



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİROZ TANILI HASTALARDA SPONTAN ASİT**  
**ENFEKSİYONUNDA BAKTERİ ÇEŞİTLİLİĞİ VE ANTİBİYOTİK**  
**DİRENÇ PATERNİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Ceren KAPLANKIRAN**

**Adana / 2016**



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİROZ TANILI HASTALARDA SPONTAN ASİT  
ENFEKSİYONUNDA BAKTERİ ÇEŞİTLİLİĞİ VE ANTİBİYOTİK  
DİRENÇ PATERNİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ceren KAPLANKIRAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ender SERİN**

**Adana / 2016**

## TEŞEKKÜR

Tezimin oluşum ve hazırlık sürecinde kıymetli görüşleriyle yol gösterip, destek olan Sayın Prof. Dr. Ender Serin'e, uzmanlık eğitimimizde büyük emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim dalı sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Özgür Özyılkan'a, görevi süresince değerli katkı ve çözümleriyle hep yanımızda olan İç Hastalıkları Anabilim dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayşegül Zümrütdal'a, İç Hastalıkları Anabilim dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Eftal Yücel'e, Dekanımız Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Ali Haberal'a ve Kurucu Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde her birinden çok şey öğrendiğim Başkent Hastanesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezinde görevli hocalarıma, Merkez Müdürümüz Sayın Prof. Dr. Ali Fuat Yapar'a, Merkez eski Müdürümüz Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a teşekkür ederim.

**Dr. Ceren KAPLANKIRAN**

## ÖZET

### SİROZ TANILI HASTALARDA SPONTAN ASİT ENFEKSİYONUNDA BAKTERİ ÇEŞİTLİLİĞİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PATERNİ

Spontan asit enfeksiyonu (SAE), dekompanse sirozun sık görülen ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Yüksek mortalite oranına sahiptir. Bu çalışma spontan asit enfeksiyonundaki (SAE) etken mikroorganizma türlerini belirlemek ve literatürle karşılaştırmak, antibiyotiklere duyarlılığı belirlemek ve klinikte sık kullanılan ampirik tedavi protokollerine duyarlılığı incelemek için planlandı.

Çalışmaya sekonder bakteriyel peritonit ve eşlik eden hepatosellüler karsinom olmayan asitli siroz hastaları alındı. Çalışmada 2007 Ocak ve 2015 Eylül yılları arasında gastroenteroloji servisinde siroz tanısıyla izlenen asit kültür örneği alınan 291 vaka geriye dönük araştırıldı. Olguların çoğunda etyoloji kronik viral hepatitler ve kriptojenikti, çoğunluğu Child-Pugh C idi. Kültürde üreme durumuna göre spontan bakteriyel peritonit (SBP), kültür negatif nötroitik asit (KNNA), monomikrobik nonnötroitik bakterasit (MNBA) ve basit asit gruplarına ayrıldı. SBP % 16'sında, MNBA % 7.9'unda, KNNA % 12.7'sinde, basit asit % 60.1'inde mevcuttu. Yetmiş iki hastada kültür üremesi saptandı (%24.7). Asit kültürü pozitif ve negatif saptanan hastalar yaş, cinsiyet, siroz etyolojisi, Child-Pugh skoru, hastane mortalitesi açısından karşılaştırıldı. Kültürde üreyen mikroorganizmalardan 39'u (% 48.1) gram pozitif koklar, 41'i (%50.6) gram negatif basillerdi; çoklu ilaç dirençli bakteri üremesi 16 kültürde (% 22.2) mevcuttu. En sık izole edilen ilk 3 bakteri sırasıyla Escherichia coli 28 kültürde (% 34.5), Koagülaz negatif stafilocok 20 kültürde (% 24.6), Enterokoklar 8 kültürde (% 9.8) idi. Çoklu antibiyotik dirençli bakteri üremesi % 22.2 idi ve bunların % 43'ünde hastane mortalitesi görüldü.

En sık üreyen bakteri E.coli olup klinikte sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılığı seftriakson % 69, seftazidim % 70.8, sefotaksim % 68, sefepim % 68, sefuroksim % 69.5, ciprofloksasin % 71, levofloksasin % 75 idi. İkinci sık üreyen Koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) değerlendirildiğinde antibiyotiklerin çoğunluğuna duyarlılık %70-100 arasında değişmekteydi. Kinolonlara duyarlılık daha düşük olarak (% 65) saptandı. Teorik olarak kullanılabilen bazı antibiyotik kombinasyonlarının (örnek olarak seftriakson/ sefepim+ florokinolon, piperasilin-tazobaktam + florokinolon, ampisilin-sulbaktam + florokinolon) duyarlılığının daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak üreme oranlarımız genelde literatürle uyumlu olup farklı olarak KNS ikinci sıklıkta üredi. Çoklu antibiyotik dirençli bakteri üremesi % 22.2 ve KNS üremesi % 24.6 saptandı. Bu bize SBP ve MNBA'te bakteriyel çeşitliliğinin ve antibiyotik direncinin zamanla değişebileceğini göstermektedir. Yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Spontan bakteriyel peritonit, antibiyotik direnci, çoklu antibiyotik direnci, bakteriyel çeşitlilik

## ABSTRACT

### BACTERIAL EPIDEMIOLOGY AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN SPONTANEOUS ASCITES INFECTION (SAE) OF CIRRHOTIC PATIENTS

Spontaneous ascites infection (SAI) is a and life threatening complication of decompensated liver cirrhosis. It has a high mortality rate. This study was aimed to identify causative microorganisms and to compare them with the current literature to determine sensitivity to antibiotics and analyse sensitivity to empirical treatment protocols frequently used in clinics.

Inclusion criteria to the the study were cirrhotic patients with ascites without secondary bacterial peritonitis, and without hepatocellular carcinoma. In this retrospective study conducted between 2007 January- 2015 September in Gastroenterology department, data were collected from 291 documented ascites fluid culture samples. Majority of the cases were secondary to chronic viral hepatitis and cryptogenic, most of whom were Child-Pugh C. Groups of patients with negative and positive ascites cultures were compared by age, gender, liver cirrhosis etiology, Child-Pugh score and hospital mortality. Patients were classified to SBP, culture negative neutrocyticascites (KNNA), monomicrobial nonneutrocytic bacterascites (MNBA) and simple ascites groups. Of the patients, 16 % had SBP, 7,9 % had MNBA, 12.7 % had KNNA, and 60.1 % had simple ascites. Growth in culture was observed in 72 patients (24.7 %). Gram positive cocci were isolated in 39cultures (48.1%) and gram negative bacteria were in 41 cultures (50.6%); multi drug resistance bacteria were isolated in 16 cultures (22.2%). The most frequent 3 bacteria were Escherichia coli 28 cultures (34.5%), Coagulase-negative staphylococci 20 cultures (24.6%) and Enterrococci 8 cultures (9.8%). Multi drug resistance bacteria were isolated 22.2 % and 43 % of those revealed hospital mortality.

Most frequent bacteria were E.coli and sensitivity to anti bacterials used empirically in clinic were 69% for ceftriaxone, 70.8% for ceftazidime, 68% for cefotaxime, 68% for cefepim, 69.5% for cefuroxime, 71% for ciprofloxacin, 75% for levofloxacin. Coagulase-negative staphylococci showed 70 to 100 % sensitivity to most of antibiotic groups. Sensitivity to fluoroquinolones was about 65%. And some teoric antibiotic combinations (such as ceftriaxone/cefepime+ fluoroquinolone, piperasilin-tazobaktam+ fluoroquinolone, ampicillin-sulbactam + fluoroquinolone) significiantly increased the antimicrobial coverage.

In this study positive bacterial growth rates in ascetic fluid were concurrent with present literature, except for KNS which was second in order. MDR bacteria and KNS were isolated in 22.2 % and 24.6 % of cases, respectively, suggesting a change in bacterial profile antibiotic resistance in SBP and MNBA. Bacterial profiles and empirical antibiotics should be evaluated periodically in SBP.

**Keywords:** Spontaneous bacterial peritonitis, antibiotic resistance, multi drug resistance, bacterial epidemiology.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Siroz.....	2
2.1.1. Siroz Klinik Bulguları.....	3
2.1.2 Tanı .....	3
2.1.3 Siroz Komplikasyonları .....	3
2.1.4 Asit.....	4
2.2. Spontan Asit Enfeksiyonu (SAE) .....	5
2.2.1. Spontan Asit Enfeksiyonu Etyopatogenezi .....	6
2.2.2. Klinik .....	10
2.2.3. Tanı .....	10
2.2.4. Tedavi ve Prognoz .....	12
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	15
3.1. İstatiksel Değerlendirme .....	16
4. BULGULAR .....	17
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇLAR.....	36
7. KAYNAKLAR.....	38

## KISALTMALAR

<b>E.coli</b>	: Escherichia coli
<b>ESBL</b>	: Geniş spektrumlu beta laktamaz
<b>FXR</b>	: Farnesoid X reseptör
<b>HBV</b>	: Hepatit B
<b>HCV</b>	: Hepatit C
<b>KNNA</b>	: Kültür negatif nötroitik asit
<b>KNS</b>	: Koagulaz negatif stafilokok
<b>K.pneumoniae</b>	: Klebsiella pneumoniae
<b>MNBA</b>	: Monobakteriyel nonnötroitik bakterisit
<b>MR</b>	: Magnetik rezonans
<b>MRSA</b>	: Metisilin dirençli stafilokok aureus
<b>NOD</b>	: Nükleotid bağımlı oligomerizasyon alanları
<b>RAAS</b>	: Renin aldosteron sistemi
<b>RES</b>	: Retikuloendotelyal sistem
<b>SAE</b>	: Spontan asit enfeksiyonu
<b>SBP</b>	: Spontan bakteriyel peritonit
<b>SSS</b>	: Sempatik sinir sistemi
<b>TLR</b>	: Toll like reseptör
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. SBP, MNBA, KNNA, basit asit oranları.....	18
Şekil 4.2. Çoklu antibiyotik dirençli bakteriler .....	22
Şekil 4.3 Teorik antibiyotik kombinasyonlarının maliyet hesabı .....	25





## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Siroz Etyolojisi.....	2
Tablo 2.2. Siroz komplikasyonları .....	4
Tablo 2.3. Spontan Asit Enfeksiyonu Patogenezi .....	9
Tablo 2.4. Spontan Asit Enfeksiyonu Risk Faktörleri.....	10
Tablo 4.1. Tüm Hastalarda Demografik Veriler.....	17
Tablo 4.2. Spontan Asit Enfeksiyonunda Etken Mikroorganizmalar.....	19
Tablo 4.3. SBP Etken Mikroorganizmalar .....	20
Tablo 4.4. SAE Oluşumunda Etkili Olabilecek Faktörler .....	21
Tablo 4.5. Çoklu Antibiyotik Dirençli Bakterilerin Dağılımı .....	22
Tablo 4.6. Teorik Antibiyotik Kombinasyonlarının Duyarlılığı .....	24
Tablo 4.7 Mortaliteye Etki Edenler .....	26
Tablo 4.8. SAE Alt Grupları ve Tüm Hastalarda Hayatta Kalım Süresi.....	26

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer sirozunun dekompanzasyon göstergelerinden biri asit varlığıdır (1). Asit siroza bağlı portal hipertansiyonun, hepatosellüler yetersizliğin ilerlediğini gösteren klinik bir bulgudur. Spontan bakteriyel peritonit (SBP) sirozun ciddi ve sık görülen bir komplikasyonudur.

Karın içi cerrahi olarak tedavi edilebilen bir enfeksiyon yokluğunda gelişen asit enfeksiyonuna bakteriyel peritonit denir (2). SBP ilk defa 1964 yılında Conn ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (3). SBP siroz ve asitli hastaların %30'unda meydana gelir(3). Ayaktan takip edilen hastalarda prevalansı % 3.5, hastaneye yatanlarda gelişme oranı %12' dir (4).

SBP, üriner sistem enfeksiyonundan sonra son dönem karaciğer yetmezliği olanlarda en sık görülen enfeksiyondur (4). Son dönem siroz hastalarında progresyonu belirleyen önemli bir belirteç olarak tanımlanmaktadır (5). Yapılan farklı çalışmalarda Child-Pugh ve model for end-stage liver disease (MELD) skorları prognozla ilişkili bulunmuştur (6).

SBP'te bir ve iki yıllık yaşam beklentisi sırasıyla % 30-50 ve % 25-30 olarak gösterilmiştir. Bir yıl içinde olguların % 69'unda hastalık tekrarlamaktadır. Bu sebeple SBP' te erken dönemde tanı ve erken tedavi mortalite açısından önem taşımaktadır. SBP mortalitesi ilk defa Conn tarafından tanımlanan makalede % 95 olarak bildirilmiştir (7, 8). Daha sonraki incelemelerde mortalitenin ilk düşünülen kadar yüksek olmadığı % 50 civarında olduğu gösterilmiştir (4, 8, 9). Bu farklılığın sebebi tanı kriterlerinin geliştirilmesi, klinik bulguları belirgin olmayan hastaların erken tanı ve tedavisidir. Günümüzde bu oran azaltılmaya çalışılsa da halen % 16 ile % 52 arasında mortalite oranları gözlenmektedir(4, 10).

Mortalite oranlarının yüksek olduğu SBP'te erken tanı ve tedavi önemlidir. Gittikçe artan çoklu antibiyotik direnci, mikroorganizma çeşitliliği ve antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi tedavi protokollerinin belirlenmesi açısından gereklidir. Bu çalışmada amacımız tek merkezde spontan asit enfeksiyonunda üreyen bakteri çeşitleri ve antibiyotik duyarlılığını tespit edip önceki çalışmalarla karşılaştırmak; merkezimize özgün bakteri çeşitliliğine göre kendi ampirik tedavi protokollerimizi belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Siroz

Karaciğerde meydana gelen hepatosellüler nekroz, diffüz fibrozis ile birlikte rejenerasyon nodullerinin oluşumu ile normal parankim yapısının bozulması, geri dönüşümsüz fibrozis oluşması siroz olarak tanımlanır (11). Patogenezde erken dönemde yağlanma ve inflamatuvar ödem nedeniyle karaciğer büyüyebilir. İnflamasyona yanıt olarak lenfosit, Kupffer hücrelerinden kollajen yapımı artar, fibroz bantların oluşumu ile normal yapı bozulur. İleri evrede akut inflamasyon olmaması, fibrozisin artması ile karaciğer küçülür. Karaciğer yüzeyi düzensizleşir, nodüler yapı ortaya çıkar. Bu durum siroz olarak adlandırılır. Karaciğer sirozunda hepatosit hasarı, hepatosit rejenerasyonu, inflamasyon, bağ doku septumlarının oluşumu, safra kanal proliferasyonu, karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu gibi histopatolojik değişiklik görülebilir. Klinikte hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır.

Siroz nedeni Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha çok aşırı alkol tüketimine bağlıken; ülkemizde ve geri kalan bölgelerde viral hepatitler daha yaygın bir sebep olarak gösterilmiştir (12). Sirozda etyolojik sınıflama Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1. Siroz Etiyolojisi**

### **2.1.1. Siroz Klinik Bulguları**

Klinik evre sınıflamasına göre hastalığın iki dönemi vardır; dekompanse ve kompanse. Ülkemizde sık rastlanan posthepatik ve kriptojenik sirozlarda portal hipertansiyon bulguları, batı ülkelerinde sık görülen alkolik sirozlarda hepatomegali ve hepatosellüler yetersizlik bulguları sık görülür. Hastada asit, sarılık veya hepatik ensefalopati varsa dekompanse siroz, bu bulgular yoksa kompanse siroz olarak tanımlanır (13). Kompanse dönem aylar ve yıllarca devam edebilir. Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, bulantı, kas krampları gibi nonspesifik semptomlar nedeniyle yapılan tetkikler, fizik muayene sonucu tanı alırlar. Sinsi bir hastalık olması sebebiyle ancak % 25-30 kadarı kompanse dönemde tanı alır (13). Karaciğer lenf drenajında bozulma, intrahepatik sinuzoidal basınç artışı ve periton kapiller membrandaki değişiklikler asit oluşumuna sebep olur (14). Asit varlığı dekompanse döneme geçişi gösteren en önemli bulgudur.

