve bunların mortalite ile olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 4 Ekim 2016 tarih ve 2016-17/7 nolu kararı ile başlanmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Ocak 2013 Mart 2016 tarihleri arasında yatan ve SBP tanısı alan hastalar alındı. Hastaların tümü daha önce karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulgularıyla karaciğer sirozu tanısı almıştı. Portal Hipertansiyon dışındaki nedenlere bağlı asit sıvısı olanlar, çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 69 hastada geçirilmiş 74 SBP epizodu alındı.

SBP tanısı alan tüm siroz hastalarında siroz etyolojisi, cinsiyet, yaş bilgileri ve hastaneye başvuru semptomları kayıt edildi. 74 SBP epizodu olan hastadan tanı anında alınan asit sıvı hücre sayımı, asit sıvı total protein, asit sıvı albümin, asit sıvı LDH, asit sıvısında üreyen mikroorganizmalar, serum lökosit, serum PMNL, Hb, Htc, trombosit, AST, ALT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, LDH, GGT, total protein, albümin, Na, K, Ca, üre, kreatinin, sedimentasyon, CRP, prokalsitonin tedavi protokolleri geriye dönük olarak veriler dosyadan taranarak incelendi. SBP tanısı olan tüm vakaların tanı anındaki CTP, MELD, Na-MELD skorları hesaplandı. SBP epizodu olan tüm vakalarda HRS, özefagus varis kanaması, HCC, HE gibi SBP dışında gelişen diğer bakteriyel enfeksiyonların varlığı kayıt edildi.

Hastaların hemogram ve asit hücre sayımı örnekleri etilen daimin tetraasetatlı (EDTA) tüplere alınarak Cell-Dyn 3700 cihazı ile, biyokimyasal tetkikleri kuru tüpe alınarak Abbott 16000 cihazı ile çalışılmıştı. Asit kültürleri ise hasta başında asit örneği bactec şişelerine ekilerek Becton Dickinson cihazı ile çalışılmıştı.

İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılıma sahip olmayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri medyan range (minumum - maksimum) ile, normal dağılıma sahip verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Kategorik

değişkenler frekans ve yüzde n (%) olarak verildi. Analizler IBM Spss Statistics 21 programında anlamlılık düzeyi 0,05 ve %95 güven düzeyinde yapıldı. Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 16.0 Windows istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken normal dağılıma sahip olmayan verilerin istatistik incelmesinde Mann Whitney, Chi-Square ve T-test kullanıldı. İstatistiksel olarak p değeri < 0,05 ise anlamlı olarak değerlendirildi.



BULGULAR

Çalışmaya siroz tanısı olan 69 hastada geçirilmiş 74 SBP epizodu alındı. Hastaların % 24,3'ü klasik SBP, %70,3'ü KNNA, %5,4'ü MNB idi. PMB olan hasta yoktu. Klasik SBP ve alt gruplarının görülme oranları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Klasik SBP ve alt gruplarının görülme oranları

SBP çeşidi	n(%)
Klasik SBP	18(%24,3)
KNNA	52(%70,3)
MNB	4(%5,4)

SBP: spontan bakteriyel peritonit, KNNA: kültür negatif nötroitik asit, MNB: monomikrobia bakterisit

Hastaların % 58,1'i erkek ve %41,9'u kadındı. 46 hatanın yaşadığı,28 hastanın ise öldüğü gözlemlendi. Ölenlerin 17'si erkek,11'i kadındı. Çalışmadaki tüm hastaların yaş ortalaması 63 (25-82) saptandı. Yaşayanların yaş ortalaması 61 (44-82) ölenlerin yaş ortalaması 66 (25-82) bulundu. Yaşayan ve ölenler arasında cinsiyet ve yaş dağılımı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,131, p=0,723). Yaşayan ve ölenlerin demografik özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Yaşayan ve ölenlerin demografik özellikleri

	Tüm vakalar	Yaşayan	Ölen	p
Cinsiyet (E/K)	43/31	26/20	17/11	0,723
Yaş (yıl)	63(25-82)	61(44-82)	66(25-82)	0,131

E:erkek, K: kadın, Normal dağılan veriler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir.

