

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

**KARACİĞER SİROZU VE KARACİĞER SİROZ DIŞI**  
**NEDENLERE BAĞLI OLUŞAN ASSİT SIVISINDA VE**  
**SERUMDA MYELOPEROKSİDAZ DÜZEYİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma ŐENER**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Prof. Dr. Mehmet ŐENCAN**

**SİVAS**  
**2009**

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

**KARACİĞER SİROZU VE KARACİĞER SİROZ DIŞI**  
**NEDENLERE BAĞLI OLUŞAN ASSİT SIVISINDA VE**  
**SERUMDA MYELOPEROKSİDAZ DÜZEYİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma ŐENER**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Prof. Dr. Mehmet ŐENCAN**

**SİVAS**  
**2009**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	v
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Karaciğer Sirozu.....	3
2.1.1. Tanı.....	3
2.1.2.Etyoloji.....	3
2.1.3.Patogenez .....	5
2.1.4.Patoloji.....	6
2.1.4.1.Morfolojik Özellikler.....	6
2.1.4.2.Histolojik Özellikler.....	6
2.1.5 Klinik Bulgular .....	7
2.1.6. Tanı.....	7
2.1.7.Prognoz.....	8
2.1.8.Komplikasyonlar.....	9
2.1.8.1.Portal Hipertansiyon.....	9
2.2.Assit ve Assitle İlişkili Klinik Sorunlar.....	10
2.2.1.Tanım.....	10
2.2.2.Etyoloji.....	10
2.2.3.Fizik Muayene.....	13
2.2.4.Assitli Hastalarda Ayırıcı Tanı.....	13
2.2.5.Parasentez.....	14
2.3.Spotan Bakteriyel Peritonit.....	16
2.3.1.Epidemiyoloji.....	16
2.3.2.Etyoloji.....	17
2.3.3.Patogenez.....	17
2.3.4.Semptomlar ve Bulgular.....	17

2.3.5.Assit Analizi.....	18
2.3.6.Tedavi.....	20
2.4.Myeloperoksidaz.....	21
2.4.1.Biyokimyasal Yapısı.....	21
2.4.2.Katalitik Mekanizmalar ve İn Vivi Substratları.....	23
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışmanın Şekli.....	25
3.2. Olgu Seçimi.....	25
3.3. Serum ve Assit Albümin Düzeyi Tayini.....	26
3.4. Tam Kan Sayımı.....	26
3.5. Myeloperoksidaz Aktivitesi Tayini.....	26
3.6. İstatistik.....	26
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇLAR.....	41
7.KAYNAKLAR.....	43

## **TEŐEKKÖR**

Bu tez çalıőmasına katkılarından dolayı Prof. Dr. Mehmet ŐENCAN' a, Yrd. Doç. Dr.Yüksel SEÇKİN'e, Uzm. Dr. Hüseyin AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen hocalarıma ve aileme teőekkürü borç bilirim.

## ÖZET

Myeloperoksidaz başlıca insan polimorf nükleer nötrofillerin azurofilik granüllerinde yer alıp, konakçı savunmasında rol alan enzimlerinden biridir. Myeloperoksidaz hidrojen-peroksid bağımlı reaksiyonlar tarafından üretilen antimikrobiyal aktivitesi olan bileşiklerin üretilmesiyle önemli kalıtsal immünite reaksiyonlarını gerçekleştirir. Sirozlu hastalarda hem humoral ve hem de hücrel immünitedeki bozukluk, karaciğer filtrasyon fonksiyonundaki azalma ve assit sıvısının antimikrobiyal kapasitesinin azalması spontan bakteriyel peritonit riskini artırmaktır.

Bu çalışmanın amacı spontan bakteriyel peritonitin sık görüldüğü karaciğer sirozu ve karaciğer sirozu dışı hastalıklara bağlı assit gelişen bireylerdeki serum-assit myeloperoksidaz düzeyi arasında bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmaya karaciğer sirozu ve karaciğer sirozu dışı hastalıklara bağlı 28' i erkek ve 23' ü kadın toplam 51 assitli birey ve 8'i erkek 8'i kadın toplam 16 sağlıklı birey olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan olguların fizik muayeneleri yapıldı. Assit muayenesinden sonra kurallara uygun assit sıvıları alındı. Assit sıvısı ile aynı gün venöz kanları alındı. Serum-assit albümin gradiyenti hesaplandı, kan ve assit sıvısında beyaz küreleri sayıldı. Assit sıvısı biyokimyasal ve mikroskopik olarak değerlendirildi.

Karaciğer sirozu ve karaciğer sirozu dışı nedenlerden gelişen assitli bireylerin serum-assit albümin gradiyentleri, kan beyaz küre sayısı yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Karaciğer sirozu ve karaciğer siroz dışı nedenlerden dolayı gelişen assitli bireyler ve kontrol grubu bireylerin serum myeloperoksidaz düzeyleri, yaş ve cinsiyet yönünde de anlamlı bir ilişki bulunamadı. Her iki grubun assit sıvısı myeloperoksidaz düzeyleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Karaciğer sirozuna bağlı gelişen assitteki myeloperoksidaz düzeyi, karaciğer sirozu dışı nedeniyle oluşan assitteki myeloperoksidaz düzeyinden anlamlı daha düşük bulundu.

Sonuç olarak myeloperoksidazın immün sistemde önemli bir rolü olması nedeniyle, myeloperoksidaz düşüklüğünün karaciğer sirozunda spontan bakteriyel peritonitinin artışının bir nedeni olabileceğini düşündük.

**Anahtar Kelimeler:** Myeloperoksidaz, assit, siroz.

## SUMMARY

Myeloperoxidases are one of the enzymes which take part in host defence, as are primarily located in the asurophilic granules of polymorphonuclear neutrophils of the human. Myeloperoxidase implement the important reactions of the innate immunity, thereby producing the compounds that have antimicrobial activity by hydrogen peroxide dependent reactions. In the patients with cirrhosis, the defectiveness in the both humoral and cellular immunity, decrease in filtration function of liver and the decrease in antimicrobial capacity of ascite fluid, all of them increase the risk of bacterial peritonitis.

The aim of this study is investigate whether there is a difference in serum-ascites levels of myeloperoxidase the cirrhotic patient of whom spontaneous bacterial peritonitis is seen frequently and in individuals having ascites due to other causes. A total of 51 individuals with ascites (28 men and 23 women) and 16 healthy individuals (8 men and 8 women) were included in the study. Individuals with ascites were allocated to the two groups such as ascites due to the cirrhosis of liver and to the other non-cirrhotic disorders.

Physical examination was performed to all cases including the study. Ascites fluids was obtained as canonically after examination of ascites. Ascites fluid and serum were obtained in same day. Serum-ascite albumin gradient was determined. White blood cells was calculated in blood and ascitic fluid of individual. The biochemical and microbiological evaluation of the ascitic fluid were performed.

Statistical significant association in terms of serum-ascites albumin gradient and number of white blood cells of the individuals could not found between first group and second group. Furthermore, a significant association among the myeloperoxidase of three groups could not found. There was a significant difference between the ascitic fluid-myeloperoxidase levels of the first and second groups ( $p < 0.05$ ). Myeloperoxidase level incirrhotic ascites was significant.

In conclusion, because of the myeloperoxidase have a important role in immune system, we concluded that lowness of myeloperoxidase may be a cause of the increase of spontaneous bacterial peritonitis.

**Key Word:** Myeloperoxidase, ascites, cirrhosis.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABAH: Amino Benzoik Asit Hyrazide  
ALP: Alkalen Fosfataz  
ALT: Alanin Amino Transferaza  
ANCA: Anti Nötrofil Stoplazmik Antikor  
AST: Aspartat Amino Transferaz  
CUTFAM: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi  
CL: Clorür  
DM: Diabetes Mellitus  
GİS: Gastro İntestinal Sistem  
GGT: Gamma Glutamil Transpeptidaz  
HBV: Hepatit B Virüs  
HCV: Hepatit C Virüs  
HDV: Hepatit D Virüs  
HOCL: Hipokloröz Asit  
H2O2: Hidrojen Peroksit  
KNNA: Kültür Negatif Nötrositik Asit  
LDH: Laktat Dehidrojenaz  
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotei  
MNNA: Monomikrobik Non-Nötrositik Bakterisit  
MPO: Myeloperoksidaz  
NO: Nitrik Oksit  
OXLDL: Oksidize Düşük Dansiteli Lipoprotein  
PHT: Portal Hipertansiyon  
PMNL: Polimorf Nükleer Lökosit  
PP3: Protein Proteinaz  
PT: Protombin Zamanı  
RES: Retikülo Endotelial Sistem  
SAAG: Serum Assit Albümin Gradiyenti  
SBP: Spontan Bakteriyal peritonit  
TNF: Tümör Nekrozis Faktör  
XO: Ksantin Oksidaz  
BUN: Blood Urea Nitrogen



## TABLolar

Tablo 2.1. Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler.....	4
Tablo 2.2. Modifiye Child-Pugh sınıflaması.....	8
Tablo 2.3. Karaciğer sirozu komplikasyonları.....	9
Tablo 2.4. Assit oluşumunda etyolojik faktörler.....	10
Tablo 2.5. Çeşitli hastalıklarda serum-assit albümin gradiyenti.....	14
Tablo 2.6. Assit infeksiyonları.....	18
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan karaciğer siroz' lu bireylerin temel özellikleri	27
Tablo 4.2. Çalışmaya alınan karaciğer sirozu dışındaki assiti olan bireylerde temel özellikleri.....	28
Tablo 4.3. Çalışmaya aldığımız gruptaki bireylerin yaş ve cinsiyet yönünden dağılımının incelenmesi.....	28
Tablo 4.4. Gruplara ait serum-assit MPO değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.5. Gruplara ait serum-assit albümin gradiyenti ve beyaz küre sayısının karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.6. Karaciğer sirozuna bağlı assitli erkek ve kadınlar arasındaki serum ve assit MPO, serum-assit albümin gradiyenti, beyaz küre değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.7. Karaciğer sirozu dışındaki assitli erkek ve kadınlar arasındaki serum ve assit MPO, serum-assit albümin gradiyenti, beyaz küre değerlerinin karşılaştırılması.....	31

## ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Üç gruptaki serum myeloperoksidaz değerleri.....	32
Şekil 4.2. Birinci ve ikinci grup assit MPO değerleri.....	33
Şekil 4.3. Birinci ve ikinci grup arasındaki serum-assit albümin gradiyenti değerleri.....	34

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize kronik diffüz ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (1). Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır (1,2). Afrika ve Asya ülkelerinde siroz etyolojisinde hepatit B infeksiyonu, Amerika'da ise alkol ön sıradadır. Sirozlu hastalarda infeksiyonlar en önemli ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır (3,4). Sirozlu hastalarda hem hümorale hem hücrele immünitede sorun vardır (3, 5).

Assit kelimesi Yunanca'da kese anlamına gelen askos kelimesinden türetilmiş olup, periton çukurunda patolojik sıvı birikmesi olarak tanımlanır (6). Assit nedenlerinin %80'ini karaciğer sirozu geri kalan %20'sini ise siroz dışı nedenler oluşturur ve spesifik etyolojik tanısının konulması tedavinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Hastanın assit sıvısının ilk incelenmesinde en gerekli testler hücre sayımı ve ayırımı, assit sıvısı total proteini ve serum assit albümin gradiyentidir. Serum assit albümin gradiyenti daha çok portal hipertansiyon ayırıcı tanısında yardımcıdır, spesifik etyolojik tanıyı belirlemez (7). Cerrahi olarak tedavi edilebilir bir karın içi infeksiyon odağının saptanamadığı assit infeksiyonuna spontan bakteriyel peritonit (SBP) denir. Primer peritonit de denmektedir (8,9).

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), karaciğer sirozunun sık ve ciddi bir komplikasyonudur. Gram negatif aerob bakteriler ve nonenterokok streptokok türleri bu hastaların assitlerinde en sık izole edilebilen bakterilerdir (10,11). Sirozlu hastalarda hücrele ve hümorale bağışıklık sistemindeki yetersizlikten dolayı, bakteriler sistemik dolaşıma girebilir ve bakteriyemi uzadığında assite yayılabilir. İntestinal bakteriyel geçiş, retikuloendotelial sistemin işlev bozukluğu, periton sıvısında opsonin aktivitesi düşüklüğü, akut gastrointestinal sistem (GIS) kanamaları, serum kompleman düzeyi düşüklüğü gibi çeşitli faktörler de SBP gelişiminde rol oynamaktadır (8,12,13). Spontan bakteriyel peritonit, hastaneye yatırılan sirotik hastaların %10-30'unda görülmektedir (14). Erken tanı ve etken mikrobiyal ajana uygun antibiyoterapiye rağmen ölümcül bir komplikasyon olmayı sürdürmektedir (15).

Myeloperoksidaz (MPO), memeli n6trofillerinin gran6llerinde yer alan bir enzim olup, fagosite edilmiş bakterilerin 6ld6r6lmesinde 6nemli rol oynamaktadır. İnflamasyon alanlarında aktive halde bulunan polimorfn6kleer l6kositler ve monositlerden salınan hem myeloperoksidaz enzimi insan imm6n sistemi tarafından oksidanların oluşumunda temel bir rol oynar (16, 17 ). MPO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile birlikte tiyosiyonat iyonların veya halojen iyonlardan birinin de beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki g6stermektedir. Enzimin I,II ve III olarak tanımlanmış 3 tipi mevcuttur (18, 19, 20 ).

Bu çalışmada karaciğer sirozuna bağlı ve karaciğer sirozu dışı nedenlerden dolayı assit gelişen hastalarda, assit sıvısında ve serumda myeloperoksidaz d6zeylerinde gruplar arasında bir fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Karaciğer sirozu

#### 2.1.1 Tanım

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ dokusu artışı (örnek: konjenital hepatik fibröz) veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (örnek: nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon (PHT) bulguları ile seyreden, mortal bir hastalıktır (1,2).

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

#### 2.1.2 Etiyoloji

Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir (21).

1998-2001 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 573 vakalık karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %55, alkolün %12.4, alkol+viral hepatitlerin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %12 oranında rol oynadığı belirlenmiş, vakaların yaklaşık %16.4'ünde ise bir neden bulunamamıştır (Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV' nin katkısı %46, HCV'nin katkısı %31.3, HDV'nin katkısı ise %19.6 bulunmuştur. Sonuç olarak, ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle HBV, HCV, HDV'nin önemli rol oynadığı dikkati çekmiştir (Tablo 2.1), (22).

