T.C.
ATATÜRK ÜNiVERSiTESi
TIP FAKÜLTESi
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT GELİŞEN SİROTİK HASTALARDA PROKALSİTONİNİN TANI VE ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİNDEKİ YERİ

Dr. Erdoğan ŞEYRAN

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Nihat OKÇU

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM
2013

ONAY

"Spontan bakteriyel peritonit gelişen sirotik hastalarda prokalsitoninin tanı ve şiddetinin belirlenmesindeki yeri" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 24.12.2010 tarih, 13 nolu oturumunun 2 nolu bendi kararına göre ve ayrıca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 18.08.2011 tarihli ve 7'nolu oturumunun 12 no'lu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 01.03.2012 tarih ve 1 no'lu oturumunun 2 no'lu kararı ile Prof.Dr. Nihat OKÇU denetiminde araştırma görevlisi Dr. Erdoğan ŞEYRAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **I**

ÖZET ..... **V**

ABSTRACT ..... **VII**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **IX**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1 Karaciğer Sirozu 3

2.1.1 Tanım 3

2.1.2 Epidemiyoloji ve Etyoloji 4

2.1.3 Patogenez 6

2.1.4 Patoloji 7

2.1.4.1 Morfolojik Özelikler 8

2.1.4.2 Histolojik Özellikler 9

2.1.5 Klinik Bulgular 9

2.1.6 Laboratuvar 10

2.1.7 Tanı 11

2.1.8 Prognoz 12

2.1.8.1 Skorloma Sistemleri 13

2.1.9 Komplikasyonlar 14

2.2 Assit 15

2.2.1 Tanım 15

2.2.2 Etyoloji ve Patogenez 15
2.2.3 Fizik Muyane 17
2.2.4 Assitli Hastalarda Ayırıcı Tanı 18
2.2.5 Parasentez 19
2.2.6 Assit Tedavisi 20
2.2.6.1 Düşük Albümin Gradientli Assitte Tedavi Yaklaşımı 20
2.2.6.2 Yüksek Albümin Gradientli Assitte Tedavi Yaklaşımı 21
2.2.7 Refrakter Assit 22
2.2.7.1 Tanım 22
2.2.7.2 Tedavi 22
2.3 Spontan Bakteriyel Peritonit 23
2.3.1 Epidemiyoloji 23
2.3.2 Etyoloji 24
2.3.3 Patogenez 24
2.3.4 Semptomlar ve Bulgular 26
2.3.5 Assit Analizi 26
2.3.6 Tedavi 28
2.3.6.1 Aktif İnfeksiyonun Tedavisi 28
2.3.6.2 Tekrarın Önlenmesi 28
2.3.6.3 Birincil Proflaksi 28
2.4 Prokalsitonin 29
2.4.1 Tarihçe 29
2.4.2 Moleküler Yapısı 29
2.4.3 Fizyolojik Özellikleri 31

2.4.4 Prokalsitonin ve Sitokinler 32
2.4.5 Farklı Klinik Durumlarda Prokalsitonin 34
2.4.6 Prokalsitoninin Kullanım Alanlar 34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 35
3.1 Hasta ve Kontrol grubu 35
3.2 Örneklerin Toplanması 35
3.3 Prokalsitonin Ölçümü 36
3.4 İstatiksel Değerlendirme 37
4. BULGULAR 38
5.TARTIŞMA 42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 51
7. KAYNAKLAR 53

SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT GELİŞEN SİROTİK HASTALARDA PROKALSİTONİNİN TANI VE ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİNDEKİ YERİ

ÖZET

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) dekompanse karaciğer sirozunun sık ve önemli komplikasyonlarından biridir. Karaciğer sirozlu hastalarda hem humoral ve hem de hücresel immünitedeki bozukluk, karaciğer filtrasyon fonksiyonundaki azalma ve assit sıvısının antimikrobiyal kapasitesinin azalması spontan bakteriyel peritonit riskini artırmaktır. SBP tanısının gecikmesi ciddi bir problemdir. SBP tanısına parasentez ile alınan assit mayideki nötrofil sayısı ve kültür sonuçları ile karar verilir. Prokalsitonin (PCT) normal sağlıklı bireylerde tiroid bezinden salgılanan kalsitonin prekürsörü olan bir proteindir. PCT'nin yarılanma ömrünün 20 ile 24 saat arasında olması onun günlük takibini sağlar. Böylece tedavinin izleniminde, kontrolünde ve bakteriyel infeksiyonun diğer inflamasyon sebeplerinden ayrılmasında yardımcı olur. Serum prokalsitonin düzeyi bakteriyel, parazit ve mantar infeksiyonlarında artar.

Bu çalışmanın amacı; dekompanse karaciğer siroz tanısı ile takip edilen SBP'li hastalar, steril assitli hastalar ve kontrol grupları arasında serum prokalsitonin düzeyleri arasında bir fark olup olmadığını ve serum prokalsitonin düzeyinin dekompanse karaciğer sirozlu hastaların prognozunda prediktif değerinin olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışma kapsamına 100 birey alındı, bireyler 3 gruba ayrıldı.

1.grup (n:50): Spontan bakteriyal peritonit gelişen dekompanse karaciğer sirozlu hastalardan (assit mayide PMNL sayısı 250/ mm^3 ve yukarısı olan ve/veya assidik mayide üremesi olanlar) oluşturuldu

2.grup (n:25): Steril assitli dekompanse karaciğer sirozlu hastalardan (assidik mayide PMNL sayısı 250/ mm^3'den daha az ve assit mayide üremesi olmayanlar) oluşturuldu.

3.grup (n:25): Kontrol grubu olup bilinen organik ve sistemik bir hastalığı olmayan, fonksiyonel dispepsi, irratable barsak sendromu gibi bazı fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıkları nedeniyle iç hastalıkları polikliniğine başvuran bireylerden oluşturuldu.

Hastalardan başvuru anında assit mayi ve serum örnekleri alındı. Daha sonra assit sıvısında total lökosit ve PMNL sayıları hesaplandı, assit sıvı kültürü değerlendirildi ve serum prokalsitonin düzeyi ölçüldü.

Her üç gruba ait serum PCT değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

SBP'li grup ile steril assitli grup arasında assit mayi total lökosit ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). SBP'li grup ile steril assitli grup arasında assit mayi ortalama Polimorf nükleer lökosit değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Çalışmamızda, karaciğer hastalığının şiddeti açısından prokalsitonin düzeyi karşılaştırıldığında, Child A, B ve C grupları, birbirine benzer sonuçlar gösterdi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak çalışmamızda; SBP'li grup, steril assitli grup ve kontrol grupları arasında serum prokalsitonin düzeyleri arasında bir farkın olmadığını tespit edildi. Aynı zamanda, bu çalışmada serum prokalsitonin düzeyinin dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda, hastalığın klinik evresi ile bir uygunluk göstermediği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu, spontan bakteriyel peritonit, prokalsitonin

USEFULNESS OF PROCALCITONIN IN PREDICTING THE DIAGNOSIS AND SEVERITY OF CIRRHOTIC PATIENTS DIAGNOSED WITH SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS

ABSTRACT

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a frequently encountered and important complication of decompensated liver cirrhosis. In the patients with cirrhosis, the defectiveness in the both humoral and cellular immunity, decrease in filtration function of liver and the decrease in antimicrobial capacity of ascite fluid, all of them increase the risk of spontaneous bacterial peritonitis. Delay in SBP diagnosis causes serious problem. Procalcitonin is a protein, a calcitonin precursor, which is produced by cells of thyroid gland in healthy individuals. A half-life of procalcitonin in serum is 20-24 hours which makes it suitable for daily monitoring and enables to control a course of treatment and to distinguish bacterial infection from other types of inflammations. Procalcitonin levels rise in bacterial, parasite, and yeast infections. The aim of this study is investigate whether there is a difference in serum levels of procalcitonin in group decompensated cirrhotic patients with SBP, group decompensated cirrhotic patients with sterile ascites and control group and to investigate the predictor value of peripheral blood procalcitonin (PCT) levels in the evaluation of prognosis of decompensated cirrhotic patients.

A hundred individuals included in the study, are divided into three groups;

Group 1 (n:50): Decompansated cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis (polymorphonuclear cells $\geq$250/ $mm^{3'}$ in asidic fluid and/or positive ascite fluid culture)

Group 2 (n:25): Decompansated cirrhotic patients with sterile ascitic fluid (<250/ $mm^{3'}$ in asidic fluid and negative ascite fluid culture)

Group 3 (n:25): Healthy individuals in the control group included some functionally gis disorders such as functionally dyspepsia or irratable bowel syndrome

At admission, serum and ascites samples were taken thereafter white blood cells and polymorphonuclera cells were calculated in ascitic fluid. Microbiological evaluation of ascitic fluid was performed and the level of procalcitonin was measured in serum fluid.

There were no statistically significant difference between three groups in terms of level of serum procalcitonin ($p>0.05$)**.**

White bloods cell counts of ascitic fluid were statistically significantly higher in spontaneous bacterial peritonitis group as compared in sterile ascitic fluid group ($p<0.05$). Polymorphonuclera cell counts of ascitic fluid were statistically significantly higher in spontaneous bacterial peritonitis group as compared in sterile ascitic fluid group ($p<0.05$)

When we compared the level of serum procalcitonin according to the severity of liver disease, Child A, B and Child C groups showed similar results. there was no statistically significant difference ($P>0.05$)

In conclusion whether there is no difference the level of serum procalcitonin in spontan bacteriyal peritonitis group, sterile ascitic fluid group and in control group. Our study showed that the predictor value of peripheral blood procalcitonin (PCT) levels in the evaluation of prognosis of decompensated cirrhotic patients is not important role.

Key words: Liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, procalcitonin

SİMGELER VE KISALTMALAR

SBP : Spontan Bakteriyal Peritonit

GIS : Gastrointestinal Sistem

PCT : Prokalsitonin

SAG : Steril Assitli Grup

KG : Kontrol Grup

PHT : Portal Hipertansiyon

HBV : Hepatit B Virüs

HCV : Hepatit C Virüs

HDV : Hepatit D Virüs

ALT : Alanin Amino Transferaza

HBs : Hepatit B Surface Antigeni

PCR : Polymerase Chain Reaction

ANA : Anti Nükleer Antikor

SMA : Smooth Muscle Antikor

AMA : Anti Mitokondriyal Antikor

OGD : Özefagoduodenoskopi

CTP : Child-Turcotte-Pugh

MELD : Model For End-Stage Liver Disease

Cr : Kreatinin

UNOS : United Network For Organ Sharing

BIL : Bilirubin

RAAS : Reninangiotensin-Aldesteron Sistemi

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

NO : Nitrik Oksit

ADH : Antidiüretik Hormon

DM : Diabetes Mellitus

SAAG : Serum Assit Albümin Gradiyenti

LDH : Laktat Dehidrojenaz

TBC : Tuberküloz

TIPS : Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

PMNL : Polimorf Nükleer Lökosit

C3 : Compleman 3

KNNA : Kültür Negatif Nötrositik Assit

MNNA : Monomikrobik Non-Nötrositik Bakterasit

LN : Lenf nodu

PO : Peri-oral

CRP : C-reaktif protein

CGRP : Calsitonin Gen Related Peptid

TF : Transizyonel Faktör

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

MODS : Multiple Organ Dysfunction Syndrome

IL-6 : Interlökin-6

IL-2 : İnterlökin-2

IL-8 : İnterlökin-8

SLE : Sistemik Lupus Eritematozis

ANCA : Anti Nötrofil Stoplazmik Antikor

ARDS : Akut Respiratuar Distres Sendromu

INR : International Normalization Rate

LPS : Lipopolisakkarit

HCC : Hepatoselüler ca

ELİSA :Enzyme-Linked İmmunesorbent Assay

HRP : Horseradish Peroxidase

TMP : Kromejenik Solüsyon

SPSS : Statistical Package For The Social Sciences

GİRİŞ VE AMAÇ

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

Assit kelimesi Yunanca'da kese anlamına gelen askos kelimesinden türetilmiş olup, periton yaprakları arasında patolojik sıvı birikmesi olarak tanımlanır (6). Assit nedenlerinin %80'ini karaciğer sirozu geri kalan %20'sini ise siroz dışı nedenler oluşturur ve spesifik etyolojik tanısının konulması tedavinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Hastanın assit sıvısının ilk incelenmesinde en gerekli testler hücre sayımı ve ayırımı, assit sıvısı total proteini ve serum assit albümin farkıdır. Serum assit albümin farkı daha çok portal hipertansiyonun ayırıcı tanısında yardımcıdır, spesifik etyolojik tanıyı belirlemez (7). Cerrahi olarak tedavi edilebilir bir karın içi infeksiyon odağının saptanamadığı assit infeksiyonuna spontan bakteriyel peritonit (SBP) veya primer peritonit denir (8,9). Spontan bakteriyel peritonit (SBP), karaciğer sirozunun sık ve ciddi bir komplikasyonudur. Gram negatif aerob bakteriler ve nonenterokok streptokok türleri assit mayisinde en sık izole edilebilen bakterilerdir. Sirozlu hastalarda hücresel ve hümoral bağışıklık sistemindeki yetersizlikten dolayı bakteriler sistemik dolaşıma girebilir ve bakteriyemi uzadığında SBP oluşabilir. İntestinal bakteriyel geçiş, retiküloendotelyal sistemin bozukluğu, periton sıvısında opsonin aktivitesi düşüklüğü, akut gastrointestinal sistem (GIS) kanamaları, serum kompleman düzeyi düşüklüğü gibi çeşitli faktörler de SBP gelişiminde rol oynamaktadır (8). Spontan bakteriyel peritonit, hastaneye yatırılan sirotik hastaların %10-30'unda görülmektedir (10). Erken tanı ve etken mikrobiyal ajana uygun antibiyoterapiye rağmen ölümcül bir komplikasyon olmayı sürdürmektedir (11).

Prokalsitoninin (PCT), günümüzde bakteriyel infeksiyonların erken ve doğru tanısında güçlü bir marker olduğu bilinmektedir (66). Akut faz reaksiyonları malignitelerde olduğu gibi ilaç alımı ve kan ürünü transfüzyonlarında da artabilir. Özellikle de solid organ kanserlerinde veya lenfomalı hastalarda yüksek tümör turnoverine bağlı artabilir ve spontan tümör lizisinde sistemik inflamasyona neden olabilir veya bunlar çeşitli enfeksiyonları taklit edebilir. Çünkü bu hastalardaki infeksiyonlar sıklıkla yaşamı tehdit edicidir ve inflamasyonun orijinini acil belirlemeye yönelik markerlar gereklidir. PCT konsantrasyonu bu konuda ümit vericidir. PCT bakteriyel ve fungal enfeksiyon süresince dolaşımda endotoksin ve sitokin üretimi ile sistemik cevabın bir kısmını oluşturur. Plazma konsantrasyonu şiddetli enfeksiyonlar ile koreledir. Lokalize bakteriyel veya viral enfeksiyonlara göre sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda konsantrasyonu yüksektir (67,68). Yüksek PCT konsantrasyonu septik komplikasyonlar ve noninfeksiyoz nedenler, ciddi hastalarda inflamatuar reaksiyon, organ alıcılarında transplant rejeksiyon ve enfeksiyonun ayırtedilmesinde önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, assitli dekompanse karaciğer siroz tanısı olan SBP'li grup ile steril assitli grup (SAG) ve kontrol grupları (KG) arasında serum prokalsitonin düzeyleri arasında bir fark olup olmadığını ve serum prokalsitonin düzeyinin dekompanse karaciğer sirozlu hastaların prognozunda prediktif değerinin olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Sirozu

2.1.1. Tanım

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ dokusu artışı (örnek: konjenital hepatik fibröz) veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (örnek: nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon (PHT) bulguları ile seyreden, mortal bir hastalıktır (1,2). Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır.



Şekil 1: Karaciğer sirozu

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Siroz hastalığının nedeni özellikle Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha çok aşırı alkol kullanımı olarak karşımıza çıkmakta iken dünyanın diğer bölgelerinde önemli bir sağlık problemi olan viral hepatitlerin seyri sırasında ortaya çıkmaktadır (5). Ülkemizde karaciğer sirozunun en önemli nedenleri hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonlarıdır, bunu alkol ve diğer nedenler izlemektedir (5). Non alkolik steatohepatit siroza neden olabilir (5). Tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen sirozun kesin bir nedeninin ortaya konulamadığı grup idiopatik yada kriptojenik siroz olarak adlandırabilir (5). Nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır.

Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir (12). 1998-2001 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 573 vakalık karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %55, alkolün %12.4, alkol+viral hepatitlerin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %12 oranında rol oynadığı belirlenmiş, vakaların yaklaşık %16.4'ünde ise bir neden bulunamamaktatır (Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV' nin katkısı %46, HCV'nin katkısı %31.3, HDV'nin katkısı ise %19.6 bulunmuştur. Sonuç olarak, ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle HBV, HCV, HDV'nin önemli rol oynadığı dikkati çekmiştir (Tablo 1), (13).