Çalışmamızda SBP de total mortalite oranı % 37,8'idi. 18 klasik SBP epizodundan 5'i, 29 KNNA epizodundan 23'ü hayatını kaybetmiştir. MNB epizodundan hayatını kaybeden olmamıştır. SBP ve alt gruplarının mortalite

ile ilişkisi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir. Klasik SBP ve alt gruplarının mortalite ile ilişkisi tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: Klasik SBP ve alt gruplarının mortalite ile ilişkisi

	Yaşayan	Ölen	p
Klasik SBP	13(%28,3)	5(%17,9)	0,137
KNNA	29(%63)	23(%82,1)	
MNB	4(%8,7)	0(%0)	

SBP: spontan bakteriyel peritonit, KNNA: kültür negatif nötroitik asit, MNB: monomikrobia bakterisit

Çalışmamızda hastalar SBP tanısı aldıkları zamana göre iki gruba ayrıldı. Mortalite oranı toplum kaynaklı SBP de %85,7 bulunurken, hastane kaynaklı SBP de %14,3 bulunmuştur. Enfeksiyon kaynağı ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Enfeksiyon kaynağı ve mortalite ilişkisi tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Enfeksiyon kaynağı ve mortalite ilişkisi

	Yaşayan	Ölen	p
Toplum kaynaklı SBP	39(%84,8)	24(%85,7)	1
Hastane kaynaklı SBP	7 (%15,2)	4(14,3)	

SBP: spontan bakteriyel peritonit

SBP epizodu olan tüm vakaların hastaneye başvuru semptomları değerlendirildi. En sık başvuru semptomu karında şişlik iken onu takip eden diğer semptomlar sırasıyla karın ağrısı ve bilinç değişikliği olarak saptandı. SBP tanısı ile hastaneye yatan vakaların başvuru semptomları tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: SBP tanısı ile hastaneye yatan vakaların başvuru semptomları ve oranları

Başvuru semptomu	n(%)
Karında şişlik	22(%29,7)
Karın ağrısı	19(%25,7)
Bilinç değişikliği	11(%14,9)
GIS kanama	7(%9,5)
Asemptomatik	6(%8,1)
Diğer	6(%8,1)
Ateş	3(%4,1)
Toplam	74(%100)

SBP tanısıyla yatırılan hastalarda siroz etyolojisi araştırıldı. Hastalarda en sık siroz nedeni HBV iken, kriptojenik ve alkol de takip eden diğer nedenler arasındaydı. Hastaların etyolojik dağılımı tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: SBP tanısıyla hastaneye yatan vakaların etyolojik dağılımı

Siroz Etiyolojisi	n(%)
HBV	33(%44,6)
Kriptojenik	17(%23)
HCV	9(%12,2)
Alkol	5(%6,8)
Otoimmün Hepatit	4(%5,4)
Nonalkolik Steatohepatit	3(%4,1)
Primer Biliyer Siroz	1(%1,4)
Wilson	1(%1,4)
Hemokromatozis	1(%1,4)
Toplam	74(%100)

HBV: hepatit b virüsü, HCV: hepatit c virüsü

SBP epizodu geçiren tüm vakaların tanı anında kaydedilen laboratuvar değerleri ve mortaliteyle ilişkisi incelendi. Hb, Hct, serum lökosit, serum PMNL, INR, üre, kreatinin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, asit lökosit, asit PMNL, asit LDH, CRP'nin mortalite ile ilişkili olduğu izlendi.(sırasıyla p<0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,002, p=0,031, p<0,001, p=0,023, p=0,014, p<0,001, p<0,00, p=0,024, p=0,047). Trombosit, AST, ALT, ALP, GGT, serum total protein, serum albümin, Na, K, Ca, asit total protein, asit albümin, sedimentasyon, CRP, prokalsitonin ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. SBP epizodu geçiren vakaların tanı anında kaydedilen laboratuvar değerleri ve mortaliteyle ilişkisi tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: SBP tanısı alan vakaların laboratuvar özellikleri