### **2.1.2 Tanı**

Siroz tanısı karaciğer biyopsisi veya klinik, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ile olur. Kesin tanı koydurucu perkütan, transjuguler ya da laparoskopik karaciğer biyopsisidir. Anamnez, fizik muayene, biyokimyasal testler tanı koymada yardımcıdır. Sarılık, ensefalopati, asit fizik muayenede saptanabilir.

Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi portal hipertansiyon bulguları görülebilir. Görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi (USG) ile karaciğer konturunda düzensizlik, sol lobda küntleşme, kaudat lob hipertrofisi, parankim ekojenitesinde heterojenite, portal venöz damar çap artışı saptanabilir. Asit, hepatosellüler karsinomlar, hepatik nodullerin saptanmasında yardımcıdır. Doppler USG splenik, portal, hepatik damarların açık olup olmadığını saptayabilir. Bigisayarlı tomografi ve magnetik rezonans (MR) daha çok USG ile net anlaşılmayan lezyonlarda kullanılmaktadır. Biyopsi yapılamayan hastalarda tanı fizik muayene, USG ve endoskopi bulguları, biyokimyasal test sonuçları ile konulabilir (12).

### **2.1.3 Siroz Komplikasyonları**

Sirozda çoğu ölümcül seyreden, hızlı ve erken müdahalenin hayati önemi olan komplikasyonlar görülür. Özefagus ve gastrik varis kanamaları, asit, hepatik ensefalopati, hepatosellüler yetmezlik, hepatosellüler karsinom, spontan asit enfeksiyonu, renal fonksiyon bozukluğunun olduğu hepatorenal sendrom, solunum sistemi komplikasyonunun olduğu hepatopulmoner sendrom, hipersplenizm, kardiyomyopati, enfeksiyonlar,

endokrinolojik bozukluklar (diyabetes mellitus, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm), arteriyel hipotansiyon görülebilir (15). Siroz komplikasyonları Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2. Siroz komplikasyonları**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Özefagus ve gastrik varis kanamaları</li><li>• Asit</li><li>• Hepatik ensefalopati</li><li>• Hepatosellüler yetmezlik</li><li>• Hepatosellüler karsinom</li><li>• Spontan asit enfeksiyonu</li><li>• Hepatorenal sendrom</li><li>• Hepatopulmoner sendrom</li><li>• Hipersplenizm</li><li>• Kardiyomyopati</li><li>• Enfeksiyonlar</li><li>• Endokrinolojik bozukluklar</li></ul>
---

#### **2.1.4 Asit**

Periton boşluğunda normalden fazla sıvı birikimine asit denir. Asit sirozlu hastalarda dekompanzasyonun ortaya çıkışının en önemli bulgusudur. Siroz tanısından sonraki 10 yıl içinde % 50’sinden fazlasında asit gelişir ve kötü prognoz göstergesidir. Asit gelişiminden sonraki 2 yıl içinde mortalite oranı % 50’ye yakındır (15).

Sirozlu hastalarda asit gelişimi patogenezi ile ilgili değişik teoriler öne sürülmüştür. Underfill teorisine göre asit oluşumuna portal bölgede hidrostatik basınç artışı ile damar dışına sıvı kaçışına bağlı efektif dolaşan kan miktarı azalması sebep olmaktadır. Dolaşan kan hacmi azalmasının renal perfüzyon bozukluğuna sebep olması, buna bağlı olarak da renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktive olup, su ve tuz tutulumu artışına yol açması olarak belirtilmiştir (16,17). Diğer bir bakış açısı overflow teorisine göre sinüzoidlerdeki baroreseptörlerin uyarılmasına bağlı sempatik sinir sistemi (SSS) aktive olması ile renal su ve tuz tutulumu artışına bağlı plazma hacmi artışı olmakta; portal basınç artışı ile splanknik bölgede damar dışına sıvı kaçışı olmaktadır (18). Diğer bir görüş

arteriyel vazodilatasyon teorisine göre sinuzoidlerdeki basınç artışı splanknik alanda arteriyel vazodilatasyona sebep olur; efektif dolaşan kan miktarı azalmasına bağlı RAAS ve SSS aktivasyonu olur. Ancak burada hangi mekanizma ile arteriyel vazodilatasyon geliştiği bilinmemekle beraber çeşitli sebepler ortaya atılmıştır; bunlar nitrik oksit salgılanması, santral kan akımı azalmasına bağlı anti diüretik hormon salgılanması, prostaglandin sentez artışı (endojen vazodilatatörler) ve sonuç olarak RAAS ve SSS aktivasyonu gelişmesidir (19).

Karaciğer sirozlu hastaların % 15'inde gelişen asit hepatik orjinli olmadığından yeni gelişen asitli tüm hastalar değerlendirilmelidir. Asiti olan sirozlu hastalar dirençli asit, spontan asit enfeksiyonu, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom için yüksek risk taşırlar. Bu komplikasyonların olmadığı asit komplike olmayan asit olarak adlandırılır (20).

## 2.2. Spontan Asit Enfeksiyonu (SAE)

Karın içi cerrahi olarak tedavi edilebilen bir enfeksiyon yokluğunda gelişen asit enfeksiyonuna bakteriyel peritonit denir (2). Sirozun en sık görülen komplikasyonudur ve mortalitesi yüksektir. Sirozlu hastalarda meydana gelen tüm enfeksiyonların % 5-30'unu oluşturur. Ayaktan takip edilen hastalarda SBP prevalansı %3.5, hastaneye yatanlarda gelişme oranı % 12'dir (4). SAE geçirenlerin % 69'u bir yıl içinde tekrar geçirmektedir (21).

Son yıllarda asit enfeksiyonlarının patogenezindeki gelişmeler sayesinde SBP'in birbirine geçişli üç ayrı klinik tablodan biri olduğunu ortaya koymuştur. Spontan bakteriyel peritoniti (SBP) daha genel bir başlık altında toplamak gerekirse bunlar; spontan bakteriyel peritonit, monobakteriyel nonnötrositik bakterasit (MNBA), kültür negatif nötrositik asit (KNNA).

**1- Spontan bakteriyel peritonit:** Asit kültürünün pozitif olması, asit polimorf nüveli lökosit (PMNL) sayısının  $250/\text{mm}^3$  veya fazla olması ve sekonder bakteriyel peritonitin dışlanmasıdır (22).

**2-Monobakteriyel nonnötrositik bakterasit:** Asit kültüründe mikroorganizmanın ürediği, asit sıvısı PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$ 'ten az bulunduğu ve karın içinde cerrahi olarak tedavi edilmesi gereken bir enfeksiyon kaynağının olmamasıdır (22).

**3- Kültür negatif nötrositik asit:** Asit kültüründe bakteri ürememesi, asit PMNL sayısının  $250$  hücre/ $\text{mm}^3$  veya fazla olması, antibiyotik verilmemiş ve asit sıvısının PMNL sayısındaki artışı açıklayacak başka bir neden (asit içine kanama, peritonealkarsinomatöz, tüberküloz veya pankreatit gibi) bulunmaması ile tanımlanır (23).

**Sekonder bakteriyel peritonit** farklı bir klinik kavramdır. Asit sıvısı kültürünün pozitif bulunması, PMNL sayısının  $250/\text{mm}^3$  veya fazla olması ve karın içinde cerrahi olarak tedavi edilebilir bir enfeksiyon kaynağının mevcut olmasıdır (22). Acil cerrahi girişim gerektirmesi nedeniyle SBP'ten ayrımı önemlidir.

### 2.2.1. Spontan Asit Enfeksiyonu Etyopatogenezi

Asiti olan tüm siroz hastalarında SAE gelişebilir. Enfeksiyona en sık sebep olanlar Gram-negatif bakteriler % 50 oranında *Escherichia coli* (E.coli), *Klebsiella pneumoniae* (K. pneumoniae), diğer gram-negatif bakterilerdir. SAE'nunda % 90 tek etken sorumludur. Anaerob bakteriler ve *Candida albicans* nadiren asit enfeksiyonuna neden olmaktadır. SAE' na neden olan bakterilerin kaynağı % 74'ünde barsak florası, % 26'sında barsak dışı kaynaklardır (2). Son yıllarda hastanede kazanılmış SBP'lerde gram pozitif bakterilerin oranı artmaktadır.

Sirozlu hastalarda hem hümmoral hem hüccresel immunitede sorun vardır. Retikuloendotelyal sistemin (RES) % 90'ı karaciğerde yer alır, hüccresel immunitenin önemli bir elemanıdır; karaciğerdeki Kupffer hücreleri ve sinüzoidal endotelyal hücreler ana komponentleridir. RES'in bakteri, endotoksin, fibrin mikroagregatları, tümör hücreleri, yabancı materyallerinin yıkılmasında önemli rolü vardır. Karaciğer aynı zamanda dolaşımdaki sitokinleri azaltarak sistemik etkilerini sınırlar. Sirozlu hastalarda Kupffer hücreleri deprese olmuş, barsak permeabilitesi artmıştır. Bu yüzden sirozda RES'in fagositozu bozulmuştur. Alkolik karaciğer hastalıklarında hüccresel immunitedeki defektler, malnutrisyona bağlı T ve B lenfosit fonksiyonunda azalma söz konusudur. Karaciğer birçok kompleman komponentinin sentez yeridir. Sirozda kompleman sentezinin azalmış olması ile birlikte dokularda amonyak birikimine bağlı kompleman aracılıklı opsonizasyonda azalma vardır (24). Kemotaksis lökosit ve makrofajların inflamasyon bölgesine hücum etmesidir. Kompleman eksikliğine bağlı kemotaksis de bozulmuştur. Bu sebeplere bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık mevcuttur (25, 26).

Harold Conn ilk kez patogenezi tanımladığında bakteriyemi ve transmural göç teorisini ileri sürdü. Bakteriler barsak duvarını kolaylıkla geçebilselerdi asitte polimikrobiyal üreme beklenirdi. Barsak florasında en yaygın organizmalar anaeroblar ve enterokoklar olmalarına rağmen daha az sıklıkla görülmeleri bu teorinin aleyhindeki bulgulardır.

Runyon ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada spontan bakteriyel peritonitlerin % 15'ine antibiyotik tedavisi verilmezse bir süre sonra kültür negatif hale geldiğini, %

85'inin kültür pozitif kaldığını gözlemişler. Buradan spontan bakteriyel peritonitlerin spontan rezolüsyona uğrayabileceği sonucu çıkmaktadır.

Sebebi ne olursa olsun SAE başlangıcı bakteriyemi atağı ile olmaktadır. Günümüzde SAE translokasyon teorisi ile açıklanmaktadır. Daha çok intestinal flora bakterileri barsak lümeninden geçerek submukozal lenfatiklere, mezenterik lenf nodlarına ulaşır. Karın lenf nodlarından ductus thoracicus yoluyla kana karışır ve bakteriyemi olur (27, 28). Bakteriyemi ile karaciğer sinuzoidlere gelip karaciğer yüzeyinde lenf ile periton boşluğuna dökülürler (29). Bakterilerin asitte kolonize olduğu, PMNL göçünün olmadığı tablo MNBA'tir. Kuvvetli opsonik aktivite varsa asit steril olacaktır. Büyük olasılıkla sirozlu hastalarda asit bakteriler tarafından aralıklı kolonize olmakta ancak opsonik aktivite ile ortadan kaldırılmaktadır. Lokal opsoninler steril hale getiremezse PMNL, makrofajlar göç eder, bu evreye KNNa denir. KNNa'teki bakteri konsantrasyonu mevcut kültür teknikleri ile gösterilemeyecek kadar düşüktür. Opsonik aktivite çok zayıf ise kontrolsüz mortal seyreden spontan bakteriyel peritonit gelişir. Tablo 2.3'te spontan asit enfeksiyonu patogenezi gösterilmiştir. Bu teoriye göre klinik ve laboratuvar olarak tanısı kesin olan SAE'nun % 60'ı SBP; % 30'u MNBA ve % 10 kadarı KNNa'tir (30). Yapılan çalışmalarda profilaksi almayan sirotik hastalarda bakteriyel translokasyon Child A grubunda % 3.4, Child B grubunda % 8.1, Child C grubunda % 30 saptanmış; profilaksi verilenlerde % 4.5 saptanmıştır (31).

Portal hipertansiyonun barsak duvarında yapısal değişikliğe sebep olması ve motilitenin azalmasına bağlı intestinal bakteriyel aşırı çoğalma olur, bu da bakteri translokasyonunu arttırabilir (32). SBP öyküsü olanlarda bakteriyel aşırı çoğalma sık görülmektedir (33). Bazen üst gastrointestinal kanamalar bakteriyel translokasyonda major risk faktörü olabilir (34). Yavaşlamış intestinal geçiş, proton pompa inhibitörü kullanımına bağlı düşük gastrik asit sekresyonu, intestinal immunolojik faktörler, pankreatik ve safra sekresyonları ile ilişkili olarak bakteriyel aşırı çoğalma ve beraberinde bakteriyel translokasyon görülebilir. Proton pompa inhibitörleri monosit ve granulositlerin oksidatif stresini arttırarak, bakteriyel aşırı çoğalma yaparak SBP riskini arttırmaktadır (35, 36). Yapılan hayvan deneylerinde bakteriyel translokasyonu olan asitli siroz hastalarında bakteriyel translokasyon olmayanlara göre bakteriyel aşırı çoğalma daha çok görülmüştür (37). Ancak bakteriyel aşırı çoğalması olan deneklerin % 50'sinde bakteriyel translokasyon görülmemesi, bakteriyel translokasyon patogenezinde başka faktörlerin de önemini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda siroz hastalarında SBP, hepatik ensefalopati, sepsis durumunda intestinal geçirgenliğin arttığı, sadece siroz tanısının bile intestinal



mukozada fonksiyonel ve yapısal değişikliğe sebep olacağını göstermiştir (38, 39). İntestinal mukozanın oksidatif hasarı ve endotoksemi nitrik oksiti, inflamatuvar sitokinleri attırarak sirozda intestinal geçirgenliği artırır. Sentezlenen sitokinler özellikle tümör nekrozis faktör alfa, interlökin ve nitrik oksit mukozada hasarı arttırarak barsak geçirgenliğini arttırmaktadır. Safra asitleri de endotoksinleri nötralize etmesi, bakteriyel aşırı çoğalma ve bakteriyel translokasyonu önlemesi açısından önemlidir. Safra asitleri için bir çekirdek reseptörü olan farnesoid X reseptörünün (FXR) intestinal bariyerde önemli bir molekül olduğu ortaya çıkmıştır (40). Safra bağlayıcı miçellerin ve FXR'nün inaktive olmasının bakteriyel traslokasyonu arttırdığı gösterilmiştir (41). Sentetik FXR agonistlerinin bakteriyel translokasyonu engellediği, portal hipertansiyonu azalttığı sirotik hayvan deneylerinde gösterilmiştir (41). FXR hedef genlerdeki translokasyon gelişiminin SBP gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (42). SBP'te nükleotid bağımlı oligomerizasyon alanlarını içeren NOD reseptörler bakteriyel patojenleri tanıma ve yok edilmesinde rol oynayan reseptör ailesidir. NOD2 değişikliğinde nötrofil aktivasyonu ve migrasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada NOD2 varyantı taşıyan sirozlu hastalarda SBP ile ilişki saptanmıştır (43, 44). Toll like reseptörler (TLR) bir membran proteini olup hümmoral immun yanıtta rol alır. TLR 2'deki ve monosit kemotaktik protein 1'deki değişikliklerin intestinal bariyer geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir (45, 46, 47). Bu çalışmalar hümmoral bağışıklığın dahil olduğu mekanizmaların bakteriyel translokasyondaki ve genetik faktörlerin SBP etyopatogenezindeki önemini göstermektedir. Ancak bu mutasyonları taşıyan tüm hastalarda bilinmeyen koruyucu genetik faktörlerin olabileceği veya SBP gelişimine sebep olacak diğer risk faktörlerinin olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