**Tablo 2.1:** Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler (22)

---

A) Nedeni kanıtlanmış olanlar

1. Kronik hepatitler
  - Viral hepatitler (B,C,D)
  - Otoimmün hepatitler
2. Alkol
3. Biliyer hastalıklar
  - Primer biliyer siroz
  - Primer sklerozan kolanjit
  - Sekonder biliyer siroz
4. Kalıtsal metabolik hastalıklar
  - Hemokromatozis
  - Wilson hastalığı
  - Alfa-1 antitripsin eksikliği
  - Kistik fibrozis
  - Glikojen depo hastalıkları
  - Galaktozemi
  - Herediter tirozinemi
  - Herediter fruktoz intoleransı
  - Herediter hemorajik telenjektazi
  - Abetalipoproteinemi
  - Porfiryra
5. İlaç ve toksinler
6. Venöz çıkış obstruksiyonu
  - Budd-Chiari sendromu
  - Veno-oklüzif hastalık
7. Kalp yetmezliği
  - Kronik sağ kalp yetmezliği
  - Triküspit yetmezliği
8. İntestinal by-pass cerrahisi

- Jejunioleal by-pass
- Gastroplasti

#### 9. Diğer sebepler

- Sifiliz
- Sarkoidoz

#### B) Kanıtlanmamış Nedenler

1. Viral hepatit G
2. Şistozomiasis
3. Mikotoksinler
4. Malnutrisyon
5. Obezite
6. Diabetes Mellitus

#### C) Nedeni Bilinmeyenler

1. Kriptojenik (idyopatik)
2. İndian çocukluk sirozu

---

### 2.1.3 Patogenez

Artmış veya değişmiş kollajen ve diğer bağ dokusu elemanları, ekstraselüler matriks bazal membran komponentleri hepatik fibrozis gelişiminde ve böylece sirozun patogenezinde rol alır. Hepatik fibrozis iki aşamada gerçekleşir. İlk aşamada ekstraselüler matrikste bulunan çapraz bağ yapamayan fibrin oluşturmeyen kollajenler daha yoğun, sıkı ve çapraz bağ yapabilen kollajene dönüşür. Bu aşama geri dönüşümlüdür.

İkinci aşama ise subendotelyal kollajen çapraz bağ oluşumu, myoepitelyal hücre oluşumu ve rejeneratif nodüllerin varlığıyla karakterize irreversible aşamadır. Genelde, üç tip nekroz fibrozisde önemli rol oynar. Piece-meal nekrozu(interface hepatit-güve yeniği nekrozu) portal-portal septum oluşumuna ; konfluent nekroz ise santral-portal köprüleşme ve fibrozise ve fokal nekrozlar ise fokal fibrozise neden olur. Hemokromatozda, demir portal ve periportal fibröz dokuda, alkolik sirozda ise fibrozis özellikle santral bölgelerde (zon3'de) belirgindir. Hepatosit fonksiyonuna olan etkisine bakmaksızın, fibrozis belirgin şekilde karaciğer kan akımını değiştirir. HBV hepatositler için direkt sitopatik etki yapmaz. Burada nekroz vücudun hücrel immun yanıtı sonucu

ortaya çıkar. HCV ise direkt sitopatik etki ile nekroza yol açar. Alkol kullanımına bağlı kronik karaciğer hastalığı net olarak anlaşılmamışsa da kronik alkol kullanımı bozulmuş protein sentez ve sekresyona, mitokodriyal hasara, lipid peroksidasyonuna, asetaldehit oluşumuna ve oluşan asetaldehitin selüler membran ve lipidleriyle etkileşimi sonucu hücrel hipoksiyi tetiklemesine neden olur (23).

#### **2.1.4 Patoloji**

Değişik ve farklı etyolojik nedenlerin başlattığı olaylar zinciri belirli bir dönemde aynı morfolojik yapı yani karaciğer sirozu ile sonuçlanır. Bu karaciğerin küçülmesi, sertleşmesi ve nodüler bir yapıya dönüşmesi demektir (24).

##### **2.1.4.1 Morfolojik Özellikler**

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskobik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip tanımlanır (25).

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

2. Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Zamanla makronodüler veya miks tipe sonuçlanır. Alkolik siroz bu gruba girer.

3. Karışık siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir (26).

##### **2.1.4.2 Histolojik özellikleri**

Karaciğer sirozunda hepatosit hasarı (dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu olmak üzere altı ayrı histopatolojik değişiklik görülebilir. Etiyolojik etkene bağlı olarak oluşan nekrozu fibrozis izler (27). Neticede normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır (2, 25).



### **2.1.5 Klinik Bulguları**

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı assit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile başvurur, yapılan rutin muayeneler esnasında tesadüfen tanı konur. Hastaların bir kısmı başka bir nedenden ölene kadar kompanse siroz aşamasında kalabilir. Diğer kısmı ise aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde dekompanse siroz dönemine girerler (28).

Klinik bulgular hepatoselüler yetmezliğe veya portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar; sarılık, kanama diatezi (burun, dişeti kanaması), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider anjiom), protein metabolizma bozuklukları (adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, assit ve ödem), hematolojik bozukluklardır (anemi). Portal hipertansiyona bağlı olanlar ise assit, ödem, splenomegali, özefagus varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormalliklerdir (siyanoz, dispne). Sirozun dekompanse olduğunun en önemli bulgusu assitin varlığıdır. Karaciğer sirozunda oluşan assitin patogenezinde hormonal, renal ve hemodinamik faktörler sorumlu tutulmakla birlikte başlıca nedenler hemodinamik faktörler, karaciğer lenf drenajının bozulması, intra-hepatik sinuzoidal basınç artışı ve periton kapiller membranındaki değişikliklerdir (29).

### **2.1.6 Tanı**

Anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal testlerle karaciğer sirozu tanısı tipik vakalarda oldukça kolaydır. Portal hipertansiyon ve hepatoselüler yetersizlik belirti ve bulgularının birkaçının birarada bulunması ile tanı desteklenir. Dekompanse sirozun periton tüberkülozu, peritonitis karsinomatoza, konstriktif perikardit ve Budd-Chiari sendromu ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Ayırıcı tanı için assit ponksiyonu yapılabilir.

Histopatolojik tanı: Karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan yapılabileceği gibi transjuguler ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Özel durumlarda karaciğer biyopsisi perkütan olarak sonografi ve tomografi rehberliğinde de yapılabilir (30).

Görüntüleme yöntemleri: Her yerde uygulanabilen non invazif ve ucuz olması nedeni ile ilk seçenek olarak ultrasonografi tercih edilir ve tanımlayıcı bilgiler verir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme; ultrasonografide saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

### 2.1.7 Prognoz

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu zamanki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşama oranı %16, 5 yıllık yaşama oranı %8 dolaylarındadır (31).

Hepatik ensefalopati, assit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özefagus varis kanaması tanıya geç ulaşıldığının, prognozun ciddi olduğunu gösterir (32). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (Tablo 2.2), (32)

**Tablo 2.2:** Modifiye Child-Pugh sınıflaması (32)

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Assit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla veya Tedaviye Dirençli	3
Bilirubin(mg/dl)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(gr/dl)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	<2.8	3
Protrombin Zamanı (uzamış saniye/İNR)	1-4/<1.7	1
	4-6/1.8-2.3	2
	>6/>2.3	3

Grup A=5-6 Puan

Grup B=7-9 Puan

Grup C=10-15 puan

## 2.1.9 KOMPLİKASYONLAR

Siroz hastalarında hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (Tablo 2.3), (32).

**Tablo 2.3:** Karaciğer siroz komplikasyonları (32)

1. Portal hipertansiyon
2. Assit ve spontan assit enfeksiyonlar (Spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatoselüler karsinoma
5. Karaciğer yetmezliği
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm
9. Enfeksiyonlar
10. Hematolojik bozukluklar
11. Endokrin bozukluklar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

### 2.1.9.1 PORTAL HİPERTANSİYON

PHT genellikle portal kan akımının, akım seyri boyunca herhangi bir yerde tıkanıklık sonucu gelişir. Portal ven sistemi ile diğer venöz sistemler arasında birçok noktada anastomozlar mevcuttur (33, 34). Portal sistem vasküler yatağındaki direnç artışı kan akımındaki artıştan daha önemlidir (35). İntrahepatik vasküler direncin oluşumunda lobül yapısındaki bozulmanın yanı sıra, terminal portal ven dalları, sinüzoidler ve hepatik venüller düzeyinde, rejenerasyon nodülleri, artan bağ dokusu ve iltihabi infiltrasyondan kaynaklanan bazı yapısal değişiklikler rol oynamaktadır (36). Sebebi ne olursa olsun, PHT'li hastalarda, portal venöz akımın artmış olduğu saptanmaktadır (37). Plazma hacim artışı, sirozun geç evrelerinde sabit bir bulgudur.

Varis oluşumu ve kanamalar üzerine etkisi oldukça sınırlıyken assit oluşumu üzerine olan etkisi kuvvetlidir (38).

## 2.2 ASSİT VE ASSİTLE İLİŞKİLİ KLİNİK SORUNLARI

### 2.2.1 Tanımı

Assit (Ascites) sözcüğü eski Yunanca'da kese, torba, su dolu kap anlamlarına gelen 'Askos' kelimesinden türemiştir. Periton boşluğundaki sıvı birikimini tanımlamak için kullanılır. Assit az miktardaki olduğunda asemptomatiktir. İlk belirtiler genelde hasta tarafından önemsenmez veya kilo alma, karında gaz gibi farklı nedenlere bağlanabilir. Büyük miktarlardaki assit ise, hasta tarafından karında gerginlik veya dolgunluk hissi şeklinde ifade edilir. Assitin fizik muayene bulguları assit miktarıyla ilişkilidir (39).

Erkeklerde peritoneal kavite kapalıdır ve normalde yalnızca çok küçük miktarlarda intraperitoneal sıvı bulunur. Kadında ise peritoneal kavite kadın üreme organları ile devamlılık gösterir ve menstrüel faza bağlı olarak 20 ml'ye kadar sıvı birikebilir (40). Periton boşluğunda normalde 100-200 ml'den az sıvı bulunmaktadır. Bu boşlukta patolojik miktarlarda sıvı birikmesine assit denir (41). Assit dendiği zaman periton boşluğunda serbest sıvı birikmesi anlaşılmalıdır. Abseleşmeler, kistik-lokalize sıvı birikmeleri bu tanımın dışındadır (42).

### 2.2.2 Etyoloji

Assitin spesifik etyolojik tanısının konulması oldukça önemlidir, çünkü ancak bu yolla etkin tedavi mümkündür. Örneğin karsinomatoz assit diüretik tedaviye yanıt vermez. Assit oluşumundaki farklı etyolojik nedenleri verilmiştir (Tablo 2.4), (42).

**Tablo 2.4:** Assit oluşumunda etyolojik faktörler (42)

---

1. Portal Hipertansiyon
  - Siroz
  - Fulminan karaciğer yetmezliği
  - Konstriktif veya restriktif kardiyomyopati
  - Budd-Chiari sendromu

- Veno –okluzif sendromu
- Portal ven oklüzyonu
- 2. Malignite
  - Mezotelyal hiperplazi
  - Malign mezotelyoma
  - Pseudomyxoma peritonei
  - Sekonder tümörler
- 3. Enfeksiyonlar
  - Bakteriyel peritonit
  - Tüberküloz peritonit
  - Fungal hastalıklar
  - Candidiazis
  - Histoplazmozis
  - Cryptococcus
  - Paraziter hastalıklar
  - Schistosomiazis
  - Amebiyazis
- 4. Hipoalbüminemi
  - Nefrotik sendrom
  - Protein kaybettiren enteropatiler
  - Malnütrisyon
- 5. Endokrin
  - Miksödem
  - Meigs sendromu
  - Struma ovarii
  - Ovaryen stimülasyon sendromu
- 6. Pankreatik asit
- 7. Biliyer asit
- 8. Akut karaciğer yetmezliği
- 9. Kollajen doku hastalığı
- 10. Diğer nedenler

Vaskülit  
FMF  
Whiple hastalığı  
Peritoneal lenfanjiektazi  
Endometriozis  
Melanozis  
Leiomyomatozis  
Granülomatoz peritonit  
Sklerozan peritonit  
Dialize bağlı assit

---

Öyküde tüm assitli hastalar ilk olarak kıyafetlerindeki uyumsuzluk nedeniyle karın şişliğini fark ederler, beraberinde ayak ödemi de olabilir. Halsizlik, iştahsızlık beslenme bozukluğu da eşlik edebilir. Assitin yarattığı distansiyona bağlı olarak künt karın ağrısı olabileceği gibi, malignite, enfeksiyon ve herniler de değişik karakterlerde ağrılar oluşturabilir. Dispne; hepatik hidrotoraks, hepatopulmoner sendrom, pulmoner ve kardiyak hastalıklarla ilişkili olarak gelişebileceği gibi sadece distansiyon nedeniyle de olabilir (41). Kanserli bir hastada assit geliştirse etyolojide malignite assitinden şüphelenilmelidir. Benzer şekilde karaciğer hastalığı için hiçbir risk faktörü olmayan bir birey kilo kaybediyorsa neoplazm olabilir. Kardiyak assiti olan bireylerin çoğunlukla öncesinde kalp hastalığı öyküsü mevcuttur. Bazı alkolik hastalarda ise karaciğer hastalığı gelişiminden önce alkolik kardiyomyopati gelişir (41).

Tüberküloz peritonit genellikle ateş ve abdominal rahatsızlık hissiyle kendini gösterir. Bilinen diabetes mellitus (DM) ve nefrotik sendromu olan hastalarda assit geliştirse nefrotik assitten şüphelenilmelidir. Bu hastaların ayrıca anazarka tarzı ödemi mevcuttur. Laterji, soğuk intoleransı ve ses kabalaşması olan hastalarda mixödem düşünülmelidir.

Biliyer assit, biliyer kanal ile periton boşluğu arasında ilişki oluşması sonucu meydana gelir. Hastada ağrı ile birlikte safra peritoniti gelişebileceği gibi sadece karında rahatsızlık hissi ile giden safra assiti de oluşabilir. Genellikle karaciğer biyopsisi ve safra yolu cerrahisi sonucunda gelişebilmektedir (41, 43).

### 2.2.3 Fizik muayene

Fizik muayenede assit saptanabilmesi için peritonda en az 1,5 litre sıvının birikmesi gerekir. Assit semikantitatif olarak ifade edilebilir.

- (+) Yalnızca dikkatli fizik muayene ile tespit edilebilen assit
- (++) Kolaylıkla tanınabilen ancak küçük hacimli assit
- (+++) Assit hacmi fazla ama gergin değil
- (++++) Gergin assit şeklinde sınıflandırılabilir (42)

Karın çevresi artışı; assit, gaza bağlı distansiyon, hepatomegali, obezite ve yaygın tümörler sonucu gelişebilir. Karın yan kısımlarında matite alınması en spesifik fizik muayene bulgusudur. Eğer matite saptanırsa; hasta parsiyel dekübitis pozisyonuna getirilerek yer değiştiren matite aranmalıdır (40).

Assiti olan hastada belirgin palmar eritem, geniş vasküler spider nevi ve büyük karın duvarı kollateralleri belirgin karaciğer hastalığını telkin eder. Hastanın yanlarında ve sırtında büyük venlerin belirgin olması ise inferior vena cavanın olası lezyonu veya malign obstrüksiyon nedeniyle tıkanmış olduğunu göstermektedir. Sol supraklavikular bölgede patolojik lenf nodunun saptanması üst abdomende kanser varlığını işaret eder. Umblikusda sert bir nodülle karakterize olan 'sister Mary Joseph nodülü ise sık görülmemesine karşın gastrik, pankreatik veya hepatik primer tümörden köken alan peritoneal karsinomatozisi gösterir.

