



**TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİTİN
POTANSİYEL STRES BELİRTEÇİ OLARAK
VİTAMİN B12, POTASYUM VE ALBÜMİN**

Dr. Şükrü ÖZÜTEMİZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024



**TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİTİN
POTANSİYEL STRES BELİRTEÇİ OLARAK
VİTAMİN B12, POTASYUM VE ALBUMİN**

Dr. Şükrü ÖZÜTEMİZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince tüm desteğini, birikimini benimle paylaşan; her koşulda kapısı hep açık olan değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Emin Pişkinpaşa'ya,

Tıp eğitiminde usta çırak ilişkisine inanan ve tüm birikimlerini usanmadan, sıkılmadan aktaran, bir hocadan çok abim gibi yaklaşan; hekimlik hayatımdaki “ilk ustam” Doç. Dr. Semih Kalyon'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, her zaman doğru yolu gösteren Uzm. Dr. Hayri Polat, Uzm. Dr. Fettah Sametoğlu ve Uzm. Dr. Hasan Zerdali'ye,

Hemen her konuda ortak adım attığım, hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen eşkıdemlerim Dr. Muhammed Baltık, Dr. Emre Cem Gökçe, Dr. Yalçın Gökmen, Dr. Ayşe Karakılıç, Dr. Gülnihal Çevik, Dr. Yekta Can Arslan ve Dr. Ahmet Tekatlı'ya,

Asistanlık dönemi boyunca birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım Dr. Fatih Eren Yurdabak, Dr. Çağatay Selçuk Var, Dr. Ahmet Bilgin, Dr. Yelda Koçyiğit, Dr. Soner Demir, Dr. Görkem Cesur ve tüm asistan arkadaşlarıma,

İstanbul'da beni asla yalnız bırakmayan, her zaman destek olan, İstanbul'daki ailem olan çok değerli dostlarım Dr. Nehir Zeren, Burak Yaman, Songül Yaman, Engin Özoğul ve Melek Özoğul'a,

Beni her zaman anlayan, ilerlemem için sonsuz destek veren, varlığı ile hayatımı güzelleştiren, iyi ki dediğim her şeyde katkısı olan; yol arkadaşım Dr. Buse Koç'a,

Aldığım her kararda, yaptığım her işte koşulsuz destekleyen; bu günlere gelmemdeki en büyük katkıyı sunan, biricik annem Sabiha Özütemiz ve canım babam Osman Özütemiz'e.

Daha güzel günlere hep beraber ulaşmak dileğiyle...

Dr. Şükrü ÖZÜTEMİZ

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KARACİĞER SİROZU	2
2.2. SPONTAN BAKTERİYAL PERİTONİT	3
2.2.1. Etiyoloji	4
2.2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.3. Patofizyoloji	5
2.2.4. Risk Faktörleri	5
2.2.5. Öykü ve Fizik Muayane	5
2.2.6. Tanı	6
2.2.6.1 SBP Varyantları	6
2.2.7. Komplikasyonlar	7
2.2.8. Tedavi	7
2.2.9. Prognoz	8
2.2.10. SBP’te Oksidatif Stres	8
2.3. Albumin	9
2.4. Potasyum	10
2.4.1. Oksidatif Stres Durumlarından Potasyum	11
2.5. Vitamin B12	11
2.5.1. Oksidatif Stres Durumlarında Vitamin B12	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	13
3.2 ETİK KURUL KARARI	14

3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	14
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR.....	28
7. KAYNAKLAR	29



KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

APRI: AST to Platelet Ratio Index

AFP: Alfa-fetoprotein

ALP: Alkalen Fosfataz

CLİF – SOFA: Chronic Liver Failure – Sequential Organ Failure Assessment

CRP: C-Reaktif Protein

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HBV: Hepatit B Virüs

Hbeag: Hepatitis B e-Antigen

Hbsag: Hepatitis B Surface Antigen

HCV: Hepatit C Virüs

HİV: Human Immunodeficiency Virüs

HNA-1: Non Merkaptopürin Albümin Tip 1

HNA-2: Non Merkaptopürin Albümin Tip 2

HRS: Hepatorenal Sendrom

INR: International Normalized Ratio

MCV: Mean Corpuscular Volume

MELD-Na: Model for End-Stage Liver Disease

NASH: Non Alcoholic Steatohepatitis

NFκB: Nükleer Faktör Kappa B

PCT: Prokalsitonin

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

PT: Prothrombin Time

PTM: Posttranslasyonel Modifikasyon

ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri

SAAG: Serum Asit Albümin Gradienti

SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit

TNF-α: Tümör Necrosis Faktör Alfa

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 CLİF SOFA Skoru.....	8
Tablo-2 Spontan bakteriyel peritonit grubunda başvuruda ek komorbid durumların dağılımı.....	15
Tablo-3 SBP Hastalarında Kültür Üremesi Sonuçlarına Göre Etken Dağılımı.....	16
Tablo-4 Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	17
Tablo-5 SBP ve kontrol grubunun siroz etyolojilerine göre dağılımı.....	21



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Asit oluşumu.....	3
Şekil 2 B12 vitamini değerlerine ait ROC eğrisi.....	22
Şekil 3 Albumin değerlerine ait ROC eğrisi.....	23
Şekil 4 Potasyum değerlerine ait ROC eğrisi.....	24



ÖZET

“Spontan Bakteriyel Peritonitin Potansiyel. Stres Belirteci olarak Vitamin B12, Potasyum ve Albümin”

Amaç: Sirozun bir komplikasyonu olan Spontan Bakteriyel Peritonit yüksek mortaliteye sahiptir. Dekompanse Siroz ile başvuran hastalarda Spontan Bakteriyel Peritonitten kuşulanılmalı ve hızlıca tedavisine başlanmalıdır. Çalışmamızda Vitamin B12, Albümin ve Potasyumun potansiyel bir stres belirtici olarak kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2012-2022 tarihleri arasında “Dekompanse Karaciğer Sirozu” tanısıyla İç Hastalıkları Kliniğine yatırışı olan hastalar retrospektif olarak tarandı.

Hastalar dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olarak seçildi. Hastaların yaş, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden temin edildi. Hastalar taranarak Spontan Bakteriyel Peritonit kriterlerine uygun olanlar çalışma grubu olarak belirlendi. Spontan bakteriyel peritonit kriterlerine uymayanlar ise kontrol grubu olarak alındı. Sonuçlar SPSS 28.0 istatistiksel analiz yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya hastaneye yatırışı olan 62 tane Spontan Bakteriyel Peritonit tanılı hasta dahil edildi (n=62). Kontrol grubu ise asiti olan ve Spontan Bakteriyel Peritonit kriterlerini karşılamayan hastalardan seçildi (n=62)

Hasta grubunun %71’i erkek, %29’u kadın; kontrol grubunun ise %58,1’i erkek , %41,9’u kadın idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 58,74±11,28, kontrol grubunun yaş ortalaması 59,68±11,76 yılı. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel bir fark yoktu.