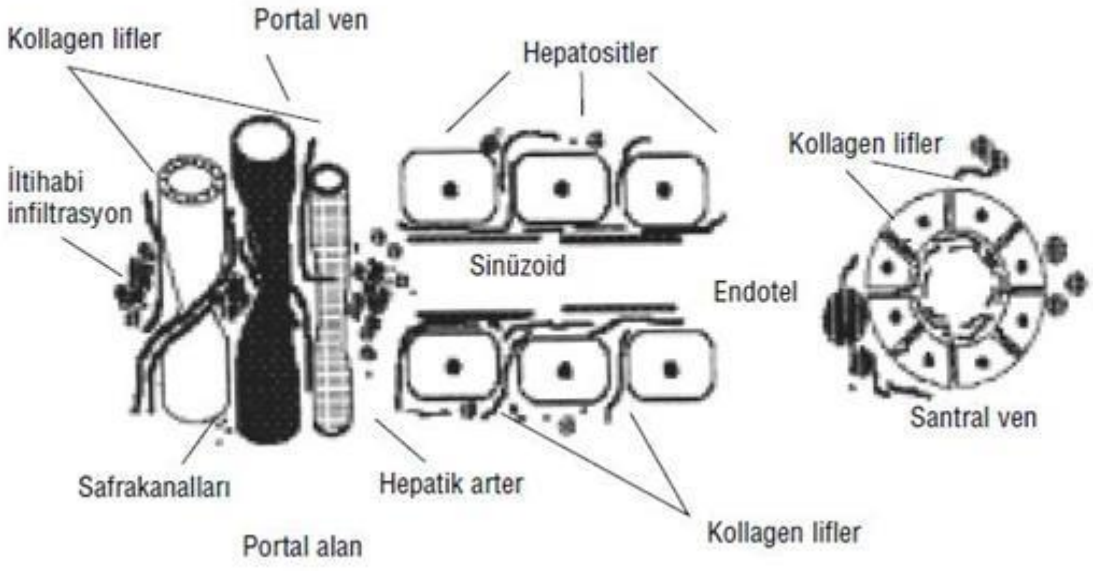
Tablo 1: Karaciğer Sirozu İçin Etyolojik Faktörler (13)

A) Nedeni kanıtlanmış olanlar	B) Kanıtlanmamış Nedenler
1.Kronik hepatitler	1.Viral hepatit G
• Viral hepatitler (B,C,D)	2. Şistozomiasis
• Otoimmün hepatitler	3. Mikotoksinler
2.Alkol	4. Malnutrisyon
3.Biliyer hastalıklar	5. Obezite
• Primer biliyer siroz	6. Diabetes Mellitus
• Primer sklerozan kolanjit	**C) Nedeni bilinmeyenler**
• Sekonder biliyer siroz	1.Kriptojenik(idyopatik)
4.Kalıtsal metabolik hastalıklar	2.İndian çocukluk sirozu
• Hemokromatozis • Wilson hastalığı • Alfa-1 antitripsin eksikliği • Glikojen depo hastalıkları	
5.ilaç ve toksinler	
6.Venöz çıkış obstruksiyonu	
• Budd-Chiari sendromu • Veno-oklüzif hastalık	
7. Kalp yetmezliği	
8. intestinal by-pass cerrahisi	
9. Diğer sebeple(sifiliz, sarkoidoz)	

2.1.3. Patogenez

Siroz ve öncüsü olan karaciger fibrozisinde anahtar fizyopatolojik özellik hepatik stellat (yıldızsı) hücrelerin aktivasyonudur. İto hücreleri veya perisinusoidal hücreler olarak da bilinen hepatik stellat hucreleri hepatositler ve sinüsoidal endotel hücreleri arasında kalan ve Disse aralığı olarak adlandırılan alanda yerleşiktirler. Normalde bu hücreler istirahat halinde ve sessiz hücreler olup retinoidlerin (vitamin A) ana kaynağını oluştururlar. Zedelenme durumunda aktif hale geçerek vitamin A depolarını kaybederler. Prolifere olarak belirgin derecede kaba bir endoplazmik retikulum oluşturular ve ektrasellüler matriks (kollagen tip I ve III, sulfatlanmış proteoglikanlar ve glikoproteinler) salgılamaya başlarlar, ayrıca şekil değiştirerek kontraktil myofibroblast haline dönüşürler. Diger kapilerlerin aksine karaciğerdeki endotel hücrelerinin bazal membranları yoktur. Sinüsoidal endotel hucrelerinin 250.000 molekül ağırlıklı geniş moleküllerin geçişine izin veren 200 nm çapına ulaşan pencereleri vardır. Disse aralığında oluşan kollajenizasyon bu pencerelerin kapanmasına yol açar. Bunun sonucu plazma ve hepatosit arasındaki alışveriş azalır ve hatta ortadan kalkar, hepatositler küçülür ve myofibroblastların etkisiyle büzüşür ve böylece işgören karaciğer dokusunun yerini bağ dokusu alır, böylece karaciğer mimarisi bozulur, nodüller haline gelir ve küçülür. Artmış veya değişmiş kollajen ve diğer bağ dokusu elemanları, ekstraselüler matriks bazal membran komponentleri hepatik fibrozis gelişiminde ve böylece sirozun patogenezinde rol alır. Hepatik fibrozis iki aşamada gerçekleşir. İlk aşamada ekstraselüler matrikste bulunan çapraz bağ yapamayan fibrin oluşturmayan kollajenler daha yoğun, sıkı ve çapraz bağ yapabilen kollajene dönüşür. Bu aşama geri dönüşümlüdür. İkinci aşama ise subendotelyal kollajen çapraz bağ oluşumu, myoepitelyal hücre oluşumu ve rejeneratif nodüllerin varlığıyla karakterize irreversible aşamadır. Genelde, üç tip nekroz fibrozisde önemli rol oynar. Piece-meal nekrozu (interface hepatit-güve yeniği nekrozu) portal-portal septum oluşumuna; konfluent nekroz ise santral-portal köprüleşme ve fibrozise ve fokal nekrozlar ise fokal fibrozise neden olur. Hemokromatozda, demir portal ve periportal fibröz dokuda, alkolik sirozda ise fibrozis özellikle santral bölgelerde (zon3'de) belirgindir.

Hepatosit fonksiyonuna olan etkisine bakmaksızın, fibrozis belirgin şekilde karaciğer kan akımını değiştirir. HBV hepatositler için direkt sitopatik etki yapmaz. Burada nekroz vücudun hücresel immun yanıtı sonucu ortaya çıkar. HCV ise direkt sitopatik etki ile nekroza yol açar. Alkol kullanımına bağlı kronik karaciğer hastalığı net olarak anlaşılamamışsa da kronik alkol kullanımı bozulmuş protein sentez ve sekresyona, mitokondriyal hasara, lipid peroksidasyonuna, asetaldehit oluşumuna ve oluşan asetaldehitin selüler membran ve lipidleriyle etkileşimi sonucu hücresel hipoksiyi tetiklemesine neden olur (14).



Şekil 2: Karaciğer Sirozunda Yapısal Değişiklikler

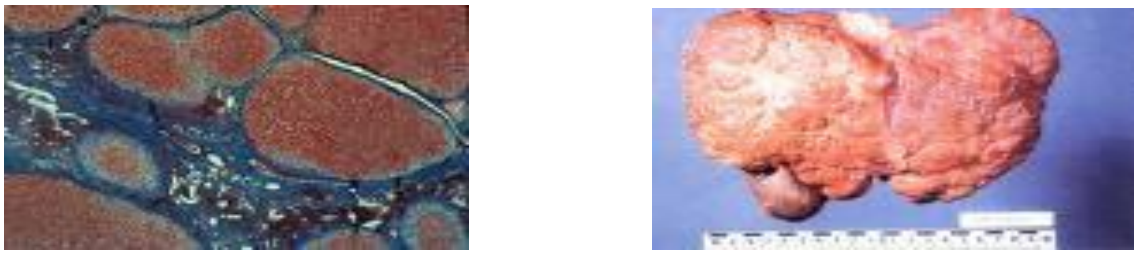
2.1.4. Patoloji

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

2.1.4.1. Morfolojik Özellikler

Karaciğer sirozunda, karaciğerin makroskobik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip tanımlanır (15).

1. **Makronodüler siroz:** Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.
2. **Mikronodüler siroz:** 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Zamanla makronodüler veya miks tiple sonuçlanır. Alkolik siroz bu gruba girer.
3. **Miks(Karışık) siroz:** Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.



Şekil 3: Makronodüler Siroz Histolojik Kesit (Trikrom Boyası) ve Makroskopik Görünüm



Şekil 4: Mikronodüler Siroz Fotomikrografik Kesit ve Makroskopik Görünüm

2.1.4.2 Histolojik Özellikleri

Karaciğer sirozunda hepatosit hasarı (dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu olmak üzere altı ayrı histopatolojik değişiklik görülebilir. Etyolojik etkene bağlı olarak oluşan nekrozu fibrozis izler (16). Neticede normal parankimal yapısı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır (2, 15).

2.1.5. Klinik Bulguları

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Sirozun etyolojisi ne olursa olsun kronik karaciger hastalığı siroza dönüşebilir. Başlangıçta ortalama 9 yıl süren kompanse evre görülür. Komplikasyonların ortaya çıkmasıyla (ikter, varis kanaması, assit ve ensefalopati) dekompanse evre başlar. Bu evre ortalama 1,6 yıl sürer. Hepatosellüler kanser herhangi bir evrede ortaya çıkabilir ve hastalığı dekompanse ederek ölüme götürür. Hastaların yaklaşık yarısı assit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile başvurur, yapılan rutin muayeneler esnasında tesadüfen tanı konur. Hastaların bir kısmı başka bir nedenden ölene kadar kompanse siroz aşamasında kalabilir. Diğer kısmı ise aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde dekompanse siroz dönemine girerler (17).

Klinik bulgular hepatoselüler yetmezliğe veya portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar; sarılık, kanama diatezi (burun, diş eti kanaması), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider anjiom), protein metabolizma bozuklukları (adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, assit ve ödem), hematolojik bozukluklarıdır (anemi). Portal hipertansiyona bağlı olanlar ise assit, ödem, splenomegali, özefagus varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormalliklerdir (siyanoz, dispne).

Tablo 2: Karaciğer Sirozunda Fizik Muayene Bulguları

Spider anjioma	Splenomegali
Palmar eritem	Asit
Beyaz tırnak	Karın cildinde kollateraller
Clubbing	Fetor
Hepatikus Dupuytren kontraktürü	Sarılık
Hipertrofik osteoartropati	Asteriksis
Jinokomasti	Miyopati
Hipogonadizm	Vücut kıllarında dökülme

2.1.6. Laboratuvar

Kompanse evredeki sirozdan genellikle başka bir nedenden dolayı yapılan incelemelerde görülen anormal laboratuar bulgulan sonucu kuşkulanır. Sirozdan kuşkulanıldıgı durumlarda incelenmesi gereken testler Tablo 3'de Sıralanmıştır (11). Karaciger fonksiyon testlerinde bozukluk olan veya siroz tanısı konmuş olan hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit C antikoru (antiHCV) bakılması rutindir. HBsAg pozitif bulunulursa hepatit B antijeni ve antikoru bakılması gerekiyor. Hepatitis E antijen pozitifligi viral replikasyon gostergesidir. Ancak çoğu siroz hastasında HBe antijeni negatif oldugu halde viral replikasyon vardır. Bu hastalarda pre-kor mutasyonu mevcuttur. Bu nedenle HBs antijeni pozitif bulundugunda, HBe antijenininden bağırnsız olarak HBV-DNA (kantitatif PCR ile) bakılması gerekir. Böylece viral replikasyonun devam edip etmedigi belirlenmiş olur. Replikatif hastalarda anti-viral tedavi verilmesi gerekir. Anti-HCV pozitif bulunursa doğrudan kantitatif HCV-RNA (PCR) bakılması gerekir. Böylece hepatit C'nin aktif ve replikatif fazda olup olmadığı anlaşılmış olur. Sirotik olduğu bilinerek izlenen kompanse hastalarda serum bilirubinleri, protrombin zamanı ve trombosit sayısı en değerli testlerdir. Bu testlerde bozulma başlamasi hastanın artık dekompanse evreye geçtiğini gösterir (11). İlk siroz tanısı kondugunda alfa-fetoprotein bakılmalı ve bu test her 6 ayda bir HCC taraması için tekrar edilmelidir. Değerde yükselme olması hepatosellüler kanser için uyandırıcıdır (11).

Tablo 3: Siroz Kuşkusunda İstenecek Laboratuar Testleri (11)

Tam kan sayımı
Alkalen fosfataz
Tam karaciğer paneli
Protrombin zamanı
Hepatit B yüzey antigeni
Hepatit C antikoru
Serum demiri,ferritin ve demir saturasyonu (hemokromatoz)
Anti-nükleer antikorlar(ANA paneli) (otoimmun hepatit)
Düz kas antikoru(SMA) (otoimmun hepatit)
Anti-mitokondriyal antikor (AMA) (primer biliyer siroz)
Seruloplazmin (Wilson hastalığı)
Alfa1-antitripsin fenotipi(aile öyküsü olan ve koah hastalarında)
Alfa-fetoprotein

2.1.7. Tanı

Anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal testlerle karaciğer sirozu tanısı tipik vakalarda oldukça kolaydır. Portal hipertansiyon ve hepatoselüler yetersizlik belirti ve bulgularının birkaçının birarada bulunması ile tanı desteklenir. Her yerde uygulanabilen non invazif ve ucuz olması nedeni ile ilk seçenek olarak ultrasonografi tercih edilir ve tanımlayıcı bilgiler verir. Sirozun ultrasonografik bulgulan sağ lob atrofisi ve sol lob hipertrofisi, kenarların nodüleritesi, parankim ekosunda nodüleriteye bağlı düzensizlik ve kabalaşma ve karaciger uçlarının sivriligini kaybederek yuvarlaklaşmasıdır. Portal hipertansiyon bulgulan ise splenomegali, assit, portal venoz genişleme ve portosistemik kollaterallerdir. Portal ven dallarında trombus olduğunda ultrasonografi ile bunu taramak kolayca mümkündür. Dalak uzunluğunun 12 cm'yi ve portal ven çapının 12 mm'yi geçmesi portal hipertansiyon bakımından çok anlamlıdır. Doppler ultrasonografi portal ven ve hepatik venler başta olmak üzere sistemi ilgilendiren tüm damarların

patent olup olmadıklarını kesin olarak gösterir. Ultrasonografi hepatosellüler kanser taramasında da çok degerlidir ve 10 mm üzerindeki lezyonlar rahatlıkla görülebilir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme; ultrasonografide saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir. Üst gastrointestinal endoskopi yani özofagogastroduodenoskopi (OGD) ilk tanıda özofagus varislerinin mevcut olup olmadığını anlamak için rutin olarak yapılmalıdır. Eğer varis saptanırsa ve bu varislerde yakın zamanda kanama olma ihtmalini gösteren endoskopik işaretler varsa beta blokerler ile primer profilaksi yapılması uygun olur. Transplantasyon adaylarında poliplerin varlığını araştırmak için kolonoskopi yapılması gerekir. Sirozda karaciğer biyopsisi asemptomatik kompanse evredeki hastada tanıyı doğrulamak, etyoloji hakkında bilgi edinmek, hastalığın evresini belirlemek ve hepatosellüler kanser görüntülemesi ve kuşku oldugunda tanıyı kesinleştirmek için yapılır. Kompanse evrede tanıda kuşku varsa ve sirozun muayene bulguları ve görüntüleme bulguları yoksa karaciger biyopsisi çok değerlidir. Ancak, klinik ve görüntüleme olarak siroz tanısı konulabiliyorsa onu dogrulamak için biyopsi gereksizdir. Hemakromatoz ve Wilson hastalıkları varsa dokuda demir ve bakır miktarının ölçülmesi çok değerlidir. Dekompanse olup koagulopatisi ve/veya trombositopenisi olan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması zorunluluk ise transjuguler yolla yapılabilir.

2.1.8. Prognoz

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu zamanki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşama oranı %16,5, yıllık yaşama oranı %8 dolaylarındadır. Hepatik ensefalopati, assit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özefagus varis kanaması tanıya geç ulaşıldığının, prognozun ciddi olduğunu gösterir. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Turcotte-Pugh skoru ve MELD skoru kullanılır.