Kardiyak kökenli assitin araştırılması açısından hastanın boyun venlerinde dolgunluk olup olmadığına da dikkat edilmelidir. Kardiyak assiti olan hastaların hepsinde periferik ödem görülmeyebilir ve çoğunun akciğerlerinde ral sesi duyulmaz. Sirozlu hastalarda ödem saptanırsa bu genellikle alt ekstremitelerle sınırlıdır. Aksine nefrotik ve kardiyak assitlerde anazarka tarzı ödemler görülebilir (43).

### 2.2.4 Assitli hastalarda ayırıcı tanı

Bir hastada assit saptanması durumunda, düşünülen tanı ne olursa olsun, temel ilke parasentez ile alınan sıvının incelenmesidir. Tanısı bilinen hastalarda ise genel durumda izah edilemeyen bir bozulma olduğunda, farklı bir tanı olasılığı düşünüldüğünde veya herhangi bir klinik sorunu nedeniyle hastaneye yatırıldığında bu incelemenin tekrarlanması uygundur. Assitin analizinde kullanılan geleneksel yöntem eksuda-transuda ayırımıdır. Bu geleneksel ayırmada siroza bağlı assit transuda

özelliği ile tanımlanır, ancak bu ayrımı klinik tanıda bazı karışıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle eksuda–transuda ayrımı yerine serum–assit albümin farkının kullanılması daha doğrudur (44).

Serum- Assit Albümin Gradiyenti (SAAG): Assit sıvısının niteliğini ve portal hipertansiyona bağlı olup olmadığını, total protein miktarından çok daha duyarlı olarak yansıtmakta olup, sirotik assitlerin belirlenmesindeki tanısal doğruluğu %95 civarındadır. (Tablo 2.5), (45).

**Tablo 2.5:** Çeşitli hastalıklarda SAAG (45)

Yüksek albümin gradientli assit (SAAG $\geq$ 1.1)	Düşük albümin gradientli assit (SAAG $\leq$ 1.1)
Siroz	Peritonitis karsinomatoza
Kalp yetersizliği	Tüberküloz peritonit
Budd- Chiari sendromu	Pankreatik assit
Venooklusif hastalık	Nefrotik sendrom

### 2.2.5 Parasentez

Parasentez, steril koşullarda uygun bir iğne ile karın duvarından girilerek periton boşluğundan sıvı alınmasıdır. Eğer bu işlem sadece assit sıvısını analiz-tanı amacı ile yapılmışsa ‘diagnostik parasentez’, aynı zamanda assit sıvısının boşaltılması amacına yönelik ise ‘terapötik parasentez’ denir. Assitli hastada etyolojik tanı açısından en süratli sonuç veren, en yararlı, ucuz ve yapılması kolay bir incelemedir (42).

Eskiden parasentez için karnın orta hattı tercih edilirdi. Ancak günümüzde spina iliaca süperiorun iki parmak yukarısı ve iki parmak medialindeki sol alt kadrındaki bölgenin uygulama için emniyetli ve orta hatta göre daha fazla sıvı havuzu konumunda olduğu saptanmıştır. Eğer sıvı obezite nedeniyle lokalize edilemiyorsa ultrasonografi faydalı olabilir (46).

Parasentez Endikasyonları;

1. Assit tanımlanan her hastada,
2. Hastaneye yatırılan bilinen assitli hastada,



3. Assitli hastada enfeksiyon düşünölen klinik-laboratuvar bulgularının varlığında (ateş, lökositoz, ensefalopati, asidoz, hipotansiyon)
4. Genel durumda izah edilemeyen bozukluklar saptanan assitli her hastada yapılmalıdır (47).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin pratik rehber verilerine göre; assit sıvısında ilk aşamada istenmesi gerekli testler hücre sayımı ve ayırımı, assidik sıvı total protein ve serum-assit albümin gradientidir. Ancak SAAG spesifik etyolojiyi göstermek için değil, portal hipertansiyonu belirlemek için kullanılır.  $SAAG \geq 1$  olduğunda hastanın %97 oranında portal hipertansiyonu mevcuttur. Eğer assit sıvısının enfekte olduğu düşünölüyorsa yatak başında ekim yapılmalıdır. İdrar dipstiki ile assit sıvısında nötrofillerin tespiti 90 sn ile 2 dk süre alan hızlı bir metottur. Total protein, LDH ve glukoz ise enfekte assitin spontan mı yoksa sekonder olarak mı enfekte olduğunu anlamamızı sağlar. Bakteriyel kültür, seri büyük volümlü parasentez yapılan hastalarda gerekli değildir. Mikobakteri için yapılan yaymanın sensitivitesi yaklaşık %0 iken kültür için %50' dir ve oldukça pahalı testlerdir. Yalnızca tüberküloz için yüksek risk taşıyan hastalarda ilk alınan assit örneğinde tüberküloz araştırılmalıdır. Tüberküloz peritonit tanısında en hızlı ve doğru metod laparoskopik biyopsi ve mikobakteriyel kültürdür (48).

Assit sıvısında amilaz düzeyi  $>2000$  IU/L (serumdan 4-5 kat yüksek) ise pankreatik assit ve sekonder peritonit düşünölmelidir. Barsak ve safra kesesi perforasyonu sonrası assitte amilaz yükselir. Assitte bilirubin 6 gr/dl'nin üzerindeyse veya assit/serum bilirubin  $>1$  ise biliyer perforasyon düşünölmelidir.

Assit sıvısında trigliserit bakılmasının nedeni şilöz assitin saptanması içindir. Şilöz assit tanım olarak abdominal kavitede torasik veya intestinal lenf bulunması neticesinde peritonda süt veya krema görünümlü trigliseritten zengin ( $>200$  g/dl) sıvının bulunmasıdır. Nadir bir bulgu olup 20 yıl boyunca büyük bir üniversite hastanesinde 20.000 hastada bir insidansında görölmüştür. Ancak bu insidansın; daha agresif kardiyotorasik ve abdominal cerrahi ile kanserli hastaların surviyelerindeki uzama nedeniyle arttığı düşünölmektedir (48).

Assit sıvısında sitoloji yalnızca peritoneal karsinomatozis varsa pozitifdir ve malign assit için altın standarttır. Ancak ne yazık ki maligniteler peritoneal sıvıya neoplastik hücre saçmadan assit yapılabilir. Eğer malign sitoloji varlığında tümörün

primeri bilinmiyorsa erkek hastalarda ek tetkik yapılmayabilir, çünkü prognozları kötüdür. Ancak bayan hastalarda over kanseri tedavi edilebilir bir hastalık olduğu için laparoskopi ve hatta laparotomi istenebilir (49).

### **2.3 Spontan bakteriyel peritonit**

#### **2.3.1 Epidemiyoloji**

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), karaciğer sirozunun en sık görülen ve ölüm riski olan bir komplikasyonudur (3, 50,51). Hastaneye yatırılan assitli olgularda SBP insidansı %7-23 arasında değişmektedir ve tekrarlayıcı özelliktedir (3).

Spontan bakteriyel peritonit, hastaneye yatırılan sirotik hastaların %10-30'unu etkilemektedir (14). Erken tanı ve etken mikrobiyal ajana uygun antibiyoterapiye rağmen ölümcül bir komplikasyon olmayı sürdürmektedir (15). Bir ve iki yıllık ömür beklentisi sırasıyla %30-50 ve %25-30 olarak bildirilmiştir. Bir yıl içinde olguların %69'unda hastalık tekrarlamakta ve yine %50'si ölmektedir (52). Başvuru anında GİS kanaması varlığı, assit sıvısındaki PMNL oranı, serum kreatinin yüksekliği, protrombin zamanı uzunluğu, sodyum düzeyi, kolesterol düzeyi ve karın ağrısı varlığı ölüme bağımsız etki eden faktörler olarak bildirilmiş, assit PMNL sayısı mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır (53). SBP hastalarının %30'unda renal bozukluk gelişmekte ve bu durum hastane içi mortalitenin en önemli belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (54).

SBP, sirozlu hastalarda cerrahi tedavi gerektiren bir enfeksiyon kaynağı yokken assit sıvısında polimorf nükleer lökosit sayısının (PMNL) $>250/\text{mm}^3$  ve kültür pozitifliği olarak tanımlanan assit enfeksiyonudur. SBP dışında assit enfeksiyonunun farklı şekilleri vardır. Peritonitin kolonizasyon evresinde assit sıvısında PMNL sayısı  $250/\text{mm}^3$  ten az ve kültürde üreme vardır. Bu evre monomikrobik non-nötrositik bakterisid olarak da adlandırılır. Bu tabloda tedavi yaklaşımı hastanın semptomu olup olmamasına göre değişir. Semptomsuz hastalarda kolonizasyon çoğu kez kendiliğinden düzelir. Assit sıvısında kültürde üreme yokken, PMNL sayısı  $250/\text{mm}^3$  ten fazla olan, karında cerrahi enfeksiyon odağı saptanamayan ve önceden antibiyotik tedavisi almayan hastalarda kültür-negatif nütrositik assit adlı tablodan söz edilir. Bazen bu durum kültür-pozitif assit enfeksiyonuna ilerleyebilir ve antibiyotik tedavisi gerektirir (3).

### 2.3.2 Etyoloji

Spontan bakteriyel peritonitin tanımlanmasından sonra en önemli konu assit enfeksiyonuna neden olan bakterilerin nereden ve hangi yolla assit sıvısına ulaştıkları sorusu olmuştur ( 55, 56). Sirozlu hastalarda; SBP'e neden olan bakterilerin kaynağı hastaların %74' ünde barsak, %26' sında barsak dışı kaynaklar (üriner sistem, solunum sistemi, deride kolonize olan bakteriler) olarak tespit edilmiştir (56).

SBP'nin %90' ında tek etken sorumludur. Bu etkenlerin %60-80' i Gram-negatif aerop çomaklardır. *Eschericia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* ve diğer streptokoklar en başta gelen etkenlerdir. Daha nadiren *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* ve *Pseudomonas aeruginosa* da etken olabilir. Anaerop bakteriler ve *Candida albicans* nadiren assit enfeksiyonuna neden olmakla birlikte bu etkenlerin saptandığı olgular sekonder assit enfeksiyonu açısından incelenmelidir (57).

### 2.3.3 Patogenez

İnfeksiyon etkeninin kaynağı, genellikle konağın barsak florasıdır. Sirozlu hastalarda, sindirim sisteminde aşırı bakteri çoğalması yaygındır ve çoğalan bakteriler, kolayca barsak duvarında veya mezenterik lenf ganglionlarda kolonize sirozlu hastalarda, hücrel ve hümoral bağışıklık sistemindeki yetersizlikten dolayı, bakteriler sistemik dolaşıma girebilir ve bakteriyemi uzadığında assite yayılabilir. İntestinal bakteriyel geçiş, retiküloendotelyal sistemin işlev bozukluğu, periton sıvısında opsonin aktivitesi düşüklüğü, serum kompleman düzeyi düşüklüğü gibi çeşitli faktörler de SBP gelişiminde rol oynamaktadır (8, 12, 13).

Endoskopi ve skleroterapi gibi invaziv girişimler de geçici bakteriyemiye neden olabilir ( 58-60 ).

Gastrointestinal kanama, fulminan karaciğer yetmezliği, serum bilirübin düzeylerinin yükselmesi ve hipoalbünemi ( <1 gr/dl ) SBP gelişimini kolaylaştıran diğer faktörler arasında sayılmaktadır ( 3, 50, 51, 60).

### 2.3.4 Semptom ve Bulgular

SBP'nin klinik semptom ve bulguları ateş, titreme, assit miktarında artma, karın ağrısı ve hassasiyettir. Peritoneal belirtiler ve ensefalopti gelişebilir. Hastaların

1/3'ünde abdominal yakınmalar bulunmayabilir ( 3, 51 ). Aerop bakterilerin neden olduğu SBP'lerde hastaların %75'inde bakteriyemi olur (61). Bazen hastaların bir kısmı ensefalopati, gastrointestinal kanama veya hepatorenal sendrom gibi komplikasyonla karşımıza gelebilir. SBP'lerin %10'unun asemptomatik olabileceği de unutulmamalıdır (62). Bu tabloyla gelen assitli hastalarda mutlaka tanısıl parasentez yapılmalıdır. Assit incelemesi infeksiyonu desteklerken klinik semptom olmaması halinde 24-48 saat sonra parasentez tekrarlanıp hasta yeniden değerlendirilmelidir ( 3 ,50 ).

### 2.3.5 Assit analizi

Siroz gelişmiş hastaların %70' inde protrombin zamanı uzamış olsa da parasenteze bağlı ciddi hemorajik komplikasyonlar binde birden daha az oranda görülmektedir (9,63 ). Deri florasının kontaminasyonunu engellemek için parasentezde kullanılan iğne ucu yenisi ile değiştirildikten sonra kültür tüpüne sıvı aktarılmalıdır. Kültür yatak başında alınmalı ve ekim hemokültür şişelerine yapılmalıdır. Çalışmalarda, hemokültür şişesinde etkeni izole etme oranının konvansiyonel yöntemlere oranla %50-57'den %77-80' e çıktığı gösterilmiştir (8,64). İnfeksiyon varlığında assit sıvısı bulanıklaşır; ancak bulanıklaşma infeksiyon için her zaman şart değildir. PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$ ' ün üzerine çıkması yüksek oranda infeksiyonu destekler. Parasentez sırasında kanama olmuşsa lökosit sayısı olduğundan yüksek çıkar. Bu durumda her  $250/\text{mm}^3$  eritrosit için bir düşürülerek düzeltilmiş lökosit sayısı hesaplanmalıdır (50).

Assit infeksiyonları, spontan assit infeksiyonları, sekonder bakteriyel peritonit ve polimikrobik bakterasit olmak üzere üç başlıkta sınıflandırılmıştır (Tablo 2.6 ), (65).

**Tablo 2.6:** Assit infeksiyonları ( 65 )

- 
1. Spontan assit infeksiyonu
    - a. Spontan bakteriyel peritonit (SBP)
    - b. Monomikrobik non-nötrositik bakterasit(MNNB)
    - c. Kültür-negatif nötrositik asit (KNNNA)
  2. Sekonder bakteriyel peritonit
  3. Polimikrobik bakterasit.
-

Assitte hücre sayımı, assit infeksiyonu tanısında hızlı ve güvenilir bir incelemedir. Assitin PMNL sayısının  $500/\text{mm}^3$ ' den fazla olmasının assit infeksiyonu açısından tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir, fakat PMNL sayısının değerlendirilmesinde alt sınır  $250/\text{mm}^3$ ' den az ise SBP tanısından uzaklaşılmalıdır ( 8, 9, 65 ).

Assitte, PMNL  $250/\text{mm}^3$ 'den fazla ve kültüründe üreme saptanamamış, karın içi infeksiyon odağı veya akut pankreatit gibi bir klinik tablosu yoksa ve yakın zamanda antibiyoterapi almamışa 'kültür-negatif nötroitik assittir (KNNA). KNNA'nın görülme sıklığı %8-50 arasında değişmektedir ( 66, 67 ). KNNA' daki kültür örneğinde üreme olmaması, örnek alma tekniğinin uygun olmamasından ve/veya infeksiyonun erken döneminde assitteki bakteri sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır. Burada altı çizilmesi gereken nokta tüberküloz peritonit ve malignite ile ilişkili peritonitin de KNNA gibi bir klinik tablo oluşturabileceğidir (68,69).