	Yaşayan	Ölen	p
Hb (g/dl)	11,2±1,6	9,8±1,5	<0,001
Hct (%)	32,6±4,8	29±3,8	0,001
Serum Lökosit	7300(1200-15600)	11700(1610-43000)	<0,001
Serum PMNL	5640(540-11600)	9075(770-38700)	<0,001
Trombosit	112000(10700-542000)	119500(10300-859000)	0,551
INR	1,6(0,8-2,8)	2(1,7-5,8)	<0,001
Üre(mg/dl)	56(15-180)	124(17-259)	0,002
Kreatinin(mg/dl)	1,1(0,5-3,3)	1,7(0,5-4,6)	0,031
AST(IU/L)	55(11-541)	69(16-432)	0,358
ALT(IU/L)	33(6-248)	33(6-261)	0,978
ALP(IU/L)	92(41-877)	116(48-1044)	0,138
GGT(IU/L)	36(8-426)	62(10-962)	0,099
LDH(IU/L)	216(85-515)	397(219-1383)	<0,001
T. Bilirubin(mg/dL)	3(6-10)	4(6-27)	0,023
D. Bilirubin(mg/dL)	1,6(3-7,5)	2,5(3-18)	0,014
Serum T.protein(g/dL)	5,6(4,5-9,7)	5,3(3,9-7,9)	0,161
Serum albümin(g/dL)	2,38±0,46	2,3±0,44	0,492
Na (mmol/L)	129,8±7,1	129,7±7,3	0,979
K (mmol/L)	4,05±0,82	4,38±0,74	0,088
Ca(mg/dL)	7,86±0,64	8,15±0,83	0,093
Asit Lökosit	995(280-2580)	2295(470-13800)	<0,001
Asit PMNL	613,5(7-2208)	1683(300-12420)	<0,001
Asit T. protein(g/dL)	1,1(0,8-3,6)	1,4(0,8-4,4)	0,355
Asit albümin(g/dL)	0,5(0,4-4)	0,6(0,4-2,2)	0,635
Asit LDH(IU/L)	147(38-2044)	283(71-4500)	0,024
Sedimentasyon	18,5(2-108)	16,5(2-66)	0,955
CRP (mg/dL)	6,9(0,3-22)	9,2(1,2-34)	0,047
Prokalsitonin(ng/mL)	0,8(0,04-37,5)	0,85(0,1-43)	0,307

Normal dağılan veriler ortalama ± standart deviasyon, normal dağılmayan veriler ortalama (minimum – maksimum) olarak verilmiştir. Hb: Hemoglobulin, Hct: Hematokrit, PMNL: Polimorf nüveli lökosit, INR: international normalized ratio, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalin fosfataz, GGT: gamaglutamil transferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, T. Bilirubin: total bilirubin, D.Bilirubin: direkt bilirubin, T. Protein: total protein, Na: sodyum, K: potasyum, Ca: kalsiyum, CRP: c-reaktif protein

SBP epizodu geçiren vakalarda tanı anında hesaplanan CTP, MELD ve sodyum-MELD skorlarının ortalama değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Skorlama sistemlerinin ortalama değerlerinin mortalite ile ilişkileri tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo-13: Hasta alt gruplarına göre skorlama sistemlerinin ortalama değerleri

Skorlamalar	Yaşayan	Ölen	p
CTP	10(7-12)	13(10-15)	<0,001
MELD	18,3±0,53	25±8,63	0,001
Na-MELD	22,7±6,49	28,5±7,79	0,001

Normal dağılan veriler ortalama ± standart deviasyon, normal dağılmayan veriler ortalama (minimum – maksimum) olarak verilmiştir. CTP: child turcotte pugh, MELD: model for end-stage liver disease, Na:sodyum

SBP tanısı konulan tüm vakaların asit mayi kültürleri incelendi. Tüm vakaların %29,7'sinde üreme saptanırken %70,3'ünde üreme saptanmadı. Yaşayanlarda üreme saptanma oranı %37 iken, ölenlerde bu oran %17,9 olarak izlendi. Üremenin varlığı ile mortalite ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. (p= 0,081)Üreme varlığının mortalite ile ilişkisi tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo-14: SBP tanısı alan hastalarda üreme varlığının mortalite ile ilişkisi

Üreme Durumu	Yaşayan	Ölen	p
Üreme yok	29(%63)	23(%82,1)	0,081
Üreme var	17(%37)	5(%17,9)	

Üreme saptananlarda en sık etken %54,5 oranında E.coli iken bunu %18 oranında stafilokok ve %14 oranında enterekok izledi. Üreyen mikroorganizma ve oranları tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo-15: SBP tanısı alan hastalarda üreyen mikroorganizmalar ve oranları

Üreyen bakteri	n(%)
E.coli	12(%54,5)
Staphilokok	4(%18,2)
Enterekok	3(%13,6)
Streptokok	1(%4,6)
Diğer	2(%9,1)
Total	22(%100)

SBP epizodu olan hastaların SBP dışında ek enfeksiyon gelişme durumu ve mortalite ilişkisi incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuş ($p=0,004$) olup tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: SBP dışında ek enfeksiyon gelişme durumu ile mortalite ilişkisi

Ek enfeksiyon durumu	Yaşayan	Ölen	p
Var	11(%23,9)	16(%57,1)	0,004
Yok	35(%76)	12(%42,9)	

SBP epizodu olan hastaların SBP dışında ek enfeksiyon gelişme durumu siroza eşlik eden komplikasyonlar ve bunların mortalite ile ilişkisi tablo 17 ve tablo 18'de gösterilmiştir. Hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati, özefagus varis kanaması ve hepatosellüler karsinom siroz komplikasyonları olarak kabul edildi. Ek enfeksiyon gelişme durumu ile mortalite riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0,004$). Siroza eşlik eden komplikasyonların varlığı ile mortalite riski arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0,027$).