Çalışmamızda baktığımız parametreler arasında İNR (p=0.03), ALP (p=0.004), Direkt Bilirubin (p<0.001), Sodyum (p<0.001), Albumin (p=0.032), Lökosit (p=0.002), Nötrofil (p=0.004), Vitamin B12 (p<0.001), Ferritin (p<0.001), CRP

($p<0.001$), Prokalsitonin ($p=0.009$) ve MELD – Na ($p=0.047$) değerleri istatistik olarak anlamlı bulundu.

ALT, AST, İndirekt Bilirubin, Üre, Kreatin, Potasyum, Total Protein, Hemoglobin, Trombosit ve MCV deęerlerinde istatistiki olarak bir fark yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda düşük albümin düzeyi SBP ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu albüminin SBP’li hastalarda potansiyel oksidatif stres belirteci olduğunu düşündürmekte ve oksidatif stresin SBP de katkıda bulunabileceği hipotezini gündeme getirmektedir.

Anahtar kelimeler: Spontan Bakteriyel Peritonit, Vitamin B12, Albümin, Potasyum

ABSTRACT

“Vitamin B12, Potassium and Albumin as Potential Stress Markers of Spontaneous Bacterial Peritonitis”

Objective: Spontaneous bacterial peritonitis, a complication of cirrhosis, has high mortality rates. Spontaneous bacterial peritonitis should be suspected in patients presenting with decompensated cirrhosis and treatment should be started immediately. In our study, we aimed to show that vitamin B12, albumin and potassium levels can be of use as potential stress markers.

Materials and Methods: Patients who were admitted to the Internal Medicine Clinic with the diagnosis of liver cirrhosis between 2012 and 2022 at the University of Health Sciences Istanbul Training and Research Hospital were retrospectively screened. Patients were selected in accordance with the inclusion and exclusion criteria. Age, gender, etiology of cirrhosis, and laboratory tests of the patients were obtained through the hospital information management system. The patients were screened and those who met the spontaneous bacterial peritonitis criteria were defined as the study group. The patients that did not meet those criteria were defined as the control group. The results were evaluated using the SPSS 28.0 statistical analysis method.

Results: 62 patients diagnosed with spontaneous bacterial peritonitis who were hospitalized were included in the study (n = 62). The control group was selected from patients who had ascites and did not meet the criteria for spontaneous bacterial peritonitis (n=62). According to the genders, 71% of the patient group was male and 29% was female; In the control group, 58.1% were male and 41.9% were female. The average age of the patient group was 58.74±11.28 years, and the average age of the control group was 59.68±11.76 years. There was no statistical difference between the groups in terms of gender and mean age.

Among the parameters we evaluated in our study, INR ($p=0.03$), ALP ($p=0.004$), Direct bilirubin ($p<0.001$), Sodium ($p<0.001$), Albumin ($p=0.032$), Leukocyte count ($p=0.002$), Neutrophil count ($p=0.004$), Vitamin B12 ($p<0.001$), Ferritin ($p<0.001$), CRP ($p<0.001$), Procalcitonin ($p=0.009$) ve MELD – Na ($p=0.047$) values were statistically significant. There were no statistical difference in ALT, AST, Indirect Bilirubin, Urea, Creatinine, Potassium, Total Protein, Hemoglobin, Platelet and MCV values.

Conclusion: In our study, low albumin level was found to be associated with SBP. This finding suggests that albumin is a potential marker of oxidative stress in patients with SBP and raises the hypothesis that oxidative stress may contribute to SBP.

Keywords: Spontaneous Bacterial Peritonitis, Vitamin B12, Albumin, Potassium

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Peritonit gibi inflamasyonlar oksidatif stresi tetikler ve antioksidan seviyelerinde azalmaya ve oksidanların seviyelerinin artmasına yol açar. Oksidatif stresin insanlarda peritonit patogenezi ve prognozunda bir önemli rolü olabileceğine dair çalışmalar vardır ancak oksidatif stres için bir biyomarker olarak kullanılabilecek serolojik parametrelerin rolü kesinleşmemiştir. Çeşitli çalışmalar oksidatif stres ile birlikte potasyumun intraselüler alana geçiş yaptığını düşündürmüştür. Albumin ise total anti-oksidanların temel bir komponentidir, bir nonenzimatik anti-oksidandır. Hipoalbuminemisinin PAN nefritik deney hayvanlarında kan oksidatif stres belirteci olarak arttığı gösterilmiştir. Yine bilinmektedir ki, B12 vitamini vücutta çok güçlü antioksidan kapasiteye sahip bir mekanizmanın parçasıdır. B12 vitamini potansiyel antioksidan özelliklere sahiptir.

- 1- Oksijen radikallerini doğrudan tutar.
- 2- Glutasyon seviyesini arttırarak dolaylı olarak oksijen radikallerini etkiler.
- 3- Sitokin ve Growth faktör seviyelerini arttırır.
- 4- Homosisteinin bu yöndeki etkisini tetikler.

Oksidatif stresin potasyum kanallarında ve albumin, B12 vitamin gibi antioksidanlar düzeyinde değişiklikler sonucunda peritonitle sonuçlanan işlemin ana mekanizması olabilir.

