

Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda asit kültür sonuçları ve klinik özellikler

Ascites culture results and clinical features in patients with spontaneous bacterial peritonitis

Şehmus ÖZMEN¹, Ramazan DANIŞ², Abdullah ALTINTAŞ³, Kadim BAYAN⁴, Şerif YILMAZ⁴

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Nefroloji Bilim Dalı², Hematoloji Bilim Dalı³, Gastroenteroloji Bilim Dalı⁴, Diyarbakır

Giriş ve amaç: Klinik spontan bakteriyel peritonit (SBP) özelliklerine ve yüksek asit PNL sayılarına sahip hastaların asit kültürlerinin önemli kısmında etken izole edilememektedir. Bu çalışmada spontan bakteriyel peritonit klinik ve laboratuvar özellikleriyle başvuran hastaları başvuru ve prognostik özelliklerini asit kültüründe elde edilen üreme sonuçlarına göre karşılaştırdık. **Gereç ve yöntem:** Prospektif çalışmamıza Gastroenteroloji Bilim Dalımıza başvuran 40 SBP hastası (17 kadın, 23 erkek) dahil edildi. Asit kültürü pozitif ve negatif saptanan hastalar bazal değerler, gelişen komplikasyonlar ve hastane içi mortalite açılarından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 17'si kadın (%42.5) 23'ü erkek (%57.5) idi. Asit sıvısı kültürlerinde üreme oranı %35 olarak saptandı. E. coli %57 ile en fazla üretilen bakteri idi. Hastalar asit sıvısı kültürlerinde üreme durumuna bakılarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında bazal değerler, hastane içi mortalite HRS ve enfeksiyon rezolusyonu açısından anlamlı fark bulunamadı. **Sonuç:** Asit kültürlerinde üreme oranlarımız literatürden daha düşüktür. Ama en sık üretilen bakteriler açısından literatürle uyumludur. Çalışmamız kültür negatif nörotisitik asit ve kültür pozitif SBP'li olgular arasında komplikasyonlar, prognoz, klinik ve laboratuvar bulgular açısından arada fark olmadığını desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Spontan bakteriyel peritonit, siroz, asit, nörotisitik asit

Background/aim: Despite the use of sensitive methods, ascites culture is negative in many patients with clinical manifestations suggestive of spontaneous bacterial peritonitis (SBP). We compared patients with clinical and laboratory findings suggesting SBP according to ascitic fluid culture results. **Materials and methods:** The study was a prospective and randomized trial performed in Dicle University Gastroenterology Department. Groups of patients with negative and positive ascitic culture were compared by means of basal characteristic parameters and complications. **Results:** Seventeen of 40 patients included were female and 23 were male. Ascitic fluid culture revealed causative organism in 35% of the patients. No significant differences were found between groups with regard to in-hospital mortality, hepatorenal syndrome, and infection resolution rate. E. coli was the most common isolate (57%) of ascitic fluid in our study. **Conclusion:** Bacterial isolation rate was lower than that reported in literature, but the spectrum of isolated bacteria was similar to that in the literature. Our study supports the idea which proposes no difference between SBP and culture-negative neutrocytic-ascites regarding complications, prognosis, and clinical and laboratory findings.

Key words: Spontaneous bacterial peritonitis, cirrhosis, ascites, neutrocytic-ascites

GİRİŞ VE AMAÇ

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) sirozun önemli bir komplikasyonudur. SBP geçirmiş hastaların 1 ve 2 yıllık ömür beklentisi sırasıyla % 30-50 ve %25-30 olarak bildirilmiştir (1). SBP asiti olan tüm siroz hastalarında gelişebilir (2). Karaciğer hastalığının spesifik etyolojisinin SBP için predispozisyon yarattığına veya prognoz ve tedaviye yanıt üzerine etkisinin olduğuna dair ciddi kanıt bulunmamaktadır (3, 4).