2.1.8.1 Skorlama Sistemleri

Child-Turcotte-Pugh Skoru: Child ve Turcotte 1964 yılında sirotik hastaların cerrahi riskini değerlendirmek için karaciğere spesifik prognostik bir sistem tanımlanmıştır. Bu sonradan Pugh tarafından modifiye edilmiştir. CTP skoru sirozlu hastaların risk derecelendirilmesi ve bu hastalara uygulanmış teröpatik işlemlerin etkinliğini değerlendirmek için yaygın şekilde uygulanmıştır (19) Şimdiye kadar hem klinik hem de araştırmalarda en sık kullanılan skordur (21). Bu skorlama sistemi subjektif verilerin değerlendirilmesindeki varyasyonlardan dolayı ve extrahepatik prognostik verilerin değerlendirilmemiş olmasından dolayı yetersiz kalmıştır (22). Child-Pugh skorlama sisteminde hastalar A, B ve C olmak üzere 3 kategoriye ayrılırlar. Dekompanzasyon için en az 7 puan gerekir. Dekompanze hasta için artık karaciger nakli zamanı gelmiştir. Hastaların çoğu 15 puana ulaşmadan kaybedilir (18).

Tablo 4: Modifiye "Child-Pugh" Sınıflaması

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Assit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirübin (mg/dL)*	< 2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(g/dL)	> 3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
Protrombin zamanı (sn)	<14	1
	15-17	2
	>18	3

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

(*) Primer bilier sirozda bilirübin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dL (1 puan), 4-10 mg/dL (2 puan), > 10 mg/dL (3 puan).

Model for End-stage Liver Disease (MELD) Skoru: MELD skorlama sistemi Malinchoc ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (23). Başlangıçta sirozlu olgularda allojenik organ transplantasyonda önceliği tespit etmek için; mortaliteyi tahmin etmek ve hastalığın şiddetini tespit etmek için kullanılan bir sistem olarak sunulmuştur (24). Sirozlu hastalarda kısa dönem prognozunu saptamak için kullanılır (25). Bu skor objektif, kolay elde edilebilen INR, total bilirubin ve Cr düzeylerinden elde edilir. MELD skoru (standart birleşmiş organ paylaşımı ağı (United Network for Organ Sharing; UNOS) skorlama sistemine göre hesaplanarak kullanılabilir (26). Bu skorun daha sonra hem ayaktan hem de yatırılarak izlenen sirozlu hastalar için güvenilir bir marker olduğu gösterilmiştir (27). Son zamanlarda MELD skoru karaciğer vericilerinin dağıtımında önceliği saptamak için Amerika Birleşik Devletlerinde CTP skorunun yerini almıştır (21).

MELD (UNOS) skoru hesaplama: MELD=3,78 X loge (Bil mg/dl) + 11,2 X loge (INR) + 9.57 X loge (Cr mg/dl) + 6,4

2.1.9. Komplikasyonlar

Siroz hastalarında hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümle sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (Tablo.5).

Tablo 5: Karaciğer Siroz Komplikasyonları

1. Portal Hipertansiyon	8. Hipersplenizm
2. Assit ve Spontan Assit Enfeksiyonlar	9. Enfeksiyonlar
3. Hepatik Ensefalopati	10. Hematolojik Bozukluklar
4. Hepatoselüler Karsinoma	11. Endokrin Bozukluklar
5. Karaciğer Yetmezliği	12. Gastrointestinal Komplikasyonlar
6. Hepatorenal Sendrom	(özefagus varis kanaması gibi)
7. Hepatopulmoner Sendrom	

2.2. Assit

2.2.1. Tanımı

Assit (Ascites) sözcüğü eski Yunanca'da kese, torba, su dolu kap anlamlarına gelen 'Askos' kelimesinden türemiştir. Periton boşluğundaki sıvı birikimini tanımlamak için kullanılır. Assitte ilk belirtiler genelde hasta tarafından önemsenmez veya kilo alma, karında gaz gibi farklı nedenlere bağlanabilir. Büyük miktarlardaki assit ise, hasta tarafından karında gerginlik veya dolgunluk hissi şeklinde ifade edilir. Assitin fizik muayene bulgular assit miktarıyla ilişkilidir (28). Erkeklerde peritoneal kavite kapalıdır ve normalde yalnızca çok küçük miktarlarda intraperitoneal sıvı bulunur. Kadında ise peritoneal kavite kadın üreme organları ile devamlılık gösterir ve menstrüel faza bağlı olarak 20 ml'ye kadar sıvı birikebilir (29). Periton boşluğunda normalde 100-200 ml'den az sıvı bulunmaktadır. Bu boşlukta patolojik miktarlarda sıvı birikmesine assit denir (30). Assit dendiği zaman periton boşluğunda serbest sıvı birikmesi anlaşılmalıdır. Abseleşmeler, kistik- lokalize sıvı birikmeleri bu tanımın dışındadır (31).

2.2.2. Etyoloji ve Patogenez

Assitin en sık nedeni karciğer sirozudur. Gerek ulusal gerekse yabancı kaynaklarda klinik olarak assit tanısı ile değerlendirilen hastaların %80-90'ında assitin en sık sebepleri olarak sırasıyla karaciğer sirozu (%75-85), peritoneal karsinomatoz ve peritoneal tüberküloz belirtilmektedir (32,33). Assit sıvısının toplanması total vücüt sıvısı ve sodyumun arttığı bir durum olarak bilinir, fakat balans bozukluğunu başlatan olayın ne olduğu tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda 3 teori ileri sürülmektedir. ''Underfill'' teorisine göre primer anormallik portal hipertansiyona bağlı olarak belirli bir miktar sıvının splanknik alanda hapsolmasıdır. Böylece efektif dolaşan kan miktarı da azalır. Bu teoriye göre intravasküler volümdeki bu azalmanın böbrekler tarafından algılanması ile plazma renin, aldosteron ve sempatik sinir sistemi aktive olur ve ardından tuz ve su tutulması şeklinde cevap verilir. Ancak henüz assit gelişmemiş sirozlu hastalarda kalp debisinin ve dolaşımdaki kan volümünün artmış olduğu gösterilmiştir ve sirozlu hastalarda sodyum retansiyonuna yol açan nörohumoral veya

hormonal başka mekanizmaların rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Bu klinik veriler, bazı deneysel çalışmalarla da desteklenerek, önce sodyum retansiyonu ve buna bağlı hipervolemi ve ardından assit ortaya çıktığı (‘‘Overflow’’ teorisi) iddia edilmiştir. Üçüncü ve en yeni teori ise periferik arteriyel vazodilatasyon teorisidir ve önceki iki teoriyi kapsamaktadır. Bu teoriye göre, henüz assit gelişmemiş evrede sirozlu hastalarda hiperdinamik dolaşım (artmış plazma volümü ve kalp debisi) vardır ve bunun sebebi splanknik ve sistemik arteriyel vazodilatasyondur. Bu hiperdinamik dolaşım kompansatuvar bir mekanizmadır ve renal kan akımının ve glomerüler filtrasyonun idamesini sağlar. Bu nedenle erken dönemde belirgin bir renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu yoktur veya saptanamayacak kadar azdır. Ancak sodyum retansiyonu başlamıştır. Bunun nasıl olduğu tam açıklanamamıştır. Renal veya ekstrarenal olası mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bunlar RAAS ve SSS aktivasyonu, intrarenal hemodinamik değişiklikler, aldosterona renal duyarlılığın artması, hepatorenal refleks ve RAAS’ın intrarenal aktivasyonu şeklinde sıralanabilir (34). Sirozlu hastalarda en erken hemodinamik değişiklik sinüzoidal hipertansiyonun şiddetine paralel olarak splanknik vasküler yatakta oluşan vazodilatasyondur. Splanknik vazodilatasyonun mediatörleri olarak en başta kuvvetli vazodilatör etkili NO suçlanmıştır (35). Deneysel olarak portal hipertansiyonda splanknik alanda NO artışı gösterilmiştir (36). Santral kan akımının (kalp, akciğer ve büyük ana arterlerdeki kan volümü) azalması, santral yerleşimli basınç ve volüm reseptörleri aracılığı ile RAAS ve SSS aktivasyonuna (plazma renin aktivitesi, aldosteron ve norepinefrin düzeyinde artış), non-ozmotik antidiüretikhormon (ADH) salgılanmasına yol açar (34). Vazokonstriktör sistemlerin (RAAS, SSS) aktivasyonu ile sirozlu hastalardaki sodyum ve su retansiyonu daha belirgin ve sabit hale gelir. Assit devamlı hal alır. Bu dönemde renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon yeterli düzeydedir, aşikar azotemi yoktur. Bunu sağlayan başta renal prostaglandinler olmak üzere aktivitesi artan renal endojen vazodilatör sistemdir. Artmış non-ozmotik ADH renal prostoglandin sentezini uyarırken, renal prostaglandinler hem ADH’nin renal antidiüretik etkisini inhibe eder, hem de RAAS (aldosteron) ve SSS’nin (norepinefrin) renal vazokonstriktör etkilerini önlemeye çalışırlar (37).

Assitin spesifik etyolojik tanısının konulması oldukça önemlidir, çünkü ancak bu yolla etkin tedavi mümkündür. Assit oluşumundaki farklı etyolojik nedenleri verilmiştir (Tablo.6).

Tablo 6: Assit Nedeni Olan Hastalıklar

Sistemik hastalıklar	Periton hastalıkları
I-Portal hipertansiyon Karaciğer sirozu Budd-Chiari sendromu Venookluzif hastalık **II- Hepatik konjesyon** Konjestif kalp yetersizliği Konstriktif perikardit **III- Hipoalbüminemi** Nefrotik sendrom Enteropatiler Malnütrisyon **IV-Diğer nedenler** Over hastalıkları Pankreatik assit Şilöz assit Diyalize bağlı assit Miksödem	**I-Enfeksiyonlar** Bakteriyel Tüberküloz Fungal -Candidiazis -Histoplazmozis -Cryptococcus Paraziter -Schistosomiazis -Amebiazis **II-Tümörler** Mezotelyal hiperplazi Malign mezotelyoma Psudomyxoma peritonei Sekonder tümörler **III-Granülomatöz peritonit** **IV-Sklerozan peritonit** **V-Diğer nedenler** (fmf,whiple hastalığı,peritoneal lenfanjiektazi….)

2.2.3. Fizik Muayene

Fizik muayenede assit saptanabilmesi için peritonda en az 1,5 litre sıvının birikmesi gerekir. Assit semikantitatif olarak ifade edilebilir. Karın çevresi artışı; assit, gaza bağlı distansiyon, hepatomegali, obezite ve yaygın tümörler sonucu gelişebilir. Karın yan kısımlarında matite alınması en spesifik fizik muayene bulgusudur. Eğer matite saptanırsa; hasta parsiyel dekübitis pozisyonuna getirilerek yer değiştiren matite aranmalıdır (29). Assiti olan hastada belirgin palmar eritem, geniş vasküler spider nevi

ve büyük karın duvarı kollateralleri belirgin karaciğer hastalığını telkin eder. Hastanın yanlarında ve sırtında büyük venlerin belirgin olması ise inferior vena cavanın olası lezyonu veya malign obstrüksiyon nedeniyle tıkandığını göstermektedir. Sol supraklavikular bölgede patolojik lenf nodunun saptanması üst abdomende kanser varlığını işaret eder. Umblikusda sert bir nodülle karakterize olan sister Mary Joseph nodülü ise sık görülmemesine karşın karın gastrik, pankreatik veya hepatik primer tümörden köken alan peritoneal karsinomatozisi gösterir. Kardiyak kökenli assitin araştırılması açısından hastanın boyun venlerinde dolgunluk olup olmadığına da dikkat edilmelidir. Kardiyak assiti olan hastaların hepsinde periferal ödem görülmeyebilir ve çoğunun akciğerlerinde ral sesi duyulmaz. Sirozlu hastalarda ödem saptanırsa bu genellikle alt ekstremitelerle sınırlıdır. Aksine nefrotik ve kardiyak assitlerde anazarka tarzı ödemler görülebilir (38).

2.2.4. Assitli Hastalarda Ayırıcı Tanı

Bir hastada assit saptanması durumunda, düşünülen tanı ne olursa olsun, temel ilke parasentez ile alınan sıvının incelenmesidir. Parasentez ile alınan sıvı makroskopik ve mikroskobik açıdan değerlendirilmelidir. Sıvının makroskopik olarak bulanık gelmesi enfeksiyon, süt görünümünde olması şilöz assit, kanlı olması ise travmatik parasentez veya maligniteye bağlıdır. Assit sıvısı rengi kahve renkliyse ve assit sıvısı bilirubin konsantrasyonu serum bilirubin değerinden fazlaysa safra kesesi veya duodenal ülser perforasyonu mevcuttur. Tanısı bilinen hastalarda ise genel durumda izah edilemeyen bir bozulma olduğunda, farklı bir tanı olasılığı düşünüldüğünde veya herhangi bir klinik sorunu nedeniyle hastaneye yatırıldığında bu incelemenin tekrarlanması uygundur. Assitin analizinde kullanılan geleneksel yöntem eksuda-transuda ayrımıdır. Bu Geleneksel ayrımda siroza bağlı assit transuda özelliği ile tanımlanır, ancak bu ayrımı klinik tanıda bazı karışıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle eksuda–transuda ayrımı yerine serum–assit albümin farkının kullanılması daha doğrudur (39,41)

Serum- Assit Albümin Gradiyenti (SAAG); Assit sıvısının niteliğini ve portal hipertansiyona bağlı olup olmadığını, total protein miktarından çok daha duyarlı olarak yansıtmakta olup, sirotik assitlerin belirlenmesindeki tanısal doğruluğu %95 civarındadır (Tablo 7),(40).

Tablo 7: Çeşitli Hastalıklarda SAAG (40)

Yüksek albümin gradientli assit (SAAG ≥1.1)	**Düşük albümin gradientli assit (SAAG ≤ 1.1)**
Siroz	Peritonitis karsinomatoza
Kalp yetersizliği	Tüberküloz peritonit
Budd- Chiari sendromu	Pankreatik assit
Venooklusif hastalık	Nefrotik sendrom
Fulminant hepatik yetmezlik	Postoperatif lenf kaçağı
Mixödem	Kollajen doku hastalıkları

2.2.5. Parasentez

Parasentez, steril koşullarda uygun bir iğne ile karın duvarından girilerek periton boşluğundan sıvı alınmasıdır. Eğer bu işlem sadece assit sıvısını analizi tanı amacı ile yapılıyorsa ‘diagnostik parasentez’, aynı zamanda assit sıvısın boşaltılması amacına yönelik ise ‘terapötik parasentez’ denir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği’nin pratik rehber verilerine göre assit sıvısında ilk aşamada istenmesi gerekli testler hücre sayımı ve ayırımı, assidik sıvı total protein ve serum-assit albümin gradientidir. Ancak SAAG spesifik etyolojiyi göstermek için değil, portal hipertansiyonu belirlemek için kullanılır. SAAG≥1 olduğunda hastanın %97 oranında portal hipertansiyonu mevcuttur. Total protein, LDH ve glukoz ise enfekte assitin spontanmı yoksa sekonder olarak mı enfekte olduğunu anlamamızı sağlar. Bakteriyel kültür, seri büyük volümlü parasentez yapılan hastalarda gerekli değildir. Mikobakteri için yapılan yaymanın sensivitesi yaklaşık % 10 iken kültür için %50’dir ve oldukça pahalı testlerdir. Yalnızca tüberküloz için yüksek risk taşıyan hastalarda ilk alınan assit örneğinde tüberküloz araştırılmalıdır.

Tüberküloz peritonit tanısında en hızlı ve doğru metod laparoskopik biyopsi ve mikobakteriyel kültürdür (43). Assit sıvısında amilaz düzeyi >2000 IU/L (hastanın serum amilaz düzeyinden 4-5 kat yüksek) ise pankreatik assit ve sekonder peritonit düşünülmelidir. Barsak ve safra kesesi perforasyonu sonrası assitte amilaz yükselir. Assitte bilirubin 6 mg/dl'nin üzerindeyse veya assit/serum bilirubin >1 ise biliyer perforasyon düşünülmelidir. Assit sıvısında trigliserit bakılmasının nedeni şilöz assitin saptanması içindir. Şilöz assit tanım olarak abdominal kavitede torasik veya intestinal lenf bulunması neticesinde peritonda süt veya krema görünümlü trigliseritten zengin (>200 mg/dl) sıvının bulunmasıdır (43). Assit sıvısında sitoloji yalnızca peritoneal karsinomatozis varsa pozitiftir ve malign assit için altın standarttır. Ancak ne yazıkki maligniteler peritoneal sıvıya neoplastik hücre saçmadan assit yapılabilir. Eğer malign sitoloji varlığında tümörün primeri bilinmiyorsa erkek hastalarda ek tetkik yapılmayabilir, çünkü prognozları kötüdür. Ancak bayan hastalarda over kanseri tedavi edilebilir bir hastalık olduğu için laparoskopi ve hatta laparotomi istenebilir (44).