Spontan bakteriyel peritonit olgularında oksidatif stresin belirteçleri olarak B12 vitamini, potasyum ve albüminin kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

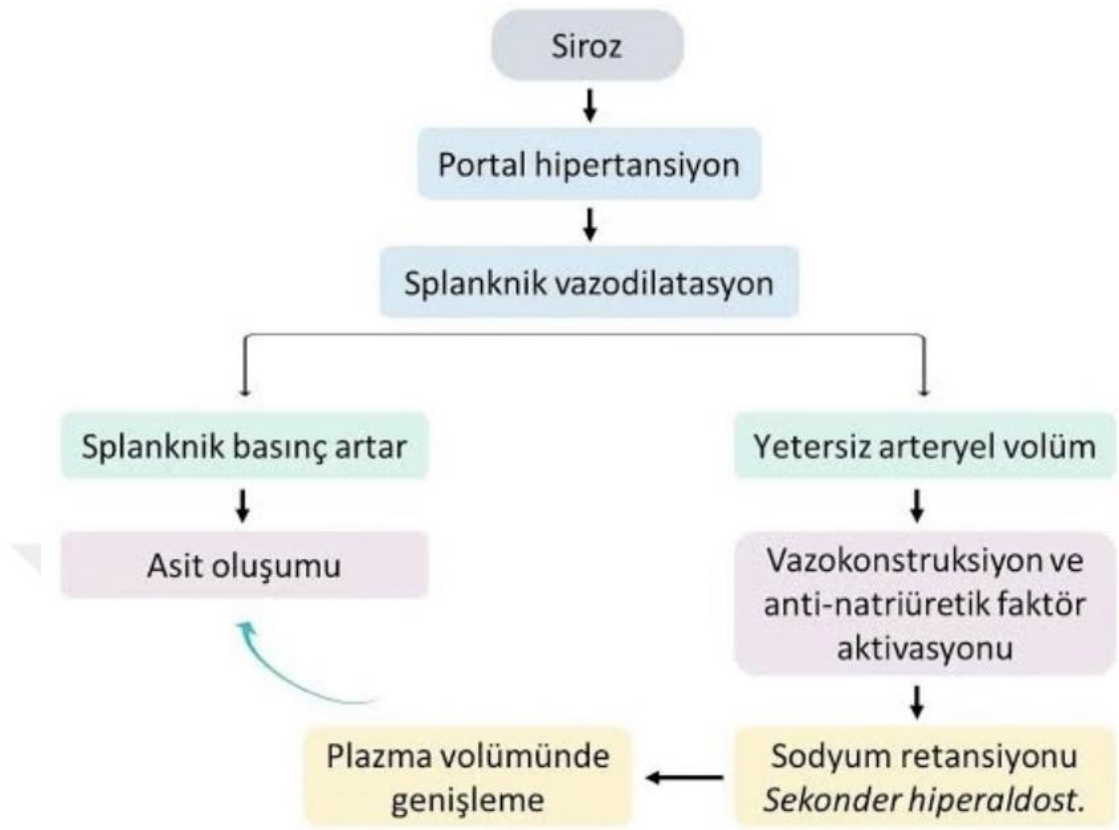
2.1 KARACİĞER SİROZU

Herhangi bir sebeple oluşan kronik karaciğer hastalığının son aşaması olan siroz, fibrozis ve normal yapının anormal nodüllere dönüşmesi ile karakterize yaygın bir süreçtir (1). Klinik olarak siroz kompanse ve dekompanse olarak iki gruba ayrılır. Dekompense siroz, sirozun ana sonuçlarından (portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği) kaynaklanan komplikasyonlar olan asit, özofagus varis kanaması, ensefalopati ve sarılığın varlığı ile tanımlanır (1).

Asit, sirozun en sık görülen komplikasyonudur ve kompanse sirozlu hastaların %60'ında 10 yıl içerisinde gelişebilir (2). Asit, yalnızca portal hipertansiyon geliştiğinde ortaya çıkar ve temel olarak yeterli miktarda sodyumun böbreklerden atılamaması ile ilişkilidir, bu da pozitif bir sodyum dengesine neden olur (3).

Yapılan çalışmalar sirozlu hastalarda renal sodyum tutulumunun, arteriyel splanik vazodilatasyona sekonder olduğunu göstermektedir. Bu, arteriyel ve kardiyopulmoner volüm reseptörlerinin aktivasyonu ve vazokonstriksiyon ve sodyum tutucu sistemlerin (yani sempatik sinir sistemi ve renin – anjiyotensin – aldosteron sistemi) homeostatik aktivasyonu ile etkin arteriyel kan hacminde azalmaya neden olur. Böbrekte sodyum tutulması, hücre dışı sıvı hacminin genişlemesine, asit ve ödem oluşumuna yol açar (4-5).

Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde asit ile başvuran olguların %75'inde altta yatan neden sirozdur. Geri kalan hastalarda asit, malignite, kalp yetmezliği, pankreas hastalığı, tüberküloz gibi diğer nedenlerden kaynaklanmaktadır (6).



Şekil 1 Asit oluşumu

2.2 SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT

SBP, belirgin veya tanımlanmış bir enfeksiyon kaynağı olmaksızın akut gelişen asit enfeksiyonudur. (7-8). SBP, sirozlu hastalarda asit geliştiğinde görülür. Hastalar karın ağrısı, ateş, mental durum değişikliği ile başvurduğunda şüphenlenilir ancak unutmamalıdır ki hastalar asemptomatik de olabilir.

2.2.1 Etiyoloji

SBP, çoğunlukta monomikrobiyaldır ancak çok az da olsa polimikrobiyal olabilir.

Enfeksiyon kaynağı etkenler çoğunlukla barsak lümeni kökenlidir. Barsak lümeninden translokasyon yoluyla batin içerisine geçerler ve mezenterik lenf düğümlerine yerleşirler.

SBP’de etken en sık (%75) gram negatif aerobik mikroorganizmalardır. Bunlardan en sık *Klebsiella Pneumonia* ve *Escherichia Coli* sebep olmaktadır. Geri kalanlardan ise büyük çoğunlukla gram pozitif aerobik mikroorganizmalar sorumludur. Bunlardan en sık görülenler ise *Streptococcus Pneumonia* ve *Viridans* Streptokoklar sorumludur. Ayrıca diğer mikroorganizmalar ve mantarlar da görülebilir (9-10).

2.2.2 Epidemiyoloji

SBP en sık sirozlu hastalarda görülür. Bununla birlikte karaciğer hastalıkları, Budd Chiari Sendromu, Konjestif Kalp Yetmezliği, Sistemik Lupus Eritomatozus, böbrek hastalıkları veya kanserler gibi batin içerisinde sıvı birikimi ile giden hastalıkların bir komplikasyonu olarak da oluşabilir ve kötü prognoz göstergesi kabul edilir.

Asitli hastaların %10 - %25’inde SBP gelişir ve bu %20 civarında bir mortalite ile ilişkilidir (10).

2.2.3 Patofizyoloji

SBP’de izole edilen mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu gram negatif enterik mikroorganizmalar oluşturur. Bu istatistiki veri de asit kontaminasyonunun kaynağının gastrintestinal sistem olduğunu düşündürür. Mikroorganizmaların ürettiği enteroroksinlerin asit sıvısından izole edilmesi SBP’e neden olan bakterilerin barsak lümeninden transmural geçişini (bakteriyel translokasyon) destekler.