Tablo-17: Siroza eşlik eden komplikasyonların varlığı ve mortalite ilişkisi

Komplikasyon varlığı	Yaşayan	Ölen	p
Var	19(%43)	19(%67,9)	0,027
Yok	27(%58,7)	9(%32,1)	

Siroz komplikasyonları ayrı ayrı ele alındığında özafagus varis kanaması ($p<0,001$) ve hepatorenal sendrom ($p=0,001$) ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı.

Tablo -18: Siroz komplikasyonları ve mortalite ilişkisi

Komplikasyonlar	Komplikasyon gelişimi	Yaşayan	Ölen	p
Özafagus varis kanaması	Var	0(%0)	7(%25)	<0,001
	Yok	46(%100)	21(%75)	
Hepatik ensefalopati	Var	11(%23,9)	12(%42,9)	0,088
	Yok	12(%42,9)	16(%57,1)	
Hepatorenal sendrom	Var	4(%8,7)	12(%42,9)	0,001
	Yok	42(%91,3)	16(%57,1)	
Hepatosellüler karsinom	Var	9(%19,6)	6(%21,4)	0,847
	Yok	37(%80,4)	22(78,6)	

SBP tedavisinde en sık kullanılan ampirik antibiyotik 3. kuşak sefalosporin olan sefotaksimdir. Çalışmamızdaki tüm hastalarda ampirik tedavide sefotaksim kullanılmıştır. Sefotaksim tedavisinin 48.saatinde asit PMNL sayısında %25 azalma olması antibiyotiğe duyarlı olarak değerlendirilirken, %25 azalma olmaması antibiyotiğe dirençli olarak değerlendirildi. Antibiyotik direnci ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamış olup tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo-19: Antibiyotik direnci ve mortalite ilişkisi

Kullanılan antibiyotik	Yaşayan	Ölen	p
Antibiyotik duyarlı	36(%78,3)	26(%92,6)	0,118
Antibiyotik dirençli	10(%21,7)	2(%7,1)	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), karaciğer sirozu olan asitli hastalarda yaygın olarak görülen bir komplikasyondur (1). SBP tanısını koymak için asit mayi kültürde üreme olması zorunlu değildir (4). Klasik SBP tanısı asit sıvısında PMNL $>250/\text{mm}^3$ ve pozitif asit sıvı kültürü ile konur. SBP'nin klasik SBP'den farklı olarak KNNA, MNB ve PMB olmak üzere toplam üç çeşidi daha bulunmaktadır. KNNA tanısı PMNL $>250/\text{mm}^3$ ve negatif asit sıvı kültürü ile, MNB tanısı PMNL $<250/\text{mm}^3$ ve asit sıvı kültüründe tek mikroorganizma üremesi ile, PMB tanısı PMNL $<250/\text{mm}^3$ asit sıvı kültüründe birden fazla mikroorganizma üremesi ile konur.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz tüm hastalar SBP tanısı ile izeleniyordu. Çalışmaya alınan 18 epizodda (%24,3) klasik SBP, 52 epizodda (%70,3) KNNA, 4 epizodda (%5,4) MNB saptandı. PMB olan epizod yoktu. Bor ve ark.'nın (62) yaptığı bir çalışmada ise 102 asitli sirotik hastanın 29'unda (%28,4) SBP saptanmıştır. Klasik SBP 11 hastada (%37,93), MNB 6 hastada (%20,68) ve KNNA 12 hastada (%41,37) görülmüştür. Çalışmamızda klasik SBP oranı (%24,3) literatüre göre daha düşük, KNNA oranı (%70,3) literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak; özellikle genel durumu kötü olan hastalarımıza, asit kültürü alınmadan ampirik antibiyotik başlanılmış olabileceği, bu nedenle asit kültüründe etkenin izole edilemediği düşünüldü.

Çalışmamızda en sık siroz nedeni HBV olup, hastaların çoğunluğunu erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Yapılan bazı çalışmalarda da SBP tanısı olan hastalarda en sık siroz nedenini HBV (6,7) ve hastaların çoğunluğunu erkek cinsiyet oluşturmaktadır (7,8). Tüm hastaların yaş ortalaması 63 olup, yaş ve cinsiyet ile mortalite arasında ilişki bulunmadı. Bazı çalışmalarda da yaş ve cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (6-8).