2.2.6. Assit Tedavisi

2.2.6.1. Düşük Albümin Gradiyentli Assitte Tedavi Yaklaşımı

Peritonael karsinomatozis düşük albümin gradiyentli assitin sık nedenlerinden birini oluşturur. Bu hastalardaki periferik ödem diüretiklere yanıt verir. Over kaynaklı olmayan peritonael karsinomatozisli hastalarında tedavinin esasını teröpatik parasentez oluşturur. Over malignitesi olan hastalar ise kemoterapiye cevap verebilirler. Tbc peritonitinin neden olduğu (siroz olmaksızın) assit, anti-tuberküloz ilaçlar ile tedavi edilir. Hastada siroza bağlı portal hipertansiyon olmadığı sürece diüretikler yeterli kilo kaybı sağlamazlar. Pankreatik assit spontan olarak gerileyebilir, endoskopik olarak pankreatik kanala stent yerleştirilmesi veya cerrahi girişim gerekebilir ya da somatostatin tedavisine cevap verebilir. Distal splenorenal şant veya radikal lenfadenektomi nedeni ile oluşan postoperatif lenfatik sızıntı spontan olarak gerileyebilir, fakat bazen cerrahi girişim veya peritoneovenöz şant gerekebilir. Chlamydia peritoniti tetrasiklin ile tedavi edilir. Lupus serozitinin neden olduğu assit glukokortikoidlere yanıt verebilir. Diyaliz ile ilgili assit agresif diyalize yanıt verebilir.

2.2.6.2. Yüksek Albümin Gradiyentli Assitte Tedavi Yaklaşımı

Siroz, yüksek albümin gradiyentli assite yol açan karaciğer hastalıklarının en sık nedenidir. Spesifik tedavi karaciğer fonksiyonlarını iyileştirir ve assitin kontrolünü kolaylaştırır. Bununla birlikte bu hastalıklar alkolik karaciğer hastalığından daha az reversibldır ve assit oluştuğu zaman bu hastalar medikal tedavinin uzatılmasından çok karaciğer transplantasyonu için aday olabilirler. Tedavi yaklaşımıı assitin yaygınlığına göre değişir.

Grade 1 Assit (hafif assitte); spesifik bir tedavi gerektirmez. Bu hastalar sıklıkla grade 2 assite ilerlediklerinden yakından takip edilmeli ve sodyum alımı kısıtlanmalıdır.

Grade 2 Assit (orta şiddette assit); Grade 2 assitli hastaların tedavisine tuz kısıtlaması + diüretik tedavisi ile başlanır. Sadece diyet uygulamasına cevap oldukça yavaştır. Bu açıdan diüretiklere mutlaka gereksinim vardır. Diüretikler negatif sodyum dengesi oluşturarak assitin çözülmesinin sağlarlar. Sekonder hiperaldosteronizm renal sodyum tutulmasında major faktör olduğundan başlangıç diüretik tedavisinde seçilecek ajan spironolaktondur. Tedaviye 100-200 mg kadar başlanarak klinik cevaba göre doz ayarlaması yapılır. Periferik ödemi olmayan hastalarda günlük 500 gr, periferik ödemi olanlarda 1000 gr kadar kilo kaybı cevap açısından idealdir. Diüretiklere başlangıç cevabı yavaş olup, doz basamak basamak arttırılmalıdır. İlk 2 hafta 200 mg/gün spironolaktona cevap yetersiz ise günlük 20-40 mg furosemid (loop diüretiği) ilave edilmelidir. Yeterli cevap alınana kadar spironolakton dozu günlük 400 mg'a, furosemid dozu 160 mg'a kadar çıkılmalıdır. Diüretiklere rağmen sıvı yükü artan hastalar diyete uydukları gösterilene kadar diüretik rezistan kabul edilmemelidirler. Sodyum kısıtlamasına uyum gösteremeyen hastalarda idrar sodyum miktarı ölçülmelidir. Hasta günlük 90 mmol sodyum ekskresyonu yapıyor, fakat assiti düzelmiyorsa diyete uyumunun yeterli olmadığı anlamına gelir. Ayrıca rastgele alınmış bir idrarda sodyum/potasyum oranı 1'den fazla ise hasta sodyum kısıtlayıcı diyeti uygulamakla kilo kaybedecektir, oran 1'den büyük olupta kilo kaybetmeyen hastalar ise muhtemelen diyetlerine uymamaktadırlar. Diüretik tedavisinin en sık görülen

komplikasyonları hiponatremi, böbrek yetersizliği, hepatik ensefalopati ve kas kramplarıdır. Hastalar özellikle böbrek yetersizliği açısından yakın takip edilmelidir. Çünkü ilacın kesilmesi ile bu durum hemen düzelir. Ayrıca spironolaktona bağlı olarak hiperkalemi, metabolik asidoz ve jinekomasti, furosemide bağlı olarakta hipokalemi görülebilir.

Grade 3 assit (şiddetli assit); Parasentez bu grup hastada diüretik tedavisi ve sodyum kısıtlamasını takiben seçilecek tedavi yaklaşımını oluşturur. Parasentez kardiyak outputta artma, sistemik vasküler dirençte azalma ve kan basıncında hafif düşmeye yol açar. Aynı zamanda assit sıvısını konsantre ederek sıvının opsonik aktivitesini 10 kat arttırır ve teorik olarak spontan assit enfeksiyonlarını engellemede faydalı olabilir. 5 litrenin üzerindeki parasentezlere yüksek volümlü (total) parasentez adı verilir. Total parasentez hastanın hastaneye yatış süresini kısaltır. Volüm ekspansiyonu az miktardaki (2-3 litre) parasentez için gerekli değildir. Bununla beraber total parasentez esnasında yapılmalıdır. Bu amaçla dekstran ve albümin solüsyonları seçilebilir.

2.2.7. Refrakter Assit

2.2.7.1. Tanım

Maksimum diüretik tedavisine (160 mg/gün furasemid + 400 mg/gün spironolakton) yanıtsız assite, refrakter assit denir [28]. Tüm assitli olguların %5-10'unda ortaya çıkar

2.2.7.2. Tedavi

Refrakter assit tedavisinde ilk yaklaşım tekrarlayan parasentezdir. Parasentezin sıklığını azaltmak için hasta tolere edebildiği kadar diüretik tedavisini sürdürmelidir. Çok sık parasenteze gereksinim duyan hastalar için transjügüler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) gündeme getirmelidir. TİPS hepatik ensefalopati sıklığını

arttırır. TİPS'e bağlı şant stenozu veya obstruksiyonu meydana gelebilir. Ayrıca TİPS'e bağlı olarak kardiyopulmoner hastalık veya hemolitik anemi oluşabilir.

Child-C hastalarda TİPS'e bağlı mortalite artmıştır (hepatik ensefalopatisi olanlar, 70 yaşın üzerinde olanlar, kardiyak disfonksiyonu olanlar, Child-Pugh skoru >12 olanlar da TİPS kontraendikedir)**.** Tekrarlayan büyük volümlü parasentez, TİPS ve Karaciğer nakli yapılamayan hastalara peritoneovenöz şant faydalı olabilir. Son zamanlarda yapılan kontrolsüz çalışmalarda refrakter assitli hastalarda (sıklıkla hepatorenal sendromunda eşlik ettiği) kısa süreli terlipressin tedavisinin özellikle renal fonksiyonlar üzerine etkili olduğu iddia edilmiştir. Assitli hastalarda dilüsyonel hiponatremi ciddi problem olup, tedavisinde sıvının kısıtlanması böbrek fonksiyonlarında daha fazla azalmaya yol açabilir**.** Volüm ekspansiyonu yapan kolloidlerin kullanılması böbrek fonksiyonlarını düzeltebilir. Tedavide kullanılan vasopressin-2 reseptör antogonistlerinin morbitide ve mortalite üzerine etkileri gösterilememiştir. Sirotik bir hastada assit gelişimi potansiyel olarak karaciğer nakli endikasyonu doğurur. Çünkü assitli hastaların uzun dönem prognozu iyi değildir.

2.3. Spontan Bakteriyel Peritonit

2.3.1. Epidemiyoloji

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), karaciğer sirozunun en sık görülen ve ölüm riski olan bir komplikasyonudur (3,45,46)**.** Hastaneye yatırılan assitli olgularda SBP insidansı %7-23 arasında değişmektedir ve tekrarlayıcı özelliktedir (3)**.** SBP, hasteneye yatırılan sirotik hastaların %10-30'unu etkilemektedir (14). Erken tanı ve etken mikrobiyal ajana uygun antibiyoterapiye rağmen ölümcül bir komplikasyon olmayı sürdürmektedir (15,42). Bir ve iki yıllık ömür beklentisi sırasıyla %30-50 ve %25-30 olarak bildirilmiştir. Bir yıl içinde olguların %69'unda hastalık tekrarlamakta ve yine %50'si ölmektedir. Başvuru anında GİS kanaması varlığı, assit sıvısındaki PMNL oranı, serum kreatinin yüksekliği, protrombin zamanı uzunluğu, sodyum düzeyi, kolesterol düzeyi ve karın ağrısı varlığı ölüme bağımsız etki eden faktörler olarak bildirilmiş, assit PMNL Sayısı mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır (47). SBP hastalarının % 30'unda renal

bozukluk gelişmekte ve bu durum hastane içi mortalitenin en önemli belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (48). SBP, sirozlu hastalarda cerrahi tedavi gerektiren bir enfeksiyon kaynağı yokken assit sıvısında polimorfnükleer lökosit sayısının (PMNL)>250/mm^3 ve kültür pozitifliği olarak tanımlanan assit infeksiyonudur. SBP dışında assit infeksiyonun farklı şekilleri vardır. Peritonitin kolonizasyon evresinde assit sıvısında PMNL sayısı 250/mm^3'ten az ve kültürde üreme vardır. Bu evre monomikrobik non- nötrositik bakterisid olarakda adlandıırılır. Bu durumda tedavi yaklaşımı hastanın semptomu olup olmamasına göre değişir. Semptomsuz hastalarda kolonizasyon çoğu kez kendiliğinden düzelir. Assit sıvısında kültürde üreme yokken, PMNL sayısı 250/ mm^3 ' ten fazla olan, karında cerrahi infeksiyon odağı saptanamayan ve önceden antibiyotik tedavisi almayan hastalarda kültür-negatif nötrositik assit adlı tablodan söz edilir. Bazen bu durum kültür-pozitif assit infeksiyonuna ilerleyebilir ve antibiyotik tedavisi gerektirir (3).

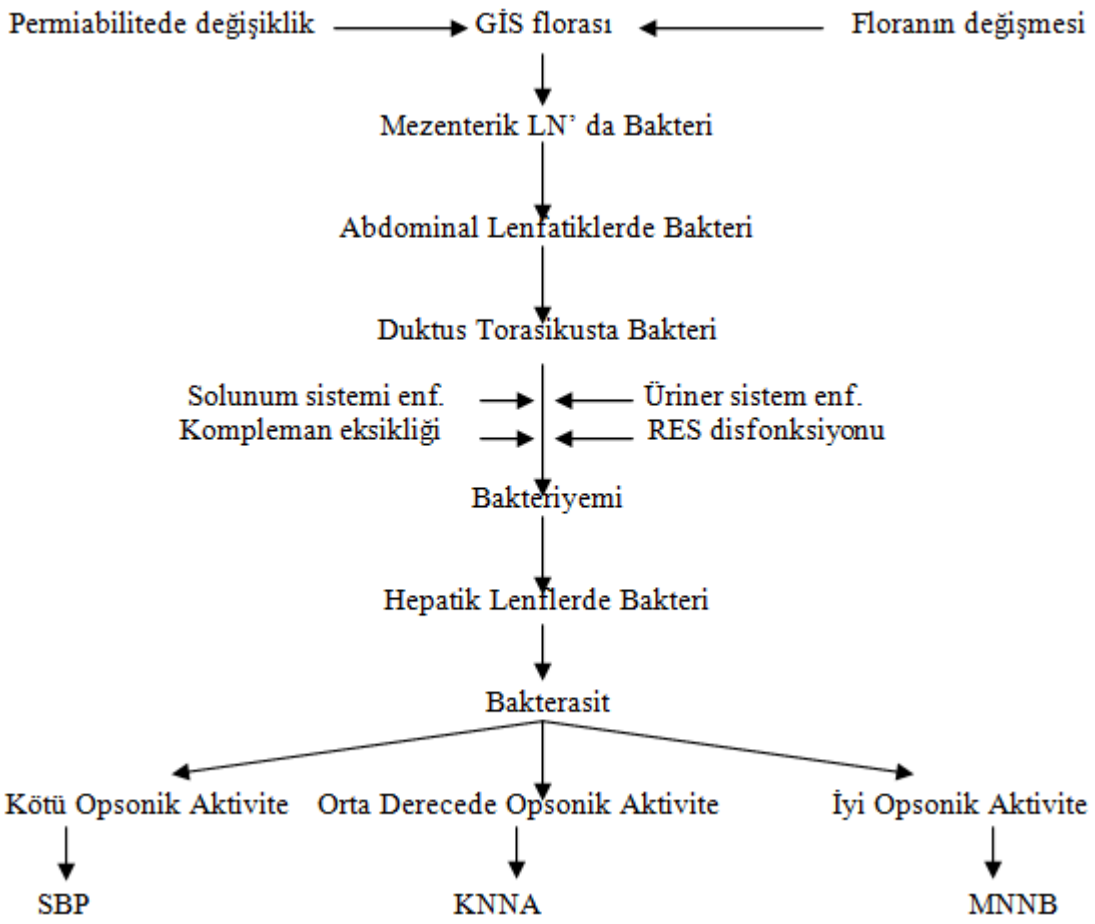
2.3.2. Etyoloji

SBP'nin tanımlanmasından sonra en önemli konu assit enfeksiyonuna neden olan bakterilerin nereden ve hangi yolla assit sıvısına ulaştıkları sorusu olmuştur (49). Sirozlu hastalarda; SBP'e neden olan bakterilerin kaynağı hastaların %74' ünde barsak, %26' sında barsak dışı kaynaklar (üriner sistem, solunum sistemi, deride kolonize olan bakteriler) olarak tespit edilmştir (49,50). SBP'nin %90' nında tek etken sorumludur. Bu etkenlerin %60-80'i Gram-negatif aerop çomaklardır. E.coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae ve diğer streptokoklar en başta gelen etkenlerdir. Daha nadiren Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae ve Pseudomonas aeruginosa da etken olabilir. Anaerop bakteriler ve Candida albicans nadiren assit infeksiyonuna neden olurlar.

2.3.3. Patogenez

İnfeksiyon etkeninin kaynağı, genellikle konağın barsak florasıdır. Sirozlu hastalarda, sindirim sisteminde aşırı bakteri çoğalması yaygındır ve çoğalan bakteriler, kolayca barsak duvarında veya mezenterik lenf ganglionlarda kolonize sirozlu hastalarda, hücresel ve hümoral bağışıklık sistemindeki yetersizlikten dolayı, bakteriler

sistemik dolaşıma girebilir ve bakteriyemi uzadığında assite yayılabilir. İntestinal bakteriyel geçiş, retiküloendotelyal sistemin işlev bozukluğu, periton sıvısında opsonin aktivitesi düşüklüğü, serum kompleman düzeyi düşüklüğü gibi çeşitli faktörler de SBP gelişiminde rol oynamaktadır (8). Endoskopi ve skleroterapi gibi invaziv girişimler de geçici bakteriyemiye neden olabilir (51-53). GIS kanama, fulminan karaciğer yetmezliği, serum bilirübin düzeylerinin yükselmesi ve hipoalbüminemi (<1 gr/dl) SBP gelişimini kolaylaştıran diğer faktörlerdir (3,46,47,53). SBP gelişen hastaların %70'i Child-Pugh evre C hastalardır, kalanı Child-Pugh A ve B'den oluşmuştur. Serum total bilirubin düzeyi >2.5mg/dl SBP gelişimi için bağımsız prediktif faktördür. Akut GIS kanaması olan sirotik hastaların %20'sinde daha hastaneye kabulde assit İnfeksiyonu vardır. SBP tekrarlama riskine sahiptir. İlk ataktan sonra; 6.ayda %43, 12.ayda %69 ve ikinci yılın sonunda %74 oranında SBP tekrarlar.



Şekil 5: Assit Enfeksiyonun Patogenezi.

2.3.4. Semptom ve Bulgular

SBP'nin klinik semptom ve bulguları ateş , titreme, assit miktarında artma, karın ağrısı ve hassasiyettir. Peritoneal belirtiler ve ensefalopti gelişebilir. Hastaların 1/3'ünde abdominal yakınmalar bulunmayabilir (3,46). Aerop bakterilerin neden olduğu SBP'lerde hastaların %75'inde bakteriyemi olur (54).