Alternatif oluşum mekanizması ise; sirozlu hastalarda hepatik protein sentezinin azalması, zayıf fagositik aktivite ve azalmış retikuloendotelial sistem fonksiyonu nedeniyle üriner sistem enfeksiyonları veya pnömoni gibi uzak organ enfeksiyonlarının hematojen yolla yayılımıdır (11).

2.2.4 Risk Faktörleri

En sık risk faktörleri; daha önceden geçirilmiş SBP öyküsü, düşük kompleman sentezi, hepatik protein sentezinin azalması, asit sıvısında düşük albümin seviyeleri ve uzun süreli PPI kullanımıdır (12-13).

2.2.5 Öykü ve Fizik Muayene

Asit ile başvuran tüm hastalarda SBP’ten şüphelenilmelidir. Yatan hastaların akut klinik kötüleşmesinde de SBP açısından tekrar incelenmelidir. Hastaların çoğunda ateş, titreme, karın ağrısı görülür ancak bazı hastalar asemptomatik de olabilir.

Ek belirtiler ve semptomlar arasında; diyare, paralitik ileus, tanımlanabilir bir sebep olmadan yeni başlayan ensefalopati, yeni gelişen veya kötüleşen böbrek yetmezliği olabilir.

2.2.6 Tanı

SBP'in septik şok veya multiorgan yetmezliğine ilerlemeden önce tedavi edilmesi için kısa bir süre vardır. Bundan dolayı hızlı değerlendirme ve teşhis çok önemlidir (9-14-15).

Asit örneğinden analiz asit ile başvuran tüm hastalara yapılmalıdır. Asit sıvısından albümin, hücre sayımı ve kültür mutlaka gönderilmelidir.

Asit sıvısında hücre sayımında nötrofil sayısının $\geq 250/\text{mm}^3$ alınan asit kültüründe üreme olması yeterlidir.

2.2.6.1 SBP Varyantları

- 1- **Spontan Bakteriyel Peritonit:** Asit sıvından alınan kültür pozitif + asit sıvısında nötrofil sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$
- 2- **Nötrositik Asit:** Asit sıvısından alınan kültür negatif + asit sıvısında nötrofil sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$
- 3- **Bakterasit:** Asit sıvından alınan kültür pozitif + asit sıvısında nötrofil sayısı $< 250/\text{mm}^3$ (3).

2.2.7 Komplikasyonlar

Böbrek yetmezliği, sepsis, kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği, tense asit, spontan fungal peritonit ve parasentez komplikasyonu olarak kanama ve barsak perforasyonu görülebilir.

2.2.8 Tedavi

Asit sıvısında nötrofil sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$ olduğunda ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Hastanın Clif-Sofa skoru > 7 ise karbapenem başlanması, 7den küçük olması halinde de 3. Kuşak Sefalosporin başlanması önerilir. Kültürde etken izole edilebilirse , etkene yönelik uygun antibiyotik değişimi yapılmalıdır.

SBP'i olan ve kreatin $> 1 \text{ mg/dl}$ olan, üre $> 42 \text{ mg/dl}$ ve bilirubin $> 4 \text{ mg/dl}$ olan hastalara antibiyotiklere ek olarak İV albümin infüzyonu önerilmektedir. (15)

CLIF-SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /FiO ₂	>400	>300-≤400	>200-≤300	>100-≤200	≤100
Veya SpO ₂ /FiO ₂	>512	>357-≤512	>214-≤357	89-≤214	≤89
Koagülasyon					
INR	<1.1	≥1.1-<1.25	≥1.25-<1.5	≥1.5-<2.5	≥2.5 veya Trombosit sayısı ≤20 bin
Karaciğer					
Bilirubin, mg/dL (mol/L)	<1.2 (<20)	≥1.2-<2.0 (20-32)	≥2.0-<6.0 (33-101)	≥6.0-<12.0 (102-204)	≥12.0 (≥204)
Kardiyovasküler					
Hipotansiyon	OAB ≥70 mmHg	OAB <70 mmHg	Dopamin ≤5 veya Dobutamin (herhangi bir doz)* veya Terlipressin	Dopamin >5 veya epinefrin ≤0.1 norepinefrin ≤0.1*	Dopamin >15 veya epinefrin >0.1 veya norepinefrin >0.1*
SSS					
Hepatik Ensefalopati	Yok	I	II	III	IV
Renal					
Kreatinin (mg/dL)	<1.2	≥1.2-2.0	≥2.0-<3.5	≥3.5-<5.0	≥5.0 veya renal replasman tedavisi

SSS: Santral sinir sistemi, FiO₂: Fraksiyone inspritar oksijen, INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran, OAB: Ortalama arter basıncı, PaO₂: Arteriyel oksijen basıncı, SpO₂: Pulse oksijen satürasyonu
Gri ile vurgulanmış değerler bu organa ait yetersizliği gösterir.
*Adrenerjik ajanlar en az 1 saat boyunca uygulanmış olmalıdır. (µg/kg/dk)

Tablo 1 CLİF SOFA Skoru

2.2.9 Prognoz

SBP'te enfeksiyon kaynaklı mortalite, uygun tedavilerle giderek azalmıştır; ancak sepsis gelişen hastalarda mortalite oldukça yüksektir. Hastane enfeksiyonlarına bağlı olmayan SBP'de mortalite %20 - %40 arasındadır. Yapılan çalışmalarda SBP atağından sonra bir yıllık mortalite %70, iki yıllık mortalite ise %80 civarındadır.

2.2.10 SBP'te Oksidatif Stres

Peritoneal kavitede enfeksiyonlara karşı ilk savunma nötrofil ve makrofaj aktivasyonudur (16) ve NO, bu hücrelerin bakterilere karşı en önemli komponentidir. Aktive makrofaj ve nötrofiller ROS oluşturur (17-18). SBP'lerde artmış oksidatif stres parametreleri önceki çalışmalarda gösterilmiştir (19).

2.3 Albümin

Albümin, 66,5 kDa ağırlığında negatif yüklü bir proteindir (20-21-22). Ağırlıklı olarak karaciğerde üretilir. Albümini kodlayan mRNA'lar son çalışmalarda pankreas, böbrek ve beyin gibi ekstra hepatik organlarda da gösterilmiştir (23).

Hepatik albümin sentezi sağlıklı bireylerde günde 150 mg/kg/gün olup yaklaşık günlük 10-15 gr albümine denk gelmektedir. Bu da hepatik protein sentezinin yaklaşık %10'udur (21-22).