KNNA'nın prognozunun kültür-pozitif olan assit infeksiyonuna oranla daha iyi olduğunu öne süren çalışmalar olsa da genel olarak prognozlarının aynı olduğu kabul edilir. Daha önce KNNA infeksiyonu geçirmiş sirozlu hastalarda, zamanla kültür-pozitif assit infeksiyonu gelişebileceği gibi tersi durum da söz konusu olabilir, ancak tedavileri aynıdır (70).

Assitte PMNL sayısı  $250-500/\text{mm}^3$  arasında ise klinik veriler ve assit kültürü değerlendirilmelidir. Klinik bulgusu olmayan ancak PMNL sayısı  $250/\text{mm}^3$ ' den fazla olan olgulardan 24-48 saat sonra tekrar parasentez yapılmalı ve hasta yeniden değerlendirilmelir. Assit kültürünün tanısal değeri yüksektir. Kültürlerin negatif kalmasının nedenleri arasında teknik yetersizlik ve uygunsuz koşullarda kültür örneği alınması sayılabilir. Klasik kültür yöntemlerine göre, yatak başında kültür alınmasının, etken mikroorganizmayı üretmekte daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (8,63). PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$ ' den fazla olması, klinik semptomların varlığı ve assit sıvısı kültüründe bakterinin gösterilmesi ile SBP tanısı kesinleşir. Monomikrobik non-nötroitik bakterisit (MNNB), SBP' nin kolonizasyon evresi olarak değerlendirilebilir (71,72). MNNB hastalarının yaklaşık üçte ikisinde tekrarlanan assit sıvısı kültürleri steril olarak bulunmuş, üçte birinde ise SBP geliştiği saptanmıştır (72).

Sekonder bakteriyel peritonit acil cerrahi girişim gerektirdiği için mutlaka erken evrede tanı konulmalıdır. Klinik veriler ayırıcı tanıda çoğunlukla yeterli değildir. Sekonder bakteriyel peritonit, assitteki PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$ ' den fazla olması ve assit sıvısı kültüründe birden fazla mikroorganizma üremesi ile ayırt edilir. Assit proteininin  $1\text{gr}/\text{dl}$ ' den fazla olması, glikozunun  $50\text{ mg}/\text{dl}$ ' den az olması ve LDH düzeyinin serum LDH değerinin üstünde olması, assit amilazının serum amilazının beş katından fazla olması, assit bilirübin düzeyinin kandakinden veya  $6\text{mg}/\text{dl}$ ' den daha yüksek olması ve kanda lökositöz saptanması ( $>10000/\text{mm}^3$ ) perforasyonu düşündürmelidir. SBP'de assit albümin düzeyinin değişmediği gösterilmiştir (73).

Polimikrobik bakterisid , assitte PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$ ' den az olması, Gram preparatında çok sayıda bakteri görülmesi ve kültürde birden fazla mikroorganizma üretilmesi olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla parasentez yapılırken iğnenin barsaklara girmesi durumunda olur ve bu hastalık, parasentez işlemi sırasında hava veya dışkı aspire edilmişse düşünülmelidir. Çoğunlukla geçicidir; sıklığı 1000 parasentezde birden azdır; nadiren sekonder bakteriyel peritonite dönüşebilir. Batın içi nedbe olduğu durumlarda veya ileus durumunda parasentez yapıldığında risk daha fazladır (74).

### 2.3.6 TEDAVİ

Üç ayrı başlık halinde ele alınmalıdır:

1. Aktif enfeksiyonun tedavisi
2. Tekrarın önlenmesi
3. Birincil proflaksi

1. Aktif İnfeksiyonun Tedavisi:

Gram yöntemi ile boyanan preparatta etkenin görülemediği durumlarda kültür sonucu çıkana kadar assit enfeksiyonu olduğu düşünülen hastalara olası etkenleri kapsayacak şekilde ampirik antibiyoterapi verilmelidir (9). SBP' nin tedavisinde, olası patojenlere etkili olan üçüncü kuşak sefalosporinler en sık tercih edilen antibiyotiklerdir. Bu yönde yapılan çalışmalarda etki spektrumu, güvenilirliği ve assite geçişinin iyi olması nedeniyle sefotaksim uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir (8, 75). Yapılan bir çalışmada amoksisilin-klavulanik asidin de üçüncü

kuşak sefalosporinler ile kıyaslanabilir etkinliği olduğu vurgulanmıştır ( 76, 77 ). Karşılaştırılmalı bir çalışmada, infeksiyonun tedavisi ve prognoz üzerine etkisi, emilimi ve assitteki dağılımı oldukça iyi olan ofloksasin (400mg/12 saat PO) ile sefotaksim aynı derecede etkili bulunmuştur (78). Sonuç olarak renal ve mental fonksiyonları yerinde olan oral alımı iyi olan hastalarda SBP'nin oral ofloksasin ile tedavi edilebileceği söylenebilir, birçok merkezde klinik pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Tedavi süresi en az beş gün olmalıdır (79).

## 2. Tekrarın önlenmesi:

Varis kanaması geçirmekte olan hastalarda oral uygulanan proflaktik antibiyoterapinin assit infeksiyonunu önlemede etkili olduğunun saptanmasından sonra tekrarın önlenmesi amacıyla seçici barsak dekontaminasyonu yapılması konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır (12,80,81). Amaç barsak florasındaki Gram-negatif bakterileri seçici olarak ortadan kaldırmaktır. Bu konuda, en çok asite dağılımı mükemmel olan norfloksasin üzerinde çalışılmıştır; norfloksasinin seçici barsak dekontaminasyonu yaptığı, varis kanamalı hastalarda assit infeksiyonunun önlediği gösterilmiş, ancak sağkalım oranı üzerinde olumlu etki yaptığı gösterilememiştir (81-83).

## 3. Birincil Proflaksi:

Birincil proflaksideki amaç, henüz assit infeksiyonu geçirmemiş, ancak assit infeksiyonu için yüksek risk altında olan hastalarda (GİS kanaması geçiren veya assit protein konsantrasyonu<1-1.5gr/dl olan hastalar) assit infeksiyonunu önlemektir. Etkinliği bir çok çalışmada gösterilmiştir (81,84,85).

## 2.4 Myeloperoksidaz

### 2.4.1 Biyokimyasal yapısı

Myeloperoksidaz (MPO), memeli nötrofillerinin granüllerinde yer alan bir enzim olup, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Enzimin I,II ve III olarak tanımlanmış üç tipi mevcuttur.Kristal yapısı X ışınlarıyla incelenmiş olup, her MPO molekülünün iki alt birimden oluşur ve iki uzun iki de kısa polipeptid zinciri vardır. MPO 1940'lı yıllarda Verdoperoksidaz olarak anılmakta iken sonradan myeloperoksidaz olarak isimlendirilmiştir. Enzimin total ağırlığının ortalama %3-4' ü karbonhidrattır (20, 86-88).

MPO I,II ve III birbirlerinden bağımsız olarak antibakteriyel mekanizmada rol oynayabilirler. En güçlü etki MPO I ile oluşmaktadır. Bu etkinin farklılığı MPO formlarının hedef hücrelere bağlanabilme güçlerinden kaynaklanmaktadır (18-20).

MPO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Hidrojen peroksit) ile birlikte tiyosiyonat iyonların veya halojen (halit) iyonlardan (iyodit, bromit, klorit) birinin de beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki (oksijene bağlı) göstermektedir. Halojenler etki sıralamasında, iyodit, bromit ve klorit olarak yer alırlar. En etkili kombinasyon MPO+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+I üçlüsüdür. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve diğer halojenlerin konsantrasyonlarındaki artış antibakteriyel etkiyi artırmaktadır. MPO'nun *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Staphylococcus aureus* ve *Actinobacillus actinomycescomitans* üzerine kesin bakterisid etkisi vardır (19,20).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin antibakteriyel mekanizmadaki rolü mikrobiyal metabolizma üzerine olan etkisidir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in ayrıca tek başına da antibakteriyel etkisi vardır. Ortamdaki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ise, fagositoz yapan hücrelerden üretilip salınmaktadır (89).

Selüler aktivasyon ve degranülasyon sırasında, MPO extraselüler aralığa ve fagositik vakuoller içerisine salgılanırlar (90,91). MPO, kemik iliğinde myeloid farklılaşma sırasında bir prekürsör olarak sentezlenir ve bunun işlenmesi PMNL'lerin dolaşıma katılmasından önce tamamlanır (92-95). Monositler, makrofajlara olgunlaşırken, MPO'ını yavaş yavaş kaybederler (96,97). Myeloperoksidaz (MPO), lökositlere ilaveten, hem karaciğerde kupper hücrelerinden hem de beyinde hipokampusun piramidal nöronları, granül içeren nöronları ve mikroglialarından izole edilmiştir (98-100).

Matür enzim, her bir monomeri bir ağır (55-64Da, 466 aminoasit) ve bir hafif (10-15kDa, 108 aminoasit) subuniteden oluşan 140 kDa' luk, hem içerikli bir homodimerdir (101, 102). Kovalent olarak bağlı olan hem kompleksinin katılması, prekürsörün enzimatik aktivitesini gerektiren matürasyon işleminden önce gerçekleşmektedir (103, 104).

MPO'nun sekonder yapısı ağırlıklı olarak alfa-heliks yapısındadır, her bir monomer, bir santral çekirdek, 5 heliks ve hem grubundan oluşmaktadır. Bu helikslerin dördü uzun polipeptidlerden, beşincisi kısa polipeptidten meydana gelmiştir. Büyük polipeptid kalıntıları santral çekirdeği çevreleyen tek bir açık halkaya ilaveten, 4 farklı bölgede bükülme gösterir. Küçük polipeptid, sadece santral



çekirdeği kısmından içeri doğru penetre olan karboksi-terminal heliksiyle bu molekülün yüzeyel çevresini sarmıştır (105) .

#### **2.4.2 Katalitik mekanizmalar ve in vivo substratları;**

MPO, ayrıca laktoperoksidaz, eozinofil peroksidaz ve tiroid peroksidazı içeren memeli peroksidaz ailesine de aittir. MPO, pH 5.5 de optimum reaksiyon gösterir ancak bu enzim, geniş bir pH aralığında aktivite göstermektedir (106).

MPO-system adı verilen sistemin tamamı, MPO enzimi , hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve oksitlenebilen kofaktörlerden ibarettir. Temel durumda demirin ferrik formunu taşıyan MPO (MPO Fe(III)), peroksidazların temel substratı hidrojen peroksit varlığında oksitlenmiş (okside) formuna dönüşür.  $H_2O_2$  tarafından oksidasyon ile MPO compound I (bileşik I) adlı kısa ömürlü redoks ara ürününe dönüştürülür. Compound I (bileşikI), halojenleri (klor bromür, iyod) veya pseudohalojenler gibi çeşitli substratları hızlı bir şekilde kolayca okside eder (107).

Klorürün plazma gibi fizyolojik sıvılarda çok miktarda bulunduğu bilinmektedir, bu MPO'un ana fizyolojik substratını yansıtan klorür olarak biliniyor. Klorürün, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) tarafından MPO-katalizli 2-elektronun oksidasyonu, hipokloröz asit (HOCL) ile sonuçlanır. Oksidanların etkili bir şekilde klorlanmasının, nötrofillerin bakterisidal ve virusidal özellikleri açısından kritik olarak önemli olduğuna inanılmaktadır ( 91,108-112).

MPO nun katalitik aktividen bağımsız, proinflamatuvar özelliği de vardır. Nitrik oksit (NO) gibi antiinflamatuvar molekülleri yok eden ve HOCL, tyrosyl radikalleri veya  $NO_2$  gibi pro-oksidan maddeleri sentezleyen MPO'nun katalitik olarak aktif bir protein olarak davranmasına ek olarak, son zamanlarda bu enzimin katalitik özelliklerinden bağımsız olduğu kanıtlanmış hücre aktive edici özelliklerinin proinflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (113).

MPO'nun, nötrofil aktivasyonuna merkezi olarak katıldığı bilinen CD11b/CD18 integrinlerine bağlanarak, nötrofillerin dış membranıyla birleştiği gösterilmiştir. MPO, CD11b/CD18 integrinlerine bağlanarak, süperoksit üretimi, degranülasyon ve integrin ekspresyonunun artmasına sağlayan intraselüler sinyal yollarının aktivasyonunu başlatır (114).

Myeloperoksidazın serumda artışının birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. MPO'nun, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli bir rolü olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Saldırgan patojenleri öldürmenin yanısıra, MPO'nun enzimatik reaksiyonundan ortaya çıkan oksidanlar endotel disfonksiyonuna, ateroskleroz, akut koroner sendrom gelişimi ve myokard infarktüsün gelişimine neden olmaktadır (115). MPO'nun inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli bir ilişkisi var. Aterosklerozun gidişatı süresince, hastalığın ilerlemesi döneminde lökosit MPO'nun artmasının belirlenmesi inflamasyonun olduğunu gösterir. Kronik inflamasyonun kardiyovasküler hastalıklar, tip2 DM, Alzheimer hastalığı, nefropati, benign akciğer hastalıkları ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde majör rol oynadığı biliniyor. Plazma MPO'nun artışının belirlenmesi bu hastalıkların riskini gösteren bir bulgu olarak da kullanılabilir (116-118).

MPO'nun, anti nötrofil stoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitte bulunan proinflamatuvar ortamın oluşturulmasında da önemli bir rol oynadığı görülmüştür. ANCA ilişkili vaskülitler, küçük damar vaskülitleriyle ortak klinik ve histopatolojik özellik gösterirler ve stoplazmik protein proteinaz-3 (PP3) ve MPO ya karşı direkt otoantikorların varlığıyla karakterizedirler. Nötrofillerin, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerle uyarılması, PP3 ve MPO'nun yüzey ekspresyonunu artırarak dolaşımdaki ANCA'larla etkileşime neden olmaktadır (119).

Mikrobiyal öldürme ve inflamasyonda enzimin rolünü kesin olarak belirlemede kullanılabilen spesifik ve güçlü bir myeloperoksidaz inhibitörü yoktur. Böyle bir inhibitör, myeloperoksidaza inflamatuvar doku hasarını hafifletmede yararlı olabilir. Şu ana kadar belirlenen inhibitör, peroksidasyon aktivitesini inhibe eden yeni bir madde olan benzoik asit hyrazidleridir. 4-aminobenzoik asit hyrazide (ABAH) hipoklorür asidin hem peroksidasyonu hem de üretiminin en iyi inhibitörüdür. ABAH'ın diğer nötrofil enzimler üzerinde ve süperoksitin üretimi üzerinde etkisi yoktur (120).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışmanın şekli:

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 04.04.2007 tarih ve 4/3 numaralı karar ile izin alınmıştır. Yapılan bu çalışma vaka kontrollü kesitsel bir çalışmadır.