2.3.5. Assit Analizi

Assit infeksiyonları, spontan assit infeksiyonları, sekonder bakteriyel peritonit ve polimikrobik bakterasit olmak üzere üç başlıkta sınıflandırılmıştır (Tablo 8). Assitte hücre sayımı, assit infeksiyonu tanısında hızlı ve güvenilir bir incelemedir. Assitin PMNL sayısının 500/mm^3'den fazla olmasının assit infeksiyonu açısından tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir, fakat PMNL sayısının değerlendirilmesinde alt sınır 250/ mm^3'den az ise SBP tanısından uzaklaşılmalıdır (8,9). Assitte, PMNL 250/mm3'den fazla ve kültüründe üreme saptanamaması, karın içi infeksiyon odağı veya akut pankreatit gibi bir klinik tablosu yoksa ve yakın zamanda antibiyoterapi almamışsa kültür-negatif nötrositik assittir (KNNA). KNNA'nın görülme sıklığı % 8-50 arasında değişmektedir (55-57). KNNA'daki kültür örneğinde üreme olmaması, örnek alma tekniğinin uygun olmamasından ve/veya infeksiyonun erken döneminde assitteki bakteri sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır. Burada altı çizilmesi gereken nokta tüberküloz peritonit ve malignite ile ilişkili peritonitin de KNNA gibi bir klinik tablo oluşturabileceğidir (58). Assitte PMNL sayısı 250-500/mm^3 arasında ise klinik veriler ve assit kültürü değerlendirilmelidir. Klinik bulgusu olmayan ancak PMNL sayısı 250/mm^3'den fazla olan olgulardan 24-48 saat sonra tekrar parasentez yapılmalı ve hasta yeniden değerlendirilmelir. Assit kültürünün tanısal değeri yüksektir. Klasik kültür yöntemlerine göre, yatak başında kültür alınmasının, etken mikroorganizmayı üretmekte daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (8,63). PMNL sayısının 250/mm^3'den fazla olması, klinik semptomların varlığı ve assit sıvısı kültüründe bakterinin gösterilmesi ile SBP tanısı kesinleşir. Monomikrobik non-nötrositik bakterisit (MNNB), SBP' nin kolonizasyon evresi olarak değerlendirilebilir (59). MNNB hastalarının yaklaşık üçte ikisinde tekrarlanan assit sıvısı kültürleri steril olarak

bulunmuş, üçte birinde ise SBP geliştiği saptanmıştır. Sekonder bakteriyel peritonit acil cerrahi girişim gerektirdiği için mutlaka erken evrede tanı konulmalıdır. Sekonder bakteriyel peritonit, assitteki PMNL sayısının 250/mm^3 ' den fazla olması ve assit sıvısı kültüründe birden fazla mikroorganizma üremesi ile ayırt edilir. Assit proteininin 1gr/dl' den fazla olması, glikozunun 50 mg/dl' den az olması ve LDH düzeyinin serum LDH değerinin üstünde olması, assit amilazının serum amilazının beş katından fazla olması, assit bilirübin düzeyinin kandakinden veya 6 mg/dl' den daha yüksek olması ve kanda lökositoz saptanması (>10000/ mm^3) perforasyonu düşündürmelidir. SBP'de assit albümin düzeyinin değişmediği gösterilmiştir. Polimikrobik bakterasit, assitte PMNL sayısının 250/$mm^{3,}$ den az olması, Gram preparatında çok sayıda bakteri görülmesi ve kültürde birden fazla mikroorganizma üretilmesi olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 8: Assitin Nonspesifik Bakteriyel İnfeksiyonları ve Tanı Kriterleri

Spontan assit infeksiyonlar **Spontan bakteriyel peritonit** • Assit PMNL sayısı >250/mm^3 • Pozitif assit kültürü **Kültür-negatif nötrositik assit (KNNA)** • Assit PMNL sayısı >250/mm^3 • Negatif assit kültürü • Son yedi gündür antibiyotik kullanılmaması • Asit PMNL sayısını arttıran diğer sebeplerin (tüberküloz peritonit, pertitonitis karsinamotoza, pankreatit, hemorajik assit, penetre duodenal ülser, bağ dokusu hastalıkları ile ilgili peritonit) bulunmaması **Monomikrobik nonnötrositik bakterasit (MNB)** • Assit PMNL sayısı <250/mm^3 • Pozitif assit kültürü (yalnız bir cins bakteri için)
Sekonder bakteriyel peritonit • Assit PMNL sayısı >250/mm^3 • Karın içi perforasyon veya apse • Asit total proteini >1 gr/dl, assit glukozu <50 mg/dl, assit LDH >225 U/ml (veya normal serum düzeyinin üst sınırı) kriterlerinden ikisinin varlığı
Polimikrobiyal bakterasit • Assit PMNL <250/mm^3 olması ve Assit kültüründe multiple mikroorgnizmaların üremesi

2.3.6. Tedavi

2.3.6.1. Aktif İnfeksiyonun Tedavisi

Gram yöntemi ile boyanan preparatta etkenin görülemediği durumlarda kültür sonucu çıkana kadar assit infeksiyonu olduğu düşünülen hastalara olası etkenleri kapsayacak şekilde ampirik antibiyoterapi verilmelidir (9). SBP'nin tedavisinde, olası patojenlere etkili olan üçüncü kuşak sefalosporinler en sık tercih edilen antibiyotiklerdir. Bu yönde yapılan çalışmalarda etki spektrumu, güvenilirliği ve assite geçişinin iyi olması nedeniyle sefotaksimin uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir (8, 60,61). Karşılaştırılmalı bir çalışmada, infeksiyonun tedavisi ve prognoz üzerine etkisi, emilimi ve assitteki dağılımı oldukça iyi olan ofloksasin (400mg/12 saat PO) ile sefotaksim aynı derecede etkili bulunmuştur (62). Sonuç olarak renal ve mental fonksiyonları yerinde olan oral alımı iyi olan hastalarda SBP'nin oral ofloksasin ile tedavi edilebileceği söylenebilir. Tedavi süresi en az beş gün olmalıdır (63).

2.3.6.2. Tekrarın Önlenmesi

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

2.3.6.3. Birincil Proflaksi

Burada amacımız; henüz assit infeksiyonu geçirmemiş ancak assit infeksiyonu için yüksek risk altında olan hastalarda assit infeksiyonunu önlemektir. Etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (64,65).

2.4. Prokalsitonin

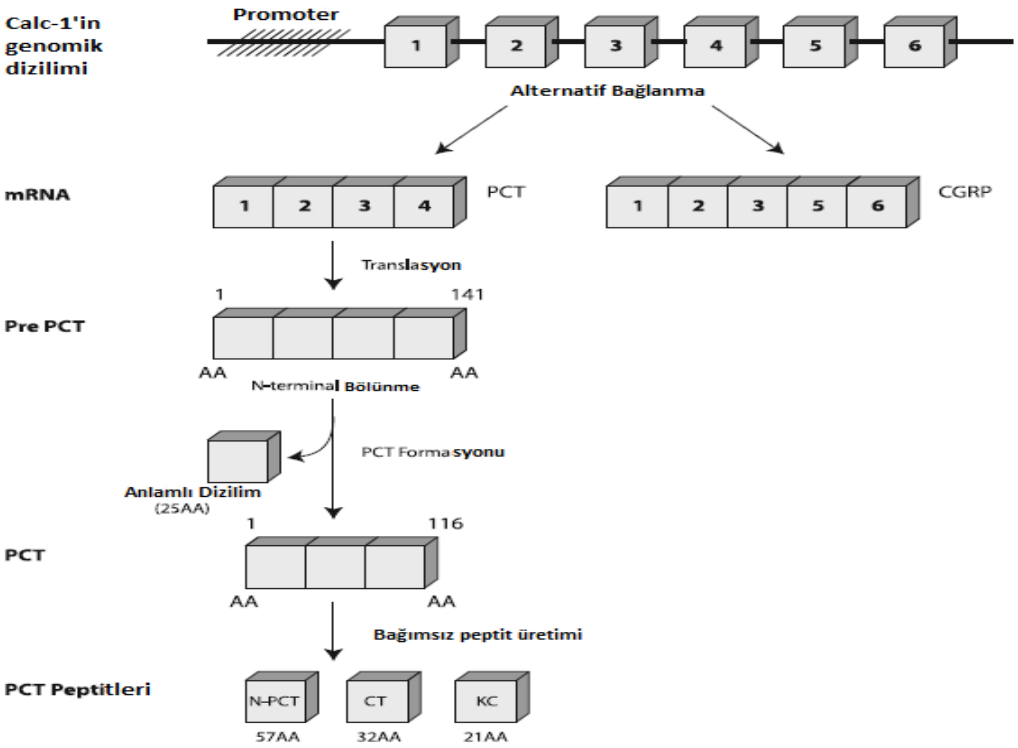
2.4.1 Tarihçe

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin öncül hormonudur. Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır (73). Prokalsitonin günümüzde bakteriyel enfeksiyonların erken ve doğru teşhisinde güçlü bir marker olarak ortaya çıkmıştır. 1993'de sepsis ve infeksiyonlu hastalarda serum prokalsitonin düzeyinin yüksek olduğu ve bu moleküle ait oluşumların önemi raporlanmıştır. Bakteriyel etkenleri virüsler gibi diğer enfeksiyöz ajanlardan ayırabilmesi ile CRP gibi geleneksel akut faz proteinlerinden daha doğru ve spesifik biomarker olarak kabul edilmiştir.

2.4.2 Moleküler Yapısı

Prokalsitonin, 11. kromozomun kısa kolunda Calc-1 geni tarafından kodlanır ve 6 ekzon içerir. Alternatif bağlanma sonrası Calc-1, iki mRNA ürününün oluşumuna neden olur; PCT (ekzon1-4) ve kalsitonin gen related peptit (CGRP). Temelde PCT, tiroid C hücrelerinde, CGRP ise nöronal hücrelerde eksprese edilir. Calc-1 geninin translasyonu sonucu tiroid glandının C hücreleri içinde 141 aminoasitlik bir protein olan preprokalsitonin oluşur. Preprokalsitonin, endoplazmik retikuluma hareket eder, burada bunun N-terminal kısmından bölünerek prokalsitonin oluşur(şekil 6). Prokalsitonin 116 aminoasitten oluşur. Moleküler ağırlığı 14kDa' dır. Daha sonra PCT, golgide konverting enzim ve Ca^{+2} hemostazı ile matur kalsitonin proteini oluşturmak için bölünür, ayrıca 2 flanking peptit N-proCT ve katakalsin oluşur. Dibazik lizin ve arjinin PCT'deki ayrılma için temel aminoasitlerdir. Gen haritası çalışmalarında Calc-1'de lokalize bir DNA bölümü tanımlanmıştır. Tiroid C hücrelerinde Calc-1'in 5' ucunda PCT'in transkripsiyonel gelişimi için promoter bölge tanımlanmıştır. Calc -1 promoterdeki E2'ye bağlanan ve transkripsiyona izin veren tiroid spesifik transizyonel faktör (TF) tanımlanmış, aksine PCT ekskrete etmeyen hücrelerde TF'nin bulunmadığı öne sürülmüştür. İntraselüler PCT, kalsitoninin prekürsörü gibi iş görür.

Normalde PCT az olarak hücrelerden sekrete edilir ve PCT kan konsantrasyonu son derece düşüktür. Bakteriyel enfeksiyon süresince moleküler olayların bir serisinde kan PCT düzeyi 1000 kattan fazla artabilir. İlginç olarak bu proçes süresince matür kalsitonin konsantrasyonu ya artmaz ya da çok yavaş artar. PCT-doku spesifik ekspresyonunun nedeni; bakteriyel enfeksiyonla transkripsiyonun uyarılmasıdır (66).



Şekil 6 : Prokalsitonin Moleküler Yapısı ve Oluşumu (66)

Bakteriyel enfeksiyonda yüksek PCT konsantrasyonu tiroid hücrelerinden yeni sentezlenen intraselüler PCT yüksek düzeyi ile ilişkilidir. Bazı araştırıcılar infeksiyon sırasında PCT'in tiroid C hücrelerinden bağımsız olarak salındığını göstermişlerdir. Zaten total tiroidektomili enfekte hastalarda da serum PCT'in yüksek olduğu ve yapılan çalışmalara göre birçok dokunun bakteriyel enfeksiyon sırasında PCT salgılama yeteneğine sahip olduğu görülmüştür (66).

Enfeksiyon sırasında PCT'in hücresel orijini ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu süreçte geniş anlamda önemli olan immün hücrelerin varlığıdır. Periferal kandaki mononükleer hücrelerin lipopolisakkarit benzeri çeşitli uyarılarla PCT üretimini sağlayabildiği, mononükleer hücrelerden PCT salınımı ile kan PCT konsantrasyonu arasında korelasyon olduğu tanımlanmıştır. Bakteriyel enfeksiyonun devamında beyaz kan hücrelerinden PCT salınımı, hasta köpeklerde yapılan çalışmalarda periferal kan lökositlerinde PCT mRNA' nın artışı ile sonuçlandığı raporlanmıştır. Monosit ve lenfosit gibi farklı tip kan hücrelerinin PCT içerdiği gösterilmiştir. Bunlara bağlı olarak PCT' nin potansiyel selüler kaynağı lökositlerle beraber parankimal hücrelerdir. Aksine; yapılan bazı çalışmalarda mononükleer hücrelerin PCT üretiminde yeteneksiz olduğu tariflenmiştir. LPS ile sitümülasyona rağmen stümülasyon sonrası IL-1β ve TNF-α gibi sitokinler de kolayca tespit edilmiştir. Bazı araştırıcılar, immün yetmezlikli hastalarda olduğu gibi nötropenik hastada da PCT artışını göstermişler, PCT indüksiyonunda hematopoetik hücrelerin zorunlu olduğunu belirtmişlerdir. Gerçekte PCT yükselişinde, lökopeni etkili değildir. İmmünsüprese sepsisli hastalar bu sonucu doğrulamaktadır. Sonuç olarak beyaz kan hücrelerinin katkısı PCT üretiminde henüz net değildir. Enfeksiyon hastalığı süresince ekstratiroidal PCT ekspresyonunun esas kaynağı parankimal hücreler olduğu ileri sürülmektedir (66).

2.4.3. Fizyolojik Özellikleri

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF-α, en güçlü PCT indükleyicileridir (75,76). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini injeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir.Endotoksin injeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat sonra yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (71,76). PCT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (75). PCT'nin tanımlanmasını; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması kolaylaştırmaktadır (73).

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeylerdedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır. (PCT <0.1 ng/ml). PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (75). Plazma PCT konsantrasyonu 0.5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir.Bu kadar yüksek PCT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda PCT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste PCT plazma konsantrasyonları 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanmıştır (72,75). Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. PCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında PCT birikiminin olmadığı ve plazma PCT düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (75).

2.4.4 Prokalsitonin ve Sitokinler

Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı PCT yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrasındaki PCT artışı, TNF-α ve IL-6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF-α 90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. PCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. PCT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra PCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir.

Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF-α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (75,76). TNF-α ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; PCT'nin aksine bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. PCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (75,76). IL-6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak PCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir (73). IL-8 plazma konsantrasyonları enfeksiyon dışı etiyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır. Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile enfeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, PCT'ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir (75). Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş PCT de görülmemektedir. PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (75). CRP, enfeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilecek bir belirteçtir. Ancak, PCT'den farklı olarak hafif inflamatuvar reaksiyonlarda CRP'yi uyarabilir. CRP plazma düzeyleri viral enfeksiyonlar, tranplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda yükselebilmektedir (75). Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı PCT'den yüksek, ancak özgüllüğü daha düşük bulunmaktadır. Bu yüksek duyarlılık bazı klinik durumlarda yararlı olabilse de yoğun bakım hastalarında bir sakınca olarak yorumlanmaktadır. Bunun nedeni, enfeksiyon düzeldiği ya da septik tablo gerilediği halde CRP düzeylerinin hala yüksek değerlerde ölçülebilmesidir. Ayrıca akut bakteriyel enfeksiyon bulunmadığı durumlarda da patolojik CRP değerleri saptanmıştır (75,77). CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyaranlarla da indüklenmekte, PCT'den daha yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde bakteriyel inflamasyonu saptanmakta, diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. PCT bu nedenlerden CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir (75).