Daha duyarlı metodlar kullanılmasına rağmen klinik SBP özelliklerine ve yüksek asit PNL sayılarına sahip hastaların asit kültürlerinin % 40'ında etken izole edilememektedir (5, 6). Bazı çalışmalarda bu oran % 50-75.3'e kadar yükselebilmektedir (4, 7). Gram negatif aerob bakteriler ve non-enterokok streptokok türleri bu hastaların asitle-

rinde en sık izole edilebilen bakterilerdir (1, 8, 9). En sık izole edilenler Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve pneumococci türleridir (7, 10-14). Bu çalışmada SBP klinik ve laboratuvar özellikleriyle başvuran hastaların başvuru ve prognostik özelliklerini asit kültüründe elde edilen üreme sonuçlarına göre karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif çalışmamıza Gastroenteroloji Bilim Dalımıza başvuran 40 SBP hastası (17 kadın, 23 erkek) dahil edildi. Bu hastaların biri hariç hepsine klinik, laboratuvar ve tipik ultrasonografi bulgularıyla siroz tanısı kondu. SBP tanısı asit PNL sayısının 250/mm³ veya daha fazla bulunması ve

sekonder peritonitin ekarte edilmesiyle kondu. Bu hastalara sefotaksim 2x2 gram/gün dozunda hastanede verildi. Son 2 haftada herhangi bir nedenle antibiyotik tedavisi alan, SBP profilaksisi alan veya daha önce SBP atağı geçirmiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kültür-negatif nötrositik asit (KNNNA), bir SBP varyantı olarak kabul edilebildiğinden (8, 14, 15) SBP tanısı için asit kültürü pozitifliği koşulu aranmadı.

Tüm hastalar için hasta başında en az 10 ml asit sıvısı kültür için BACTEC kültür tüplerine uygun şekilde (6) ekildi. Tüm hastalar çalışma başında fizik muayene, karaciğer, böbrek testleri, idrar analizi, karın ultrasonografisi, akciğer grafisi ve diğer ilave tetkiklerle değerlendirildi. Asit PNL sayısı otomatik tam kan cihazı ile sayıldı. Asit kültüründe üreme saptanan olguların 48. saatte asit kültürleri tekrarlandı. SBP iyileşmesi klinik bulguların ortadan kaybolması, kültür negatifleşmesi ve asit PNL sayısının 250/mm³'ün altına düşmesi olarak tanımlandı. Tedavi yanıtı klinik düzelme olmaması, 48. saat kontrol parasentezde PNL sayısında %25'ten daha az düşme göstermesi (2) ve şok gelişmesi olarak tanımlandı.

Hastalar bazal değerler (demografik, biyokimyasal, etyolojik, siroz evresi, vs.), gelişen komplikasyonlar ve hastane içi mortalite açılarından karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Veri analizi yapılırken ortalamalar için Student's t-test, frekans dağılımları (kategorik değerler) için Chi-square değerleri kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 17'si kadın (%42,5) 23'ü erkek (%57,5) idi. Hastaların %77,5'i Child C, %22,5 Child B evresindeydi. Hastaların yaşları 18-76 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 49,8 \pm 15,0 yıl hesaplandı. Hastaların CTP skor ortalaması 11,5 \pm 2,2 ve MELD skor ortalaması 15,1 \pm 11,4 olarak hesaplandı. Siroz etyolojisinde Hepatit B enfeksiyonu 26 olgu (%65) ile ilk sırada görülmekteyken ikinci sırada 7 (%17,5) olgu ile Hepatit B+D enfeksiyonu ve son sırada 2 olgu (%5) ile Hepatit C enfeksiyonu yer almaktaydı. Geri kalan 5 olgu (%12,5) kriptojenik sirozlu olgulardı. Hastaların bazal değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

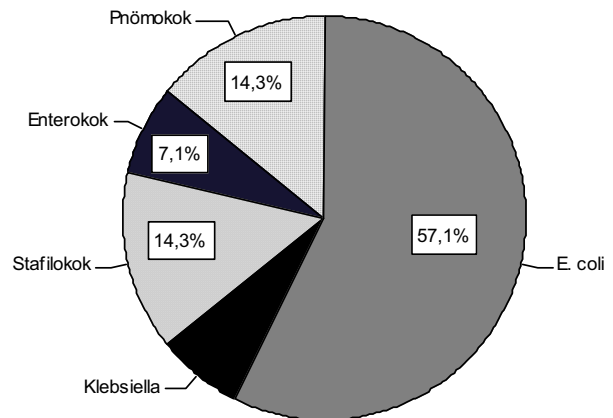
Asit sıvısı kültürlerinde üreme oranı %35 olarak saptandı. E. coli %57 (8 olgu) ile en fazla üretilen bakteri idi. İzole elden diğer bakteriler sırayla