#### 3.2 Olgu seçimi:

Bu çalışma Haziran 2007 ile Haziran 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. Çalışma için İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran karaciğer sirozuna bağlı ve karaciğer sirozu dışındaki hastalıklara bağlı asitli hastalar seçildi. Çalışmaya alınan olgulara çalışma öncesi bilgi verildi ve katılımları için onay alındı. Toplam 67 (Erkek:36, Kadın:31 ) hastanın 20'si (Erkek:10, Kadın:10) karaciğer sirozu idi. Bunların12'si hepatit B'ye, 6'sı hepatit C'ye bağlı gelişen karaciğer sirozu, 2'si kriptojenik karaciğer sirozu idi. 31'i (Erkek:18, Kadın:13) karaciğer sirozu olmayan asitli hasta idi.Bunların 24'i kalp yetmezliği, 6'sı nefrotik sendrom ve 1' i budd-chiari sendromu idi.

Kontrol grubu olarak, aynı bölgede yaşayan coğrafi ve kültürel olarak benzer alışkanlığı olan hasta grubu ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş olan 16 sağlıklı birey (Erkek:8, Kadın:8) çalışmaya dahil edildi.

Hasta seçiminde şu özellikler dikkat edildi.

1. Çalışmaya alındığı sırasında akut peritonit bulunan
2. Parasentez mayisi eksüda özellikte olan
3. Akut bir hastalığı bulunan
4. Ateşi bulunan
5. Herhangi bir nedene bağlı olarak antibiyotik kullanan
6. Koagülopatisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan olguların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Karaciğer sirozu tanısı hepatobiliyer ultrasonografi, endoskopik tetkikler ve karaciğer biyopsi ile konulan hastalarda ve karaciğer sirozu dışındaki asitli hastalarda kurallara uygun parasentez yapıldı. Parasentez yapılacak bölge iyodlu solüsyonlarla silindi ve steril iğneler kullanıldı.

Parasentez ile rutin analiz için 20 ml assit sıvısı alındı. Bunun 5 ml' si biyokimyasal analiz için, 5 ml' si mikrobiyolojik tetkikler için kullanıldı. Assit sıvısında total beyaz küre sayımı, PMNL' ler sayıldı. Geri kalan assit sıvısı ve aynı gün alınan kan heparinle antikoagüle edilip santrifüje edildi ve 1.5cc epandorf tüplerde -80 derecede Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkez'inde (CÜTFAM ) ) saklandı.

Assit sıvısında total protein miktarı, lökosit sayısı-lökosit formülü (PMNL ve lenfosit sayısı) ve LDH düzeyi çalışıldı. Klasik transüda-eksüda ayırımı yapıldı. Assit sıvısı transüda özellikle olanlar çalışmaya alındı. Bunların PMNL sayısı 250/mm<sup>3</sup>' ün altında idi. Assit sıvısı hemorajik olanlar çalışmaya alınmadı. Serum-assit albümin gradiyenti hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastalarda ayrıca tam kan sayımı, alanin amino aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), bilirübin, protrombin zamanı (PT), total protein, albümin, serum elektrolitleri, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin çalışıldı.

### **3.3. Serum ve assit albümin düzeyi tayini**

Serum ve assit albümin düzeyi Synchron LX20 otoanalizöründe, Synchron System albümin kiti kullanılarak colometric yöntemle tayin edildi.

### **3.4. Tam kan sayımı**

Tam kanda beyaz küre Coulter Gen-S System cihazıyla, Coulter Scatter PAK kiti kullanılarak lazer yöntemiyle yapıldı.

### **3.5. Myeloperoksidaz aktivitesi tayini**

Assit sıvısında ve plazmada MPO, Northwest Life Science Speciallies, LLC firması tarafından üretilen, NWLSSTM Myeloperoxidase Activity Assay kiti kullanılarak, Weiss ve coworkers(1982) tarafından tanımlanan NWLSSTM Myeloperoxidase aktivitesini ölçme yöntemi kullanılarak ELISA ile çalışıldı.

### **3.6. İstatistik**

Çalışmanın verileri SPSS (ver:10.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, Mon-Whitney U testi ve Khi- Kare testi uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 67 birey alınmıştır. Bireyler 3 gruba ayrıldı. 1. grup karaciğer siroza bağlı assitli kişilerden oluşuyordu. Bu grupta 20 kişi vardı. Bu kişilerin 10' u (%50) kadın, 10' u (%50) erkekti. Bu grubun yaş ortalaması  $61.30 \pm 2.51$  yıl (45-75 yıl) idi. 2. grup karaciğer sirozu dışındaki bir nedene bağlı assitli kişilerden oluşuyordu. Bu grupta 31 kişi vardı. Bu kişilerin 18' i (%58.1) erkek, 13' ü (% 41.9) kadın idi. Bu grubun yaş ortalaması  $60.38 \pm 13.13$  yıl (45-75 yıl) idi. 3. grup ise kontrol grubundan oluşuyordu. Bu grupta 16 kişi vardı. Bu kişilerin 8' i (%50) erkek, 8' i (%50) kadın idi. Bu grubun yaş ortalaması  $57.18 \pm 8.29$  yıl (40-70 yıl) idi.

Çalışmaya alınan karaciğer sirozuna bağlı gelişen assitli bireylerde temel özellikleri topluca aşağıda verilmiştir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1:** Çalışmaya alınan karaciğer siroz'lu bireylerin temel özellikleri

Hasta sayısı (n)	20
Yaş	$61.30 \pm 2.51$ yıl
Beyaz küre	$8740.00 \pm 3187.87$ /mm <sup>3</sup>
Serum-assit albümin gradiyenti	$1.30 \pm 0.37$ mg/dl
Assit myeloperoksidaz aktivitesi	$193.37 \pm 55.32$ U/ml
Serum myeloperoksidaz aktivitesi	$174.33 \pm 49.25$ U/ml

Çalışmaya alınan karaciğer sirozu dışı nedenlerden gelişen assitli bireylerin temel özellikleri topluca aşağıda verilmiştir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Çalışmaya alınan karaciğer sirozu dışındaki assitli olan bireylerde temel özellikler

Hasta sayısı (n)	31
Yaş	60.38 ± 13.13 yıl
Beyaz küre	8161.29 ± 4026.13 /mm <sup>3</sup>
Serum-assit albümin gadiyenti	1.32 ± 0.40 mg/dl
Assit myeloperoksidaz aktivitesi	225.34 ± 53.50 U/ml
Serum myeloperoksidaz aktivitesi	201.18 ± 56.64 U/ml

Çalışmaya alınan karaciğer sirozuna bağlı assitli, karaciğer sirozu dışı assitli bireyler ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri arasında fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Çalışmaya aldığımız gruptaki bireylerin yaş ve cinsiyet yönünden dağılımının incelenmesi.

Gruplar	Yaş (yıl)	Cinsiyet		Toplam n (%)
		Erkek n (%)	Kadın n (%)	
1	61.30±2.51	10 (50.0)	10 (50.0)	20 (100)
2	60.38±13.13	18 (58.1)	13 (41.9)	31 (100)
3	57.18±8.29	8 (50.0)	8 (50.0)	16 (100)
Sonuç	KW=2.18 p=0.336 p>0.05	x <sup>2</sup> =0.43 p=0.804 p>0.05		

Grup 1- Siroza bağlı assitli bireyler    Grup 2- Siroz dışı assitli bireyler    Grup3- Kontrol grubu

Gruplara ait serum MPO aktivitesi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamazken (p>0.05), karaciğer sirozu olan ve olmayan bireylerdeki assit sıvısındaki MPO aktivitesi yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Karaciğer sirozuna bağlı oluşan assit sıvısında MPO aktivitesi daha düşük bulundu (Tablo 4.4), (Şekil 4.1), (Şekil 4.2).

**Tablo 4.4:** Gruplara ait serum-assit MPO aktivitelerin karşılaştırılması

Gruplar	Serum MPO aktivitesi (U/ml)	Assit MPO aktivitesi (U/ml)
1	174.33±49.25	193.37±55.32
2	201.18±56.64	225.34±53.50
3	201.18±56.64	
Sonuç	KW=2.59 p=0.274 p>0.05	p=0.007 p<0.05

Grup1-Siroza bağlı assitli bireyler    Grup 2- Siroz dışı assitli bireyler    Grup 3- Kontrol grubu

Birinci ve ikinci gruplara ait serum-assit albümin gradiyenti ve kan beyaz küre değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5), (Şekil 4.3).

**Tablo 4.5:** Gruplara ait serum-assit albümin gradiyenti ve kan beyaz küre sayısının karşılaştırılması

Gruplar	Serum-assit albümin gradiyenti (mg/dl)	Kan beyaz küre sayısı (/mm <sup>3</sup> )
1	1.30 ± 0.37	8740.0 ± 3187.87
2	1.32 ± 0.40	8161.29 ± 4026.13
Sonuç	p=0.961 p>0.05	p=0.418 p>0.05

Grup 1- Siroza bağlı assitli bireyler    Grup 2- Siroz dışı assitli bireyler

Karaciğer sirozuna bağlı assitli hastalarda erkek ve kadın arasındaki serum ve assit MPO değerleri, Serum-assit albümin gradiyenti, serum beyaz küre değerleri karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6)

**Tablo 4.6:** Karaciğer sirozuna bağlı assitli erkek ve kadınlar arasındaki serum ve assit MPO, serum-assit albümin gradiyenti, kan beyaz küre değerlerinin karşılaştırılması.

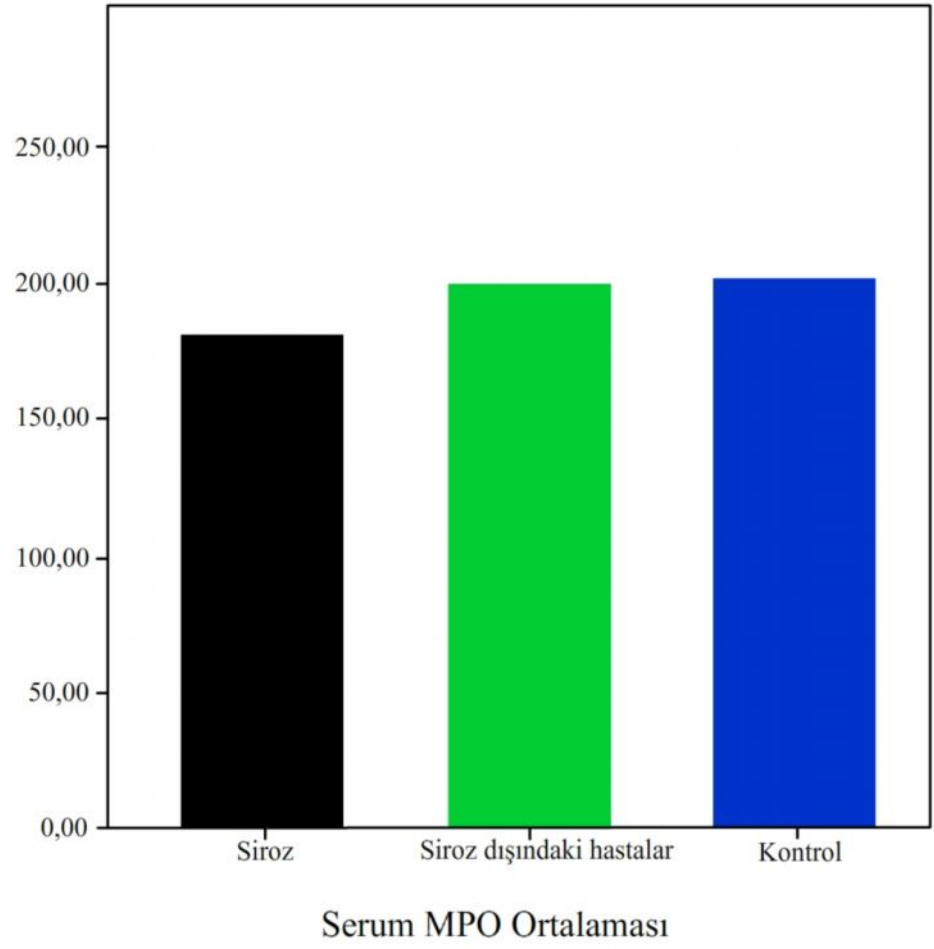
	Erkek	Kadın	Sonuç
Serum MPO aktivitesi (U/ml)	153.38± 58.63	195.29±26.58	p=0.131 p>0.05
Assit MPO aktivitesi (U/ml)	196.35±32.93	190.39±39.11	p=0.520 p>0.05
Serum-assit albümin gradiyenti (mg/dl)	1.24±0.40	1.36±0.35	p=0.544 p>0.05
Kan beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	9080.00±3305.14	8400.00±3205.20	p=0.545 p>0.05

Karaciğer sirozu dışı assit gelişen hastalarda erkek ve kadınlarda serum MPO, assit MPO, serum-assit albümin gradiyenti ve kan beyaz küre değerleri arasında fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 4.7).

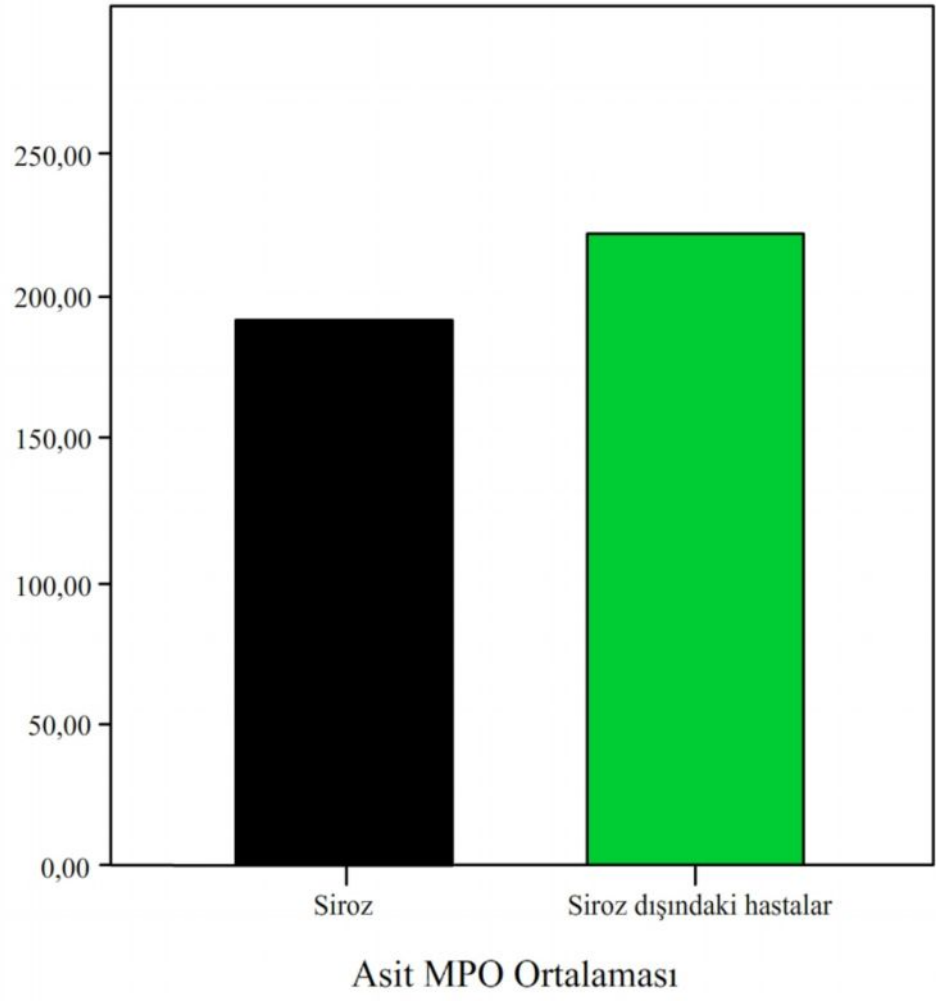


**Tablo 4.7:** Karaciğer sirozu dışındaki assitli erkek ve kadın bireyler arasındaki serum ve assit MPO, serum-assit albümin gradiyenti, kan beyaz küre değerlerinin karşılaştırılması.