Hepatik albümin sentezi hipoalbuminemi (24), glukokortikoidler (25), insülin uygulanması (26) gibi durumlarda 4 katına kadar çıkabilir. Kronik asidoz (27-28) ve pro inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6 ve IL -1 β gibi) tarafından da baskılanabilir. (29) akut veya kronik enflamasyonlar sırasında albümin seviyeleri, artmış kapiller geçirgenlik nedenli ektravasküler transüstasyona ve yüksek katabolizma nedenli albüminin bozulmasına bağlı olarak azalır. (30)

Albüminin antioksidan, antiinflamatuvar ve bağlama kapasitesi (ilaçlar, bilirubin, safra asitleri, endotoksinler gibi) özellikleri vardır. (20-30-31)

Albüminin antiinflamatuvar özelliği TNF- α ve C5a gibi inflamatuvar mediatörleri baskılamasından kaynaklanır (33-34). TNF- α ekspresyonunu, transkripsiyonu down regüle ederek gösterir (35-36).

Hücrel glutasyonu korur ve dolaylı yoldan inhibe eder (35-36). Bu sayede hücreleri inflamatuvar yanıtların tetikleyicisi olan oksidan hasardan korur (37).

Albüminin TNF- α down regülasyonu, pro inflamatuvar Nükleer Faktör Kappa B (NF κ B) yolunu aktivasyonunu ve lökositlerin toplanmasını (34-38) inhibe eder ve inflamasyonu daha da sınırlandırır.

Albümin, patolojik koşullarda bir çok posttranslasyon modifikasyona (PTM) uğrayabilir. Oksidasyon, glikalizasyon, C veya N terminalinde kesilme gibi (39-40-41-42). Bu PTM işlemleri, dolaşımdaki albuminde yapısal ve işlevsel heterojenite oluşturur (43)

Albümün yapısında bulunan Sistein 34 kalıntısının oksidasyonu, albümünde en sık görülen PTM'dur ve oksidatif stresin sebep olduğu bir protein hasarıdır (44).

Dolaşımdaki albüminin %25 kadarı Sistein 34 kalıntısı ile sistein, homosistein ve glutatyon gibi sulfidril grupları içeren bileşikler ile geri dönüşümlü olarak disülfür bağlanıp oksidatif modifikasyona uğrar. Bu oksitlenmiş albumine non merkaptalbumin Tip1 (HNA-1) denir (45).

Dolaşımdaki albüminin yaklaşık %5i non merkaptalbumin tip 2 (HNA-2) olarak adlandırılır. Bu da Sistein 34 kalıntısının sülfonik veya sülfirik asit ile tam ve geri dönüşümsüz oksidasyonu ile oluşur (46). Bu oksitlenmiş albümin formları, albüminin PTM ile antioksidan özelliklerinin azaldığını göstermektedir (20-47).

Karaciğer sirozu dekompanse olduğunda sistemik inflamasyon ve bozulmuş redoks durumu artar (48-49) ve HNA-1, HNA-2 gibi oksitlenmiş albümin formlarında artış olur (47-50-51). Oksitlenmiş albümin oranının artması, karaciğer sirozunun ciddiyeti, asit, hepato renal sendrom ve bakteriyel enfeksiyon oluşumu ile ilişkilidir. (47-51)

2.4 Potasyum

Bozulmuş potasyum hemostazı siroz hastalarında sık görülen bir elektrolit bozukluğudur. Hem hipokalemi hem de hiperkalemi olumsuz fizyolojik etkilere sahip olabilir ve hastalık seyrinde kötü prognoz ile ilişkilidir.

Siroz hastalarında hiperkalemi prevalansı %12 - %14 civrında iken normal popülasyonda bu oran %2 - %7 arasındadır. Hiperkalemi; aritmilere, kas kontraksiyonlarında azalmaya, ventriküller fibrilasyona ve ölüme sebep olabilir (53)

Potasyum hemostazında en önemli görevi böbrek üstlenir. Siroz hastalarında hiperkaleminin en önemli sebebi hastalık seyrinde gelişen veya önceden var olan böbrek yetmezliğidir (53). Anormal oral alım, böbrek fonksiyonlarının bozulmasına bağlı potasyum kaybının azalması hiperkalemiyi arttırır. Hiperkalemi için diğer risk faktörleri ise RAAS blokörleri, potasyum tutucu diüretikler, hücre ölümü ve transselüler geçiştir. (54-55).

Aldosteron sisteminin aktivasyonu ve sirozlu hastalarda karakteristik olan respiratuar alkaloz hipokalemiyi tetikler. (56) Sirozun seyrinde görülen, kusma, malnütrisyon, diyare ve diüretik kullanımı da hipokalemiyi presipite eden diğer faktörlerendir (57).

2.4.1 Oksidatif Stres Durumlarında Potasyum

Oksidatif stres tepkimelerine katılan enzimler potasyum aktivitelerini de etkiler. ROS ürünleri voltaj duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlar (58). Voltaj duyarlı potasyum kanallarının açılması oksidatif strese ilk yanıtlardan birisidir (59). Aktive olmuş kanallardan potasyum hücre içerisine girer (60). Oksidatif stresin devam etmesi veya artması hipokalemiye sebep olabilir.

2.5 Vitamin B12

Vitamin B12'nin depolanma alanı karaciğerdir. Vitamin B12 hücre bölünmesi ve tek karbon metabolizması için gereklidir. Memelilerde homosisteinden metiyonin sentezi ve metilmalonil-CoA'dan süksinil-CoA oluşumları için gerekli enzimatik reaksiyonlarda kofaktör görevi görür. (61)

Bazı çalışmalar artmış serum vitamin B12 seviyelerinin ciddi veya hayatı tehdit edecek hastalıklarda bir öngördürücü olabileceğini göstermektedir. Örneğin miyeloproliferatif hastalıklar, akut hepatit ve alkolik karaciğer hastalığı gibi. (62-63)

Vitamin B12 Transcobalamin (TC) II ile bağlanır. Vitamin B12'nin aktif formu, TCII ile bağlı olan Holotranscobalamin I'dir (HoloTCII) ve tüm hücreler tarafından spesifik reseptörü tarafından tanınır. Bu aktif form, serum Vitamin B12'nin yaklaşık %6-20'lik kısmını oluşturur. Geriye kalan kısmı ise (%70-90) haptocorrine (HC) bağlanır ve bu komplekse Holohaptocorrin (HoloHC) adı verilir. HoloHC, Vitamin B12'nin inaktif formudur ve karaciğerde depolanır. (64-65) Birçok çalışmada hatalı yüksek vitamin B12 değerlerinin artmış holoHC seviyelerinde kaynaklandığı gösterilmiştir. (66)

2.5.1 Oksidatif Stres Durumlarında Vitamin B12

Oksidatif stres, ROS gibi pro-oksidan bileşiklerin varlığı, mevcut antioksidan tamponlama kapasitesini aştığında ortaya çıkar. (67-68) Ökaryotik hücrelerde endojen antioksidanlar sayesinde serbest oksijen radikalleri tamponlanır. (69). Enfeksiyonlar, sigara kullanımı ve bazı ilaçlar oksidatif stres durumuna sebep olabilirler. Selenyum, Vitamin C, Vitamin B12 gibi eksojen antioksidanlar da inflamasyonun azalmasına katkıda bulunabilirler. (70)

B12 vitamini vücutta çok güçlü antioksidan kapasiteye sahip bir mekanizmanın parçasıdır. B12 vitamini potansiyel antioksidan özelliklere sahiptir.