Çalışmamızda SBP'de total mortalite oranı %37,8 idi. 18 klasik SBP epizodundan 5'i, 29 KNNA epizodundan 23'ü hayatını kaybetmiştir. SBP ve alt gruplarının mortalite ile ilişkisi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı

fark gözlenmemiştir. Bor ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada SBP tanısı alan hastalarda total mortalite oranı %31,03 saptanmıştır. 11 SBP'li hastanın 5'i, 6 MNB'li hastanın 1'i ve 12 KNA'lı hastadan 3'ü hastanede hayatını kaybetmiştir. Çalışmamızda SBP'li hastalarda mortalite oranının literatüre göre yüksek olduğu görüldü. Bunun nedeninin yaşamını kaybedenlerin %67,9'unda SBP'ye diğer siroz komplikasyonlarının, eşlik etmesi olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda hastalar SBP tanısı aldıkları zamana göre iki gruba ayrıldı. Mortalite oranı toplum kaynaklı SBP de %85,7 bulunurken, hastane kaynaklı SBP de %14,3 bulunmuştur. Enfeksiyon kaynağı ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Kim ve arkadaşları tarafından yapılan, SBP tanısı ve HBV'ye bağlı sirozu olan 130 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastane ve toplum kaynaklı SBP ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (63). Angeloni ve arkadaşları tarafından yapılan SBP tanısı olan sirozlu hastalarda hastane kaynaklı SBP %29 ve toplum kaynaklı SBP %70 oranında tespit edilmiş ve hastane içi mortalite ile enfeksiyon kaynağı arasında ilişki saptanmamıştır (64).

SBP epizodu geçiren tüm vakaların tanı anında kaydedilen laboratuvar değerleri ve mortaliteyle ilişkisi incelendi. Hb, Hct, serum lökosit, serum PMNL, ınr, üre, kreatinin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, asit lökosit, asit PMNL, asit LDH, CRP'nin mortalite ile ilişkili olduğu izlendi. Khan ve arkadaşları tarafından, siroz tanısı ve enfeksiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada serum lökosit, serum PMNL, üre, kreatinin, T.protein, GGT ve albumin mortalite ile ilişkili laboratuvar değerleri olarak saptanmıştır (65).

SBP'de prognozu değerlendirmek amacıyla bazı çalışmalarda skorlama sistemleri kullanılmıştır. Bunlar CTP, MELD ve Na- MELD skorlama sistemleridir.

Literatürde SBP hastaları genellikle yüksek bilirubin düzeyine ve uzamış PTZ değerlerine sahip Child B, C siroz hastalarıdır (5). SBP'li hastalarda hastanede yatış sırasında mortaliteyi belirleyen en önemli faktör karaciğer hastalığının ciddiyetidir (66). Çalışmaya aldığımız 74 SBP epizodunun 22 'si (%29,7) Child B, 52' si (%70,3) Child C evresindeydi.

Tüzün ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada hasta grubunda Child B oranı %27 iken, Child C oranı %73 bulunmuştur. SBP tanısı ile takip edilen ve çalışmaya aldığımız hastalarımızın literatürle uyumlu olarak ciddi karaciğer yetmezliği olan vakalar olduğu görüldü.

Çalışmamızda MELD skoru ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur. Heo ve arkadaşları ile Nobre ve arkadaşlarının yaptıkları iki farklı çalışmada MELD skorunun SBP tanısı olan sirozlu hastalarda mortalitenin belirlenmesinde bağımsız prediktif bir faktör olduğu belirtilmiştir (67,68). Ayrıca Cho ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde SBP tanısı olan sirozlu hastalarda mortalite tayininde MELD skoru prediktif bir değer olarak bulunmuştur (6).

MELD skoruna Na eklenmesiyle Na-MELD skoru oluşturulmuştur. Hiponatremi karaciğer sirozlu hastalarda dekompanseasyona neden olmaktadır. Bu durumda mortalite riskini artırmaktadır. Çalışmamızda Na-MELD skoru ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur. Luca ve arkadaşları ile Huo ve arkadaşlarının yaptıkları iki farklı çalışmada şekilde SBP tanısı olan sirozlu hastalarda mortalite tayininde Na-MELD skoru prediktif bir değer olarak bulunmuştur (69,70).

SBP tanısını destekleyen klinik bulguları olan ve asit mayide artmış nötrofil sayısı bulunan hastaların %60 oranında asit mayi kültürlerinde üreme olmamaktadır (4). Üç tanesi Türkiye'de yapılmış olan altı farklı çalışmada asit mayide üreme oranları %23,5 ile %33,5 arasında bulunmuş ve en fazla üreyen etken E.coli olarak saptanmıştır (7,46,71-74). Bizim çalışmamızda asit mayi kültür pozitifliği hastaların %29,7'sinde saptandı. En fazla üreyen etken olarak %54,5 oranında E.coli ve onu takiben Stafilokok izlendi. Asit mayi kültüründe üreme oranı kaynaklarda belirtilen değerlere göre düşük olmasına rağmen literatürde benzer hatta daha düşük oranlarda üremeler bildirilmiştir. Üreme oranının düşük olmasının nedeni; enflamatuvar süreci tetikleyen bakteriyel değil bakteriyel DNA'sı olması, hastaların etkenin ortadan kaldırıldığı ama enflamatuvar sürecin devam ettiği enfeksiyonun ileri dönemlerinde başvurması veya kültür alımı sırasındaki teknik hatalar olabilir (73).