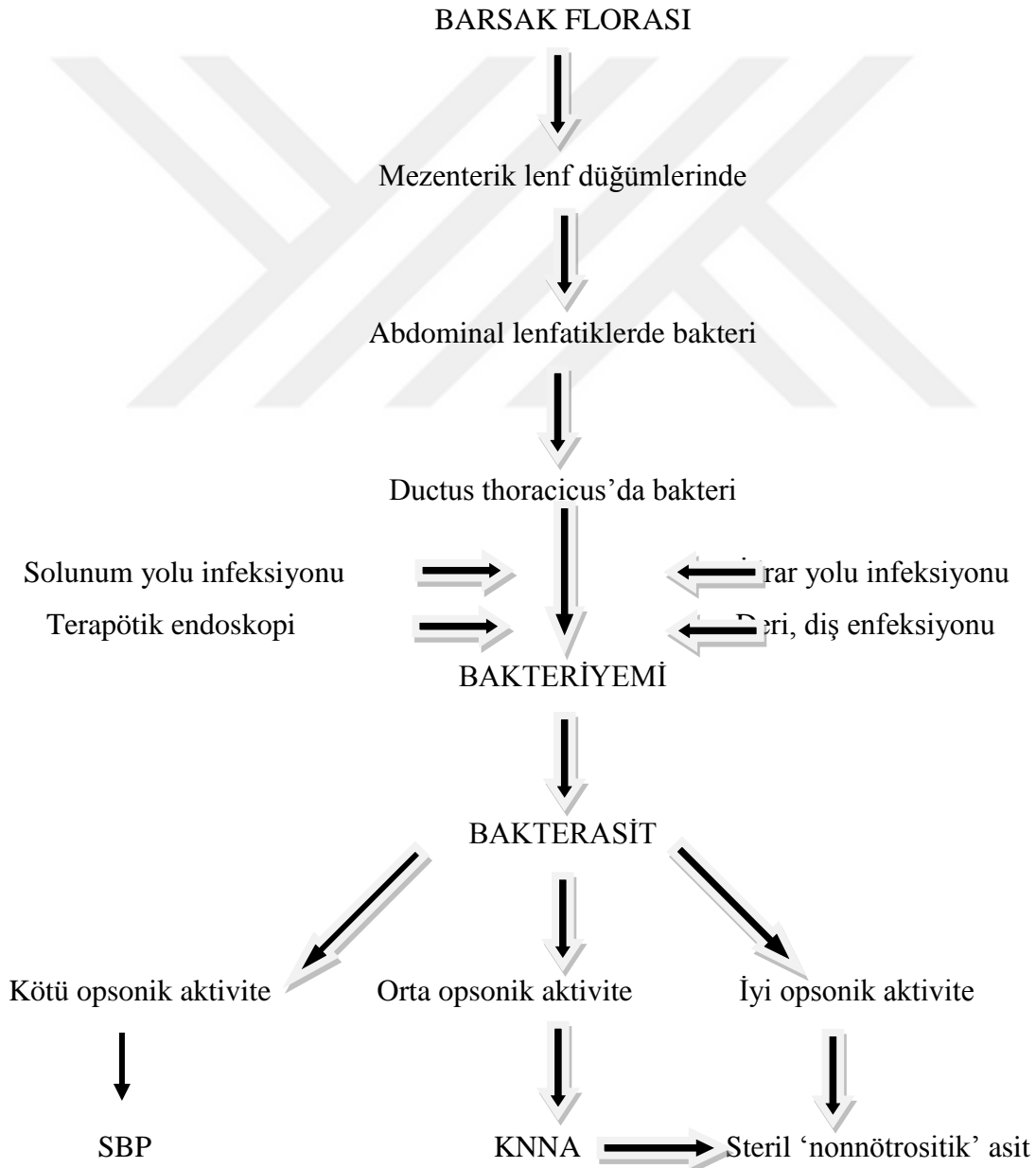
Üriner ve solunum sistemini kolonize eden mikroorganizmalar, hipovolemik şok, vazokonstrüksiyon yapan ilaçlar nedeniyle gelişen mukozal iskemi, intestinal mukoza geçirgenliğinin artışı, malnutrisyon ve invazif işlemler (kateter, endoskopi, özafagus skleroterapisi) nedeniyle bakteriyemi gelişerek SAE oluşmaktadır (48). Parasentezin SAE için risk faktörü olduğu düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda risk kanıtlanmamıştır. Her 1000 parasentezden birinde komplikasyon riski olması nedeniyle SAE için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (49).

SAE meydana gelmesinin asit total proteinin ve kompleman C3 düzeyinin düşük olması ile ilişkisi vardır. Oponik aktivite bu ikisi ile ilişkili olup siroz hastalarında kompleman C3 sentezi bozulmuştur (50). Yapılan bir çalışmada SAE'nun asit total proteini 1gr/dl'nin altındaki hastalarda, 1gr/dl'nin üstünde olanlara göre daha sık görüldüğü

saptanmış (36). Bir çalışmada düşük asit proteini olan ileri dönem siroz hastalarında norfloksasin profilaksisinin SBP gelişimini azalttığı saptanmış (51). Karaciğer hastalığının etyolojisinin SAE için predispozan etkisi olduğuna dair veriler bulunmamaktadır (52, 53). SAE için risk faktörleri tablo 2.4’te gösterilmektedir.

Sirozun dekompanse olduğu dönemde baskılanmış retikuloendotelial fagositik sistem aktivitesi, zayıf lökosit fonksiyonları, azalmış serum kompleman düzeyleri asit sıvısının bakteriyel infeksiyonlara karşı dekompanse sirozu olan hasta için yüksek mortaliteye sahip bir klinik tablo oluşturur (54).

**Tablo 2.3. Spontan Asit Enfeksiyonu Patogenezi**



**Tablo 2.4. Spontan Asit Enfeksiyonu Risk Faktörleri**



### 2.2.2. Klinik

SAE'lerinin üçte biri asemptomatik seyretmektedir. SAE'lerinde semptomların varlığı ve şiddetini enfeksiyonun türü ve tanı zamanı belirler. SBP'li hastalarda MNBA ve KNNNA'lilere göre semptomatik vakalar daha fazladır. Karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, hipotermi, hipotansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, hepatik ensefalopati, elektrolit imbalansı görülebilir.

Ateş ve karın ağrısı en sık görülen semptomlardır. Dekompanse sirozlu hastalarda %22.2'sinde ateş ve karın ağrısı görülmektedir. Hastaların üçte birinde abdominal semptomlar olmayabilir (55). Runyon, MNBA ile ilgili çalışmasında hastaların %34'ünün asemptomatik olduğunu bildirmiştir (56). Asemptomatik vakalar göz önünde bulundurulursa tanı için şüphelenmek önemlidir ve ateş karın ağrısı olmasa bile dekompanse sirozlularda klinik kötüleşme gözlenirse sebepler arasından SBP düşünülmelidir. Bazen sirozlu hastada şuur durumundaki hafif bozulma bile SBP'ten şüphelenme nedenidir. Bu nedenle hastaneye yatırılan tüm asitli hastalarda asit dışındaki sebeplerle hastaneye yatırılrsa bile tanısız parasentez yapılması önerilmektedir (57).

### 2.2.3. Tanı

SAE tanısı için ilk yapılacak parasentezdir. Hücre sayımı, biyokimyasal tetkikler ve kültür için yetecek miktarda asit örneği alınmalıdır. Ayaktan takip edilen hastalarda prevalansı %3.5, hastaneye yatanlarda gelişme oranı % 12'dir (4). Bu yüzden asit örnekleme enfeksiyonu desteklerken klinik semptomları olmayan hastalarda 48 saat sonra parasentez tekrarlanmalıdır. Tanısız parasentez endikasyonları; yeni oluşan asit,

hastaneye yatan asitli hastalar, dekompanse hastalarda yeni gelişen ateş, lökositoz, karın ağrısı, asit miktarında artış, açıklanamayan ensefalopati, karaciğer ve böbrek testlerinde bozulmadır.

SAE tanı için temel kriter asit sıvısında lökosit, PMNL sayısı ve kültürdür. Asitte lökosit sayısından daha çok PMNL sayısı değerlidir. Hemorajik asitte her 250 eritrosit için bir nötrofil sayısı düşürülmelidir ve diüretik tedavisi altındaki hastalarda lenfositlerin sıvıya göre daha yavaş hareketi nedeniyle asit lökosit sayısı daha yüksek (1000/mm<sup>3</sup>) sayıldığı göz önünde bulundurulmalıdır (58). Bu sebeple nötrofil sayısını yükselten diğer nedenler ekarte edildikten sonra asitte 250/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde PMNL saptanması SAE tanısı koydurur. Asit PMNL sayısının 250/mm<sup>3</sup> veya 500/mm<sup>3</sup>' ten yüksek olmasını karşılaştıran çalışmalarda teşhis açısından fark tespit edilmemesi nedeniyle 250 rakamı eşik değer alınmıştır (59). Asit PMNL sayısı SBP'li vakalarda KNNA'lilere göre daha yüksek bulunmuştur (60).

SAE'lerinin birbirine geçişli durumlar olması nedeniyle şüphe edilen vakalarda kültür sonucu beklenmeli, düzenli aralıkla asit hücre sayımı tekrarlanmalıdır. Duyarlı yöntemler kullanılmasına rağmen SBP kliniği ile uyumlu, asit PMNL sayısı yüksek olan vakalarda bile % 40 oranında kültür negatif gelmektedir (55). Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite oranının yüksek olması, kültür sonucunun beklenmesi riskli olması nedeniyle asit lökosit ve PMNL sayısının önemini arttırmaktadır. Asitte PMNL sayısını göstermede hızlı ve pratik olması nedeniyle idrar stripleri de kullanılmaktadır, SBP duyarlılığı % 96, özgünlüğü % 89'dur (61). Özellikle KNNA'li vakalarda asit ve kanda bakteri DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanmaya çalışılması yeni bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (62). Hücre sayımında manuel yöntem ve otomatik hücre sayımının tutarlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur; otomatik hücre sayımı SAE tanısında % 94 duyarlılık ve % 100 özgünlüğe sahiptir, yöntem hızlı sonuç vermekte ve ucuzdur (63).

Gram boyama yöntemi ile bakterinin tespit edilebilmesi için konsantrasyonu 10000/ml 'dir. SBP'te bakteri konsantrasyonu düşük olduğu için bu yöntemle saptamak zordur. Bu sebeple gram boyama SPB'te diğer yöntemlere göre daha az öneme sahiptir (64). Ancak sekonder peritonitte birçok bakteri görüldüğü için ayırıcı tanısında faydalıdır. Ancak SAE ampirik tedavisini yönlendirmede çok az önemlidir.

SBP kesin tanısı kültür ile koyulur. Asitin jelözlü besiyeri (konvansiyonel yöntem) ya da yatak başında hemokültür şişelerinde ekimi (inokulasyon yöntemi) ile kültürü yapılır. Kültürde üreme konvansiyonel yöntemle % 42, optimal yöntemle % 91-93 civarındadır. Konvansiyonel yöntemin başarılı olabilmesi için materyeldeki bakteri konsantrasyonunun

fazla olması gerekmektedir; ancak bu yöntemle besiyerine ekimle sıvının hacmi küçük olması nedeniyle kültür pozitifliği düşük gelmektedir. Bu sebeple PMNL 250 /mm<sup>3</sup> ve daha fazla olan hastaların kültür sonuçları beklenmeden SBP olarak değerlendirilmesi ve tedavi başlanması önerilmektedir (57).

SAE'te vakaların % 90'ununda tek bir bakteri ürerken, % 10'unda birden fazla bakteri üremesi olur (65). Birden fazla üreme olduğunda sekonder bakteriyel peritonitten şüphelenilmelidir. Asit analizinde; a) total protein >1gr/dl, b) glikoz <50 mg/dl, c) LDH >225 IU/ml (veya normal serum düzeyinin üst sınırı) ve kriterlerinden en az ikisi saptanmış ise sekonder bakteriyel peritonit ihtimali daha fazladır. Tanıyı kesinleştirmek veya dışlamak için antibiyotik tedavisine asit PMNL yanıtı değerlendirilmelidir. Sekonder peritonitte tedaviye yanıt alınmadığı, tekrarlayan PMNL ölçümlerinde artış olduğu görülmüştür. Bunun dışında birden çok mikroorganizma üremesi olup, PMNL 250/mm<sup>3</sup> altında ise travmatik parasentez veya ciltten kontaminasyon olarak değerlendirilmelidir.

SAE'na neden olan bakterilerin kaynağı % 74'ünde barsak florası, % 26'sında barsak dışı kaynaklardır (2). Gram negatif aerob % 60-80, gram pozitif aerob % 20-40, anaerob bakteriler % 5-6'sında elde edilmiştir (66). En sık saptanan bakteri E. coli'dir (%40-%55 oranında). E.coli, K.pneumoniae, Streptokok pneumoniae ve diğer streptokoklar en sık etkenlerdir. Daha az sıklıkla Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa görülebilir (57). Anaerob bakteriler ve Candida albicans nadiren asit enfeksiyonuna sebep olur. Son zamanlarda SBP mikrobiyolojisindeki değişim uzun süreli profilaktik olarak kinolon grubu antibiyotik kullanımına bağlı dirençli enfeksiyonların görülmesidir. Sekonder profilakside sık kullanılan kinolon grubu antibiyotiklere direnç gelişimi yapılan çalışmalarda saptanmıştır. SBP'li hastalardan elde edilen üreme sonuçlarına göre % 25 kinolon direnci vardır.

#### **2.2.4. Tedavi ve Prognoz**

SBP tedavisi teşhis konulduktan sonra hastalık mortal seyrettiği için zaman kaybetmeden başlanmalıdır. Bu nedenle tedaviye kültür sonucu beklenmeden ampirik başlanır. Günümüzde yapılan çalışmalarda mikroorganizma paternine göre en çok 3. kuşak sefalosporinler ampirik tedavide başlanmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden en çok kullanılan ve araştırma yapılan sefotaksimdir. Yan etkisi az, etki spektrumu iyi, toksik dozları arasında geniş bir aralık vardır. Diğer bir avantajı da SBP'te en çok üreyen anerob bakteri bacteriodes fragilise karşı etkili olmasıdır (66).

Eskiden SBP tedavisinde en çok beta-laktam ve aminoglikozid grubu antibiyotik kombinasyonları kullanılırdı. Günümüzde aminoglikozidler nefrotoksitesi yüksek ve asite penetrasyonunun yavaş olması nedeniyle zorunlu durumlar dışında kullanılmamaktadır (65).

Yapılan çalışmalarda seftiakson ve amoksisilin-klavulanik asit ile elde edilen sonuçlar sefotaksimle benzerlik göstermektedir (67). Amoksisilin-klavulanik asit ilk 2-3 gün parenteral daha sonra oral yolla verilebilir. Bununla birlikte tek başına amoksisilin-klavulanik asit kullanımının etkinliğinin düşük olduğu, kullanılan antibiyotiğe dirençli süperenfeksiyonların görüldüğü çalışmalar mevcuttur (57). Komplikasyonsuz SBP vakalarında oral ofloksasin ve parenteral sefotaksim enfeksiyon kontrolü açısından eşdeğer olarak bulunmuştur (68). Genel durumu iyi olan renal yetmezlik veya hepatik ensefalopatisi olmayan hastalarda beş gün oral ofloksasin bir tedavi seçeneğidir (69). Kinolonlar, hastane kaynaklı SBP'te, SBP profilaksisi için antibiyotik alanlarda direnç oluşması nedeniyle çok tercih edilmemektedir (70).