- 1- Oksijen radikallerini doğrudan tutar (71-72).
- 2- Glutasyon seviyesini arttırarak dolaylı olarak oksijen radikallerini etkiler (73-74)
- 3- Sitokin ve Growth faktör seviyelerini arttırır (75)
- 4- Homosisteinin bu yöndeki etkisini tetikler (76)

Oksidatif stres durumları Vitamin B12 seviyelerinde azalmaya sebep olabilir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Yönergesi 'ne göre hazırlanan etik kurul onayı alınarak yürütülmüştür. Retrospektif ve tek merkezli bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde 2012-2022 tarihleri arasında yatmış olan dekompanse karaciğer sirozu olguları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, siroz etyolojisi kaydedildi. Hastaların laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak incelenip kaydedildi. Asitle başvuran hastalardan SBP tespit edilenler çalışma grubu (n=62), SBP tespit edilmeyenler ise kontrol grubu (n=62) olarak belirlenip araştırmaya dahil edildi.

SBP saptanan ve saptanmayan hastaların Vitamin B12, potasyum ve albümin seviyelerinin peritonit gibi oksidatif stres durumlarındaki seviyeleri incelendi. Gebelik, hepatosellüler karsinom ve non hepatik neoplaziler, kronik ekstrahepatik hastalığı olanlar, son zamanlarda kan transfüzyonu alanlar, travma ve cerrahi hastaları, diyabetik ketoasidozu olanlar, immünkompromize hastalar dahil edilmedi.

3.2 ETİK KURUL KARARI

Çalışma, Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.08.2023 tarihinde 201 numaralı karar ile onaylanmıştır. Herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemektedir.

3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler SPSS 26.0 paket programı kullanarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro- Wilk testiyle incelendi. Tanımlayıcı analizler sürekli değişkenler için ortalama± standart sapma kullanılarak, kategorik değişkenler ise sayı, yüzde(%) kullanılarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan verilerde Student T testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. B12, albümin ve potasyumun spontan bakteriyel peritoniti öngörmedeki tanısal değeri ROC analizi ile incelendi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubunun %71'i erkek, %29'u kadın; kontrol grubunun ise %58,1'i erkek , %41,9'u kadın idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,133$).

Hasta grubunun yaş ortalaması $58,74 \pm 11,28$, kontrol grubunun yaş ortalaması $59,68 \pm 11,76$ yıldır. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel bir fark yoktu ($p=0,624$).

Tablo 2 Spontan bakteriyel peritonit grubunda başvuruda ek komorbid durumların dağılımı (n=62)

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Akut böbrek yetmezliği (hasarı?)	12	19,4
Ensefalopati	16	25,8
GİS kanama	5	8,1
Bakteriyel enfeksiyon	24	38,7

Tablo 3 SBP Hastalarında Kültür Üremesi Sonuçlarına Göre Etken Dağılımı (n=11)

	Sayı (n)	Yüzde (%)
C.ALBICANS	1	9,09
E.COLI	1	9,09
E.FAECALİS	1	9,09
E.FAECIUM	1	9,09
ENTEROCOCUS GALLINORUM	1	9,09
P.AERUGINOSA	2	18,18
S.AUREUS	1	9,09
S.EPİDERMİDİS	1	9,09
S.HAEMOLYTICUS	1	9,09
STREPTOCOCCUS SALİVARUİS	1	9,09

Kültürde bakteri üremesi olan SBP hastalarında B12 düzeyi $570,30 \pm 347,67$, potasyum düzeyi $4,64 \pm 1,03$, albümin düzeyi $2,72 \pm 0,77$ saptandı.

Tablo 4 Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	SBP grubu Ortalama±SS	Kontrol grubu Ortalama±SS	p
INR	1,80±1,79	1,41±0,37	0,03
ALT	41,09±45,27	37,54±38,45	0,539
AST	106,81±154,16	58,42±44,42	0,347
ALP	180,32±152,65	144,94±104,38	0,004
GGT	210,66±344,739	129,82±254,682	0,129
Direkt bilirubin	2,66±3,69	0,88±1,32	<0,001
İndirekt bilirubin	1,99±2,20	1,29±1,30	0,088
Üre	52,51±45,24	62,13±46,95	0,106
Kreatinin	1,23±1,12	1,19±0,95	0,867
Sodyum	131,92±6,3	136,66±3,78	<0,001
Potasyum	4,32±0,84	4,37±0,81	0,94
Albumin	2,84±0,59	3,07±0,59	0,032
Total protein	6,57±0,96	6,6±1,01	0,89
Hemoglobin	11,17±2,25	10,25±2,73	0,043
Lökosit	8430,65±4551,426	6170±3681,61	0,002
Nötrofil	6269,68±4027,97	4885,97±4146,58	0,004
Trombosit	137193,55±188537,58	128516,13±90209,36	0,936
MCV	89,50±9,91	87,53±11,74	0,366
B12	835,85±553,79	274,15±90,37	<0,001

Ferritin	348,026±394,91	189,24348,026±341,99	<0,001
CRP	42,85±57,63	17,36±38,26	<0,001
PCT	1,98±6,89	0,25±0,33	0,009
MELD Na	21,94±6,217	15,93±4,871	0,047

SS: Standart sapma

INR değeri hasta grubunda $1,80 \pm 1,79$ iken kontrol grubunda $1,41 \pm 0,37$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,03$).

ALT değeri hasta grubunda $41,09 \pm 45,27$ iken kontrol grubunda $37,54 \pm 38,45$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,539$).

AST değeri hasta grubunda $106,81 \pm 154,16$ iken kontrol grubunda $58,42 \pm 44,42$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,347$).

ALP değeri hasta grubunda $180,32 \pm 152,65$ iken kontrol grubunda $144,94 \pm 104,38$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$).