Çalışmamızda asit mayi kültür pozitifliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Thanopoulou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asit mayi kültür pozitifliği ile mortalite arasında ilişki bulunmazken (46). Tüzün ve arkadaşları, Kim ve arkadaşları ve Follo ve arkadaşlarının yaptıkları 3 farklı çalışmada asit mayi kültür pozitifliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (7,10,75). Figueiredo ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada da 143 SBP hastasının %24'de asit kültür pozitifliği saptanmış ve asit mayi kültür pozitifliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (76).

SBP tanısı olan hastalarda prognoz üzerinde siroz komplikasyonlarının etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Filik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SBP tamsı olan sirozlu hastalarda hepatik ensefalopati, SBP beraberliğinde sekonder enfeksiyon gelişmesi ve renal fonksiyonlarda bozulma hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (71). Song ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SBP tanısı olan siroz hastalarında siroz komplikasyonlarından renal disfonksiyon gelişmesi, GIS kanaması ve eş zamanlı bakteriyemi kısa dönem mortalite ile ilişkili bulunmuştur (9). Tüzün ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise hastane içi mortalite ile HRS, HE ve özefagus varis kanaması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (7). Morino Rodriguez ve arkadaşları tarafından yapılan SBP tanısı olan sirozlu hastalarda prognostik değerlerin araştırıldığı bir başka çalışmada, HE, HCC ve renal bozulma mortalite ile ilişkili bulunmuştur (77). Cheong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SBP tanısı olan sirozlu hastalarda mortalite ile akut renal disfonksiyon ilişkili bulunmuşken, GIS kanaması ve HCC ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da SBP epizodu geçiren vakalarda, hepatorenal sendrom, sekonder enfeksiyon gelişimi ve özefagus varis kanaması mortalite ile ilişkili bulunmuşken, hepatik ensefalopati ve HCC ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde bizim bulgularımızı destekleyen çalışmalar mevcuttu.

Çalışmamızda antibiyotik direnci ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da antibiyotik direnci ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişki

bulurımamıştır (9). Ancak Cheong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asit mayide üreyen etkenlerin başlanan antibiyotiğe karşı olan direnci ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (11).

Çalışmamıza alınan tüm hastalar SBP tanısı ile izlenmekteydi. Çalışmamızda SBP tanısı ile tedavi gören hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak taranıp elde edilen sonuçların mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Mortalite oranı %37,8 olarak gözlenmiş olup literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin yaşamını kaybedenlerin %67,9 unda SBP'ye diğer siroz komplikasyonlarının, eşlik etmesi olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde asit mayi kültür pozitifliği, SBP ye eşlik eden ek enfeksiyonların ve diğer komplikasyonların varlığının mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Laboratuvar parameterlerinden Hb, Hct, serum lökosit, serum PMNL, INR, üre, kreatinin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, asit lökosit, asit PMNL, asit LDH, CRP'nin mortalite ile ilişkili olduğu izlendi. Karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmede kullanılan CTP, MELD ve Na-MELD skorlama sistemlerinin de literatüre benzer şekilde mortalite ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak SBP epizodu geçiren tüm vakaların tanı anında kaydedilen laboratuvar değerlerinden Hb, Hct, serum lökosit, serum polimorfnüveli lökosit, INR, üre, kreatinin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, asit lökosit, asit polimorfnüveli lökosit, asit LDH, CRP'nin mortalite ile ilişkili olduğu izlendi. SBP epizodu geçiren vakalarda tanı anında hesaplanan CTP, MELD ve Na-MELD skorlarının ortalama değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Siroza eşlik eden diğer komplikasyonların varlığı ile mortalite riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Siroz komplikasyonları ayrı ayrı ele alındığında özafagus varis kanaması ve hepatorenal sendrom ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. SBP yüksek mortalite oranlarına neden olduğundan bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu konudaki çalışmalar sayesinde mortalitenin azaltılması mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.
2. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-8.
3. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37: 897-901.
4. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *European Association for the Study of the Liver Journal of Hepatology* 2010; 53: 397-417.
5. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1343-6.
6. Cho JH, Park KH, Kim SH, et al. Bacteremia is a prognostic factor for poor outcome in spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 697-702.
7. Tüzün Y, Kılınç İ, Akın D, ve ark. Spontan Bakteriyel Peritonit Hastalarında Mortalite İle İlişkili Faktörler. *Dicle Tıp Dergisi* 2008; 35: 10-5.
8. Perdomo Coral G, Alves de Mattos. A Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 187-90.
9. Song JY, Jung SJ, Park CW, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 666-71.
10. 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.
11. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1230-6.
12. Brenner DA, Rippe RA. Pathogenesis of hepatic fibrosis. In: T.Yamada (ed.). *Textbook of Gastroenterology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2003; 987.
13. Tankurt E. Karaciğer Sirozu ve Komplikasyonları. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. (Eds): *İç Hastalıkları*. 2003 Güneş Kitap Evi S: 1745-56.
14. Göral V. Karaciğer Sirozunda Tanım ve Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Gastroenterohepatoloji Dergisi* 2007; 3: 1-5.
15. Özel M. Karaciğer Sirozu. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. (Eds): *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. 2007