Tedavide geniş spektrumlu penisilinler (mezlosilin, tikarsilin, piperasilin), karbapenemler (imipenem ve meropenem),  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü kombinasyonları (piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam) tercih edilebilir. Yapılan çalışmalarda tedavi yanıtı, yan etki ve toksisite oranları göz önünde bulundurulduğunda SBP ampirik tedavisinde sefotaksim, seftiakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinler ilk tercihtir.

SBP'te tedavi ya ampirik olarak beş gün ya da daha objektif bir kriter olan asit PMNL sayısı normale dönüncüye kadar sürdürülmelidir. Enfeksiyon gerilemesi tedavi sonrası asit mayide PMNL 250/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi ve tanı anında kültür pozitifliği varsa asit mayinin steril hale gelmesi olarak tanımlanır. Antibiyotik etkinliği tedavinin 48-72. saatinde yapılan parasentezle PMNL sayısının başlangıca göre % 25 kadar düşmesi ile değerlendirilir. Asit PMNL sayısı düşmeyen vakalarda antibiyotiğe direnç veya sekonder bakteriyel peritonit düşünülmelidir.

SBP saptanmayan ancak siroz tanısı olup gastrointestinal kanama geçirenlerde primer profilaksi, daha önce SBP öyküsü olanlarda sekonder profilaksi verilmelidir (70, 71). Primer profilakside SBP oluşumunu engellemek için seftiakson; daha az oranla da oral norfloksasin, oral kinolon tercih edilebilir (70). SBP geçirenlerin bir yıl içinde tekrarlama oranı yüksek olması sebebiyle nüksü önlemek için sekonder profilaksi verilmelidir.

Sirozda prognoz etyoloji, hastalığın şiddeti, komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar gibi birçok sebebe bağlı etkilenir. Birçok klinik hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi için Child-Pugh skorunu kullanır. Genel olarak sirozlu hastalarda bir yıllık hayatta kalım süresi Child A % 100, Child B % 80, Child C % 45 oranındadır. SBP ise daha çok Child B ve C sirozlularda görülür; SBP’te bir ve iki yıllık hayatta kalım süresi sırasıyla % 30-50 ve % 25-30 olarak saptanmış. SBP’in bir yıl içinde tekrarlama oranı % 69’dur ve bu vakaların da % 50’si mortal seyretmektedir (72).



### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Deneysel/Klinik Araştırma İlkeleri ve Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Proje no:KA15/340).

Bu çalışmada Ocak 2007 ile Eylül 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi Gastroenteroloji bölümüne başvuran klinik, laboratuvar, histolojik ve ultrasonografi bulguları değerlendirilerek siroz tanısı konulan ve asiti mevcut olan 291 vaka geriye dönük incelendi. SAE tanısı hastalarda asit PMNL sayısı  $250 \text{ mm}^3$  ve üzerinde olması durumunda konuldu. Hastalarda SAE için kültür pozitifliği şartı aranmadı. Sekonder bakteriyel peritonitler ve siroza eşlik eden hepatosellüler karsinom tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm vakalar demografik özellikleri ve etyolojileri açısından değerlendirilerek kayıt edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan hastaneye yattıktan sonra aseptik koşullarda sol inguinal bölgeden parasentez ile 5 ml'si otomatik hücre sayımı, 10 ml 'si kültür için asit örneği alındı. Kültür için alınan yatak başı mayi örneği BACTEC ped plus/F şişelerine inokulasyon yapıldı. Kan kültür şişesine ekilen asit BACTEC 9240 (Becton Dickinson; Maryland, USA) otomatize sistemine yerleştirildi; 7 gün  $37^\circ \text{C}$  'de inkübe edildi. Bu sistemdeki örnekler pozitif sinyal verdiği kan kültür şişesinden % 5 kanlı agar, Mac Conkey agar ve çikolata agara pasaj yapıldı. Besiyerleri  $37^\circ \text{C}$ 'de 24 saat aerob ve % 5-10  $\text{CO}_2$  koşullarında inkübe edildi. Kan kültür şişelerinde üreyen Gram pozitif bakterilerin tanımlaması için, katalaz, koagülaz, % 6.5 NaCl'de üreme, esculin hidrolizi testleri yapıldı. Gram negatif bakteriler ise Triple sugar iron (TSİ) agarda üreme, lizin, ornitin dekarboksilaz, Voges-Proskauer (VP), metil red, fenil alanin deaminaz, indol testleri ile tanımlandı. Bu testlerle tanımlanamayan bakteriler BBL Crystall (Becton Dickinson) otomatize sisteminde tanımlandı. Antibiyotik duyarlılık testleri Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemi ile yapıldı. Gram negatif bakterilerde çift disk sinerji yöntemi ile geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) varlığı araştırıldı. Asit PMNL sayısı otomatik tam kan cihazı ( Abbott Cell-dyne 3700 ) ile sayıldı. Ayrıca asit sıvısının santrifüj sonrası dipte kalan kısmının giemsa boyaması yapılarak, sıvısının nötrofil yüzdesi mikroskopla görsel olarak da kontrol edildi.

Tüm hastalardan alınan asit örnekleri kan kültür şişelerine ekildikten sonra sonuçlar üreme var /yok; SAE /basit asit, SAE alt grupları olarak kayıt edildi. Her hastanın cinsiyeti, yaşı, siroz etyolojisi, Child-Pugh skoru, hayatta kalım süresi, asit hücre sayımı, kültür



örneğininin yatışından ne kadar süre sonra alındığı, tekrarlayan peritonit atak öyküsü, hastane mortalitesi, nozokomiyal enfeksiyonlar kayıt edildi. SBP vakalarında 3. gün kontrol parasentez hücre sayımı, PMNL örnekleri açısından ulaşılabilen veriler kayıt edildi. SBP geçiren tüm vakalar hastane sonrası dönemde takiplerinde yaşayan ve eksitus olanlar olarak kayıt edildi. Asit kültürde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılığı kayıt edildi. Hastaların kültür sonuçlarına göre çoklu antibiyotik direnci açısından değerlendirildi. Çoklu antibiyotik dirençli bakteriler; vankomisin dirençli enterekok , metisilin dirençli stafilokok, geniş spektrumlu betalaktamaz üreten gram negatif bakteriler, karbapenemaz üreten gram negatif bakteriler ve çoklu antibiyotik sınıflarına dirençli gram negatif bakteriler (üç farklı sınıftan antibiyotiğe dirençli,örnek vermek gerekirse penisilin betalaktamaz kombinasyonu, antipsödomonal penisilinler betalaktamaz kombinasyonu, ikinci kuşak sefalosporinler, üçüncü kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler, folat yolağı inhibitörleri, fosfomisin, florokinolonlar, monobaktamlar, sefamisinler) olarak tanımlandı.

### **3.1. İstatiksel Değerlendirme**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, değişken sayısına göre normal dağılım gösteren parametreler için Student T test ve ikiden fazla değişken karşılaştırmalarında Anova, normal dağılım göstermeyen parametrelere de Mann Whitney U testi ve ikiden fazla değişken karşılaştırmalarında Kruscal Wallis testi kullanıldı. Sağkalım eğrisi için Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarını hesaplamak için Long-rank testi uygulandı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

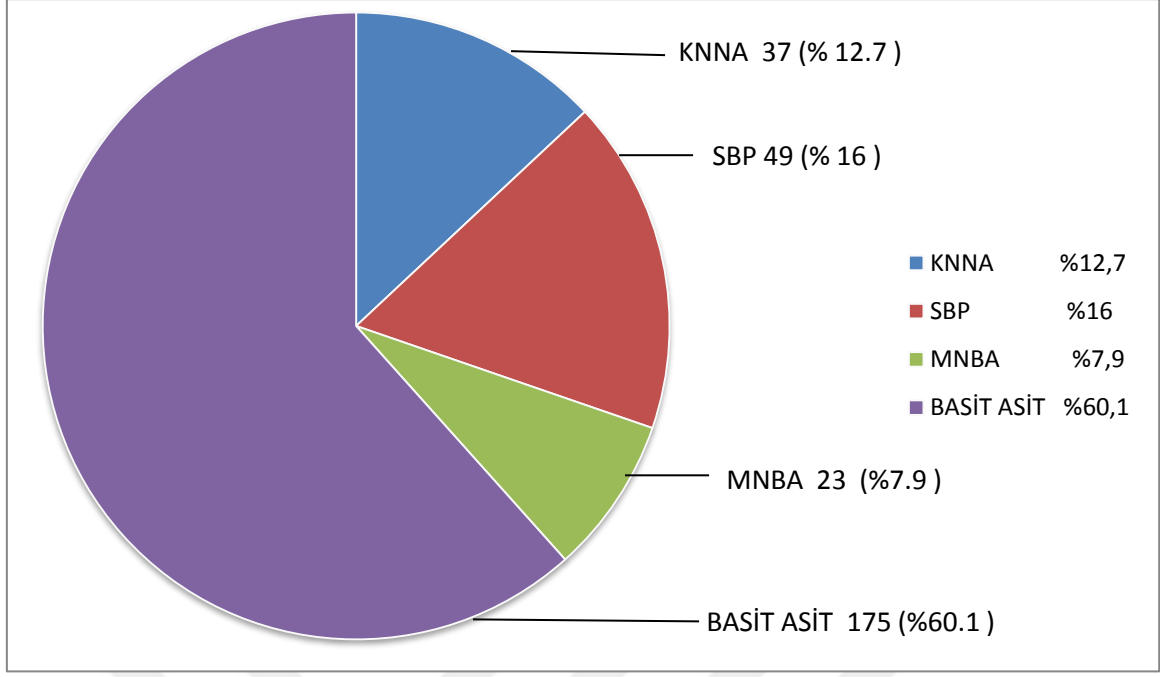
Çalışmaya siroza bağlı asiti olan toplam 291 vaka alındı. Vakalardan 118 hasta (% 40.5) kadın, 173 hasta (% 59.5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $64 \pm 12.8$ , kadınların yaş ortalaması  $67 \pm 13.3$ , erkeklerin yaş ortalaması  $61.9 \pm 12.1$  saptandı.

Siroz etyolojisinde kriptojenik 108 hasta (% 37.1), HCV 71 hasta (% 24.4), HBV 57 hasta (% 19.6), alkol 23 hasta (% 7.9), Budd Chiari 15 hasta (% 5.2), primer biliyer siroz 4 hasta (% 1.4), diğer sebepler 13 hasta (% 4.5) mevcuttu.

Vakalardan 212 hasta (% 72.9) Child C, 78 hasta (% 26.8) Child B, 1 hasta (% 0.3 ) Child A idi. SBP'lilerin 38 'i (% 77.6) Child C ve 11'i (% 22.4) Child B idi. Kültür sonuçları ile 37 vaka (% 12.7) KNNA, 49 vaka (% 16) SBP, 23 vaka (% 7.9) MNBA, 175 vaka (% 60.1) basit asit olarak saptandı. Hastalarla ilgili demografik verileri tablo 4.1' de; SBP, MNBA, KNNA, basit asit oranları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Tüm Hastalarda Demografik Veriler**

	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	173	59.5
Kadın	118	40.5
<b>Siroz etyolojisi</b>		
Kriptojenik	108	37.1
HCV	71	24.4
HBV	57	19.6
Alkol	23	7.9
Primer biliyer siroz	4	1.4
Budd-Chiari	15	5.2
Diğer sebepler	13	4.5
<b>Child-Pugh skoru</b>		
Child A	1	0.3
Child B	78	26.8
Child C	212	72.9



**Şekil 4.1. SBP, MNBA, KNNA, basit asit oranları**

Vakalar asit sıvı kültüründe üreme var veya yok diye iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 291 vakadan alınan asit örneğinden 72 'sinde (% 24.7) üreme oldu, SAE tanısı alanlardan 72'sinde (% 66) üreme saptandı. Vakaların asit hücre sayımı değerlendirildiğinde asit polimorfonükleer lökosit sayısı ortalama 897/ml (minimum 3/ml-maksimum 27880/ml)'tü. Çalışmaya katılan hastalardan alınan asit örneklerinden % 81.4'ü yatış günü alınmıştı, ikinci gün asit örneği alınan hasta % 13.1, üçüncü gün alınan vaka % 3.4, hastanede yatarken SAE enfeksiyon şüphesi ile 72 saat sonrası örnek alınan vaka %1,9 idi. Nozokomiyal enfeksiyon hiçbir vakada saptanmadı.

Tekrarlayan spontan asit enfeksiyonu sebebiyle hastaneye yatıp kültür pozitif saptanan 11 vaka (%3.8) ikinci atak, 5 vaka (%1.7) üçüncü atak, 2 vaka (% 0.7) dördüncü atak olarak belirlendi; bu hastaların sadece 7'si SBP nedeniyle yatırılmıştı. KNNA ve MNBA sebebiyle tekrarlayan atakla yatan hasta sayısı SBP 'e göre daha fazlaydı. Tüm asitli hastalarda hastane mortalitesi % 11.3 (33 hasta) saptandı, bunların 16 tanesi (% 5.4) SBP, 11 tanesi (% 3.7) basit asit, 4 tanesi KNNA, 2 tanesi MNBA olarak saptandı. Sadece SBP grubundaki 49 vakanın 16 'sında hastane mortalitesi (% 33) saptandı. Basit asit grubundan 175 vakada hastane mortalite oranı % 6.2 saptandı. SBP grubu basit asitli hastalarla karşılaştırıldığında hastane mortalite oranı SBP'te yüksekti (p= 0.001).

Toplam 72 kültür üremesinin 9'u (% 12) polimikrobiyaldi. Asit kültür sonuçları değerlendirildiğinde en sık üreyen 3 bakteri Escherichia coli % 34.5, Koagülaz negatif

stafilokok %24.6, Enterokoklar % 9.8 idi. Tüm kültürlerde üreyen bakteriler ve oranları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. Spontan Asit Enfeksiyonunda Etken Mikroorganizmalar**

	<b>n</b>	<b>%</b>
Multiple bakteri üreyen kültür	9	12
Tek bakteri üreyen kültür	63	88
<b>Mikroorganizma türleri</b>		
Escherichia coli	28	34.5
Koagülaz negatif stafilokok	20	24.6
Enterokok	8	9.8
Streptokok spp	5	6.17
Nonfermantatif gram negatif basil	4	4.93
Acinetobacter baumani	3	3.7
Streptokok pneumoniae	3	3.7
Klebsiella pneumoniae	2	2.46
Stafilokok aereus	2	2.46
Acinetobacter lwoffii	1	1.23
Stenotrophomonas maltophilia	1	1.23
Listeria monocytogenes	1	1.23
Candida albicans	1	1.23
Brucella	1	1.23
<b>Toplam</b>	<b>81</b>	<b>100</b>

SBP’ li hastalar ayrı grup olarak değerlendirildiğinde % 57.1’i erkek , % 42.9’u kadındı. Child C 38 vaka (% 77.6) ve Child B 11 vaka (% 22.4) saptandı, Child A hiçbir vakada rastlanmadı. SBP’te kültür sonuçları değerlendirildiğinde en çok üreyen 3 mikroorganizma E.coli % 46.9, Koagülaz negatif stafilokok % 14.3, Enterokok % 10.2 idi. SBP ve SAE grubunda en sık görülen mikroorganizmalar ve oranları benzerdi. Ancak sadece MNBA grubunda en çok üreyen bakteri E. Coli yerine % 56 oranı ile Koagulaz negatif stafilokoklar oldu. Tablo 4.3’te SBP etkenleri gösterilmiştir.