Tablo 1. KNNNA ve SBP gruplarında bazal değerler

	KNNNA n=26	SBP n=14	p
Yaş (yıl)	49,5 \pm 14,7	50,3 \pm 16,4	ad
Cinsiyet (K/E)	15/11	2/12	0,008
Ateş (°C)	37,2 \pm 0,7	37,9 \pm 0,8	0,027
Sistolik KB (mmHg)	105,0 \pm 12,8	102,50 \pm 26,7	ad
Diastolik KB (mmHg)	64,17 \pm 8,8	58,33 \pm 14,7	ad
Child Skoru	11,1 \pm 2,1	12,1 \pm 2,2	ad
Serum üre (mg/dL)	67,5 \pm 52,3	80,8 \pm 50,7	ad
Serum kreatinin (mg/dL)	1,38 \pm 1,5	1,2 \pm 0,8	ad
Total Bilirubin	5,6 \pm 4,0	9,2 \pm 12,6	ad
AST	114,6 \pm 158,4	109,57 \pm 63,0	ad
ALT	51,69 \pm 36,9	74,50 \pm 53,2	ad
Serum albümin	2,3 \pm 0,5	2,2 \pm 0,6	ad
Serum protein	6,104 \pm 0,6	6,253 \pm 0,8	ad
Lökosit	11856 \pm 7479	11212 \pm 7751	ad
Asit protein	1,3 \pm 0,9	1,3 \pm 0,7	ad
Asit albümin	0,5 \pm 0,4	0,5 \pm 0,6	ad
Asit Lökosit	6013 \pm 7649	8288 \pm 8874	ad
Asit PNL	4985 \pm 7049	7182 \pm 7797	ad

ad= Anlamlı değil

pnömokok (2 olgu), stafilokok (2 olgu), enterokok (1 olgu) ve klebsiella (1 olgu) olmuştur (Şekil 1). Asit kültüründe üreme olan 14 hastanın 3 tanesinde (%25) in vitro sefotaksim direnci saptandı. Sefotaksime in vitro dirençli bakteri üremiş 3 hastanın ikisinde enfeksiyon rezolüsyonu sefotaksimle sağlandı. Bir hasta ise kültür antibiyogram sonucu öğrenilmeden önce sepsis nedeniyle tedavinin 24 saati dolmadan ölmüştü. İki gruptaki hastalarda da antibiyotik tedavisine bağlı komplikasyon saptanmadı. Sadece 4 hastada kan kültüründe etken üretilirdi.



Şekil 1. Asit kültürü sonuçları

Hastalar asit sıvısı kültürlerinde sonucuna göre iki gruba ayrıldığında gruplar arasında yaş, kan basıncı, Child skoru, serum üre, kreatin, total bilirubin, AST, ALT, albümin, total protein, lökosit,

PNL, asit albümin, total protein, lökosit ve PNL değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı. Hastaların vücut ısı ortalaması kültür pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($37,2\pm 0,7$ ile $37,9\pm 0,8$ $p=0,02$). Kültür pozitif grupta hastane içi mortalite daha yüksekti (%42,9 ile %14,5). Ama bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,056$). Başvuruda bilinç değişikliği olan ve olmayan hastalarda kültür pozitifliği sırasıyla %60 ve %24,1 bulundu ($p=0,038$). Başvurudaki diğer semptomlar açısından fark yoktu. KNNA ve SBP'li hastalar arasında HRS, mortalite ve infeksiyon rezolusyonu oranları açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. KNNA ve SBP gruplarında prognoz

	KNNA n=26	SBP n=14	P
Mortalite sayısı	4	6	ad
HRS sayısı	8	4	ad
HE sayısı	3	3	ad
İnfeksiyon rezolüsyonu (%)	92,3	78,6	ad

TARTIŞMA

Duyarlı metodlar kullanılmasına rağmen klinik SBP özelliklerine ve yüksek asit PNL sayılarına sahip hastaların, asit kültürlerinde etken izolasyon oranı halen düşüktür. KNNA, klinik özellikler, seyyir, asit ve serum analizi, takip, tedavi ve prognoz açısından SBP ile aynı olması (14) nedeniyle bir SBP varyantı olarak (kültür negatif SBP) kabul edilmiştir. International Ascites Club (IAC) tarafından asit PNL sayısı 250 ve daha fazla olan hastaların asit kültürü sonuçları beklenmeden SBP kabul edilmesi ve bunlara antibiyotik tedavisi başlanması önerilmiştir (2).