Nobel S. 489-99.

16. Otken A, Karaciğer Sirozu. Büyüköztürk K. İç Hastalıkları. 2007 Nobel Cilt 1:S: 1077-88.

17. 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: 365-80.

18. Dolar E. Karaciğer sirozu. Memik F. (Ed): Klinik gastroenteroloji. 2004 Nobel S: 626-34.

19. Çevikbaş U. Karaciğer ve Safra kanalları. Çevikbaş U. (çeviri Ed): Robbins Temel Patoloji 7.Baskı 2007 Nobel S. 591-635.

20. Büyüköztürk K, Ökten A. (editörler). İç Hastalıkları Kitabı. 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007;1077-80.

21. Sanford NL, Walsh P, Matis C, et al. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? Gastroenterology 1985; 89: 186- 91.

22. Sharma P, Sarin SK, Improved Survival with the Patients with Variceal Bleed. Int J Hepato 2011; 1-7.

23. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987; 7: 122-8.

24. Guevara M, Cardenas A, Uriz J, Gines P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. Maiden: Blackwell; 2005; 260- 70.

25. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. Arch Intern Med 1986; 146: 2259-61.

26. Webster ST, Brown KL, Lucey MR, et al. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. Am J Gastroenterol 1996; 91: 366-8.

27. Rirrola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000; 32: 142-53.

28. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 1992; 117: 215-20.

29. Moore KP, Wong F, Gines P, Bemardi, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003; 38: 258-66.

30. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996; 23: 164-76.

31. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2011; 17: 1237-48.

32. Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007; 56: 1310-8.

33. Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. Lancet 2003; 362: 18.

34. KaJkan İH, Öztaş E, Oğuz D. Güncel bilgilerimiz doğrultusunda hepatorenal sendrom (HRS). Güncel Gastroenteroloji 2008; 12: 39-44.

35. Dişibeyaz S. Hepatik Ensefalopati. *Güncel Gastroenteroloji* 2002; 6: 9-20.
36. Yamanel L. Hepatik Ensefalopati. *Yoğun Bakım Dergisi* 2008; 8: 111-20.
37. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-5.
38. Dülger C, Esen R, Tuncer İ, ve ark. Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda hepatosellüler kanser (HSK) açısından tanısal değerler. *Van Tıp Dergisi* 2006; 13: 113-7.
39. Liu JH, Chen PW, Asch SM, et al. Surgery for hepatocellular carcinoma: does it improve survival. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 298-303.
40. Yıldırım Y, Özyılkan Ö, Karakayalı H, ve ark. Hepatosellüler Karsinomda Tedavi Yaklaşımları. *UHOD* 2008; 18: 248-51.
41. Parsi MA, Atreja A, Zein NN. Spontaneous bacterial peritonitis: recent data on incidence and treatment. *Cleve Clin J Med* 2004; 71:569-76.
42. Runyon BA. Pathogenesis and diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. In: Rodes J, Arrovo V (eds). *Therapy in liver disease*. 2 nd edition. Barcelona: Doyma,1992: 388-96.
43. Çağatay AA, Öztürk S. Spontan asit enfeksiyonu. *Klimik Dergisi* 2002; 15: 3-7.
44. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. Feldman M, Friedman FS, Sleisenger MH (eds). In: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology Diagnosis, Management*. Vol 2, 7th ed. Saunders: Philadelphia. 2002; 1517-42.
45. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis, and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 295-300.
46. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic features. A single center experience. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 194-8.
47. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 363-71.
48. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009; 49: 2087-3107.
49. Such J, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 669-76.
50. Kaymakoğlu S, Eraksay H, Ökten A, et al. Spontaneous ascitic infection in different cirrhotic groups: Prevalance, risk factors and the efficacy of cefataxime therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 71-6.
51. Runyon BA, Sugano S, Kanel G, Mellencamp M. A rodent model of cirrhosis, ascites and bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 489-93.
52. Soriano G, Guarner C, Tomas A. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103: 1267-72.