GGT değeri hasta grubunda $210,66 \pm 344,739$ iken kontrol grubunda $129,82 \pm 254,682$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,129$).

Direkt bilirubin değeri hasta grubunda $2,66 \pm 3,69$ iken kontrol grubunda $0,88 \pm 1,32$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

İndirekt bilirubin değeri hasta grubunda $1,99 \pm 2,20$ iken kontrol grubunda $1,29 \pm 1,30$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,088$).

Üre değeri hasta grubunda $52,51 \pm 45,24$ iken kontrol grubunda $62,13 \pm 46,95$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,106$).

Kreatinin değeri hasta grubunda $1,23 \pm 1,12$ iken kontrol grubunda $1,19 \pm 0,95$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,867$).

Sodyum değeri hasta grubunda $131,92 \pm 6,3$ iken kontrol grubunda $136,66 \pm 3,78$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Potasyum değeri hasta grubunda $4,32 \pm 0,84$ iken kontrol grubunda $4,37 \pm 0,81$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,94$).

Albumin değeri hasta grubunda $2,84 \pm 0,59$ iken kontrol grubunda $3,07 \pm 0,59$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,032$).

Total protein değeri hasta grubunda $6,57 \pm 0,96$ iken kontrol grubunda $6,6 \pm 1,01$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,89$).

Hemoglobin değeri hasta grubunda $11,17 \pm 2,25$ iken kontrol grubunda $10,25 \pm 2,73$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,043$).

Lökosit değeri hasta grubunda $8430,65 \pm 4551,426$ iken kontrol grubunda $7801,61 \pm 13356,124$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$).

Nötrofil değeri hasta grubunda $6269,68 \pm 4027,97$ iken kontrol grubunda $4885,97 \pm 4146,58$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$).

Trombosit değeri hasta grubunda $137193,55 \pm 188537,58$ iken kontrol grubunda $128516,13 \pm 90209,36$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,936$).

MCV değeri hasta grubunda $89,50 \pm 9,91$ iken kontrol grubunda $87,53 \pm 11,74$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,366$).

B12 değeri hasta grubunda $835,85 \pm 553,79$ iken kontrol grubunda $274,15 \pm 90,37$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Ferritin değeri hasta grubunda $348,026 \pm 394,91$ iken kontrol grubunda $189,24348,026 \pm 341,99$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

CRP değeri hasta grubunda $42,85 \pm 57,63$ iken kontrol grubunda $17,36 \pm 38,26$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

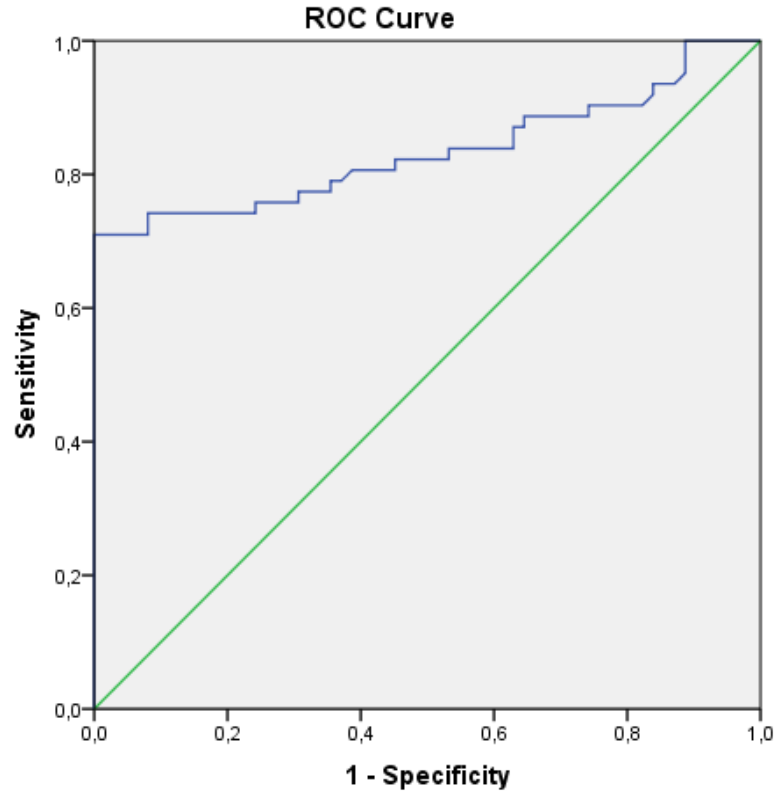
PCT değeri hasta grubunda $1,98 \pm 6,89$ iken kontrol grubunda $0,25 \pm 0,33$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$).

MELD - Na değeri hasta grubunda $21,94 \pm 6,217$ iken kontrol grubunda $15,93 \pm 4,871$ olarak bulunmuştur ve grup ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,047$).

Tablo 5 SBP ve kontrol grubunun siroz etyolojilerine göre dağılımı

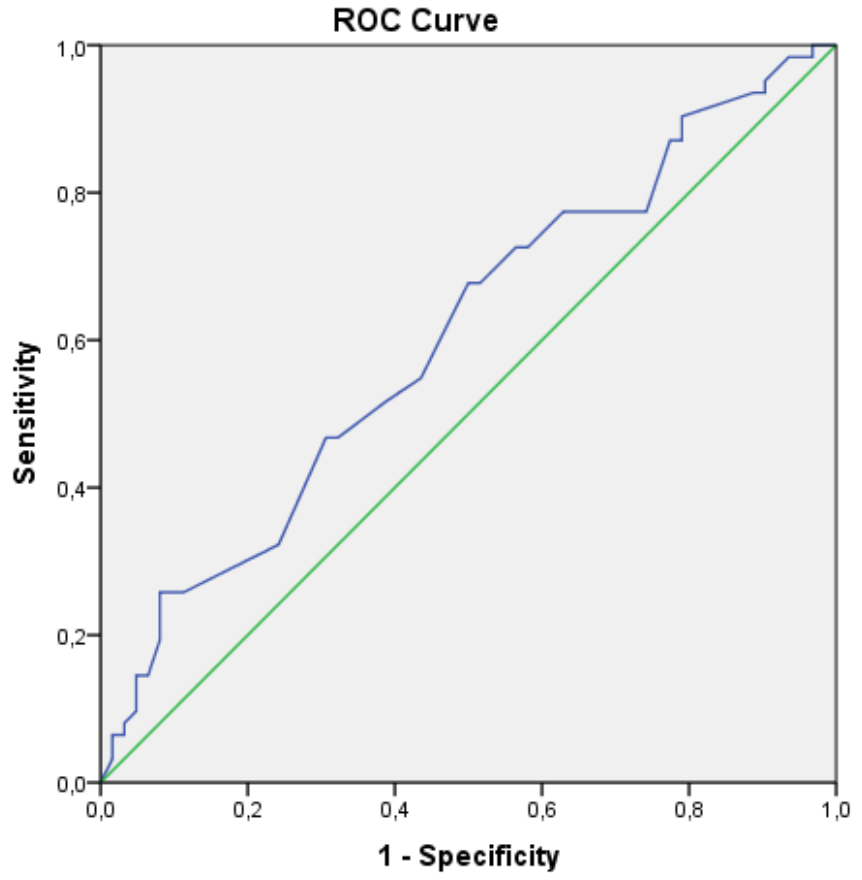
	SBP grubu (n=62) n (%)*	Kontrol grubu (n=62) n (%)*
HBV	8 (12,9)	16 (25,8)
HCV	4 (6,5)	8 (12,9)
Alkol	16 (25,8)	3 (4,8)
Kripto	22 (35,5)	32 (51,6)
NASH	5 (8,1)	1 (1,6)
Kardiyak	2 (3,2)	1 (1,6)
Otoimmün	1 (1,6)	-
Portal ven trombozu	1 (1,6)	-
HBV+HCV	2 (3,2)	-
HBV+Alkol	1 (1,6)	1 (1,6)