2.4.5 Farklı Klinik Durumlarda Prokalsitonin

Yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda PCT artışının önemsiz olduğu buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik enfeksiyonlarda PCT serum konsantrasyonunun 20 ng/ml'den 200 ng/ml'ye kadar ulaşabileceği ve serum düzeylerindeki artışın hastalığın şiddeti ile uyumlu gibi gözlendiği bildirilmektedir (68,74). PCT'nin sistemik lupus eritematozis (SLE), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler gibi otoimmün hastalıkların akut alevlenmelerinde CRP ve IL-6 gibi diğer inflamasyon göstergelerinden farklı olarak etkilenmediği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu hastalıklarda enfeksiyon gelişmesi halinde CRP veya IL-6 enfeksiyon tanısında yardımcı olamamaktadır. Buna karşın bu hastalıklarla birlikte bakteriyel enfeksiyon varlığında PCT enfeksiyon tanısı açısından önemli bir gösterge olarak kullanılabilmektedir (70). Sepsisle ilişkili ARDS'si olan hastalarda diğer ARDS'li hastalara göre ARDS'nin başlangıcından sonraki 72 saat içinde PCT serum düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bildirilmektedir (69). Yetişkinlerde PCT, septik şok ile kardiyojenik şokun ayırımında CRP, IL-6 ve TNF'den daha iyi bir belirleyicidir (74).

2.4.6 Prokalsitonin Kullanım Alanları

PCT esas olarak bakteriyel enfeksiyona bağlı ciddi sistemik inflamasyonda gösterilmiş, inflamasyonun diğer tiplerinde (viral enfeksiyon, otoimmün, organ transplantasyonu) düşük seviyede kaldığı gösterilmiştir. PCT düzeyinin bakteriyel endotoksinlerin dahil olduğu çeşitli stimülasyon, proinflamatuar sitokinler, travma veya kardiyojenik şok gibi başlatıcı olayların indüklemesiyle arttığı klinik denemelerde gösterilmiştir Bir üstünlüğü de, immünsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indüklenebilmesidir (71,73,75). Birçok çalışmada sepsisli hastalarda özellikle arttığı, nonbakteriyel orjinli sistemik inflamasyonda PCT' nin düşük seyrettiği saptanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışmaya, 2011 tarihinden itibaren Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji servisi ve polikliniğinde dekompanse/assitli kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi. Assitli olgular; spontan bakteriyel peritonitli grup (SBP) (grup 1) ve steril assitli grup (SAG) (grup 2) olarak belirlendi. Toplam 75 olgunun 50 tanesi SBP'li grupta ve 25'i SAG'taydı. Hastaların tümü daha önce klinik, laboratuar ve radyolojik ve/veya karaciğer biyopsisi bulgularıyla karaciğer sirozu tanısı almıştı. Profilaktik antibiyotik kullananlar, intraabdominal kaynaklı infeksiyon varlığı, pankreatit, periton tüberkülozu şüphesi olanlar, HCC ve hemorajik, şilöz ve malign assiti olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. SBP tanısı assit PMNL sayısının 250/mm3 veya daha fazla bulunması ve sekonder peritonit yapan sebeplerin ekarte edilmesi ile konuldu. SBP tanısı için assit kültür pozitifliği şartı aranmadı**.** Kontrol grubuna Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran bilinen sistemik hastalık hikayesi olmayan, fonksiyonel gastrointestinal sistem şikayetleri olan 25 kişi dahil edildi.

3.2. Örneklerin Toplanması

Dekompanse/assitli karaciğer siroz hastalarından kurallara uygun olarak parasentez yapılarak 10 ml assit mayi alındı. Assit mayide assit lökosit/PMNL ve kültür çalışıldı. Assit mayide Lökosit/PMNL değerleri Cell-Dyn-3700 analazitoründe optic scater lazer yöntemi ile çalışıldı. Bu çalışmada eş zamanlı olarak tüm hasta ve kontrol gruplarından Prokalsitonin düzeyleri ELİSA yöntemi ile The RayBio® Human Procalcitonin ELİSA kiti kullanılarak çalışıldı.

3.3. Prokalsitonin Ölçümü

Prokalsitonin düzeyleri ELİSA yöntemi ile The RayBio® Human Procalcitonin ELİSA Kit, Cat#: ELH-PROCALC-001 kullanılarak çalışıldı.

The RayBio® Human Procalcitonin ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kit in vitro serum, plazma, hücre kültür örnekleri ve idrardan PCT'in kantitatif ölçümü için enzim bağımlı immunosorbent yöntemidir. Bu yöntemde 96 plaka kuyucuğu insan PCT spesifik antikoru ile kaplanmıştır. Standart ve örnekler (serum, plazma.) bu kuyucuklara aktarılır ve örneklerdeki PCT immobilize antikor ile bağlı olarak bulunur. Kuyucuklar yıkanır ve biotinillenmiş anti-human PCT antikor eklenir. Yıkanarak biotinile edilmiş antikorlar uzaklaştırılır, streptovidinle konjuge-HRP (horseradish peroxidase) kuyucuklara eklenir. Kuyucuklar tekrar yıkanır, TMB (kromojenik solusyon) substrat solusyonu kuyucuklara konularak PCT'in bağlı olduğu miktarı ile orantılı olarak renk değişimi olur. Durdurucu solusyon ile mavi renkten sarıya değişim olur, renk duyarlılığı 450 nm.'de ölçülür.

Kit içeriği;

- Prokalsitonin mikroplate; anti-human PCT ile kaplanmış 96-plaka kuyucuk
- Yıkama tamponu
- Standartlar: 2 flakon recombinant insan PCT
- Seyreltici A: 30 ml % 0,09 sodyum azid
- Seyreltici D: 15 ml 5 kez konsantre edilmiş tampon
- Seyreltici B: 15 ml 5 kez konsantre edilmiş tampon (antikor ve HRP-Streptavidin konsantre seyreltici)
- Prokalsitonin antikor algılayıcı: 2 flakon biotinillenmiş anti-human PCT
- HRP-Streptovidin konsantresi : 200µl 700 kez konsantre edilmiş HRP-konjuge streptavidin
- TMB substrat reaktifi: 3,3',5,5'- tetrametilbenzidin (TMB) tampon solusyonundan 12 ml
- Durdurucu solüsyon: 0.2 M sülfirik asitten 8 ml.

Çalışma yöntemi;

1- Tüm reaktif ve örnekler kullanmadan önce 18-25 derece oda sıcaklığına getirildi.
2- Her bir standart ve örnekten 100µl kuyucuklara eklendi. Kuyucuklar kapatılarak oda sıcaklığında 2.5 saat inkübe edildi.
3- Solusyon ayrıldı ve yıkama solusyonu ile 4 kez yıkandı. Çok kanallı pipet veya otomatik yıkama kullanılarak yıkama tamponu ile her bir kuyucuk yıkandı. İyi performans için her adımda kalan sıvı uzaklaştırıldı. En son yıkamadan sonra yıkama tamponu hiç kalmayacak şekilde aspire edildi. Plakalar ters çevrildi. Emici materyale kurulandı.
4- Her bir kuyucuğa 100 µl biotinillenmiş antikor eklendi. Oda sıcaklığında nazikçe sallayarak 1 saat inkübe edildi.
5- Solusyon ayrılarak 3. basamaktaki işlemler tekrarlandı.
6- Streptavidin solusyonundan 100 µl her bir kuyucuğa eklendi. Nazikçe sallayarak oda sıcaklığında 45 dakika inkübe edildi.
7- Solusyon ayrılarak 3. basamaktaki işlemler tekrarlandı.
8- Her bir kuyucuğa 100 µl TMB reaktif substrat eklendi. Hafifçe sallayarak gece oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
9- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurucu solusyon eklenerek 450 nm. de okundu.
Yöntem 30 pg/ml üstündeki değerlere duyarlıdır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada veriler toplandıktan sonra SPSS 20.0 istatistik paket programına girilerek araştırmalar gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler; birbirinden bağımsız iki grup arasındaki istatistiksel analiz; Mann-Whitney U testi ile, ikiden fazla grubun analizi; Kruskall Wallis testi ile, kategorik verilerin analizi; Chi Square testi ile uygulandı. P değeri <0.05 saptanan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 100 birey alınmıştır. Bireyler 3 gruba ayrıldı. 1. grup 50 kişiden oluşan dekompanse karaciğer siroz tanısı olan SBP'li grubu olarak belirlendi. Bu gruptaki Hastaların hepsinde assit mayi analizine göre enfeksiyon mevcuttu (assit sıvı da PMNL sayısı 250/mm3 ve yukarısı olan ve/veya assidik mayide üremesi olanlar). Ayrıca 25'i erkek, 25'i kadın olan bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 61.30±2.51 idi. Hastalarda karaciğer sirozunun nedeni; 26 vakada hepatit B virusu, 15 vakada hepatit C virüsü, 2 vakada etanol ve 7 vakada kriptojenik idi. Hastaların 20 tanesi Child-Pugh sınıflamasına göre B, 30 tanesi C evresinde idi.

2. grup dekompanse karaciğer siroz tanısı olan steril assitli grup (SAG) olarak belirlendi. SAG'ta (assidik sıvıda PMNL sayısı 250/mm3'den daha az ve assit mayide üremesi olmayanlar) 25 hasta mevcuttu. 15'i erkek, 10'u kadın olan bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 60.38 ± 13.13 idi. Hastalarda karaciğer sirozunun nedeni, 12'sinde hepatit B, 8'inde hepatit C, 1'inde etanol ve 4'ünde kriptojenik idi. Child-Pugh sınıflamasına göre 4 vaka A, 12 vaka B, 9 vaka C evresindeydi.

3. grup ise kontrol grubu olarak belirlendi. Bu grupta 25 kişi vardı. Bu kişilerin 12' si (%50) erkek, 13' ü (%50) kadın idi. Bu grubun yaş ortalaması 57.18 ± 8.29 idi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik verileri tablo-9'da verilmiştir.

Tablo 9: Çalışmaya Alınan Karaciğer Siroz'lu Bireylerin Demografik Verileri

Parametreler	SBP'li Grup	Steril Asitli Grup
Hasta sayısı	50	25
Erkek	25	15
Kadın	25	10
Yaş	61.30 ± 2.51	60.38 ± 13,13
Siroz etyolojisi		
HBV	26	12
HCV	15	8
Kriptojenik	7	4
Etanol	2	1
Child-Pugh Skoru	B=20; C=30	A=4; B=12; C=9

Çalışmaya alınan SBP'li grup, steril assitli grup ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10 : Grupların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Gruplar	Yaş (yıl)	Cinsiyet		Toplam n(%)
		Erkek n(%)	Kadın n (%)	
1	61.70±2.51	25 (50.0)	25 (50.0)	50 (100)
2	50.37±11.13	15 (60.0)	10 (40.0)	25 (100)
3	57.12±9.27	12 (50.0)	13 (50.0)	25 (100)
Sonuç:	**p>0.05**	**p>0.05**		

Grup 1- SBP'Lİ grup Grup 2- SAG Grup3- Kontrol Grubu

Gruplara ait assit mayi total lökosit ortalama değerleri SBP'li grupta 1143.54 ± 132.77, steril assitli grupta 356.68 ± 125.51(p<0.05) olarak saptandı. Yine assit mayi ortalama PMNL değerleri SBP'li grupta 601.72 ± 97.09, steril assitli grupta 125.68 ± 61.13 (p<0.05) olarak saptandı. SBP'li grup ve steril assitli grupla karşılaştırıldığında assit mayi total lökosit ve PMNL ortalama değerleri beklendiği gibi SBP'li grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (tablo 11).

Tablo 11: SBP'li ve Steril Assit Grubundaki Hastaların Assit Mayi Total Lökosit ve PMNL Sayılarının Karşılaştırılması

Parametreler	**SBP'li grup**	**Steril assitli grup**	**P**
Total lökosit(mm^3)	1143,54 ± 132,77	356,68 ± 125,51	p<0.05
PMNL(mm^3)	601,72 ± 97,09	125,68 ± 61,13	p<0.05

Gruplara ait serum PCT değeri karşılaştırıldığında, grup 1 hastalarında serum prokalsitonin ortalaması; 898,41±573,06 pg/ml, grup 2 hastalarında prokalsitonin ortalaması; 674,74±582,68 pg/ml ve grup 3 kontrol grubunda serum prokalsitonin ortalaması; 436,99±210,71 pg/ml olarak bulundu. Sonuçlar göz önüne alındığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05), (Tablo 12).

Tablo 12: Gruplara Ait Serum PCT Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hormon	**Grup 1 (n:50)**	**Grup 2 (n=25)**	**Grup 3 (n=25)**	**P**
Prokalsitonin (pg/ml)	898,41±573,06	674,74±582,68	436,99±210,71	p>0.05

Grup1-SBP'grup, Grup 2-SAG , Grup 3- Kontrol Grup

Araştırmamızda; Prokalsitonin değerini karaciğer hastalığının şiddeti açısından değerlendirdiğimizde, Child A grubundaki hastaların prokalsitonin ortalaması 423,79±214,69 pg/ml, Child B grubundaki hastaların prokalsitonin ortalaması 665,84±591,78 pg/ml ve Child C grubundaki hastaların prokalsitonin ortalaması 889,54±581,19 pg/ml olarak saptandı. Bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05),(tablo.13).

Tablo 13: Karaciğer Hastalığının Şiddetine Göre PCT'nin Değerinin Karşılaştırılması

Parametre	**CHİLD-A**	**CHİLD-B**	**CHİLD-C**	**P**
Prokalsitonin(pg/ml)	423,79±214,69	665,84±591,78	889,54±581,19	p>0.05

5. TARTIŞMA

Çalışmamız dekompanse karaciğer siroz tanısı ile izlenen toplam 75 hasta ve organik hastalığı olmayan 25 konrol grubu üzerinde yapıldı. Olgular SBP'li grup (grup 1), SAG (grup 2) ve kontrol grubu (grup 3) olarak belirlendi. Bu gruplar arasında prokalsitonin düzeyleri arasında bir fark olup olmadığı ve serum prokalsitonin düzeyinin dekompanse karaciğer sirozlu hastaların prognozunda öngörü değerinin olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmamızda, olguları, karaciğer sirozunun etyolojisi açısından değerlendirdiğimizde, % 81 viral etkenler, % 4 etanol saptanırken, % 15 vakada herhangi bir neden tespit edilemedi.

Çalışmamıza alınan bireylerin tanımlayıcı özellikleri incelendiğinde yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Çalışmamızda, SBP'li grup (grup 1) ve SAG (grup 2) karşılaştırıldığında, assit mayi total lökosit ve PMNL ortalama değerleri beklendiği gibi SBP'li grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sonuç literatürle uyumluydu.

Yine Çalışmamızda; takip ettğimiz 75 dekompanse karaciğer siroz hastasının Child evrelerini belirledik. SBP'in geliştiği dekompanse karaciğer siroz hastalarının çoğunluğunun sırasıyla Child C ve Child B evrelerinde olduğunu tespit ettik. Karaciğer siroz hastalığının şiddeti arttıkça, hastalarda Spontan bakteriyel peritonit riskinin arttığını tespit ettik.

Çalışmamızda; Gruplara ait serum PCT değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Yine Çalışmamızda; serum prokalsitonin düzeyini karaciğer hastalığının evresi açısından değerlendirdiğimizde, Child evrelemesine göre Child A, Child B ve Child C grubundaki hastalarda serum prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Siroz, karaciğerin normal parankim dokusunun kaybı ile seyreden, kronik bir patolojidir. Klinik olarak hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreder. Karaciğer sirozunun en sık nedeni kronik viral hepatitler olup, ülkemizde yaklaşık 3.5 milyon kişinin (%4-5) HBV ve 1.2 milyon kişinin (%0.3-1.8) HCV ile infekte olduğu bilinmektedir (2).

Çalışmamızda; olguları, karaciğer sirozunun etyolojisi açısından değerlendirdiğimizde, olgularımızda, % 81 viral etkenler, % 4 etanol saptanırken, % 15'inde herhangi bir neden tespit edilemedi. Bu bulgular, ülkemizde bildirilen diğer çalışmalarla ile uyumluydu (35). Ülkemizde, 1998-2001 yıllarını kapsayan bir çalışmada 573 karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %55, alkolün %12.4, alkol+viral hepatitlerin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %12 oranında rol oynadığı belirlenmiş, vakaların yaklaşık %16.4'ünde ise bir neden bulunmamıştır (Kriptojenik siroz). Bu çalışmada, Viral hepatitlerden HBV'nin %46, HCV'nin %31.3, HDV'nin %19.6 oranında olduğu tespit edilmiş. Sonuç olarak, ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle HBV, HCV, HDV'nin önemli rol oynadığı dikkati çekmiştir. Ülkemizde yapılan bu çalışmanın mevcut verileri ile bizim çalışmamızın verileri karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda karaciğer sirozunun etyolojisinde viral hepatitlerin rolü % 81 oranıyla daha yüksek tespit edildi. Yine aynı şekilde viral hepatitlerden HBV'nin katkısı %62, HCV'nin katkısı %38 olarak daha yüksek tespit edildi. HBV nedeniyle karaciğer siroz olan hastaların % 16'sında aynı zamanda HDV'ninde pozitif olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda, Karaciğer siroz etyolojisinde alkolün oranı % 4 olarak bulundu. Alkola bağlı karaciğer siroz oranının düşük olmasını bölgemizdeki alkol tüketiminin daha az olmasına bağlanabilir. Çalışmamızdaki kriptojenik siroz hastalığı oranı ile ülkemizde yapılan yukarıdaki çalışmanın kriptojenik karaciğer siroz oranı birbiriyle uyumluydu.