53. Blaise M, Paterson D, Trinchet JC. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20: 34-8.
54. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990; 12: 710-5.
55. Pelletier G, Salmon D, Ink O. Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990; 10: 327-31.
56. Llovet JM, Planos R, Morillas R, et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 388-92.
57. Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, et al. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2273-82.
58. Ho YP, Chen YC, Yang C, et al. Outcome Prediction for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of APACHE II and Child-Pugh Scoring Systems. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 105–10.
59. Yu I, Abola L. Predicting Prognosis Among Cirrhotic Patients: Child-Pugh Versus Apache III Versus MELD Scoring Systems. *Phil J Gastroenterol* 2006; 2: 19-24.
60. 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.
61. 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.
62. Bor S, Erdem İ, Özgüder T, Bağra E, ve ark. Siroza Bağlı Asitlerde Spontan Asit Sıvısı Enfeksiyonu. *Türkiye klinikleri, Gastrohepatoloji*, 1996; 7: 5-10.
63. Kim SU, Chon YE, Lee CK, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: community-acquired versus nosocomial. *Yonsei Med J* 2012; 53: 328- 36
64. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in *Gastroenterol* 2008; 14: 2757-62.
65. Khan R, Abid S, Jafri W, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) score as a useful prognostic marker in cirrhotic patients with infection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19: 694-8.
66. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis in hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988–1998. *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 96: 1232–6.
67. Heo J, Seo YS, Yim HJ, et al. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2009; 3: 197-204.

68. Nobre SR, Cabral JE, Gomes JJ, et al. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model. *Am J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1176-81.
69. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007; 13: 1174-80.
70. Huo TI, Wang YW, Yang YY, Lin HC, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27: 498-506.
71. Filik L, Unal S. Clinical and Laboratory Features of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *East Afr Med J* 2004; 8: 474-9.
72. Khan J, Pikkarainen P, Karvonen A, et al. Ascites: etiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 970-4.
73. Özmen Ş, Daniş R, Altıntaş A, ve diğerleri. Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda asit kültür sonuçları ve klinik özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4: 154-7.
74. Kamani L, Mumtaz K, Ahmed US, et al. Outcomes in culture positive and culture negative ascitic fluid infection in patients with viral cirrhosis: cohort study. *BM Gastroenterol* 2008; 8: 52-9.
75. Kim SY, Yim HJ, Lee J, et al. Comparison of CTP, MELD, and MELD-Na scores for predicting short term mortality in patients with liver cirrhosis. *Korean Gastroenterol* 2007; 50: 92-100.
76. Figueiredo FA, Coelho HS, Soares JA. Spontaneous bacterial peritonitis in hepatic cirrhosis: prevalence, predictive factors and prognosis. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45: 128-36.
77. Merino Rodriguez B, Nunez Martinez O, Diaz Sanchez A, et al. Prognostic value of a spontaneous bacterial peritonitis episode in cirrhotic patients in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 3: 560-5.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tıbbi deneyim ve bilgisinden yararlanma olanağına sahip olduğum, desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. Macit GÜLTEN'e sabrı, içtenliği ve yol gösterdiği için teşekkür ederim.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime katkıda bulunan tecrübe ve bilgilerini bana aktaran Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan güzel emeklerini, dileklerini ve dualarını benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Nihal ÖZBUDAK ve babam Ahmet ÖZBUDAK'a teşekkür ederim. Ayrıca 4 yıldır tanıdığım desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, beni kendi kızları gibi seven ikinci annem Şemsinur OCAK ve ikinci babam Servet OCAK'a teşekkür ederim.

Son olarak varlığını her zaman yanımda hissettiğim, moral, güç ve mutluluk kaynağım, eşim Birol OCAK ve biricik kızım Ezgi İpek OCAK'a çok teşekkür ederim.

Ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tuğba OCAK

Bursa - 2017

ÖZGEÇMİŞ

05.11.1988 tarihinde Bursa ili Osmangazi ilçesinde doğdum. 1994 yılında İlköğretim eğitimime başladım. 2002 yılında Bursa 11 Eylül İlköğretim Okulu'ndan mezun oldum. 2002-2006 yılları arasında Bursa Anadolu Lisesi'nde lise eğitimimi tamamladım. 2012 yılında Trakya Üniveristesesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Kasım 2012'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