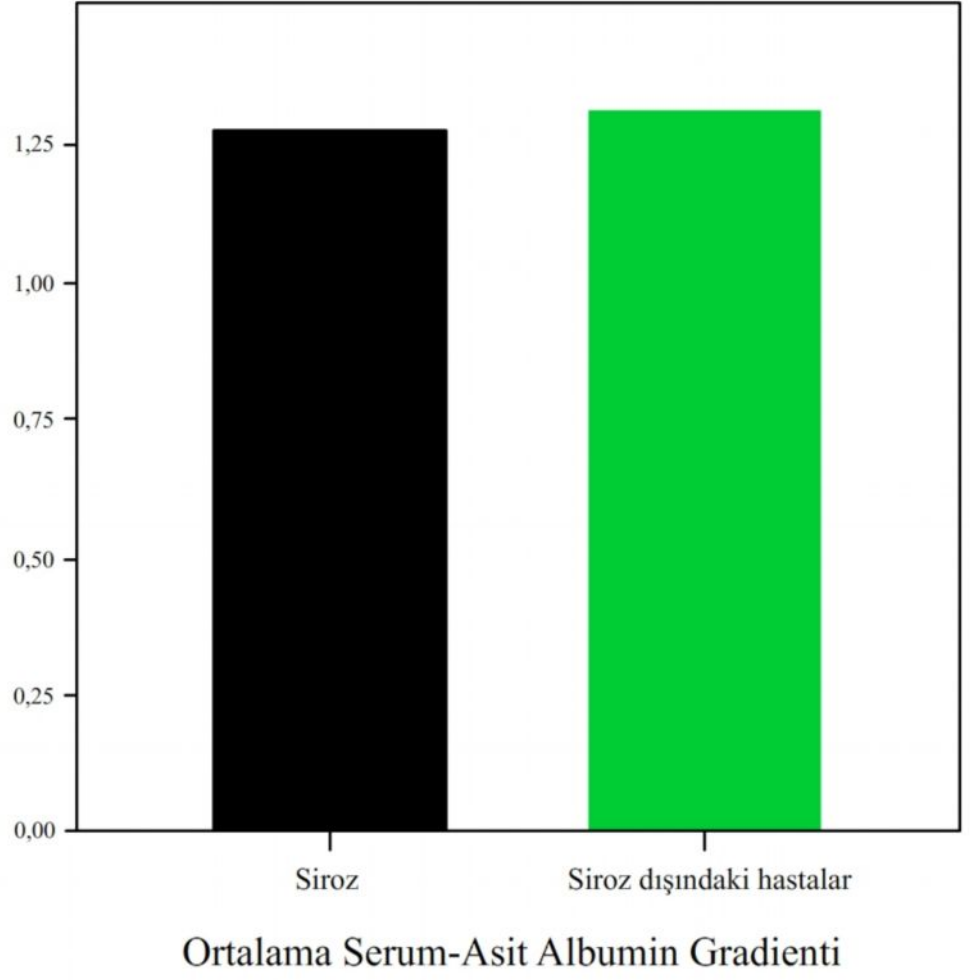
	Erkek	Kadın	Sonuç
Serum MPO aktivitesi (U/ml)	193.03±52.23	210.08±63.03	p=0.645 p>0.05
Assit MPO aktivitesi (U/ml)	227.44±55.77	222.44±52.28	p=0.968 p>0.05
Serum-assit albümin gradiyenti (mg/dl)	1.33±0.40	1.32±0.41	p=0.936 p>0.05
Kan beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	8794.44±4147.78	7284.61±3836.4 1	p=0.280 p>0.05



**Şekil 4.1:** Üç gruptaki serum MPO değerleri



**Şekil 4.2:** Birinci ve ikinci grup asit MPO değerleri



**Şekil 4.3:** Birinci ve ikinci grup arasındaki serum-assit albümin gradiyenti değerleri.

## 5. TARTIŞMA

Myeloperoksidaz ailesi kalıtsal immünite, hücre-hücre etkileşimleri, hormon yapımı ve diğer çeşitli biyolojik fonksiyonlarda önemli rolleri olan hem proteinlerini içermektedir. Myeloperoksidaz PMNL'de azurofilik granüllerinde salınır ve bu salınan enzim dokularda hasara yol açar. Memelilerde myeloperoksidazlar, dış ortama salgılanmadan veya azurofilik granüller içerisine katılmadan önce geniş bir posttranslasyonel modifikasyona uğrar. Myeloperoksidaz, fagolizozom içerisinde, endositozla alınmış olan patojenlerin hipohalous asitler veya üretilen diğer toksik bileşikleri tarafından öldürülmesini kolaylaştıran bir ortam hazırlar (121-123).

MPO, oksidatif patlama sürecinde immun sistemi tarafından oksidanların oluşumunda temel rol oynar. Özellikle aktive fagositlerin MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-CL sisteminin inflamasyon (örneğin; ateroskleroz, glomeruloskleroz ve iskemi reperfüzyonu hasarlanmasında) sonucu ortaya çıkan doku hasarında önemli rol oynadığı ve bu oksidize sistemin spesifik biomarkerlerinin belirlenmesi ve ölçülmesinin hastalığın evresini yansıtabileceği görünmektedir (17,124-129).

Portal Hipertansiyon, venöz sistemde direncin artması ve buna bağlı olarak splanknik kan akımındaki artışla karakterizedir. Portal kan akımına karşı artmış direnç, portal venöz konjesyona ve portal hipertansiyona yol açmaktadır. Multifaktöryel bir olay olan PTH' un patogenezini açıklamak için ileri sürülen hipotezlerin hiç biri tek başına yeterli değildir. Portal hipertansiyonda fizyopatolojik gelişim basamakları; portal kan akımına karşı artmış vasküler direnç, portosistemik kollateral dolaşımın gelişmesi, splanknik vazodilatasyon, artmış splanknik akım, plazma volümünde artış, periferik vazodilatasyon ve hiperkinetik sistemik dolaşımın gelişmesi olarak özetlenebilmektedir (130).

Kronik portal hipertansiyon vasküler yapıların anatomisi ve gastrointestinal mikrosirkülasyon üzerinde belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Gastrointestinal sistemde (GİS) portal hipertansiyon nedeni ile ortaya çıkan anatomik ve fizyolojik değişiklikler hastaların prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan birkaç çalışmada portal ven daralmasının tek başına bakteriyel translokasyona neden olmadığı, karaciğer yetmezliğinin eşlik ettiği durumlarda dolaşımda artan

vazodilatörlerin yol açtığı vasküler konjesyonun da etkisi ile intestinal permeabilite artışında önemli bir rolü olduğu gözlenmektedir (131).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın %90'ında portal hipertansiyonu mevcuttu. Bu hastalarda serum-assit albümin gradiyenti  $\geq 1.1$  olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Hastalarda spontan bakteriyel peritonit taramak amaçlı assit sıvısında lökosit ve PMNL, total protein, LDH çalışıldı. Tüm hastalarımızın assiti transuda özellikte idi. Eksüda olanlar çalışma dışı bırakıldı. Her üç grupta kan beyaz küreleri arasında da anlamlı bir fark bulunamadı.

Hashimoto ve arkadaşları PHT'un barsak mukozası üzerine olan etkilerini incelemişler, sirozda barsak lümeninde artan bakterilerin barsak lümeninden lenf nodlarına geçerek spontan infeksiyonlar oluşturduğunu göstermişlerdir (132).

Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, portal ven obstrüksiyonu olan farelerde barsak bakteri düzeylerinin artmış olduğunu ve bu durum ile gastrointestinal motilite arasında bir ilişki bulunduğunu göstermişlerdir. Bakteriyel translokasyona yanıt olarak aktive olmuş nötrofillerden salgılanan MPO, ortamdaki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve CL iyonlarını hipokloröz aside kataliz ederek bakterisidal etkiye neden olmaktadır. Oluşan hipokloröz asit doku üzerine toksik etkileri olan güçlü bir radikaldir. Portal hipertansiyonda muhtemelen hemodinamik dolaşım bozukluğuna sekonder olarak artan bakteriyel translokasyon ve bunun sonucunda oluşan nötrofil kemotaksisi yüksek MPO düzeylerini açıklamaktadır (133).

Güvenç ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PHT oluşturulmuş farelerde ince barsak ve kolon dokularında MPO düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulmuşlardır (134).

PHT'da intestinal mukozal bariyer fonksiyonunda bozulmaya ve yerli bakterilerin translokasyonuna yol açan mekanizmaları tanımlamak için birçok klinik ve deneysel çalışma yürütülmüştür (135- 137). Kronik PHT, portal basınçta patolojik artış ve portosistemik kollaterallerin oluşumu ile karakterizedir. PHT mikrovasküler intestinal kan akışını artırır, ancak bu intestinal arteriyel basınçta % 41-51 azalma ile ilişkilidir, bu nedenle hipoperfüzyon ve hipoksemiye yol açar (138,139). İç organa ait vazodilatasyonun olduğu barsak mukozasında mukozal hipoperfüzyon, mukozal hipoksi ve intestinal mukozal Ksantin Oksidaz (XO) aktivasyonun başlattığı yapısal değişiklikler ortaya çıkar (136,140,141). Ortaya çıkan oksijenden salınan serbest

radikaller artmış intestinal permeabilitenin öncüleri olarak hareket ederler ve normal hücreleri yok eden ve bağ dokuyu yok eden bir reaktif oksijen metabolitleri kompleksi salınmasına neden olan etkileri başlatır (142). Devam eden oksidatif stres devamlı hücre lipid peroksidasyona ve hücre ölümüne yol açar (143-145).

Schimpl ve arkadaşlarının bir çalışmasında kronik PH ve safra kanalı tam tıkalı olan farelerde önemli düzeyde bakteriyel translokasyon, intestinal mukozal lipid peroksidasyonu ve PMNL'lerden salınan mukozal MPO aktivitesinin arttığını bulmuşlar. Kronik PHT ve safra kanalı tam tıkalı farelerdeki bakteriyel translokasyon önemli düzeydeki intestinal mukozal lipid peroksidasyonu ve PMNL'lerin aktivasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Rekabetçi XO inhibitörü olan allopürinol kronik PHT ve safra kanalı tam tıkalı farelerde bakteriyel translokasyonu, intestinal mukozal lipid peroksidasyonu ve mukozal MPO aktivitesini önemli derecede azaltmış. Bu çalışmanın klinik uygunluğu tartışmalı kalmış, çünkü fareler karaciğer ve barsaktaki XO aktiviteleri dağılımı yönünden insanlardan çok farklıdır (146).

Sirozlu hastalarda hem humoral hem hücrel immünitede sorun vardır (3,5). Kompleman3 (C3)'ün primer yapım yeri karaciğer olduğu için karaciğer yetmezliğinde ciddi kompleman eksikliği vardır. Bunun sonucunda opsonizasyon bozulur. Retiküloendotelial sistemin (RES) %90'ı karaciğerde yer aldığı için bu hastalarda RES'in fagositoz yeteneği de bozulmuştur (4,147,148). İntrahepatik şant nedeniyle bakterilerin sinüzoidlerdeki RES hücrelerinin fagositozundan kaçışı, kupfer hücrelerinin öldürme yeteneğinin azalması ve dalak fonksiyonlarının etkilenmesi fagositoz bozukluğundan sorumlu olduğu düşünülen faktörlerdir (3,147). Kemotaktik inhibitörlerin varlığı nedeniyle nötrofil kemotaksisi de etkilenmiştir (3,4). Ek olarak malnütrisyonu bağlı anormal T ve B lenfosit fonksiyonu ve gecikmiş tip hipersensitivite yanıtında azalma sözkonusudur. Albümin-globülin oranının tersine dönmesi nedeniyle poliklonal gammopati vardır. IL-6 düzeyleri düşüktür (3).

DeneySEL siroz ve spontan peritonitin fare modellerinde spontan asit infeksiyonlarının oluşmasındaki basamaklardan en önemlisi olan bakteriyel translokasyonun gösterilmesi ile transmigrasyon teorisi geçerliliğini tamamen yitirmiş ve yerini translokasyon teorisi almıştır (149, 150). Hayvan modellerinde bakteriyel translokasyon için gerekli majör mekanizmalar olarak; barsaklarda aşırı bakteriyel çoğalma, barsak mukozal bariyerinin geçirgenliğinin artışı, konağın

immün yanıtındaki bozukluklar ve bakterilerin kendisine ait faktörler tespit edilmiştir (151, 152).

Bağcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada assiti olan ve hastaneye yatırılan hastaların %20.85'inde SBP görülmüştür. Assit sıvısı total protein oranındaki düşüklük (1 gr/dl'den az), geçirilmiş spontan assit enfeksiyonu ve geçirilmiş gastrointestinal kanama, spontan assit enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Serum total bilirubin düzeyinin yüksekliği ise sirozu ve assiti olan hastalarda spontan assit enfeksiyonunun habercisi olabilir (153).

Bizim çalışmamızda karaciğer sirozuna bağlı ve karaciğer sirozu dışındaki (maligniteye bağlı assitler hariç) assit sıvısında ve serumda MPO düzeylerini çalıştık. Karaciğer sirozuna bağlı assitlerde MPO düzeyini , diğer assit sıvılarına göre anlamlı olarak daha düşük bulduk. Bu sonuca göre MPO düşüklüğünün SBP artışının bir nedeni olabileceği sonucuna vardık.

Karaciğer sirozunda oksidatif stresin biyolojik göstergesi olarak myeloperoksidaz seviyelerini kanda inceleyen bir çalışma yapılmış. Sirotik hastalarda MPO düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (154).

Bizim çalışmamızda her üç grup arasındaki kan MPO düzeylerini karşılaştırıldı. Gruplar arasında MPO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

MPO'nun son yıllarda artan oranda dikkat çekmesinin nedeni MPO'nun inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantı da önemli bir rolü olması nedeyledir. Saldırgan patojenleri öldürmenin yanısıra (fagositoz), MPO enzimatik reaksiyonundan ortaya çıkan aynı oksidanlar, sadece endotel disfonksiyonuna neden olmaz, aynı zamanda ateroskleroz, akut koroner sendrom gelişimi ve miyokard infaktüsü takiben iskemik yaralanmaya ventriküler doku cevabında etkili olduğu gösterilmiştir. Brennan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ve KVH'nin ilerlemesinin artmasında MPO'nun rolü olduğu belirlenmiştir (155).