**Tablo 4.3. SBP Etken Mikroorganizmalar**

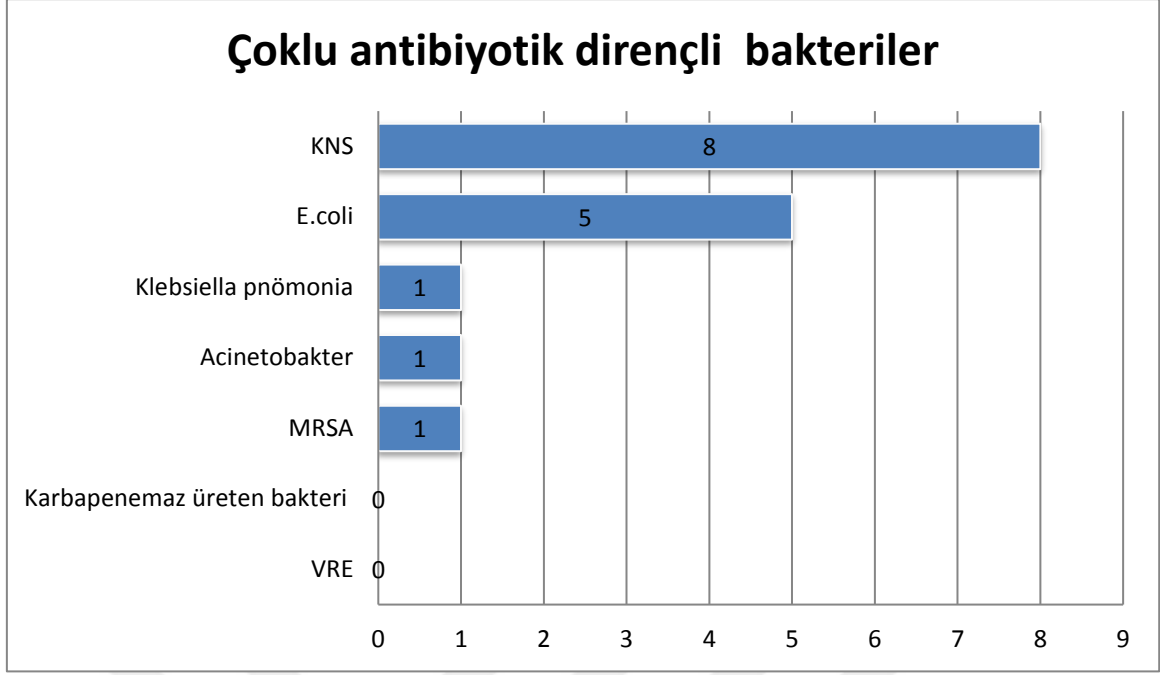
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Mikroorganizma türleri</b>		
Escherichia coli	23	46.9
Koagülaz negatif stafilokok	7	14.3
Enterokok	5	10.2
Streptokok spp	4	8.2
Streptokok pneumoniae	3	6.1
Stafilokok aureus	2	4.1
Klebsiella pneumoniae	1	2
Acinetobacter baumani	1	2
Nonfermantatif gram negatif basil	1	2
Stenotrophomonas maltophilia	1	1.38
Listeria monocytogenes	1	1.38
Brucella	1	1.38
<b>Toplam</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

Tüm çalışma grubu SAE ve basit asit olarak yaş cinsiyet, siroz etyoloji, Child-Pugh skoruna göre karşılaştırılmalı değerlendirildi. SBP; KNNA, MNBA grupları tek grup içinde toplanıp basit asitli hastalarla karşılaştırıldı. Grupların demografik özelliklerine bakıldığında yaş, Child-Pugh skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Basit asit grubunda SAE'nuna göre siroz etyolojisinde HBV ve Budd Chiari oranı daha yüksek saptandı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4. SAE Oluşumunda Etkili Olabilecek Faktörler**

	SAE ( n)	BASİT ASİT (n)	p
<b>Yaş (ortalaması)</b>	63.7± 11.2	64.2±13.8	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	64	54	0.0001
Kadın	45	128	0.0001
<b>Siroz etyolojisi</b>			
Kriptojenik	44	68	0.8
HCV	33	38	0.105
HBV	15	42	0.036
Alkol	11	12	0.331
Primer biliyer siroz	2	2	0.630
Budd Chiari	2	13	0.040
Diğer sebepler	2	2	0.630
<b>Child-Pugh skor</b>			
Child A	0	1	0.429
Child B	23	55	0.057
Child C	86	126	0.193
<b>Toplam</b>	<b>109</b>	<b>175</b>	

Tüm üremelerde SBP/ MNBA oranı 2/1 idi. Tüm kültürlerde en çok üreyen bakteri %38.8 oranı ile E.coli'ydi. Tüm kültürde üreyen mikroorganizmalardan % 48.1'i gram pozitif koklar, % 50.6' sı gram negatif basillerdi. Toplam 72 kültür üremesinde çoklu antibiyotik dirençlibakteri üremesi 16 kültürde (% 22.2) mevcuttu. Vankomisin dirençli Enterokok ve karbapenemez üreten bakteri üremesi hiçbir kütürde saptanmadı. Çoklu antibiyotik dirençli bakteri üremesi Metisilin dirençli S.aereus (MRSA) 1 kültürde, K.pneumoniae 1 kültürde, A.baumani 1 kültürde, E.coli 5 kültürde ve KNS 8 kültürde saptandı. Çoklu antibiyotik dirençli bakteri üremesinin çoğu (toplam 11 kültür) SBP grubundaydı. Çoklu antibiyotik dirençli bakterilerden 7 tanesinde (%43) hastane mortalitesi görüldü ve tamamı spontan bakteriyel peritonitti, geri kalan toplam 9 vakada (% 68.7) parenteral antibiyotik tedavisine yanıt alındığı saptandı. Çoklu antibiyotik dirençli bakteriler ve dağılımı Şekil 4.2, Tablo 4.5'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.2. Çoklu antibiyotik dirençli bakteriler**

**Tablo 4.5. Çoklu Antibiyotik Dirençli Bakterilerin Dağılımı**

	SBP (n)	MNBA (n)
E.coli	5	-
KNS	4	4
K. pneumoniae	-	1
Acinetobacter baumani	1	-
S. aureus	1	-
<b>Toplam</b>	<b>11</b>	<b>5</b>

Kültür alındıktan sonra paranteral antibiyotik tedavisinin üçüncü günü kontrol asit sıvı PMNL değeri ve kültür sonuçlarına göre tedavi etkinliği araştırıldı. SAE saptanan vakalardan yatışının üçüncü günü ampirik antibiyotik tedavisine yanıt açısından çeşitli sebeplerle veri kaybı nedeniyle her hastanın değeri saptanamadı. Kültür üremesi saptanan toplam 72 vakanın 34'ünde (% 47.2) hücre sayımı verilerine ulaşıldı. Bu 34 vakadan ampirik antibiyotik tedavisine 24 vakada (% 70.5) olumlu yanıt alındığı saptandı.

Tüm gram pozitif bakterilerde teikoplanin ve vankomisin % 100 duyarlıydı. Bunların dışında en duyarlı antibiyotikler sırasıyla % 90 ve üstünde duyarlılık göstererek imipenem (% 96.5), meropenem (% 93.5), sefoperazon sulbaktam (% 96.2), amikasin (%

90.3) olarak saptanmıştır. Antibiyotiklerin tamamına yakını % 60 'ın üstünde duyarlılığa sahipti. Kliniğimizde en sık ampirik tedavi olarak üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler kullanılmaktadır. Tüm kültür verilerine göre antibiyotik duyarlılık oranları seftriakson % 70, seftazidim % 66, sefuroksim % 74, sefazolin % 68, sefotaksim % 68.9, sefepim % 76.4, ampisilin sulbaktam % 68, piperasilin-tazobaktam % 81.8, ciprofloksasin % 66, levofloksasin % 71, tetrasiklin % 30, penisilin % 45 idi.

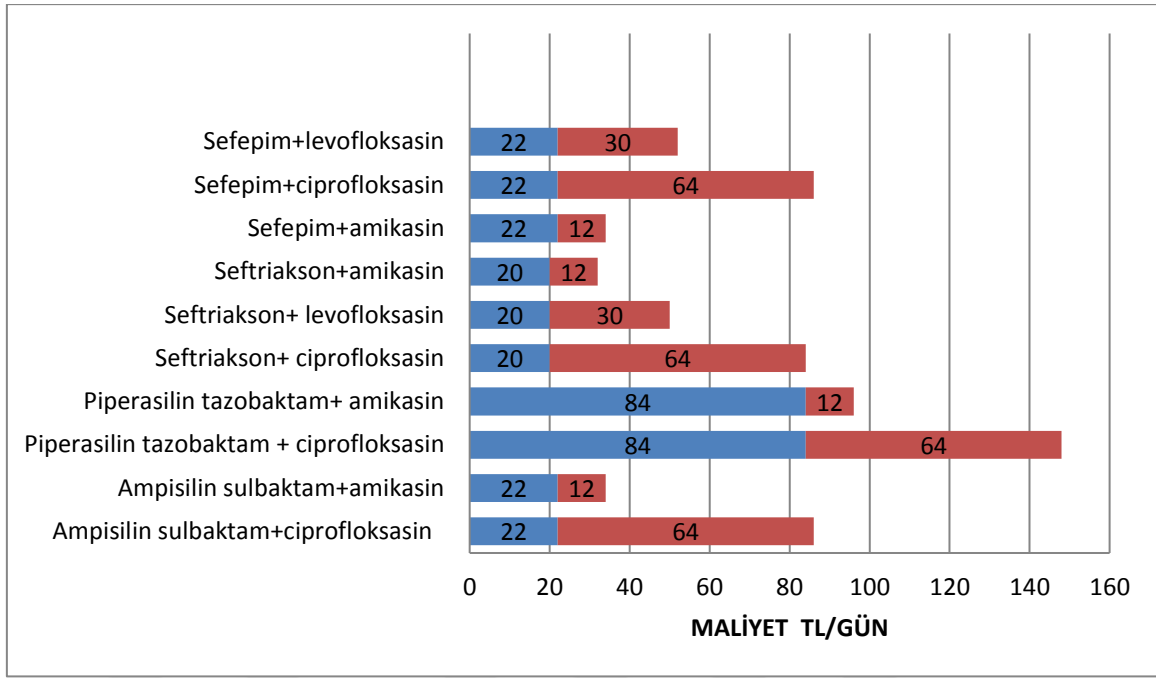
En sık üreyen bakteri bizim çalışmamızda E. coli olup imipenem, meropenem % 100 duyarlı olup, seftriakson % 69, seftazidim % 70.8, sefazolin % 65, sefotaksim % 68, sefepim % 68, sefuroksim % 69.5, sefaperazon sulbaktam % 96.2, piperasilin-tazobaktam % 85.7, ciprofloksasin % 71, levofloksasin % 75 duyarlıydı. E. colilerin % 17'sinde çoklu antibiyotik direnci mevcuttu. İkinci sık üreyen Koagulaz negatif stafilokoklar (KNS) değerlendirildiğinde antibiyotiklerin çoğunluğuna duyarlılık % 100- 70 arasında değişmekteydi. Beta -laktam grubu antibiyotiklerden penisilin % 25 duyarlılık, ampisilin-sulbaktam % 53 duyarlıydı ve % 52'sinde metisilin direnci mevcuttu. Kinolonlara duyarlılık % 65 saptandı. KNS' lerin % 40'ında çoklu antibiyotik direnci saptandı.

Günümüzde artan antibiyotik direnci sebebiyle ampirik antibiyotik seçimlerimizin gözden geçirilmesi ve yeni ampirik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için teorik olarak kombinasyonu uygun ikili antibiyotikler eşleştirilerek duyarlılıkları değerlendirildi. Kombinasyon tedavisi ile başlamanın duyarlılık oranlarını arttırdığı gözlemlendi. Glikopeptit grubu antibiyotiklerin gram pozitif enfeksiyonlarda duyarlılığı % 100 saptanmış, çalışmamızda hiçbir vakada direnç gösterilmemiştir. Ancak gram negatifler üzerine etkisi olmaması sebebiyle kombinasyon tedavisinde gram negatif kültür üremesi olanlarda duyarlılığı arttırmadığı görülmüştür. Sık kullanılan antibiyotiklerin tekli ve kombinasyonlu tedavileri Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Antibiyotiklerin bir günlük parenteral kullanım maliyetleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



**Tablo 4.6. Teorik Antibiyotik Kombinasyonlarının Duyarlılığı**

<b>Kombinasyon tedavisi</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>Tek antibiyotik</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>Tek antibiyotik</b>	<b>Duyarlı</b>
<b>Ampisilin sulbaktam + Ciprofloksasin</b>	% 81	<b>Ampisilin – sulbaktam</b>	% 68	<b>Ciprofloksasin</b>	% 66
<b>Ampisilin sulbaktam + Amikasin</b>	% 90	<b>Ampisilin – Sulbaktam</b>	% 68	<b>Amikasin</b>	% 90.3
<b>Piperasilin tazobaktam + Ciprofloksasin</b>	% 94.4	<b>Piperasilin- Tazobaktam</b>	% 81.8	<b>Ciprofloksasin</b>	% 66
<b>Piperasilin tazobaktam + Amikasin</b>	% 100	<b>Piperasilin - Tazobaktam</b>	% 81.8	<b>Amikasin</b>	% 90.3
<b>Seftriakson + Ciprofloksasin</b>	% 86.4	<b>Seftriakson</b>	% 70	<b>Ciprofloksasin</b>	% 66
<b>Seftriakson + Levofloksasin</b>	% 86.4	<b>Seftriakson</b>	% 70	<b>Levofloksasin</b>	% 71
<b>Seftriakson + Amikasin</b>	% 96	<b>Seftriakson</b>	% 70	<b>Amikasin</b>	% 90.3
<b>Sefepim + Amikasin</b>	% 96	<b>Sefepim</b>	% 76.4	<b>Amikasin</b>	% 90.3
<b>Sefepim + Ciprofloksasin</b>	% 88.9	<b>Sefepim</b>	% 76.4	<b>Ciprofloksasin</b>	% 66
<b>Sefepim + Levofloksasin</b>	% 88.5	<b>Sefepim</b>	% 76.4	<b>Levofloksasin</b>	% 71



(günlük toplam parenteral doz üzerinden 2016 yılına ait ortalama günlük maliyet belirlenerek yapılmıştır)  
**Şekil 4.3. Teorik antibiyotik kombinasyonlarının maliyet hesabı**

Çalışmaya katılan hastaların hayatta kalım süresi median değeri 4 ay olarak saptandı. Hastaların hayatta kalma süresi minimum 1 ay, maksimum 102 ay kadardı. Tüm hastaların ortalama hayatta kalma süresi  $22 \pm 2.3$  ay saptandı. Çalışmadaki 291 hastadan 73'ü (% 25.1) halen yaşamaktaydı. Tüm hastalarda Child-Pugh skorunun etkisi değerlendirildiğinde Child-Pugh skoru artıka hayatta kalım süresi azaldığı gözlemlendi ( $p < 0,001$ ). Tüm hastalarda yaş ilerledikçe hayatta kalım süresi kısaldığı gözlemlendi ( $p = 0,037$ ), cinsiyetin hayatta kalım süresi üzerine etkisi yoktu ( $p = 0,675$ ). Polimikrobiyal kültür üremesinin hayatta kalım süresi üzerine anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi ( $p = 0,452$ ). Birden fazla atak geçirmiş olanların hayatta kalım süresi ortalama  $5.8 \pm 2.6$  aydı ve birden fazla atak geçirmenin hayatta kalım süresini belirgin olarak azalttığı saptandı ( $p < 0,0001$ ). Spontan asit enfeksiyonu geçirmiş olmanın hayatta kalım süresini azalttığı saptandı ( $p = 0,009$ ) ve SAE'nunda ortalama yaşam süresi  $17.5 \pm 3.2$  aydı. Siroz etyolojisinin hayatta kalım süresine etkisi anlamlı bulunmadı ( $p = 0,477$ ). Mortaliteye etki eden faktörler tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Hayatta kalım süresi üzerine ayrı ayrı SBP, KNNA, MNBA öyküsünün etkisine bakıldığında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmada hastaların 1-102 ay arası sürede izleminde SBP 'te mortalite oranı % 91.6, MNBA % 91.3, KNNA % 78. 3, basit asit % 67.4, SAE'unda mortalite oranı % 86.2 olarak saptandı. SBP 'lerde ilk 1 ayda % 22.5, ilk 3

ayda % 42.8 ve ilk 6 ayda % 53.8, ilk 12 ayda ise % 73.5' ünün eksitus olduğu görüldü. SAE alt grupları ve tüm hastalarda hayatta kalım oranları tablo 4.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7. Mortaliteye Etki Edenler**

Değişken	P	OR	CL %95
Child-Pugh skoru	<0,001		
Child A	0,95	0,0	(0-2,7)
Child B	<0,001	0,34	(0,24-0,5)
Child C	<0,001	referans	-
Yaş	0.037	1,012	(1-1,02)
Cinsiyet	0.675	-	-
Polimikrobiyal üreme	0.452	-	-
Birden fazla atak	<0.0001	1,62	(1,3-2,56)
SAE	0.009	1,224	(0,91-1,63)
Siroz etyoloji	0.477	-	-
SBP	0.086	-	-

**P< 0.05 anlamlı kabul edildi ,OR: odds ratio, CL: Confidence interval**

**Tablo 4.8. SAE Alt Grupları ve Tüm Hastalarda Hayatta Kalım Süresi**

	SBP	MNBA	KNNA	BASİT ASİT	TÜM HASTALAR
<b>1.ay yaşayan (%)</b>	77.5	80	81	79	75
<b>3. ay yaşayan (%)</b>	57.2	46	41	74	56
<b>6. ay yaşayan (%)</b>	46.2	34	30	55	44.7
<b>12. ay yaşayan (%)</b>	32	29.7	24.4	43	30.4
<b>12. ayda ölen (%)</b>	<b>68</b>	<b>70.3</b>	<b>75.6</b>	<b>57</b>	<b>69.6</b>

## 5. TARTIŞMA

Spontan bakteriyel peritonit sirozun önemli ve mortalitesi yüksek bir komplikasyonudur (73). SBP ilk defa 1964 yılında Conn ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve mortalite oranı % 95 civarı olarak gösterilmiştir (7,8). Sonraki çalışmalarda tedavi almayan hastalarda mortalitenin sanıldığı kadar yüksek olmadığı ancak halen % 50 gibi yüksek bir mortalite oranına sahip olduğu görülmüş (9,74).