Antibiyotik tedavisi öncesi ardışık parasentez yapılan KNNA hastalarında PNL sayısının kendiliğinden düştüğü ve kültürlerin negatifleştiği saptanmış (16). Bu hastalarda parasentez anında vücut savunma sistemleri tarafından tüm bakte-

riler öldürülmüş ama PNL sayısı daha normale dönmemiştir (17). KNNA tanılarının çoğu duyar-sız kültür metodlarının kullanılmasına bağlanmıştır (17).

Yüksek duyarlı PCR'a dayalı metodlar kullanılarak infeksiyon kliniği olmayan non-nötrositik asit sıvılarında bile %32.1 (9/28 hasta) oranında bakteri DNA'sı saptanması, en sık saptanan bakteriyel DNA'nın, E. coli bakterisine (%77.7) ait bulunması (18) ve bunların ardından asit sıvısındaki bakteri DNA'sının immün sistem hücrelerini toll-like receptor-9 bağlanarak onları aktive ettiğinin gösterilmesi (19) KNNA tanısının sadece kültür yöntemlerinde yapılmış bir hataya bağlı olmaya-bileceğini ve bu hastalarda nedenin bakteri DNA'sı olabileceğini düşündürmektedir.

Bizde de duyarlı yöntemler (6) kullanılmış olmasına rağmen olguların %65'inde etken üretilemedi. Üreme oranının düşüklüğü, hastaların etkenin ortadan kaldırıldığı ama inflamatuvar sürecin devam ettiği infeksiyonun ileri dönemlerinde başvurmasına, inflamatuvar süreci tetikleyen bakteri değil bakteri DNA'sı olabilmesine veya teknik hatalara bağlı olabilir. SBP için asit kültürlerinde en sık izole edilen bakteriler E. coli, Klebsiella pneumoniae ve pneumococci türleridir (7, 10, 12-14). Bizim çalışmamızda da E. coli %57 ile en sık izole edilen bakteri olmuştur.

Hastaların mortalite oranının kültür pozitif grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha yüksek bulunmuş olmasının bu gruptaki bilinç değişikliği ile başvuran hasta sayısının yüksekliğine bağlamaktayız. Çünkü başvuruda bilinç değişikliği olan 5 hastanın beşinde de hastane içi mortalite gelişmiştir.

Bazı çalışmalarda KNNA için tedaviye yanıtın daha iyi olduğu bildirilmiştir (15, 20, 21). Diğer çalışmalar (5, 22) bunu desteklememiştir. Bizim çalışmamızda tedaviye yanıt ve komplikasyonlar açısından arada fark olmadığını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Rimola A. Infections in Liver Disease. In: Birchem J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 1999: 1861-74.
2. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000; 32: 142-53.
3. Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1851-59.
4. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic features. A single-center experience. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 194-98.
5. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993; 17: 251-57.
6. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988; 95: 1351-55.

7. Llovet JM, Planas R, Morillas R, et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 388-92.
8. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Mon* 1985; 31: 1-48.
9. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 257-75.
10. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985; 5: 457-62.
11. 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.
12. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38: 1210-18.
13. Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011-17.
14. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984; 4: 1209-11.
15. Pelletier G, Salmon D, Ink O, et al. Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990; 10: 327-31.
16. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5: 257-59.
17. Runyon BA. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease: Saunders*, 2002: 1517.
18. Such J, Frances R, Munoz C, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutrocytic ascites. *Hepatology* 2002; 36: 135-41.
19. Wagner H. Interactions between bacterial CpG-DNA and TLR9 bridge innate and adaptive immunity. *Curr Opin Microbiol* 2002; 5: 62-69.
20. Fong TL, Akriviadis EA, Runyon BA, et al. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1989; 9: 423-26.
21. al Amri SM, Allam AR, al Mofleh IA. Spontaneous bacterial peritonitis and culture negative neutrocytic ascites in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 433-36.
22. Soyulu AR, Dokmeci G, Tezel A, et al. Predictors of short-term outcome of spontaneous bacterial peritonitis in Turkish cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 657-60.