Şimdilerde MPO'nun arteryal damar duvarı endotel disfonksiyonu, lipid peroksidasyonu, oksidize düşük dansiteli lipoprotein (OXLDL) oluşumu gibi aterosklerozun başlangıcına yol açan bir çok kritik olayda etkisi olduğu açıklanmıştır



(156,157). Bu nedenle MPO aterogenezde temel rol oynar ve ateroskleroz riskini belirlemede erken bir risk göstergesi olarak kullanılabilir (158).

İnflamasyon alanlarında aktive halde bulunan polimorfnükleer lökositler (PMNL) ve monositlerden salınan MPO enzimi insan immün sistemi tarafından oksidanların oluşumunda temel bir rol oynar (16,17,159). Bu enzimin oluşturduğu oksidanlar fagozomlar ve ekstraselüler alandaki PMNL ve monositlerde bulunan granüllerden salınan enzim ve bakteriyel proteinler serisi ile birlikte içeri giren mikroorganizmaların öldürülmesinde büyük rol oynar (17,159). Ancak bu sürecin yüksek oranda koordineli ve kontrollü bir yapıya sahip olmasına rağmen dokuda hasar olabilir ve bu hasar kronik inflamasyonla ilişkili bir takım hastalıkların patolojisi ve bu enzimin neden olduğu hasar arasındaki bağlantıların temelini oluşturur (17). Bu nedenle myeloperoksidazdan (MPO) salınan oksidanların Tip2 DM, benign akciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz, böbrek hasarı, bazı kanserler, multiple skleroz ve Alzheimer hastalığı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (124,125,160-163).

MPO ile peridontal hastalık arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış (164-168). Çalışma sonuçları, MPO'nun peridontal hastalıkta önemli yerinin olduğunu göstermiştir. MPO çeşitli çalışmalarda değişik şekillerde ele almışlar. Wolf ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, MPO'nun peridontal hastalıkta önemli bir yer tuttuğunu ve hastalıklı bölgelerin tedavisinden sonra, miktarının önemli ölçüde düştüğünü bildirmişlerdir (87). Benzer şekilde Smith ve arkadaşları da yakın sonuçları açıklamışlardır (167). Over ve arkadaşları, hızlı ilerleyen peridontitisli, erişkin peridontitisli ve sağlıklı bireylerin dişeti cebi sıvısında ve periferik kan nötrofilleri ile tükürük MPO aktivitesini tespit etmek amacıyla yaptıkları çalışmalarda MPO aktivitesi ile, peridontal yıkım arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Peridontal yönden hastalıklı bireylerdeki artan MPO aktivitelerinin, nötrofillerin sayılarındaki artışa, degranülasyonlarına ve kronik antijenik stimuluslar varlığına bağlı hiperaktif durumla ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (169).

Artmış CD4 nötrofil ve makrofaj sayısı ile birlikte MPO aktivitesi de paralellik gösterir. Bu hücrelerin fonksiyon göstergesi olarak da bilinen MPO düzeyleri birçok çalışmada bir parametre olarak ölçülmüştür (170). Masuka ve

arkadaşları kolit modeli oluşturdukları farelerde kolit gruplarına göre tedavi gruplarında MPO aktivitelerinin anlamlı olarak gerilediğini izlemişlerdir (171). Domek ve arkadaşları inflamatuvar barsak hastalığı patogenezini araştırmışlar ve nötrofil infiltrasyon ve aktivasyonun önemli rol oynadığını bunun da dokudaki MPO düzeyi ile belirlediğini öne sürmüşlerdir (172). Karmeli ve arkadaşları tarafından farelerde kolit modelinde COX-2 inhibitörlerinin etkileri karşılaştırılmış ve tedaviyle MPO aktivitelerinin kolit modelindeki deneklere göre % 61 azaldığını belirtmişlerdir (173).

MPO'nun bakteriyel öldürmede önemli olduğu ve mikroorganizmalardan hem bakteri hem de mantarların öldürülmesinde etkili olduğu hayvan örneklerinde gösterilip ve insanlarda 1:1000 veya 1:2000 olarak görülen tam veya kısmi MPO yetersizliği olan diyabetli hastalarda infeksiyon insidansında artışı olduğu gösterilmiştir. Şiddetli ve öldürücü infeksiyonla ilişkili olarak bilinen kronik granulomatoz hastalığında MPO eksikliği vardır. Gerçektende MPO'dan ortaya çıkan oksidanların hücresel uyarı olaylarını etkilediği ispatlanmıştır (106, 174).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda karaciğer sirozuna bağlı gelişmiş assit sıvısındaki MPO değeri, karaciğer sirozu dışı nedenlerden dolayı oluşan assit sıvısındaki MPO değerinden daha düşük bulundu ve bu düşüklük istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Karaciğer sirozu sonucu assit gelişen, karaciğer sirozu dışı nedenlerden dolayı assit gelişen bireylerde ve kontrol grubunda serum MPO düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Karaciğer sirozu ve karaciğer sirozu dışı nedenlerden dolayı assit gelişen bireylerde serum-assit albümin gradiyenti ve kan beyaz küre sayısı yönünde anlamlı bir fark bulunamadı. Grupların assit sıvıları transuda özellikte olanlar çalışmaya alındı. Sirozlu hastalarda hem humoral hem hücre sel immünitede bozukluk olması sonucu gelişen spontan bakteriyel peritonit karaciğer sirozun en sık komplikasyonudur. Bu sonuçlarla bizim hastalarımız için karaciğer sirozuna bağlı gelişen assit sıvısındaki MPO düzeyinin düşük bulunmasının da spontan bakteriyel peritonit artışına katkısı olabileceği olarak düşündük.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya karaciğer sirozu tanısı almış bireyler ve karaciğer sirozu dışı assitli bireylerden oluşan toplam 51 ve kontrol grubu olarak da 16 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya alınan assitli bireylerden herhangi bir nedenden dolayı enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan 20' si karaciğer sirozuna bağlı assitli bireyler ve 31' i karaciğer sirozu dışı assitli bireyler idi. Karaciğer sirozlu grubun 10' u erkek (%50), 10' u kadın (%50) idi. Karaciğer sirozu dışı assitli grupta 18' i erkek (%58.1), 13 'ü kadın (%41.9), kontrol grubunun 8' i erkek (%50), 8' i kadın (%50) idi. Karaciğer sirozu olan 20 bireyin (grup 1) yaş ortalaması  $61.30 \pm 2.51$  yıl idi. Karaciğer sirozu dışı assitli 31 bireyin (grup 2) yaş ortalaması  $60.38 \pm 13.13$  yıl, kontrol grubundaki 16 bireyin (grup 3) yaş ortalaması  $57.18 \pm 8.29$  yıl idi. Çalışmaya alınan bireylerin tanımlayıcı özellikleri incelendiğinde yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arası fark önemsiz ( $p > 0.05$ ) bulunmuştur.

2. Serum-Assit albümin gradiyenti birinci ve ikinci grup arasında karşılaştırıldığında hasta gupları arasındaki fark önemsiz ( $p > 0.05$ ) bulunmuştur.

3. Kan beyaz küre yönünde birinci ve ikinci grup arasında karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark önemsiz ( $p > 0.05$ ) bulunmuştur.

4. Serum myeloperoksidaz düzeyi yönünden üç grup karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark önemsiz ( $p > 0.05$ ) bulunmuştur.

5. Gruplar assit myeloperoksidaz düzeyi karşılaştırıldığında birinci ve ikinci grup arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Karaciğer sirozuna bağlı gelişen assit sıvısında myeloperoksidaz değeri, karaciğer sirozu dışı nedenlerden dolayı oluşmuş olan assit sıvısındaki myeloperoksidazdan daha düşük bulundu.

6. Karaciğer sirozu sonucu assit gelişen hastalarda ve karaciğer sirozu dışı nedenlerden dolayı assit oluşmuş hastalarda, serum MPO, assit MPO, serum-assit albümin gradiyenti ve kan beyaz küre değerleri karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında fark önemsiz ( $p > 0.05$ ) bulunmuştur.

7. Karaciğer sirozu ve siroz dışı nedenlerden dolayı assit oluşmuş hastalarda, transuda özellikte olan assitlerde MPO düzeyine baktık. Karaciğer sirozu sonucu assit oluşan hastaların assit sıvısında MPO düzeyi, karaciğer sirozu dışı assit oluşmuş hastalardan daha düşük bulundu. MPO düşüklüğünün karaciğer sirozunda spontan

bakteriyel peritonitin artışıında rol oynadığını düşünmekteyiz. Assit sıvısı eksüda özellikle olan hastalarda da MPO düzeyinin bakılması ve bu konuda daha geniş çaplı araştırmalar yapılmasını öneriyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dooley J. Hepatic Cirrhosis. In: Sherlock S, ed. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. London: Blackwell Science, 1997; 371-65.
2. Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu. In: Tabak F, ed. Klinik Gastroenteroloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel ve Güneş Tıp Kitapevleri, 2005; 626-33.
3. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 363-71.
4. 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.
5. Caly WR, Strausse EA. Prespective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J Hepatol 1993; 18: 353-8.
6. Yu AS, Hu K. Management of ascites. Clin Liver Dis 2001; 5(2): 541-68.
7. Yöner Ö, Arslan S, Aydın M, Ersoy D. Asitli hastaya klinik yaklaşım. Güncel Gastroenteroloji 2004; 8(4): 275-279.
8. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 1998; 27(4): 669-74.
9. Gilbert JA, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis: an update, Mayo Clin Proc. 1995; 70(4): 365-70.
10. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin North Am 1992; 21: 257-275.
11. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Dis Mon 1985; 31: 1-48.
12. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1986; 91(6): 1343-6.
13. Runyon BA. Patients with deficient fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1988; 8(3): 632-5.
14. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis. 1998; 27: 669-74; quiz 675-676.

15. Franca AV, De Souza JB, Silva CM, et al. Long-term prognosis of cirrhosis after spontaneous bacterial peritonitis treated with ceftriaxone. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 295-298.
16. Kettle AJ. Myeloperoxidase: a key regulator of neutrophil oxidant production. *Redox Rep* 1997;3: 3-5.
17. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: Friend and Foe, *J Leukoc Biol.* 2005;77: 598-625.
18. Johnson NW. Crevicular fluid-based diagnostic tests. *Cur Opin Dent.*1991; 1: 52-65.
19. Lehrer R. Neutrophils and host defence. *Ann Int Med.*1980; 109: 127-142.
20. Miyasaki KT, Wilson ME, Genco RJ. Killing of *Actinobacillus actinomycesetemcomitans* by the human neutrophil myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system. *Infect Immun*1986; 161-165.
21. 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.
22. Çakaloğlu Y. Kronik Hepatit. In: Ökten A, ed. *Gastroenterohepatoloji*.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001;387-400.
23. Esteban J, Gomez J, Martell M. Hepatitis C. In: Wilson RA, ed. *Viral Hepatitis* 5th ed. New York: Marcel Dekker, 1997;147-216.
24. D' Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-75.
25. Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer Sirozu. In: Ökten A, ed. *Gastroenterohepatoloji*. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 449-50.
26. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E. et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 928-31.
27. Büyükoztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı, 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007;1060-1030.
28. Büyükoztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı. 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007; 1080-1077.
29. Sherlock S, Dooley J. Ascites. In: Sherlock S, Dooley J ed. *Diseases of the liver and biliary system*. 10th ed. London: Blackwell Science, 1997; 119-34.

30. Scheuer PJ, Lefkovich JH. Liver Biopsy Interpretation. 5th ed. London: Saunders, 1994; 159-135.
31. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. *Hepatology* 1992; 175-9.
32. Christensen E, Schlichting P, Anderson PK, et al. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with COX' s multiple regression model for time dependent variables, *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 : 163-74.
33. Kitano S, Terblancte J, Kahn D, et aL. Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. *Br J Surg.* 1986; 73(7): 525-31.
34. Mc Indoe AH. Vascular lesions of portal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 1928; 5: 23-40.
35. Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1805-15.
36. Shibayama Y, Nakata K: Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5: 643-8.
37. Vorobiof J, Bredfelt J, Grossmann RJ: Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: A primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983;244(1):G52-7.
38. Kravetz D, Arderiu MT, Bosch J, et aL. Increased plasma volume in two models of portal hypertension in the rat: Cirrhosis of the liver and partial portal vein ligation. *Rev Esp Fisiol* 1987; 43: 179-83.
39. 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.
40. Julien TY. Miscellaneous diseases of the peritoneum and mesentery, In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, Editors. *Current Drognosis and Treatment in Gastroenterology.* 2 nd ed. USA: McGraw-Hill Companies, Inc 2003; 166-76.
41. Zeybel M, Çolakoğlu Ö, Uğur F. Asit, In: Ünsal B ed. *Portal hipertansiyon ve komplikasyonları.* 1. baskı. İzmir: Meta Basım, 2003; 123-59.

42. Çakaloğlu Y, Asit: Tanı-Ayırıcı Tanı, Klinik Özellikler. In: Ökten A, ed. Gastroenterohepatoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2001; 345-68.
43. Runyon BA. Approach to the patient with ascites, In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al. Textbook of Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2003; 948-972.
44. Mc Hutchison JG. Differential diagnosis of ascites. Seminars in Liver Disease 1997; 3:191-202.
45. Gines P, Cardenas A. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 2004;350:1646-54.
46. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004; 39; 1-16.
47. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, Editors. Gastrointestinal and Liver Disease, pathophysiology, diagnosis, management 7 th ed. Philadelphia: Saunders, 2002; 1310-1333.
48. Cardenas A, Chopra S. Chylous ascites. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1896.
49. Aslam N, Marino CR. Malignant ascites. Arch Intern Med 2001; 161: 2733-37.
50. Çağatay AA, Öztürk S. Spontan asit enfeksiyonu. Klimik Derg 2002; 15: 3-7.
51. Such J, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 1998; 27:669-76.
52. Tito L, Rimola A, Gines P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. Hepatology 1988; 8:27-31.
53. Llovet JM, Planos R, Morillas R, et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. Am J Gastroenterol 1993; 88: 388-392.
54. 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: 1495-1501.
55. Conn H.O. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. Ann Intern Med 1964; 60: 558-80.



56. Runyon BA. Pathogenesis and diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. In: Rodes J, Arroya U, ed. *Therapy in liver disease*. 2nd ed. Barcelona: Doyma, 1992; 388-96.
57. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15 (2): 373-84.
58. Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 323-33.
59. Iber FL. Patients with cirrhosis and liver failure are at risk for bacterial and fungus infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2001-3.
60. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2193-7.
61. Levison ME, Bush LM. Peritonitis and other intra-abdominal infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 821-56.
62. Gines P, Arroyo V, Rodes J. Pathophysiology, complications and treatment of ascites. *Clin Liver Dis* 1997; 1(1): 129-55.
63. Mc Vay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31(2) : 164-71.
64. Castellate J, Xiol X, Verdaguer R, Ribes J, Guardiola J, Gimenez A, Cosais L. Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(12): 1605-8.
65. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid: a safe procedure. *Arch Intern Med* 1986; 146(11): 2259-61.
66. Kaymakoğlu S. Spontaneous ascitic infection in different cirrhotic groups; Prevalence risk factors and the efficacy of cefotaxime therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(1): 71-6.
67. Chu CM. Prevalence of and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. *Dig Dis Sci* 1995; 40(3): 561-5.

68. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh W, et al. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996; 24(6): 1408-12.
69. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988;8(5): 1104-9.
70. Pelletier G, Salmon D, Ink O, et al. Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990; 10(3): 327-31.
71. Sandowski SA. Cirrhosis. *Clin Fam Pract* 2000; 2(1): 59-77.
72. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990; 12(4 pt 1): 710-5.
73. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during, and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5(2): 257-9.
74. Runyon BA, Canawati HN, Hoefs JC. Polymicrobial bacterascites: a unique entity in the spectrum of infected ascitic fluid. *Arc Intern Med* 1986; 146(11): 2173-5.
75. 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(1): 71-6.
76. Grange JD. A moxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 1990; 11(3): 360-4.
77. Ricart E, Soriano G, Novella MT, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32: 596-602.
78. Novasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111(4): 1011-7.
79. Wongcharatrawee S, Garcia-Tsao G. Clinical management of ascites and its complications. *Clin Liver Dis* 2001; 5(3): 833-50.

80. Soriano G, Teixedo M, Guarner C, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100(2): 477-81.
81. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: result of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12(4pt 1): 716-24.
82. Sarino G, Guarner C, Tomas A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103(4): 1267-72.
83. Young S, et al. Effect of selective bowel decontamination with norfloxacin on spontaneous bacterial peritonitis, translocation and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21(6): 1719-24.
84. Grange JD, Roulot D, Pelletier G, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites-A double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29(3): 430-6.
85. Guarner C, Sola R, Soriano G, et al. Risk of first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999; 117(2):414-9.
86. Fenna RE: Crystallization and subunit structure of canine myeloperoxidase. *J Mol Biol.*1987; 196: 919-925.
87. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase-halide-hydrogen peroxide antibacterial system. *J Bacteriol*, 1968; 95: 2131-2138.
88. Weis SS. Tissue destruction by neutrophils. *N Eng J Med.*1989; 320: 365-376.
89. Marshall MV, Cancro LP, Fischman SL. Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. *J Periodontol.* 1995; 66: 786-96.
90. Nauseef WM. Insights into myeloperoxidase biosynthesis from its inherited deficiency. *J Mol Med* 1998; 76: 668-661.
91. Winterbourn CC, Vissers Kettle AS. Myeloperoxidase. *Cur Opin Hematol* 2000; 7: 58-53.
92. Kawano S, Tatsuni E, Yoreda N, Nagata S, Yamaguchi N. Suppression of gene expression of myeloperoxidase (MPO) by gamma interferon (IFN-gamma) in HL60 cells. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12: 85-81.

93. Nauseef WM. Myeloperoxidase deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* . 1998; 2: 135-158.
94. Tobler A, Millier CW, Johson KR, Selsted ME, Rovera G, Koofler HP. Regulation of gene expression of myeloperoxidase during myeloid differentiation. *J Cell Physiol* 1988; 136: 215-225.
95. Zhao WG, Regmi A, Austin D, Brown JE, Racine M, Austin GE. Cis-elements in the promoter region of the human myeloperoxidase (MPO) gene. *Leukemia* 1996; 10: 1089-1103.
96. Locksley R.M, Nelson C.S, Frankhauser J.E, Klebanoff S.J, Loss of granule myeloperoxidase during in vitro culture of human monocytes correlates with decay in antiprotozoa activity. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36, 541-548.
97. Nakagawara A, Nathan CF, Cohn ZA, Hydrogen peroxide metabolism in human monocytes during differentiation in vitro. *J Clin Invest.* 1981; 68: 1243-1252.
98. Brown KE, Brunt EM, Heinecke JW, Immunohistochemical detection of myeloperoxidase and its oxidation products in kupper cells of human liver. *Am J Pathol* 2001; 159. 2081-2088.
99. Gren PS, Mendez AJ, Jacob JS, Crowley .R, Growdon W, Hyman BT, et al. Neuronal expression of myeloperoxidase is increased in alzheimer' s disease . *J Neurochem* 2004; 90: 727-33.
100. Nagra R.M, Becher B, Tourtellotte W.W, Antel J.P, Gold D, Paladino T, et al. Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. 1997; 78:97-107.
101. Akin DT, Klinkade JM. Processing of a newly identified intermediate of human myeloperoxidase in isolated granules occurs at neutral. *Ph J Biol Chem* 1986; 261: 8370-8375.
102. Koffler HP, Ranyard J, Pertcheck M. Myeloperoxidase: its structure and expression during myeloid differentiation. 1985; 65: 484-491.
103. Arnljots K, Olsson I. Myeloperoxidase precursors incorporate. *J Biol Chem* 1987; 262: 10430-10433.

104. Taylor KL, Guzman GS, Burgess CA, Kinkade JM. Assembly of dimeric myeloperoxidase during posttranslational maturation in human leukemic HL-60 cells. 1990; 29: 1533-1539.
105. Zeng J, Fena RE. X-ray crystal structure of canine myeloperoxidase at 3 Å resolution. *J Mol Biol* 1992; 226: 185-207.
106. Deby-Dupont GDC, Lamy M. Neutrophil myeloperoxidase revisited: it's role in health and disease. 1999; 36: 500-513.
107. Everse J. The structure of heme proteins compounds I and II. some misconceptions. *Free Radic Med* 1998; 24: 1338-1346.
108. Kettle AJ, Van Dalen CJ. Peroxynitrite and myeloperoxidase leave the same footprint nitration. *Redox Rep* 1997; 3: 257-258.
109. Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, Jones AD, Freeman BA, Halliwell B. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. 1998; 391: 393-397.
110. Klebanoff SJ, Waltersdorf AM, Rosen H. Antimicrobial activity of myeloperoxidase 1984; 105: 399-403.
111. Van Dalen CJ, Whitehouse MW, Winterbourn CC, Kettle AJ. Thiocyanate and chloride as competing substrates for myeloperoxidase. 1997; 327: 487-492.
112. Winterbourn CC. Comparative reactivities of various biological compounds with myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride, and similarity of the oxidant to hypochloride 1985; 840: 204-210.
113. Lau D, Mollnau H, Eiserich JP, Freeman BA, Daiber A, Gehling UM et al. Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins. 2005; 102: 431-436.
114. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jenette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. 1990; 87: 4115-4119.
115. Aratani Y, Kura F, Watanabe H, et al. In vivo role of myeloperoxidase for the host defence. *Infect Dis* 2004; 57: 515-115.
116. Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for antiinflammatory therapy from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1754: 253-62.

117. Karin M. Inflammation-activated protein kinases as targets for drug development. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 386-90.
118. Kostadinova R, Wahli W, Michalik L. PPARs in disease: control mechanisms of inflammation. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2995-3009.
119. Hagen EC, Daha MR, Hermans j, Andrassy K, Cserko E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. 1998; 53: 743-753
120. Ketle AJ and Winterbourn CC. *Biochem Pharmacol.* 1991; 41: 1485-1492.
121. Daiyaso H, Toh H. Molecular evolution of the myeloperoxidase family, *J Mol Evol.* 2000; 51: 433-445.
122. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Ann Rev Immunol.* 2005; 23: 197-223.
123. Hirche TO, Gaut JP, Heinecke JW, Bealaaovaj A. Myeloperoxidase plays critical roles in killing *klebsiella pneumoniae* and inactivating neutrophil elastase; effect on host defense. *J Immunol.* 2005; 174: 1551-565.
124. Malle E, Marsche G, Panzenboeck U, Sattler W. Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: Fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins. *Arch Biochem Biophys* 2006; 445: 245-255.
125. Malle E, Buch T, Gröne HJ. Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int.* 2003; 64: 1956-1967.
126. Hazell LJ, Arnold L, Flowers D, Waeg G, Malle E, Stocker R. Presence of hypochlorite-modified proteins in human atherosclerotic lesions, *J Clin Invest* 1996;97:1535-1544.
127. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, Sun M, Goormastic M, Setle M, Schmitt D, Thamson L, Fox PL, Íschiropoulos H, Smith JD, Kinter M, Hazen SL. Apolipoprotein A-1 is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subject with cardiovascular disease, *J Clin Invest.* 2004; 114: 529-541.
128. Gröne HJ, Gröne EF. Immunohistochemical detection of hypochlorite-modified proteins in glomeruli of human membranous glomerulonephritis, *Lab. Invest* 2002; 82: 5-14.

129. Hasegawa T, Malle E, Farhood A, Jasechke H. Generation of hypochlorite-modified proteins by neutrophils during ischemia-reperfusion injury in rat liver: attenuation by ischemic preconditioning, *Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol.* 2005; 289: G760-G767.
130. Henderson JM. Portal hypertension. *Cur Prob in Surg* 1998; 35: 271-8.
131. Wang X, Andersson R, Soltesz V, et al. Effect of portal hypertension on bacterial translocation induced by major liver resection in rats. *Eur J Surg* 1993; 159: 343-50.
132. Hashimoto N, Ohyonagi H. Effect of acute portal hypertension on gut mucosa. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(48): 1567-70.
133. Wang XD, Guo WD, Wang Q. The association between enteric bacterial overgrowth and gastrointestinal motility after subtotal liver resection or portal vein obstruction in rats. *Eur J Surg.*1994; 160(3): 153-60.
134. Güvenç Y, Onur E, Var A, Aydede H, Uyanık BS. Portal hipertansiyon'lu ratlarda ince barsak ve kolon dokularında oksidan ve antioksidan status. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2006; 4(3): 107-114.
135. Deitch EA, Sitting K, Berg RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg.* 1990;159:79-84.
136. Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993; 17: 1082-1085.
137. Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Cabre E, Jiminemez M, Urban A, Ojanguren I, Arnal J, Gassull MA. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. 1994; 35: 1648-1652.
138. Tsugawa K, Hashizume M, Migou S, et al. Role of nitric oxide and endothelin-1 in a portal hypertensive rat model. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10): 1097-105.
139. Blanchet L, Lebrec D. Changes in splanchnic blood flow in portal hypertensive rats. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 327-331.
140. Sorell WT, Quigley EMM, Jin G, Johnson TS, Rikkers LF. Bacterial translocation in portal-hypertensive rats: studies in basal conditions and on exposure to hemorrhagic shock. *Gastroenterology* 1993; 104: 1722-1726.

141. Deitch EA, Bridges W, Bakers J, Ma JW, Ma L, Grisham MB, Granger N, Specian RD, Berg R. Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation. *Surgery* 1988; 104: 195-198.
142. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Eng J Med*. 1989; 320: 365-376.
143. Comporti M. Three models of free radical induced cell injury. *Chem Biol Interact* 1989; 72: 1-7.
144. Tripple DL, Yee AW, Jones DP. The pathophysiological significance of lipid peroxidation in oxidative cell injury. *Hepatology* 1976; 7: 377-387.
145. Kato S, Kawase T, Alderman J. Role of xanthine oxidase in ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Gastroenterology*. 1990; 98: 203-210.
146. Günther S, Patrica P, Gerhard S, Gerhard F. Allopurinol reduces bacterial translocation, intestinal mucosal lipid peroxidation, and neutrophil-derived myeloperoxidase activity in chronic portal hypertensive and common bile duct-ligated growing rats. 1998; 300-30
147. Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 323-33.
148. Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patient: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1-10.
149. Runyon BA, Sugano S, Kanel G. Rodent model of cirrhosis, ascites and bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 489-93.
150. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1994; 21: 792-6.
151. Bery RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J Med* 1992; 23(3-4): 217-44.
152. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacterial from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis* 1998; 157: 1032-8.



153. Bağcı S, Ayta H, Tüzün A, Ateş Y, Erçin N, Uygun A, Gülşen M, Karaeren N, Dağalp K. Sirozlu hastalarda spontan asit enfeksiyonunun görölme oranı ve risk faktörleri. *Gastroenteroloji Derg.* 2003; (2): 69-75.
154. Işıksal F. Gastroenteroloji ve hepatoloji serum nitrit/nitrat ölçümünün klinik önemi. *Gastroenterohepatoloji* 2003; 14: 18-22.
155. Brennan ML, Hazen SL. Emerging role of myeloperoxidase and oxidant stress makers in cardiovascular risk assessment. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 353-9.
156. Zhang R, Brennan ML. Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. *J Biol Chem* 2002; 277: 46/16-22.
157. Podrez EA, Schmidt D, Hoff HF, et al. Myeloperoxidase generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest* 1999; 103: 1547-60.
158. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001;286:2136-42.
159. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidant, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood* 1998; 92(9): 3007-17.
160. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic.Biol. Med.*2000; 28: 1717-1725.
161. Wu X, Schabathn MB, Spitz MR. Myeloperoxidase promoter region polymorphism and lung cancer risk. *Methods Mol. Med.* 2003; 75: 121-133.
162. Nagra RM, Becher B, Tourtellotte WW, Antel JP, Gold D, Paldino T, Smith RA, Nelson JR, Reynolds WF. Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis, *J Neuroimmunol* 1997; 78: 97-107.
163. Reynolds WF, Rhee J, Maciejewski D, Paldino T, Sieburg H, Maki RA, Masliah E. Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 1999; 155: 31-41.
164. Bulay O:Hücre zedelenmesi, lokal dolaşım bozuklukları, iltihap, immünite ve timus hastalıkları.Ankara Üni. Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara. 1984; 439: 99-132.

165. Cao CF, Smith QT. Crevicular Fluid myeloperoxidase at healthy. Gingivitis; and periodontitis site. *J Clin Periodontol*. 1989; 16: 17-20.
166. Dahlgren G, Lindh J, Sato J. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol* . 1992; 19: 802-809.
167. Smith QT, Osborn JB, Stolberg JL, Five parameters of gingival crevicular fluid from eight surface in periodontal health and disease *J. Periodont Resc*. 1992; 27: 466-475.
168. Waerhaug J: The gingival pocket anatomy, pathology, deepening; and elimination. *Odontol Tidskr*. 1952; 60: 1-186.
169. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Eng J Med*. 1989; 320: 365-376.
170. Ooi BS. Recombinant human interleukin decreases trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 88-93.
171. Iba Y, Sugitama Y, Kaemai C, Participation of mast cells in colitis inflammation induced by dextrane sulfate sodium. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24: 15-18.
172. Domek MJ, Iwata F, Blackma M. Antineutrophil serum attenuates dextran sulfate sodium induced colonic damage in rat. *Scand J Gastroenterology* 1995; 30: 1089-94.
173. Karmeli F, Cohan P, Rachmilewitz D. Cyclooxygenase-2 inhibitors ameliorate the severity of experimental colitis in rats. *Eur J. Gastroenterol* 1995; 108: 88-9
174. Folkes LK, Candeias LP, Wardman P. Kinetics and mechanisms of hypochlorous acid reaction. *Arch Cell Biochem* 1995; 323: 120-126.