SBP 'te hastalığın erken dönemde tanınması uygulanacak doğru tedavinin mortaliteyi azaltıcı etkisi nedeniyle önemlidir. Mortalite oranlarının erken tanı ile ciddi anlamda azaltılabildiği bu hastalıkta siroz tanılı hastalarda hastaneye yatış durumunda tanı amaçlı parasentez önerilmektedir (75). Parasentez yapılmış olsa bile uygun olmayan koşullarda kültür yapılması veya hücre sayımı, PMNL saptanmasında yaşanan sıkıntılar nedeniyle tanı gecikebilmektedir. Hastaların hastaneye başvurularında SBP şüphesi varsa bekletmeden otomatik kan sayım sistemi ile asit hücre sayımı yapılmalıdır. Güncel kılavuzlara göre asit PMNL sayısı  $250/\text{mm}^3$  ve üzerinde olması SBP tanısı koydurur. Bu durumlarda kültür sonucu beklemeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (57, 75).

Günümüzde enfeksiyonlarda ampirik tedavi seçilirken enfeksiyon bölgesi, olası etkenler, antibiyotik duyarlılık verileri, yakın zamanda hastanede yatış öyküsü, son 3 ayda kullanmış olduğu antibiyotikler, hastaya bağlı etkenler (immün sistem, renal ve hepatik fonksiyonlar, yaş, gebelik, alerji), eşlik eden hastalıklar, ilaç maliyeti gibi etkenler göz önünde bulundurulur. Başlangıç ampirik tedavi olası bütün patojenleri kapsamalı, enfeksiyon kaynağı olduğu düşünülen dokulara yeterli konsantrasyonda geçmelidir (76). Dirençli bakteri ile enfeksiyon riski taşıdığı düşünülen hastalar tespit edilmelidir; bunun için sık antibiyotik kullanım öyküsü, hastanede yatış öyküsü, dirençli bakteri ile kolonizasyon, immunsupresyon, kronik diyaliz hastası, ailede çoklu antibiyotik dirençli bakteri enfeksiyon öyküsü sorgulanmalıdır (76). Olası tüm patojenleri kapsayacak şekilde ampirik tedavi başladıktan sonra direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi azaltmak ve maliyeti azaltmak için tedavi kültür sonucuna göre tekrar değerlendirilmelidir. Kültür sonucuna göre antimikrobiyal kapsam spektrumunu daraltmak ve antimikrobiyal tedavi süresini azaltmak diğer patojenler veya dirençli organizmalar ile hastada süperenfeksiyon gelişme olasılığını azaltacaktır (76). SAE'nu bir abdominal sepsis olarak değerlendirilmeli ve ona göre ampirik tedavi seçilmelidir. Abdominal sepsis tablosunda ampirik tedavide seçilecek antibiyotiğin bakteriyel duyarlılığı % 80 üstünde olmalıdır (77).

Klinik olarak SBP ile uyumlu semptomları olan ve asit PMNL sayısı yüksek saptanan vakaların % 60 'ında asit kültüründe üreme olmamaktadır (70). Power ve arkadaşları, 300 asitli sirotik hastada yaptıkları çalışmada SBP % 9, KNNA % 5 oranında saptamışlar (78). Chu ve arkadaşları, 443 asitli siroz hastasında % 12.4'ü SBP, % 8.4'ü KNNA ve % 10.8'i MNBA olmak üzere % 31.6 oranında SAE saptamışlardır (79). Tüzün ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada asit kültürde % 30 oranında üreme saptanmış (80). Runyon ve arkadaşları, asit sıvı kültüründe üreme saptanmış 138 vakalık bir çalışmada SBP % 68 ,MNBA % 32 olarak saptamış. MNBA saptanan hastaların yaklaşık üçte ikisinde tekrarlanan asit sıvı kültürleri steril olarak bulunmuş, üçte birinde ise SBP geliştiği saptanmıştır (56). Ocak 2000 ile Ağustos 2006 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi Gastroenteroloji bölümüne başvuran asiti olan sirozlu hastalarda Yakar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 218 asitli siroz vakasında ise 95 vaka (% 43.6) KNNA, 54 vaka (% 24.8) SBP, 22 vaka (% 10.1) MNBA ve 47 vaka (% 21.6) basit asit saptandı (88). Bizim çalışmamızda 37 vaka (% 12.7) KNNA, 49 vaka (% 16) SBP, 23 vaka (% 7.9) MNBA, 175 vaka (% 60.1) basit asit olarak saptandı. Çalışmaya alınan 291 vakadan 109' unda (% 37.4) SAE saptandı, 72 'sinde (% 24.7) üreme oldu. Sadece SAE tanısı alanların 72' sinde (% 66 ) üreme saptandı. Bu tablo bize SAE alt grupları arasında asitte bakteri kolonizasyonun iyi opsonik aktivite ile ortadan kaldırılması sonucu MNBA'in SBP'e dönüşümünün engellendiğini ancak opsoninlerin bakterileri ortadan kaldıramadığı durumda SBP geliştiğini veya PMNL ve makrofajların asitte toplanması ile KNNA geliştiğini göstermektedir. SAE birbirine geçişli üç tablodan oluşmakta olup sadece KNNA'te bile mortalite artışının olması bize SAE'nun önemini vurgulamaktadır. SAE'na ait tipik klinik özelliklerin olmayışı bazen klinik semptom görülmemesi sebebiyle sirozlu hastaların herhangi bir sebeple hastaneye yatışında tanı amaçlı parasentez yapılması önerilmektedir (75). Bu endikasyona bakarsak çalışmamızda basit asit grubunun sayıca fazla olması sebebi enfeksiyon kliniği olmasa bile hastalardan asit hücre sayımı ve kültür gönderilmiş olmasıdır. Yakar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla ve genel literatürle kıyaslandığında çalışmamızda optimal metod kullanılmasına rağmen SAE oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda SAE içerisinde en yüksek grubu SBP almaktadır, onu takiben KNNA yer almaktadır. Literatürle kıyaslandığında kültür üreme oranımızın düşük olmasının bir sebebi çalışmamızda basit asit grubunun daha yüksek sayıda vakadan oluşmasını veya hastaların SBP için profilaktik antibiyotik alıyor olması ihtimalini; yüksek PMNL sayısına rağmen hastaların başvurduğu

dönemde etken mikroorganizmayı ortadan kaldırmış olabileceği ihtimalini düşündürmektedir (30).

Runyon bir çalışmasında asit kültüründe en sık üreyen bakteriyi SAE' unda % 47 üreme oranı ile E.coli olarak saptamıştır. E. coli'den sonra % 13 ile K. pneumoniae ve anerob üremesini % 5 oranında bulmuştur. Park ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada en sık üreyen bakteri % 48 ile E.coli olup, sonrasında K.pnömonia % 15 oranında, Streptokok viridans % 7 oranında saptanmıştır (81). Cholongitas ve arkadaşları 2000-2002 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada gram pozitif bakteri üremesini önceki yıllara göre daha yüksek saptamıştır, Stafilokok epidermidis % 9 oranında saptamıştır (82). Piroth ve arkadaşlarının yaptığı 2010 ve 2012 yılları arasında 1700 hastanın katıldığı çalışmada kültür üremesi elde edilen 268 vakadan % 27.2 'sinde Koagulaz negatif stafilokok saptandı; gram pozitif kok oranı % 64.9, ikinci sık üreyen mikroorganizma % 17.9 ile E.coli saptandı (83). Yakar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam SAE oranı % 78.5 ve asit sıvı örneğinin 76'sında (% 34.9) üreme saptandı; en sık izole edilen bakteriler E.coli (%33.8), S.epidermidis (%19.7) ve Streptokok spp (%7.9) idi; gram negatif bakteri üremesi % 51.3 ve gram pozitif kok üremesi % 47.2 idi (84). Bizim çalışmamızda kültürde % 48.1 gram pozitif koklar, % 50.6 gram negatif basiller saptandı. E. Coli % 34.5 ile en sık üreyen mikroorganizma olup daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. İkinci sıklıkla Koagulaz negatif stafilokok üremesi % 24.6 oranında saptandı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Stafilokok epidermidis'in asit kültür üremesinde son çalışmalarda artış saptanmaktadır (82, 83). Stafilok epidermidis, koagulaz negatif stafilokok olup normal cilt florasında bulunur. Son yıllarda hastane enfeksiyonlarında ve bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda sık görülmektedir. Bu durumun sebebi cilt florasında olmaları ve girişimsel işlemler sonucu kolayca alınmalarındır. Çalışmamızda KNS üremesindeki artışın sebebi girişimsel işlemler (parasentez, endoskopik girişimler, santral venöz kateter takılması) olabileceği düşünüldü. Yapılan çalışmalarda hastanede yatarken girişimsel işlemler sebebiyle gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında artış saptanması da bizim fikrimizi desteklemekteydi (85).

Siroz hastalarında yapılan intestinal flora çalışmalarında sağlıklı insanlara göre farklar saptanmıştır (86). Bakteriyel translokasyon ve bakteriyel aşırı çoğalmanın SBP gelişimindeki rolü göz önünde bulundurulduğunda barsak florasındaki değişim kültürdeki bakteri çeşitliliğine doğrudan etki edecektir. Probiyotiklerin bakteriyel translokasyonu azalttığı sirozlu hayvan modellerinde gösterilmiştir (87, 88). Siroz hastalarında oral laksatifler, profilaktik antibiyotiklerin (örnek rifaksim, kinolonlar ve benzerleri) sık

kullanımına bağı intestinal floranın değişimi ile gram pozitif bakterilerin kültür sonucunda artışına yol açacağını da öngörebiliriz. Ancak bununla ilgili yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim alışmamızda hastaların antibiyotik profilaksisi alıp almadıkları, yakın zamanda hastanede yatış öyküsü, girişimsel işlem öyküsü bilinmemekteydi. Çalışmamızla benzer olarak son zamanlarda birincil ve ikincil SBP profilaksisinde sık kullanılan kinolonlara karşı gram pozitif enfeksiyonlardaki antibiyotik direncinin de arttığı gözlenmiştir (83, 89, 90). Yapılan çalışmalarda da gram pozitif kok remelerindeki artışın kliniğimizdeki sonuçlar ile benzer olması SAE enfeksiyonunda yıllar geçtikçe mikroorganizma çeşitliliği ve direncinin gözden geçirilmesi gerektiğinin kanıtı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda anaerob mikroorganizmaya rastlanmadı. Sadece 1 kültürde fakültatif anaerob olan *Listeria monositogenes* remesi saptandı. Asit sıvısında oksijen değerinin yüksek olması sebebiyle anaerob bakteri üremesi sık beklenen bir bulgu olmayıp yapılan başka çalışmalarla benzer özellikteydi (82). SAE'unda sık rastlanmayan mikroorganizmalar 1 kültürde *Brucella* ve 1 kültürde *Candida* saptandı. Polimikrobiyal reme % 12 oranında saptandı, polimikrobiyal üremenin hayatta kalım süresine etkisi yoktu ( $p= 0.452$ ). Polimikrobiyal üremenin hayatta kalım süresine etkisinin anlamlı bulunmamasının sebebi toplamda 9 vaka olması olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda en sık üreyen bakteri *E.coli* olup imipenem ve meropenem % 100 duyarlı, seftriaksona % 69, seftazidime % 70.8, sefotaksime % 68, sefepime % 68, sefaperazon-sulbaktama %96.2, piperasilin-tazobaktama %85.7, ciprofloksasine % 71, levofloksasine % 75 duyarlıydı. Karbapenemler *E.coli*ye karşı sefalosporinlerden anlamlı derecede daha etkindi. İkinci sık üreyen Koagulaz negatif stafilokoklarda duyarlılık % 100-70 arasındaydı, % 52'sinde metisilin direnci mevcuttu. Kinolon duyarlılığı iki bakteride de daha düşüktü, % 65-70 oranındaydı. Yakar ve arkadaşlarının kliniğimizde yapmış olduğu 2000-2007 yılları arasındaki çalışmada kinolon duyarlılığı çalışmamızla karşılaştırıldığında *E.coli*'de benzer iken, KNS'ta duyarlılık daha yüksek % 90 oranında saptanmıştır (84). Bu bize sekonder profilakside önerilen ve SAE ampirik tedavisinde sık kullanılan kinolonlara karşı direncin zamanla arttığını desteklemektedir (91, 92). Gelişen antibiyotik direnci yeni antibiyotiklerin keşfedilmesi gerekliliğini doğurmuştur. SBP'i önlemek için gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etki spektrumu geniş, barsaktan emilmeyen, sistemik yan etkisi olmayan antibiyotik rifaksimin kullanımının bakteriyel direnç gelişiminde düşük riskli olduğu gösterilmiştir (93, 94). Bir çalışmada rifaksimin kullananlarda SBP riskinin (karaciğer transplantasyonundan bağımsız olarak) kullanmayanlara göre % 73 azaldığı ve

hayatta kalım süresinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (94). Rifaksimın SBP gelişimini önlemede çoklu antibiyotik dirençli bakteri enfeksiyonları için risk faktörü olan profilaktik kinolonların kullanımına alternatif olarak gösterilebilir (91).