Çalışmamıza toplam 100 birey alınmıştır. Çalışmaya alınan SBP'li grup, steril assitli grup ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Karaciğer sirozun tedavisinde dekompanse dönemde hayatı tehdit edici komplikasyonlarla mücadele ön plana geçer. Bu komplikasyonlardan biri, belki de en önemlisi spontan assit infeksiyonudur. Sirozlu hastalarda, assit sıvısı infeksiyonu sık rastlanan (%10-25) ciddi bir komplikasyondur. Yüzde 30-50 oranında bir mortaliteyle seyreder (3). SBP (assit PMNL sayısı >250/mm^3 ve pozitif assit kültürü olması) ve Kültür–negatif nötrositik assit (KNNA) (Assit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının mm^3'te 250 ve üstünde olması ve negatif assit kültürü olması) en sık tanımlanan assit infeksiyonlarındandır (4). Assitin PMNL sayısının 500/ mm^3 'den fazla olmasının assit infeksiyonu açısından tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir, fakat PMNL sayısının değerlendirilmesinde alt sınır 250/ mm^3 'den az ise SBP tanısından uzaklaşılmalıdır (8,9). Assitte, PMNL 250/mm^3'den fazla ve kültüründe üreme saptanamaması, karın içi infeksiyon odağı veya akut pankreatit gibi bir klinik tablosu yoksa ve hasta yakın zamanda antibiyoterapi almamış ise 'kültür-negatif nötrositik assittir (KNNA). KNNA'nın görülme sıklığı %8-50 arasında değişmektedir (56,57).

Çalışmamızda, spontan bakteriyal peritonitli karaciğer sirozlu hastalarının (grup 1) ve steril assitli karaciğer sirozlu hastalarının (grup 2) assit mayi analizleri yapıldı. Gruplara ait assit mayi total lökosit ortalama değerleri SBP'li grupta 1143,54+132,77± , SAG'ta 356.68 ± 125.51 ($p<0.05$) olarak saptandı.Yine assit mayi ortalama PMNL değerleri SBP'li grupta 601.72 ± 97.09, SAG'ta 125.68 ± 61.13 ($p<0.05$) olarak saptandı.

SBP'li grup ve steril assitli grup karşılaştırıldığında, assit mayi total lökosit ve PMNL ortalama değerleri beklendiği gibi SBP'li grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç yani dekompanse karaciğer siroz tanısı ile takip edilen ve spontan bakteriyel peritonit gelişen hastalardaki asidik sıvıdaki total lökosit ve PMNL sayısının yüksekliği, mevcut literatürle desteklenmektedir. SBP'nin tanısında en onemli adım bu komplikasyonun varlığından kuşkulanmaktır. Kuşkulanılan hastalarda diagnostik parasentez yapılmalıdır. Assit sıvısında lökosit sayısına bakılmalı ve kültür yapılmalıdır. Her sahada 250 ve daha üzerinde PMNL sayılması diagnostiktir. Tipik SBP'de bunun yanında kültürde bakteri üretilmeside gerekir ve tedavi için kültürde üretilmesi gerekmez ve üremesi için geçecek süre beklenmez (97).

Yapılan bir çok çalışmada, spontan bakteriyal peritonit gelişen karaciğer siroz hastalarının çoğunun Child Pugh evreleme sistemine göre daha çok Child C evresindeki hastalardan oluştuğu, geriye kalanı bir kısmının hastanın sırasıyla child B evresindeki hastalardan oluştuğu bildirilmiştir. Serum total bilirubin düzeyi >2.5mg/dl olması SBP gelişimi için bağımsız prediktif faktördür. Akut gastrointestinal kanaması olan sirotik hastaların %20'sinde daha hastaneye kabulde assit sıvısı enfeksiyonu vardır. Diğer %30-40'ında yatış süresi boyunca bakteriyel enfeksiyon gelişebilir. SBP tekrarlama riskine sahiptir. İlk ataktan sonra; 6.ayda %43, 12.ayda %69 ve ikinci yılın sonunda %74 oranında SBP tekrarlar. Chen ve arkadaşlarının (78) bir üniversite hastanesinde 3390 hastada yaptıkları retropespektif bir çalışmada, 81 hastada SBP saptamışlardır ve bu hastaların takiplerinde mortalite oranını %38 olarak belirlemişler. Çalışmanın sonucunda, bu hastaların sık sık SBP geçirdiği, MELD skorlarının yüksek olduğu ve genelde Child C evresinde olduklarını vurgulamışlardır. Bağcı ve arkadaşlarının (79) yaptıkları bir çalışmada assiti olan ve hastaneye yatırılan sirozlu hastaların %20.85'inde SBP tespit etmişlerdir. Assit sıvısı total protein oranındaki düşüklük (1 gr/dl'den az), geçirilmiş spontan assit enfeksiyonu ve geçirilmiş gastrointestinal kanama, spontan assit infeksiyonu riskini artırdığını belirtmişlerdir ve serum total bilirubin düzeyinin yüksekliğini ise sirozu ve assiti olan hastalarda spontan assit infeksiyonunun habercisi olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamıza alınan dekompanse/assitli karaciğer siroz hastalarının 50'sinde spontan bakteriyal peritonit mevcuttu. Bu hastaların Child Pugh sınıflamasına göre %60'ı Child C ve %40'ı Child B evresindeydi. Steril assitli grupta 25 hasta vardı ve bu hastaların child pugh sınıflamasına gore %60'ı Child B, % 30'u Child C ve %10'u Child A evresindeydi. Çalışmamızda, Child A evresindeki hiç bir hastada spontan bakteriyel peritonit gelişmediğini tespit ettik. SBP'li hastalarının çoğunluğunun yani %60'nın Child C ve %40'nın Child B evresinde olması, karaciğer hasarının şiddeti ile spontan bakteriyel peritonit arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bu veriler mevcut literaturle ve bir çok çalışmayla desteklenmektedir. Balan G ve arkadaşlarının (80) yaptıkları çalışmanın sonucunda, SBP'nin geliştiği karaciğer siroz hastalarının çoğunluğunun Child B ve C evrelerinde olduğu ve bu hastalarının aynı zamanda MELD skorununda yüksek olduğu belirtilmiş. Jain AP ve arkadaşlarının (81) yaptıkları bir başka çalışmada SBP'nin geliştiği karaciğer siroz hastalarının özellikle Child C evresinde olduğu ve karaciğer sirozunun Child evrelemesi ilerledikçe ve MELD skoru arttıkça spontan bakteriyel peritonit gelişim riskinin giderek arttığı belirtilmiş. Yine yapılan başka bir çalışmada, Kasztelan-Szczerbinska B ve arkadaşları (95), 37 assitli dekompanse karaciğer siroz hastasında, SBP gelişen hastalarının yarısından çoğunun Child C evresinde olduğu tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmalardaki sonuçlar ile Bizim çalışmamızdaki ortaya çıkan sonuçlar karşılaştırıldığında, sonuçlar birbiri ile uyumluydu. Karaciğer sirozunun dekompanse döneminde hayatı tehdit edici komplikasyonlarla mücadele ön plana geçer. Bunların içinde en önemlilerinden biri olarak spontan bakteriyel peritonit karşımıza çıkar. Gerek bizim çalışmamızda, gerek diğer çalışmalar gösteriyorki, karaciğer hastalığı daha ileri evrede olan hastalarda spontan bakteriyel peritonitin sıklığı ve mortalite oranı daha yüksektir. Bu açıdan dekompanse karaciğer siroz hastalarında SBP için risk faktörleri dikkatli incelenmeli , gerekirse profilaktik tedavi hemen başlanmalı ve SBP tespit edilen hastaların tedavisinin hemen başlanması hayati önem taşır. Karaciğer sirozlu hastalarının takibinde Child evrelemeleri ve MELD skorlamaları dikkatlice takip edilmeli, risk faktörlerine gore yaklaşımı yapılmalıdır.

Prokalsitoninin, günümüzde bakteriyel enfeksiyonların erken ve doğru teşhisinde güçlü bir marker olduğu bilinmektedir (66). Akut faz reaksiyonları malignitelerde olduğu gibi ilaç alımı ve kan ürünü transfüzyonlarında da artabilir. Özellikle de solid organ kanserlerinde veya lenfomalı hastalarda yüksek tümör turnoverina bağlı olarak artabilir ve spontan tümör lizisinde sistemik inflamasyona neden olabilir veya bunlar çeşitli enfeksiyonları taklit edebilir. Çünkü bu hastalardaki enfeksiyonlar sıklıkla yaşamı tehdit edicidir ve inflamasyonun orijinini acil belirlemeye yönelik markerlar gereklidir. PCT konsantrasyonu bu konuda ümit vericidir. Yapılan bir çok çalışma sonucunda, Prokalsitonin esas olarak bakteriyel enfeksiyona bağlı ciddi sistemik inflamasyonda gösterilmiş, inflamasyonun diğer tiplerinde (viral enfeksiyon, otoimmün, organ transplantasyonu) düşük seviyede kaldığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden ötürü PCT bakteriyel inflamasyonu bakteriyel olmayandan ayırmada güvenilir bir belirteç olarak kullanılması bildirilmiştir. Prokalsitonin, non-lökopenik hastalarda sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda sensitif bir markerdir ve konsantrasyonu ciddi enfeksiyonlar ile koreledir. Nylen ve arkadaşlarının (82) yaptıkları bir çalışmada PCT' in lökopenik hastalarda düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir. Bertegna ve arkadaşları (83), yaygın enfeksiyonlarda PCT düzeyi 24 saat içinde bazal değerden 10000 kat artabildiğini tespit etmişlerdir. PCT' in yalnızca nöroendokrin veya küçük hücreli karsinom hücrelerinden üretilmediği saptanmıştır (83). Güneş çarpması ve gönüllülerde lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu sonrası PCT'nin düzeyinin yüksek bulunması PCT'nin immunreaktif hücrelerden üretildiğini ortaya koymaktadır (92). Yakın zamanda mononükleer hücrelerde intraselüler PCT üretimi kanıtlanmıştır (93). Diğer yandan bazı araştırıcılar LPS ile indüklenen PCT üretiminin azalmasına dayanarak dolaşımdaki kan hücrelerinden PCT üretiminin artmadığını tespit etmişlerdir (94).

Silke ve arkadaşlarının (84), 111 hastadan yaptıkları bir prospektif çalışmada; 42 hastada enfeksiyon (7'si gr (-) bakteriyemi, 3'ü gr (+) bakteriyemi), 39 hastada nedeni bilinmeyen ateş, 30'unda ilaca bağlı reaksiyon veya tümör saptamışlardır. PCT konsantrasyonunun özellikle pnömoni, bakteriyemi ve klinik olarak infeksiyon saptanan hastalarda yüksek olduğu görülmüştür. Tümör grubundan 2 hastada yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda dekompanse kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı ile izlenen 75 assitli hastada ve 25 kontrol grubunda, söz konusu serum PCT düzeylerini; SBP'li, steril assitli ve kontrol gruplarında ayrı ayrı inceledik. Gruplara ait serum PCT değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Daha önce yapılmış klinik çalışmalarda da birbiriyle çelişkili sonuçlar görülmektedir.

Spahr L ve arkadaşlarının (85) yaptıkları bir çalışmada, 20 spontan bakteriyal peritonit gelişen karaciğer siroz hastası takip edilmiş, bu hastalardan serum PCT düzeyi bakılmış, sonuçta, serum prokalsitonin SBP tanısı için uygun bir diagnostik test olmadığı saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada Wojtacha ve arkadaşları (86); 88 spontan bakteriyal peritonit gelişen karaciğer siroz hastası takip etmişler. Bu hastalardan bakılan serum PCT düzeylerinin SBP tanısında ve takibinde anlamlı bir artış göstermediği tespit edilmiştir. Bu iki çalışmanın sonucunda elde edilen veriler ile bizim çalışmamızın verileri karşılaştırldığında sonuçlar biribiri ile uyum göstermektedir. serum PCT düzeyinin artmaması, SBP'in lokal bir enfeksiyon olduğu ve sistemik inflamatuar bir cevap oluşturmaması ile açıklanabilir.

Su DH ve arkadaşlarının (87) yaptıkları bir çalışmada; 3 farklı ülkede dekompanse karaciğer siroz tanısı olup SBP gelişen 181 hasta takip edilmiştir. Bu hastalardan assit mayi analizine eş zamanlı olarak serum PCT, CRP ve IL-6 çalışılmış. Sonuçlar karşılaştırıldığında serum PCT düzeyinin diğer akut faz reaktanlarına göre SBP tanısında anlamlı olarak arttığı ve bir diagnostik test olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır. Yine başka bir çalışmada Viallon A ve arkadaşları (88), 21'i SBP li ve 40'ı steril assitli toplam 61 karaciğer siroz hastasında serum PCT düzeyinin SBP tanısında ve takibnde yeri olup olmadığı araştırmışlar. Sonuçta; Serum PCT düzeyinin SBP tanısı ve takibinde anlamlı bir şekilde arttığını tespit etmişler ve SBP tanısında takibinde serum PCT düzeyinin kullanılabilir bir marker olabileceğini belirtmişlerdir. Bu iki çalışmanın sonuçları, bizim çalışmamıza çelişki göstermektedir. Bu çalışmalarda kontrol grubunun olmaması sonucu etkileyebilir. Yine aynı çalışmada SBP tanısı olan hastalarda başka bir bakteriyel enfeksiyon varlığının olup olmadığının belirtilmemiştir.

Bakteriyel enfeksiyon varlığında serum PCT düzeyi artmış olabilir. Bundan dolayı bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile bu çalışmaların verileri çelişkili olabilir. Bu nedenle kontrol grubuda içeren daha geniş çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Yapılan bir çok çalışmada, karaciğer sirozlu hastalarda SBP'ten ziyade bakteriyal enfeksiyonlar sırasında PCT düzeyinin tanıda anlamlı bir yerinin olduğu tespit edilmiştir. Karaciğer hasarında hücresel ve hümoral bağışıklık sistemindeki yetersizlikten dolayı bakteriyal enfeksiyonların sıklığının arttığını belirten çok sayıda çalışma mevcuttur. Bundan dolayı karaciğer sirozunda bakteriyal enfeksiyonlarının erken tanısı çok önemlidir. Çünkü bu enfeksiyonlar çoğu zaman mortal alabilir. Husova L ve arkadaşlarının (89) yaptıkları çalışmada; karaciğer siroz hastalarında bakteriyal infeksyonlarının sıklığının fazla olduğu tespit edilmiş ve karaciğer sirozlu hastalarında sistemik infeksiyoz durumlarda serum PCT düzeyinin anlamlı artış gösterdiği, bu durumun erken tanıda ve takipte önemli olabileceği belirtilmiştir. Yine başka bir çalışmada Feng YM ve arkadaşları (90), karaciğer sirozlu hastalarında ciddi bakteriyal infeksiyonlarda erken tanıda serum PCT düzeyinin yüksekliğini anlamlı bulmuşlardır. Bu iki çalışmada karaciğer sirozlu hastalarında bakteriyal infeksiyon şüphesinde serum PCT ölçümünün önemli bir diagnostik test olabileceğini önermişlerdir. Fakat bu çalışmalarda SBP ile serum PCT düzeyleri arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı vurgulanmamıştır

Connert S ve arkadaşlarının (91) yaptıkları çalışmada toplam 127 hasta ve kontrol grubu takip etmişler. Hastalar üç gruba ayrılmış, dekompanse karaciğer sirozlu ve bakteriyal infeksiyonu olan 36 hasta grup 1, dekompanse karaciğer sirozlu olup infeksiyonu olmayan 64 hasta grup 2 ve kalan 27 birey kontrol grubu olarak belirlenmiş, hastalarda bakılan serum PCT düzeyinin sonuçları değerlendirildiğinde; serum PCT düzeyinin, dekompanse karaciğer sirozlu hastalarında bakteriyal infeksiyon durumlarında tanıda ve tedavinin kontrolünde önemli bir yeri olduğu tespit edilmiş ve bir diagnostik test olarak önerilmiştir. Bu çalışmalar baz alındığında ve serum PCT düzeyinin daha çok sitemik enfeksiyonlarda artış gösterdiği düşünüldüğü zaman,

karaciğer sirozlu hastalarda bakteriyel infeksiyon durumlarında serum prokalsitonin düzeyinin çok yararlı bir diagnostik test olabileceği kabul edilebilir. Çünkü karaciğer sirozlu hastalarda bakteriyal enfeksiyonlar bazen çok mortal seyredebilir ve bu hastalarda erken tanının önemi çok büyüktür.