SBP tedavisinde ve primer, sekonder profilaksisinde halen güncel yaklaşım ilk seçenek 3. ve 4. kuşak sefalosporinler ve kinolonlardır (70, 75). Bizim kliniğimizde de SBP’te ilk tedavi seçeneği 3. ve 4. kuşak sefalosporinler olmuştur. Sefalosporinler ve kinolonlar selektif olarak intestinal dekontaminasyonu sağlayarak SBP’in ortaya çıkışını belirgin derecede azaltabilir (95). Ancak 3. kuşak sefalosporinlerin parenteral uygulanması ve hastanede yatış gerektirmesi sebebiyle yeni oral antibiyotik tedavileri araştırılmıştır. Kinolon grubu antibiyotiklerin oral tek doz alımlarından sonra bile asitte yüksek düzeyde konsantrasyon göstermesi, oral formlarının maliyetinin düşük olması tedavi ve profilakside önemli olmuştur (96). Günümüzde artan geniş spektrumlu beta laktamaz üreten E.coli, Metisilin dirençli S. Aereus, norfloksasin profilaksisini takiben gelişen kinolon direnci, dirençli enterekok enfeksiyonlarının artışı ampirik tedavinin başarısız olmasının sebebi olarak gösterilmektedir (91). Üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli bakteri üretmesi olanların, antibiyogramı duyarlı olanlara göre mortalitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (97, 98). Yapılan çalışmalarda siroz hastalarındaki enfeksiyonlarda bakteriyel çeşitliliğin değiştiği ve çoklu antibiyotik dirençli bakteri enfeksiyonlarının arttığı gösterilmiştir (85, 99). Bir çalışmada SBP’te sefalosporinlere karşı çok yüksek (% 45) direnç saptanmıştır (100). Fernandez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nozokomiyal enfeksiyonlarda ampirik tedavide % 60 oranında başarısız olunmuştur, bu sebeple nozokomiyal SBP’te karbapenem ve tigesiklinlerin kullanımını önermektedirler (91). Pleguezuelo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma nozokomiyal SBP’te penisilin ve beta laktam kombinasyonu (örnek piperasilin tazobaktam) tedavisini karbapenemlere alternatif olarak önermektedir (101). Bazı seçilmiş risk faktörleri olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması önerilmektedir. Risk faktörleri nozokomiyal enfeksiyonlar, öncesinde norfloksasin profilaksisi alması, son 12 hafta içinde beta-laktam grubu antibiyotik kullanım öyküsü olması ve daha öncesinde çoklu antibiyotik dirençli bakteri ile enfeksiyon öyküsü olması olarak değerlendirilebilir (102). Çoklu antibiyotik dirençli bakteriler açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda ampirik tedavide tek başına piperasilin-tazobaktam veya glikopeptitle karbapenem grubu antibiyotik kombinasyonu önerilmektedir (103). Bu çalışmalar bize SBP’te dirençli bakteri enfeksiyonu riski taşıyanlarda ilk tedavi seçeneğinin 3. veya 4. Kuşak sefalosporinler yerine piperasilin-tazobaktam veya karbapenem tedavisi ile başlanmasının önemini göstermektedir.



Yapılan ilk çalışmalarda SBP'te tedavi almayan hastalarda % 50 gibi yüksek bir mortalite oranına sahip olduğu görülmüş (9,74). Günümüzde bu oran azaltılmaya çalışılsa da halen % 16 ile % 52 arasında mortalite oranları gösterilmektedir (4, 10). Bu farklılığın sebebi temelde tanı kriterlerinin geliştirilmesi ve klinik olarak ciddi semptomlarla gelmeyen hastalarda bile spontan asit enfeksiyonu olarak değerlendirilebilmesidir. Bizim çalışmamızda hayatta kalım süresi değerlendirildiğinde SBP'te % 91.6, MNBA % 91.3, KNNA % 78.3, basit asit % 67.4 ve tüm SAE vakalarında % 86.2 oranında mortalite saptandı. Hayatta kalım sürelerinin birbirine yakın değerler olması mortaliteye etki edecek sirozun diğer komplikasyonlarının görülmesi ve siroz dışı sebepler, hastaların bir bölümünün uzun süre takipte kalması olduğu düşünüldü. Bazı çalışmalarda cinsiyet, etyoloji, yaş ile mortalite arasında kayda değer ilişki bulunamamış (6, 104, 105). Değişik çalışmalarda yapılan analizlerde üre, asit PMNL sayısı, nozokomial SBP varlığı, ileri yaş, ileri evre siroz, ileus varlığı, başlangıçta ensefalopati varlığı, başvuru anında gastrointestinal kanama varlığı, karın ağrısı varlığı, asit sıvısındaki PMNL oranının yüksekliği, serum kreatin yüksekliği, protrombin zamanı uzunluğu, düşük serum sodyum düzeyi ve düşük kolesterol düzeyi mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (100, 106, 107, 108, 109, 110).

Son yıllarda geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda siroz etyolojisinde çoğunluğu viral sebepler, en sık HBV olarak değerlendirmişlerdir (6, 68,104). Yakar ve arkadaşları tarafından daha önce bizim kliniğimizde yapılan çalışmada en sık viral etyolojiler HBV % 41.7, HCV % 23.4 , % 7.8 alkole bağlı olarak saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda kriptojenik siroz en sık gözlenmekle beraber nedeni saptanan siroz hastalarında Yakar ve arkadaşlarından ve son zamanlarda yapılan çalışmalardan farklı olarak en sık HCV % 24.4, HBV % 19.6, alkol % 7.9 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda siroz etyolojisinin SAE'unda mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır (p= 0.477).

Runyon ve arkadaşları 90 SBP' li hastada yaptıkları incelemede % 12 Child B, % 87.7 Child C tespit etmişler (69). Yakar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SAE'larının % 5.2 Child A, % 26.3 Child B ve % 68.4'ü Child C olarak tespit ettiler (84). Bizim çalışmamızda Runyon ve arkadaşlarınıninkine benzer sonuçlar elde ettik, SAE'nda % 21.1 Child B , % 78.8 Child C siroz saptadık, hiçbir vakada Child A siroz yoktu. Bizim çalışmamızda çoğunluğu Child C oluşturmaktaydı, SAE'unda Child-Pugh skoru arttıkça mortalitenin arttığı saptandı (p <0.0001). Çalışmalarda SBP gelişiminde Child-Pugh skorunun mortaliteye etkisi gösterilmiş olup; literatürle uyumlu olan bu durum ileri evre

siroz hastalarında SAE enfeksiyonu gelişiminde kolaylaştırıcı faktör olduğunu düşündürmektedir (81, 111).

Çalışmamızda SAE'nun hayatta kalım süresini kısalttığı saptandı ( $p = 0.009$ ) ancak SBP'in etkisi saptanmadı ( $p=0,086$ ). Sadece SAE'nun hayatta kalım süresi üzerine etkisinin anlamlı bulunmasının sebebi SAE alt gruplarına ayrıldığında SBP vaka sayısının az olması olarak değerlendirildi. SBP tekrarlama olasılığı yüksek bir enfeksiyondur, ilk ataktan sonra bir yıl içinde %70 oranında tekrarlama riski vardır. Çalışmamızda tüm hastalardan % 3.8'i ikinci atak, %1.7'si üçüncü atak , % 0.7'si dördüncü atağını geçirmekteydi. Birden fazla atak geçirmiş olmanın hayatta kalım süresini belirgin olarak azalttığı saptandı ( $p<0.0001$ ). Çalışmamızda en sık siroz etyolojisi kriptojenikti ve çoğu erkek cinsiyetti. Cinsiyetin ve siroz etyolojisinin hayatta kalım süresi üzerine etkisi yoktu ( $p= 0.675$ - $p=0.477$ ). Child –Pugh skorunun hayatta kalım süresini azalttığı saptandı ( $p< 0.0001$ ) ve ileri yaşın hayatta kalım süresini azalttığı saptandı ( $p =0.037$ ).

Hastane mortalite oranlarını değerlendirdiğimizde tüm asitli siroz hastalarında hastane mortalitesi % 11.3 saptandı, bunların % 5.4'ü SBP, %3.7'si basit asit, %1.3' ü KNNA , % 0.6'sı MNBA olarak saptandı. Sadece SBP grubunda (48 vaka) hastane mortalitesi % 33 saptandı. SBP'te hastane mortalitesi yüksekti. Çoklu antibiyotik dirençli bakterilerin çoğunluğu da SBP'te görülmüş olup, çoklu antibiyotik dirençli bakteri üremesi olanların % 43'ünde hastane mortalitesi görüldü ve tamamı spontan bakteriyel peritonitti. SBP'teki hastane mortalitesinin yüksek olmasına sebep olarak günümüzde değişen antibiyotik direnci ve ampirik tedavilerin etkinliğinin azalması olarak gösterilebilir. Hastanede yatış süresince mortaliteyi arttıran en önemli sebep renal yetmezlik olarak değerlendirilmiştir (112). Ancak ampirik tedaviye yanıtızlık da hayatta kalım süresinin kısalmasıyla ilişkilendirilmiştir (113). Sadece uygun antibiyotik tedavisi mortaliteyi azaltmaz, renal yetmezlik gelişiminin de mortalite üzerine çok önemli etkisi vardır. Bu sebeple daha önce de bahsedilen bazı seçilmiş risk faktörleri olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması önerilmektedir. Bu risk faktörlerine göre hastane mortalitesini azaltmak için ampirik tedaviyi şekillendirebiliriz. Ancak renal toksisite gelişimi, maliyetin artması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının çoklu antibiyotik dirençli bakterilerin artışına yol açması sebebiyle bu antibiyotiklerin başlanmasında çekinceler vardır. Bu çalışmamızda klinikte kullanımı hakkında yeterli veri olmayan ancak kombinasyonu uygun olabilecek antibiyotiklerin duyarlılığı değerlendirilmiş ve ikili kombinasyon tedavisinin teorik olarak ampirik tedavide duyarlılığı arttırdığı saptanmıştır, ancak maliyeti arttırdığı gözlenmiştir. Kombine

antibiyotik tedavilerinin maliyeti değerlendirildiğinde üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerle kombinasyonda maliyet diğer kombinasyonlara kıyasla daha az maliyetli olmaktadır. Florokinolonlarla yapılan sefalosporin kombinasyonları ciddi anlamda maliyeti arttırmaktadır. Piperasilin-tazobaktam tedavisinin etkinliği yüksek olmasına rağmen tek başına ve kombine tedavilerde maliyeti arttırmaktadır. Glikopeptit grubu antibiyotiklerin gram pozitif enfeksiyonlarda duyarlılığı % 100 saptanmış, çalışmamızda hiçbir vakada direnç gösterilmemiştir. Buna rağmen ikili kombinasyonlarda gram negatif bakterilerin üremelerinde bir glikopeptit antibiyotik kombinasyonu yapmanın duyarlılığı arttırmadığı saptanmıştır ve gereksiz yere maliyeti yükseltmekte, ilerleyen zamanlarda antibiyotik direncini arttırmaya neden olacağı öngörülmüştür. Bu kombinasyonların pratikte kullanıldığında mortalite üzerine etkisi ve ilerde çoklu antibiyotik dirençli bakteri üremesi üzerine etkisine yönelik çalışma yoktur. Ancak çalışmamızda çoklu antibiyotik dirençli bakterilerde hastane mortalitesi % 43 saptanmış olup sepsisteki hastane mortalite (%30-50) oranı ile benzerdir. Bu bize çoklu antibiyotik dirençli bakteri görülme riski olan hastalarda ampirik kombinasyon tedavisi seçimini tercih etmemizin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda çoklu antibiyotik dirençli bakteriler değerlendirildiğinde % 43'ünde hastane mortalitesi saptanmasına rağmen bu hastalarda tedavi başarısızlığı sadece ampirik antibiyotik seçiminin uygun olmaması ile açıklanamamaktadır, mortaliteye etki eden diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak çalışmamızda mortaliteye etki edebilecek serumda enfeksiyon parametrelerinin yüksekliği, hepatorenal sendrom varlığı, özefagus varis kanaması varlığı, eşlik eden SAE dışı enfeksiyonlar ve renal yetmezlik hesaba katılmadı.

Sonuçta çalışmamızda en sık üreyen mikroorganizma önceki yıllara benzer şekilde E. coli olarak saptandı. E.coli için sefaperazon-sulbaktam haricinde sefalosporinlere % 20 ve üzerinde direnç mevcuttu. Ampirik tedavi seçiminde % 20 üzerinde direnç gelişen antibiyotiklerin seçimi önerilmemesi çalışmamızda literatürde sık tercih edilen 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere direnç geliştiği, ampirik tedavide kullanımının tedavi başarısızlığına götüreceği sonucunu göstermektedir. KNS üremesinde önceki yıllara göre artış mevcuttu. Bu gram pozitif enfeksiyonların SAE'unda artışı ve kinolonların duyarlılık oranlarının azalmasının ilerde diğer antibiyotik gruplarına da direnç gelişeceğini, profilaksi ve ampirik tedavide yeni antibiyotiklerin keşfedilmesi gerektiğini göstermektedir. Kültür sonuçlarında gram pozitif enfeksiyonlardaki artış ve çoklu antibiyotik dirençli enfeksiyonların görülmesi bize hastanede yatış süresince temizlik kurallarına uyumun önemini, gereksiz yere

üriner/damar yolu kateterizasyonundan kaçınılması gerekliliğini ve profilaktik antibiyotik kullanım endikasyonlarının dikkatli gözden geçirilmesinin önemini göstermektedir. Tek merkezli yapılan bu çalışmanın kültür sonuçlarına göre kendi bakteriyel çeşitliliğimizi ve antibiyotik direncini gözden geçirmemizin tedavi başarısı için önemini göstermektedir. Bakteriyel epidemiyoloji ve antibiyotik direncinin aralıklı olarak gözden geçirilmesi ve hedefe yönelik antibiyotik seçiminin başarılı olabilmesi için belki de mikroorganizmayı tespit edebilecek daha hızlı tekniklerin bulunması gerekliliğini ortaya koymaktadır.



## 6. SONUÇLAR

1. Başkent üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji bölümünde yatan siroz tanılı hastalardan alınan 291 (118 K, 173 E) hastanın 2007 Ocak - 2015 Eylül tarihlerini kapsayan sağlık ve ölüm kayıtları, asit kültür ve hücre sayımı sonuçları, hastane mortalitesi, nozokomiyal enfeksiyon, demografik verileri geriye dönük tarandı.

2. Toplam 291 asitli siroz olgusunu içeren çalışmamızda, 37 vaka (% 12.7 ) KNNA, 49 vaka (% 16) SBP, 23 vaka (%7.9 ) MNBA, 175 vaka (% 60.1) basit asit olarak saptandı. Çalışmamızda toplam SAE oranı % 37,4 olarak bulduk ve asit sıvı örneğinin 72 'sinde (% 24.7 ) üreme saptadık. Üreme oranımız literatüre göre düşük saptadık.

3. Asit sıvısında en sık üreyen mikroorganizmalardan 39' u (% 48.1) gram pozitif koklar, 41 'i (% 50.6) gram negatif basillerdi. Gram pozitif kok oranında geçmiş dönemde yapılmış çalışmalara göre artış saptadık. En sık üreyen mikroroganizma literatürle uyumlu olarak E. Coli % 34.5 saptanmasına rağmen ikinci sıklıkla üreyen KNS % 24.6 oranı ile geçmiş yıllara göre artış gözlemlendi.

4. Çoklu antibiyotik dirençli bakteri üremesi 16 kültürde (% 22.2) mevcuttu. Çoklu antibiyotik dirençli bakterilerden 7 tanesinde (% 43) hastane mortalitesi görüldü ve tamamı spontan bakteriyel peritonitti. Sadece SBP vakaları değerlendirildiğinde de hastane mortalitesi % 33'tü.

5. Teikoplanin ve vankomisin gram pozitiflerde %100 duyarlıydı. En duyarlı antibiyotikler sırasıyla % 90 ve üstünde duyarlılık göstererek imipenem (% 96.5), meropenem (% 93.5), sefoperazon sulbaktam (% 96.2), sefoksitin (% 89.6), amikasin(% 90.3) idi.

6. Kombinasyon antibiyotik kullanımının duyarlılığı arttırdığı ancak nefrotoksisite, maliyetin artışı ve ilerde çoklu antibiyotik dirençli bakterilerin artmasına yol açabilmesi sebebiyle pratikte sık kullanımının avantaj sağlamayacağı, çoklu antibiyotik dirençli bakteri görülme riski olan vakalarda seçilmesi gerekliliğini göstermiştir.

7. Halen klinikte sık kullanılan 3ve 4. Kuşak sefalosporinlerin çoğuna % 20 üstünde direnç gelişmiş olup ampirik tedavide güvenli tercih edilebilirliği sorgulanmalıdır. Gram pozitif kok üremesinde SAE'da sık kullanılan florokinolonlara duyarlılığın geçmiş çalışmalara göre azaldığı saptandı. Bu primer ve sekonder profilakside sık kullanılan florokinolonlara direnç gelişimini göstermekte olup ampirik tedavide tercih edilen diğer

antibiyotiklerin aralıklı olarak direnç paternlerinin gözden geçirilmesi gerekliliğini göstermiştir.

**8.** Çoklu antibiyotik dirençli bakteri görülmesi beklenen hastalarda sefalosporin yerine piperasilin tazobaktam veya karbapenem ile ampirik tedaviye başlanması kültür sonucuna göre antibiyotiğin etki spektrumunun daraltılması gerektiğini göstermiştir.

**9.** Siroz etyolojisinde ilk üçte en sık saptananlar kriptojenik 108 hasta (% 37.1), HCV 71 hasta (% 24.4), HBV 57 hasta (% 19.6 ) idi. Siroz etyolojisinin hayatta kalım süresine etkisi anlamlı bulunmadı ( $p=0.477$ ).

**10.** Çalışmamızda hastaların büyük bölümü Child C idi; 212 hasta (% 72.9 ) Child C, 78 hasta (% 26.8) Child B, 1 hasta (% 0.3 ) Child A saptandı. Child skoru artıka hayatta kalım süresinin azaldığı saptandı ( $p<0,001$ ).

**11.** Tüm hastalarda yaş ortalaması  $64 \pm 12.8$ , kadınların yaş ortalaması  $67 \pm 13.3$ , erkeklerin yaş ortalaması  $61.9 \pm 12.1$  saptandı. Çalışmamızda yaş ilerledikçe hayatta kalım süresinin kısaldığı saptandı ( $p=0.037$ ), cinsiyetin etkisi yoktu ( $p=0.902$ ).

**12.** Hastaların hayatta kalım süresi median değeri 4 ay olarak saptandı. Tüm hastaların ortalama hayatta kalım süresi  $22 \pm 2.3$  saptandı. 291 hastadan 73 (% 25.1)'ü halen yaşamaktaydı.

**13.** Birden fazla atak geçirmiş olmasının hayatta kalım süresini belirgin olarak azalttığı saptandı ( $p<0.0001$ ), birden fazla atak geçirenlerin ortalama yaşam süresi  $5.8 \pm 2.6$  aydı. Spontan asit enfeksiyonu geçirmiş olmanın hayatta kalım süresini azalttığı saptandı ( $p =0.009$ ), ortalama yaşam süresi  $17.5 \pm 3.2$  aydı.

**14.** SBP'lerde ilk 1 ayda % 22.5, ilk 3 ayda % 42.8 ve ilk 6 ayda % 53.8, ilk 12 ayda ise %73.5 oranında mortalite görüldü. Birinci yıl sonunda yaşayan oranı %27.5 idi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 7:122-8,1987.
2. Runyon BA. Pathogenesis and diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Therapy in Liver Diseases* (Rodes J, Arroyo V, ed). Barcelona, Doyma, 388-396,1992.
3. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 60:568-580, 1964.
4. Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 40: 105-112,2014.
5. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, Haggmann M, Blacky A, Ferlitsch A, Sieghart W, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 146: 1680-90.e1,2014.
6. Cho JH, Park KH, Kim SH, et. Al Bacteremia is a prognostic factor for poor outcome in spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J infect Dis* 39:697-702,2007.
7. Conn, H. O., and J. M. Fessel. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. *Medicine* 50:161-197,1971.
8. Bobadilla M, Sifuentes J, Garcia-Tsao G. Improved method for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*. 27:2145-7,1989.
9. Koulaouzidis A, Bhat S, Karagiannidis A, Tan WC, Linaker BD. Spontaneous bacterial peritonitis. *Postgrad Med J*. 83:379-83,2007.
10. Tandon P, Kumar D, Seo YS, Chang HJ, Chaulk J, Carbonneau M, Qamar H, Keough A, Mansoor N, Ma M. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 108: 1473-1479,2013.
11. Brenner DA, Rippe RA. Pathogenesis of hepatic fibrosis. In: T. Yamada (ed.). *Textbook of Gastroenterology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 987,2003.

12. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J (eds.). Diseases of the liver and biliary system. 10 th edition. New York: Blackwell Science; 371-3,1997.
13. Otken A, Karaciğer sirozu. (Ed)Büyüköztürk K. iç Hastalıkları. nobel cilt 1 s:1077-1088,2007.
14. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J (eds.). Disease of the Liver and Biliary System. 11th edition. New York: Blackwell Science, 365-380,2002.
15. 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 21:163-74,1986.
16. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. Ann Intern Med 96: 413-417, 1982.
17. Henriksen J H, Bendtsen F, Schutten H J et al: hepatic-intestinal disposal of endogenous human alpha atrial natriuretic factor patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 85: 1155-1161, 1990.
18. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis. The overflow theory of ascites formation. Ann NY Acad Sci 70: 202-206, 1970.
19. Schier RW, Arroyo V, Bernardi M. Peripheral vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology 8: 1151-1157, 1988.
20. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 38:258-266,2003.
21. Tito L, Rimola A, Gines P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. Hepatology 8: 27-31,1988.
22. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS,Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed.Philadelphia: Saunders; 1935-64,2006.
23. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology. 4:1209-11,1984.
24. Kadaru Y, Rajkovic L. A. Defect in serum attractan activity in different types of chronic liver disease gut 25:79-84,1984.



25. Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 17: 323-333, 1997.
26. Iber FL. Patients with cirrhosis and liver failure are at risk for bacterial and fungus infection. *Am J Gastroenterol* 94: 2001-2003, 1999.
27. Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 17:1081-5,1993.
28. Liovet JM, Bartoli R, March F, et al. Translocated intestinal bacterial cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 28:307 -13,1998.
29. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec cirrhosis caused by enteric organisms. *Ann Intern Med* 60: 568-580, 1964.
30. Runyon BA. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7 ed:Saunders, 1517,2002.
31. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 34: 32-7,2001.
32. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, Lammert F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogelsang H. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 58: 911-921,2013.
33. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 28: 1187-90, 1998.
34. Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 20: 1790-1796,2014.
35. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 28:235-242,2013.
36. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, Saeian K. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 104: 1130-1134,2009.

37. Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 31:43-8,2000.
38. Pascual S, Such J, Esteban A, et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepato- gastroenterology* 50: 1482-6,2003.
39. Campillo B, Pernet P, Bories PN, et al. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11:755,1999.
40. Modica S, Gadaleta RM, Moschetta A. Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm. *Nucl Recept Signal* 8,2010
41. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:3920-3925,2006.
42. Lutz P, Berger C, Langhans B, Grünhage F, Appenrodt B, Nattermann J, Lammert F, Hoerauf A, Sauerbruch T, Strassburg CP, Spengler U, Nischalke HD. A farnesoid X receptor polymorphism predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Liver Dis* 2014.
43. Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology* 51: 1327-1333,2010.
44. Bruns T, Peter J, Reuken PA, Grabe DH, Schuldes SR, Brenmoehl J, Schölmerich J, Wiest R, Stallmach A. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int* 32: 223-230,2012.
45. Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grünhage F, Lammert F, Nattermann J, Sauerbruch T, Spengler U, Appenrodt B. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol* 55: 1010-1016,2011.
46. Gäbele E, Mühlbauer M, Paulo H, Johann M, Meltzer C, Leidl F, Wodarz N, Wiest R, Schölmerich J, Hellerbrand C. Analysis of monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphism in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 15: 5558-5562,2009.

47. Salama MK, Sabry D, Al-Ghoussein MA, Ahmed R, AbdAllah S, Taha FM, Fathy W, Wadie MS, Nabih M, Abul-Fotouh A, Darwish T. Molecular detection of monocyte chemotactic protein-1 polymorphism in spontaneous bacterial peritonitis patients. *World J Gastroenterol* 20: 11793-11799,2014.
48. Johnson CC, Baldessare J, Levison ME. Peritonitis: Update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Infections* 24: 1035-1047, 1997.
49. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 5:257-9,1985.
50. Runyon BA. Early events in spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 53:782,2004.
51. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 133: 818-824,2007.
52. Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 15: 1851-9,2001.
53. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic features. A single center experience. *Eur J Intern Med* 13(3):194-198,2002.
54. Castellote J, Lopez C, et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 37:893-6,2003.
55. Such J, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 27: 669-76,1998.
56. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 12: 710-715, 1990.
57. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol.* 32:142-153,2000.
58. Hoefs JC. Increase in ascites WBC and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1:249-55,1981.
59. Wright TL, Boyer TD. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Zakim D, Boyer TD (eds.). *Hepatology: A Textbook of Liver Disease* vol. 2, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Co;336-9,2006.
60. Pelletier G, Salmon D, Ink O. Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 10: 327-331, 1990

61. Such J, Frances R, Munoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, Rodriguez-Valera F, Pascual S, Sola-Vera J, Carnicer F, Uceda F, Palazon JM, Perez-Mateo M. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 36: 135-141, 2002.
62. Hoefs JC. Diagnostic paracentesis. A potent clinical tool. *Gastroenterology* 98: 230-236, 1990.
63. Angeloni S, Nieolini G, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 98:1844-8,2003.
64. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 5:257-9,1985.
65. Wrigt TL, Boyer TD. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease* (Zakim D, Boyer TD, ed). Second edition, Philadelphia, WB Saunders, Vol. 2, 621-624, 1990.
66. Brenner DA, Rippe RA. Pathogenesis of hepatic fibrosis. In: T.Yamada (ed.). *Textbook of Gastroenterology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 987,2003.
67. Rimola A, Treatment and Prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis (Rodes J, Arroyo V, eds). *Therapy in liver disease*. Barcelona, Doyma, 397-440, 1992.
68. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, Marco F, Guarner C, Forne M, Planas R, Banares R, Castells L, Jimenez De Anta MT, Arroyo V, Rodes J. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 111: 1011-1017, 1996.
69. Wongcharatrawee S, Garcia-Tsao G. Clinical management of ascites and its complications. *Clin Liver Dis* 5:833-50,2001.
70. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *European Association for the Study of The Liver Journal of Hepatology* 53:397-417,2010.
71. 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* 12: 716-24,1990.
72. Tito L, Rimola A, Gines P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 8:27-31,1988.

73. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403-409,1999.
74. Volk ML, Marrero JA. Advances in critical care hepatology. *Miverva anesthesiol* 72:269–81,2006.
75. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 49:2087-107,2009.
76. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 18;2012.
77. IDSA Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections 501 : 133 -164, 2010.
78. Power GP, Gupto M, Satijo VK. Evaluation of culture techniques for detection of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites. *Indian J Gastroenterology* 13: 131-140, 1994.
79. Chu CM, Chang KY, Liaw YF. Prevalence and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. *Dig Dis Sci* 40: 561-565, 1995.
80. Tüzün Y, Kılınç İ, Akın D, Çil T, Özcan M. Spontan Bakteriyel Peritonit Hastalarında Mortalite İle İlişkili Faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*, 35:10-5,2008.
81. Park YH, Lee HC, Song HG. Recent increase in antibiotic-resistant microorganisms in patients with spontaneous bacterial peritonitis adversely affects the clinical outcome in Korea. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18: 927–933, 2003.
82. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Lahanas A. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver International* 25: 57-61, 2005.
83. Piroth L, Pechinot A, Di Martino V, Hansmann Y, Putot A, Patry I, Hadou T, Jaulhac B, Chirouze C, Rabaud C, Lozniewski A, Neuwirth C, Chavanet P, Minello A. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. *BMC Infect Dis*. 14:287,2014.
84. Tolga Yakar, Mustafa Güçlü, Ender Serin, Hikmet Alışkan, Erdamar Husamettin. A Recent Evaluation of Empirical Cephalosporin Treatment and Antibiotic Resistance of Changing Bacterial Profiles in Spontaneous Bacterial Peritonitis, *Digestive Diseases and Sciences* 1502, 2009.

85. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 35: 140-148, 2002.
86. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 513: 59-64, 2014.
87. Zhang W, Gu Y, Chen Y, Deng H, Chen L, Chen S, Zhang G, Gao Z. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22: 1481-1486, 2010.
88. Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, Vidal S, Sancho FJ, Rossi G, Sancho-Bru P, Oms R, Mirelis B, Juárez C, Guarner C, Soriano G. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver Int* 35: 735-745, 2015.
89. Thevenot T, Degand T, Grelat N, Elkrief L, Christol C, Moreau R, Henrion J, Cadranel JF, Sheppard F, Bureau C, Di Martino V, Pauwels A. A French national survey on the use of antibiotic prophylaxis in cirrhotic patients. *Liver Int.* 33: 389-397, 2013.
90. Frances R, Gonzalez-Navajas JM, Zapater P, Munoz C, Cano R, Pascual S, Santana F, Marquez D, Perez-Mateo M, Such J. Translocation of bacterial DNA from Gram-positive microorganisms is associated with a species-specific inflammatory response in serum and ascitic fluid of patients with cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 150: 230-237, 2007.
91. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Gines P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 14: 1551-1561, 2012.
92. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10: 1291-1298, 2012.
93. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Tsianos EV. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 18: 1700-1702, 2012.

94. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, Lopez R, Hazratjee N, Smith T, Zein NN. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 46: 709-715, 2012.
95. Llovet JM, Rodriguez-Iglesias P, Moitinho E. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. *J Hepatol* 26: 8-95, 1997.
96. Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeria G. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 33: 564-569, 2000.
97. Heo J, Seo YS, Yim HJ, Hahn T, Park SH, Ahn SH, Park JY, Park JY, Kim MY, Park SK, Cho M, Um SH, Han KH, Kim HS, Baik SK, Kim BI, Cho SH. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 3: 197-204, 2009.
98. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, Koh KC, Lee NY, Song JH, Peck KR. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 48: 1230-1236, 2009.
99. Almeida PR, Camargo NS, Arenz M, Tovo CV, Galperim B, Behar P. [Spontaneous bacterial peritonitis: impact of microbiological changes]. *Arq Gastroenterol* 44: 68-72, 2007.
100. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 17: 251-257, 1993.
101. Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 5: 16-25, 2013.
102. Lutz P, Nischalke HD, Strassburg CP, Spengler U. Spontaneous bacterial peritonitis: The clinical challenge of a leaky gut and a liver. *World J Hepatol* 7: 304-314, 2015.
103. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 60: 1310-1324, 2014.

104. Tüzün Y, Kılınç I, Akın D, ve diğerleri. Spontan Bakteriyel Peritonit Hastalarında Mortalite ile İlişkili Faktörler. *Dicle Tıp Dergisi* 35:10-15,2008.
105. Perdomo Coral G, Alves de Mattos. A Renal impairment afterspontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Can J Gastroenterol* 17:187-190,2003.
106. Llovet JM, Planas R, Morillas R, et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol* 88:388-392,1993.
107. Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 111:1011-1017,1996.
108. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2:399-407,1982.
109. Weinstein MP, Iannini PB, Stratton CW, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. A review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. *Am J Med* 64:592-598,1978.
110. Carey WD, Boayke A, Leatherman J. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital-acquired cases. *Am J Gastroenterol* 81:1156-1161,1986.
111. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 100: 1737-1742, 1991.
112. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruizdel-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341: 403-409,1999.
113. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection* 37: 2-8,2009.