Çalışmamızda; serum Prokalsitonin değerini karaciğer hastalığının şiddeti açısından değerlendirdiğimizde anlamlı bir fark bulamadık ($p>0.05$). Dekompanse karaciğer sirozlu hastalar Child Pugh evrelemesine göre Child A, Child B ve Child C gruplarına ayrıldı. Bu hastaların serum prokalsitonin düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulamadık. Karaciğer sirozunun şiddeti ilerledikçe, serum prokalsitonin düzeyinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Burada serum prokalsitonin düzeyinin prognoz açısından herhangi bir prediktif değerinin olmadığını söyleyebiliriz.

Elefsiniotis IS ve arkadaşlarının (96) yaptıkları bir çalışmada, 106 karaciğer siroz hastası takip edilmiş, bu hastaların etyolojileri ve Child evreleri belirlendikten sonra bu hastalardan serum prokalsitonin düzeyi çalışılmış, çalışmanın sonucundan hastalarda bakteriyal bir enfeksiyon yada sistemik bir inflamatuar bir cevap yaratacak bir durum olmadıkça serum prokalsitonin düzeyinin 0.5 ng/ml'nin altında olduğu tespit edilmiştir. Serum prokalsitonin düzeyinin karaciğer evresine ve etyolojisine göre herhangi bir değişiklik içinde göstermediği bildirilmiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamızın sonucu uyumluydu. Sonuç olarak karaciğer sirozu ilerledikçe PCT düzeyi araya giren sistemik bir infeksiyon durumu olmadıkça değişmemektedir. Bu yönde çalışmalar oldukça az olup, daha geniş klinik çalışmaların yapılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızda, karaciğer sirozlu olgularımız etyolojisi açısından değerlendirdiğimizde, % 81 viral etkenler, % 5 etanol saptanırken, % 15 olgu kriptojenikti.

2- Çalışmamızda SBP'li grup, SAG'la karşılaştırıldığında, assit mayi total lökosit ve PMNL ortalama değerleri SBP'li grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

3- SBP'in geliştiği karaciğer sirozlu hastaların çoğunluğunun Child B ve C evrelerinde olduğunu tespit edildi. Karaciğer sirozunun evresi arttıkça SBP riski artmaktadır. Dekompanse karaciğer siroz tanısı olan hastaların Child evrelemesi ve MELD skorlamasının yapılması ve risk faktörleri göz önüne alınarak bu hastalar yakından takip edilmelidir. SBP için profilaktik antibiyotik tedavisi ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir ve gerekirse başlanmalıdır.

4- Çalışmamızda Gruplara ait serum PCT değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Serum PCT'nin gruplar arasında farklı olmamasını SBP'nin lokal bir infeksiyon olmasına bağlandı.

5- Çalışmamızda, PCT seviyesi ile karaciğer hastalığın şiddeti arasında bir ilişki kurulamadı . Yani çalışmamızda Child Pugh evrelemesine göre Child A, Child B ve Child C evresindeki hastaların serum prokalsitonin düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulanamadı. Karaciğer sirozu ilerledikçe, PCT düzeyi araya giren sistemik bir infeksiyon olmadıkça değişmediği kanaatine varıldı.

Sonuç olarak; dekompanse/assitli karaciğer sirozunda, spontan bakteriyel peritonit tanısı ve takibi açısından, serum PCT düzeyinin uygun bir tanısal test olmadığı sonucuna varılmıştır. Yine serum prokalsitonin düzeyinin karaciğer sirozlu hastalarda, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde öngörü değerinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Yinede bu konudaki yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar göz önüne alınırsa, konu ile ilgili olarak daha çok çalışmaların yapılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Garcia-Tsao G. Cirrhosis and its sequelae. In: Goldman L, Schafer AI, (eds): Cecil textbook Medicine. Philadelphia.,Saunders Elsevier, 24th ed; 2011: p:936-44
2. Memik F,Dolar E.Karaciğer Sirozu. In: Tabak F,(ed).Klinik Gastroenteroloji. İstanbul: Nobel ve Güneş Tıp Kitapevleri ,1. baskı. 2005; s:626-33.
3. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 363-71.
4. Rosa H, Silverio A, Perini RF, Arruda CB. Bacterial Infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1290-3.
5. Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N. Imaging of hepatic cirrhosis. Radiology 1997; 202:1- 1699
6. Yu AS, Hu K. Management of ascites. Clin Liver Dis 2001; 5(2): 541-68.
7. Yönem Ö, Arslan S, Aydınlı M, Ersoy D. Asitli hastaya klinik yaklaşım. Güncel Gastroenteroloji 2004; 8(4): 275-279.
8. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 1998; 27(4): 669-74.
9. Gilbert JA, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis: an update, Mayo Clin Proc. 1995; 70(4): 365-70.
10. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis. 1998; 27: 669- 74; quiz 675-676.
11. Boyacıoğlı A.S, siroz ve komplikasyonları, In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds), İç hastalıkları, Ankara, güneş kitap evi, 3.baskı, 2012, s: 1522-1523
12. Sherlock S, Dooley J. Chronic Hepatitis. In: Sherlock S, (ed). Diseases of the Liver and Biliary System, London: The Blackwell Science, 10th edition, 1997: p:303-335.
13. Çakaloğlu Y.Kronik Hepatit. In: Ökten A, (ed). Gastroenterohepatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1. Baskı, 2001;s.387-400.
14. Esteban J, Gomez J, Martell M. Hepatitis C. In: Wilson RA, ed. Viral Hepatitis (eds). New York: Marcel Dekker, 5th ed. 1997; p:147-216.

15. Mungan Z, ÇakaloğluY. Karaciğer Sirozu In: Ökten A,(ed) Gastroenterohepatoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1.baskı. 2001; s:449-50.
16. Büyüköztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 1. baskı. 2007;s:1030-1060.
17. Büyüköztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 1. Baskı, 2007; s:1080-1087.
18. Boyacıoğlı A.S, siroz ve komplikasyonları, In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds), İç hastalıkları, Ankara, güneş kitap evi, 3.baskı, 2012, s: 1521
19. Gines, A, Escorsell, A, Gines, P, et al. Incidence, predictive factors, and treatment of the hepatorenal syndrome with ascites. Gastroenterology 1993; 105:229-236.
20. Scheuer PJ, Lefkowich JH. Liver Biopsy Interpretation, London: Saunders, 5th ed 1994; p:159-135.
21. Gennaro D'Amico1, Guadalupe Garcia-Tsao, Luigi Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. Journal of Hepatology 2006; 217-231.
22. Ho YP, Chen YC, Yang C, et al. Outcome Prediction for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of APACHE II and Child-Pugh Scoring Systems. Journal of Intensive Care Medicine.2004; 19:105-110.
23. Sherck JP, Shatney CH. ICU scoring systems don't allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance.Crit Care Clin 1996; 12:515-523.
24. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000; 31:864-871.
25. Cholongıtas E, Senzolo M, Patch D. et al. Burroughs Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 24:453-464.
26. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in Patients With Cirrhosis. Chest.2005; 242:244-251
27. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with endstage liver disease.comment, Hepatology. 2001; 33:464-470.

28. Moore KP, Wong F, Gine's P et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the international ascites club. Hepatology 2003; 38: 258-266.
29. Julien TY. Miscellaneous diseases of the peritoneum and mesentery, In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, (eds), Current Drognosis and Treatment in Gastroenterology. USA: McGraw-Hill Companies, 2 nd ed. 2003; p:166-76.
30. Zeybel M, Çolakoğlu Ö, Uğur F. Asit, In: Ünsal B (ed). Portal hipertansiyon ve komplikasyonları. İzmir: Meta Basım, 1. Baskı, 2003; s:123-59.
31. Çakaloğlu Y, Asit: Tanı-Ayırıcı Tanı, Klinik Özellikler. In: Ökten A, (ed). Gastroenterohepatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 1. baskı. 2001; s:345-68.
32. Çakaloğlu Y. Asit: Tanı, ayırıcı tanı ve klinik özellikler. Ökten A (ed), İstanbul, İstanbul Tıp Fak Ders Kitapları'nda , 2.baskı , 2001;s:1-368.
33. Moore KP and Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut 2006; 55: (Suppl 6):vi1-vi12.
34. Trevisani F, Sica G, Mainqua P. Autonomic dysfunction and hyperdinamic circulation in cirrhosis with ascites. Hepatology 1999;30:1387-92
35. Martin P-Y, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. N Engl J Med 1998;339:533-9.
36. Runyon BA; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Mana- gement of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004; 39: 841-56.
37. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley F, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996;23(1):164-7
38. Runyon BA. Approach to the patient with ascites, In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, (eds),textbook of gastroenteroloji, Philadelphia: Lippincott Willams and Wilkins, 4th ed. 2003; p: 948-972.
39. Mc Hutchison JG. Differential diagnosis of ascites. Seminars in Liver Disease 1997; 3:191-202.
40. Gines P, Cardenas A. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 2004;350:1646-54.

41. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004; 39; 1-16.
42. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, (eds). Gastrointestinal and Liver Disease, pathophysiology, diagnosis, management, Philadelphia, Saunders, 7th ed 2002; p:1310-1333.
43. Cardenas A, Chopra S. Chylous ascites. Am J. Gastroenterol 2002; 97: 1896.
44. Aslam N, Marino CR. Malignant ascites. Arch Intern Med 2001; 161: 2733-37.
45. Çağatay AA, Öztürk S. Sponton assit enfeksiyonu. Klinik Derg 2002; 15: 3-7.
46. Such J, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 1998; 27:669-76.
47. Llovet JM, Planos R, Morillas R, et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. Am J Gastroenterol 1993; 88: 388-392
48. Dong MH and Saab S. Complications of Cinhosis. Disease-A- Month 2008; 54: 445-456.
49. Runyon BA. Pathogenesis and diagnosis of spantaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. In: Rodes J, Arroya U, ed. Therapy in liver disease. 2nd ed. Barcelona: Doyma, 1992; 388-96.
50. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. Infect Dis Clin North Am 2001; 15 (2): 373-84.
51. Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. Semin Liver Dis 1997; 17: 323-33.
52. Iber FL. Patients with cirrhosis and liver failure are at risk for bacterial and fungus infection. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2001-3.
53. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1999; 94:2193-7. 94; 20: 1495-1501.
54. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R,. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p: 821-56.
55. Gines P, Arroyo V, Rodes J. Pathophysiology, complications and treatment of ascites. Clin Liver Dis 1997; 1(1): 129-55.

56. Kaymakoğlu S. Spontaneous ascitic infection in different cirrhotic groups; Prevalence risk factors and the efficacy of cefotaxime therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9(1): 71-6.
57. Chu CM. Prevalence of and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. Dig Dis Sci 1995; 40(3): 561-5.
58. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh W, et al. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. Hepatology 1996; 24(6): 1408-12
59. Sandowski SA. Cirrhosis. Clin Fam Pract 2000; 2(1): 59-77.
60. Kaymakoğlu S, Eraksay H, Ökten A, et al. Spontaneous ascitic infection in different cirrhotic groups: Prevalance, risk factors and the efficacy of cefataxime therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9(1): 71-6.
61. Ricart E, Soriano G, Novella MT, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. J Hepatol 2000; 32: 596-602.
62. Novasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1996; 111(4): 1011-7.
63. Wongcharatrawee S, Garcia-Tsao G. Clinical management of ascites and its complications. Clin Liver Dis 2001; 5(3): 833-50.
64. Grange JD, Roulot D, Pelletier G, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites-A double-blind randomized trial. J Hepatol 1998; 29(3): 430-6.
65. Guarner C, Sola R, Soriano G, et al. Risk of first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. Gastroenterology 1999; 117(2):414-9.
66. Matwiyoff GN, Prahl JD, Miller R, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection. Inflamm Res 2012; 61:401-9.
67. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clin Chim Acta 2002; 323:17-29.

68. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaund J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 341:515-518, 1993.
69. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. Crit Care Med 27:2172-2176, 1999.
70. Brunkhorst R, Ebenhard OK, Haubitz M, Brunkhorst EM. Procalcitonin for discirimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. Intensive Care Med 26:199-201, 2000.
71. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents 20:1-9, 2002.
72. Çelikel T : Sepsis : Genel bakış. Yoğun Bakım Dergisi 5 (2): 73-74, 2005.
73. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Pediatr Infect Dic J 19:679-688, 2000.
74. Gandrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorror M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C- reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentitation of bacterial vs. viral infections. Pediatr Infect Dis J 18:875-881, 1999.
75. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000.
76. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Physiol Res 49 (1): 57-s:61, 2000.
77. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. Flora 4: 151-155, 1999.
78. Chen CH, Shih CM, Chou JW, Liu YH, Hang LW, Hsia TC, Hsu WH, Tu CY. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. Liver Int. 2011 Mar;31(3):417-24. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02447.x. Epub 2011 Jan 14.
79. Bağcı S, Ayta H, Tüzün A, Ateş Y, Erçin N, Uygun A, Gülşen M, Karaeren N, Dağalp K. Sirozlu hastalarda spontan assit enfeksiyonunun görülme oranı ve risk faktörleri. Gastroenteroloji Derg. 2003; (2): 69-75.

80. Balan G, Trifan A, Botezatu D, Anton C. [Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2011 Jan-Mar;115(1):38-44.
81. Jain AP, Chandra LS, Gupta S, Gupta OP, Jajoo UN, Kalantri SP. Spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascites. J Assoc Physicians India. 1999 Jun;47(6):619-21.
82. Nylen, ES. , Al Arifi, A.Becker et al. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. Critical Care Medicine 1997; 25: 1362-1365
83. Bertagna, X.Y, Nicholson, W.E. et al. Ectopic production of high moleculer weight calcitonin and corticotropin by human small cell carcinoma cells in tissue culture: evidence for seperate precusors. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1978;47: 1390-1393
84. Silke Schüttrumpf, Lutz Binder et al. Utility of Procalcitonin Concentration in the Evaluation of Patients with Malignant Diseases and Elevated C-Reactive Protein Plasma Concentratins.Clinical Infectious Diseases 2006;43:468-73
85. Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. hepatogastroenterology. 2001 Mar-Apr;48(38):502-5.
86. Wojtacha A, Juszczyk J, Czarniak E, Samet A. [Spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis based on bacteriolo gical and biochemical results]. Przegl Epidemiol. 2004;58(4):597-607.
87. Su DH, Zhuo C, Guan J, Liao K, Cheng WB, Cheng H, Zhao XF. Value of Serum Procalcitonin Levels in Predicting Spontaneous Bacterial Peritonitis. Hepatogastroenterology. 2012 Nov 16;60(124). doi: 10.5754/hge12645.
88. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, Guyomarch S, Tardy B, Bertrand JC. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. Intensive Care Med. 2000 Aug;26(8):1082-8.
89. Husová L, Husa P, Senkyrík M, Lata J. [Procalcitonin as an indicator of infection in patients with liver cirrhosis]. Vnitr Lek. 2004 Feb;50(2):153-6.

90. Feng YM, Chen M, Li J, Liu XM, Dai L, Meng QH. [Association between PCT levels and liver function in liver cirrhosis patients]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2010 Dec;24(6):468-9.
91. Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. Z Gastroenterol. 2003 Feb;41(2):165-70.
92. Dandona, P. , Nix D. , Wilson, M.F. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism 1994; 79: 1605-1608
93. Oberhoffer, M. Stonans, I., Russwurm, S. Et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro.Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1999;134
94. Monneret, G., Laroche, B. and Bienvenu, J. Et al. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. İnfection 1999;27: 34-36
95. Kasztelan-Szczerbinska B, Słomka M, Celinski K, Serwacki M, Szczerbinski M, Cichoz-Lach H Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic inpatients with decompensated liver cirrhosis - a pilot study. Adv Med Sci. 2011;56(1):13-7.doi:10.2478/v10039-011-0010-6
96. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M, Papatsibas G, Kontou-Kastellanou C, Moulakakis A. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 May;18(5):525-30.
97. Boyacıoğlı A.S, siroz ve komplikasyonları, In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç hastalıkları, Ankara, güneş kitap evi, 3.baskı, 2012, s:1525-1526

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Spontan Bakteriyel Peritonit Gelişen Sirotik Hastalarda Prokalsitoninin Tanı ve Şiddetinin Belirlenmesindeki Yeri

Dr. Erdoğan ŞEYRAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 03.02.2009
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 08.02.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 11.03.2013
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nihat OKÇU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri üyesi : Prof .Dr. Nihat OKÇU
Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DURSUN
Jüri üyesi : Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN
Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr. Rahşan YILDIRIM

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MART-2013
ERZURUM