*Sütun yüzdesi



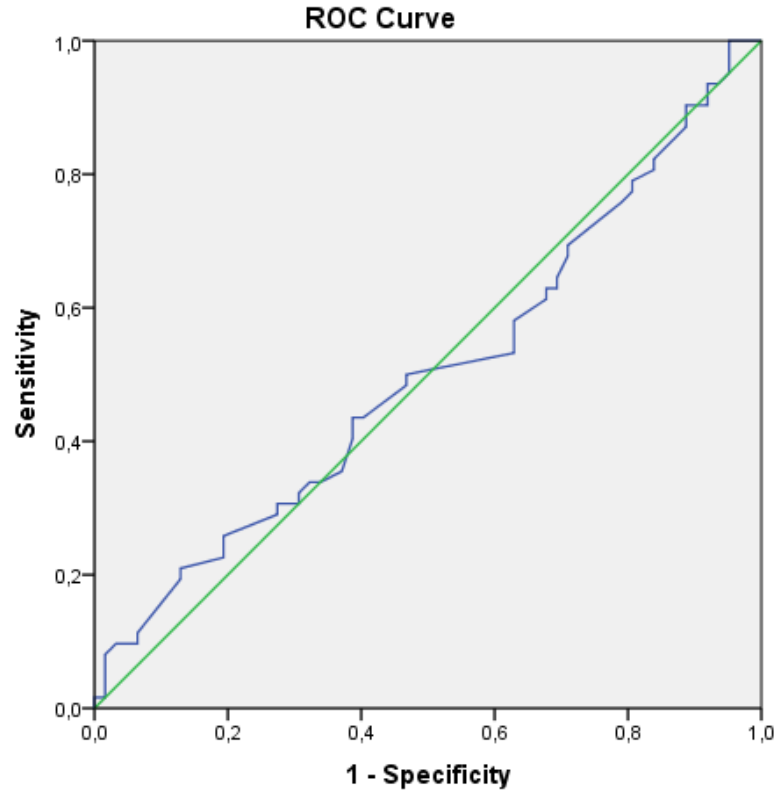
Şekil 2 B12 vitamini değerlerine ait ROC eğrisi

Siroz hastalarında ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda B12 değerlerinin spontan bakteriyel peritoniti olanlarda yükseldiğini gösterdi. (AUC=0,834, $p<0,001$).



Şekil 3 Albumin değerlerine ait ROC eğrisi

Siroz hastalarında ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda albumin değerlerinin spontan bakteriyel peritoniti öngörmeye tanısal değeri olduğu görüldü (AUC=0,604, p=0,046).



Şekil 4 Potasyum değerlerine ait ROC eğrisi

Siroz hastalarında ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda potasyum değerlerinin spontan bakteriyel peritoniti öngörmeye tanınal değerinin olmadığı saptandı (AUC=0,504, p=0,940).

5. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu olan hastalar, hepatik retiküloendotelial sistemdeki fagositik hücrelerin hipoaktivitesi, kompleman üretiminin azalması ve portakaval şantlar yoluyla genel dolaşıma bakteri akışı nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlar geliştirme açısından yüksek risk altındadır (78). Kan dolaşımı enfeksiyonlarının sirozlu hastalarda 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (79).

Karaciğer sirozu olan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının mortalitesi %23 ile %58 arasında değişmektedir (80)

SBP yaşamı tehdit eden bir karaciğer sirozu komplikasyonudur. SBP, belirgin bir intraabdominal enfeksiyon veya malignite kaynağı olmaksızın, asit sıvısının bakteriyel enfeksiyonudur. Asit sıvısında polimorfonükleer hücre (PMN) sayısının ≥ 250 hücre/mm³ olması, sıvıdan bakteri izolasyonuna bakılmaksızın SBP için tanı koydurucudur. Portal hipertansiyonlu sirozda, bağırsak mukozasındaki mikro sirkülasyon bozulur, bu da mukozal kan akışında azalmaya, bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalmaya ve mukozal bütünlüğün bozulmasına neden olur (81-82).

Asiti olan sirozlu hastalarda SBP insidansının, hastanede yatan hastalarda %7-30 olduğu (84), buna karşın ayaktan başvuran sirozlu hastalarda %1,5-%3,5 (85) olduğu tahmin edilmektedir. Yıllık nüks oranı yaklaşık %70'dir (86) ve ilk SBP atağından iyileşme sonrasında 1 yıllık hayatta kalma oranı %30-40'tır (87).

Asit sıvısı, SBP'i olan hastaların %35-65'inde kültür pozitifdir (88). Bizim çalışmamızda SBP olgu grubumuzun yalnızca 11 hastada kültür pozitifliği (%17.7).

SBP tanısı için altın standart asit sıvısındaki PMN sayımı olmasına karşın diğer laboratuvar belirteçleri de çalışılmıştır. Bunlar arasında TNF- α , Interlökin 6, laktoferrin, prokalsitonin. Kalpoprotektin ve lökosit esteraşı sayabiliriz. Çalışmamızda prokalsitonin düzeyimiz anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0.009$).

MELD-Na skoru ile SBP arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar vardır (89). Çalışmamızda SBP grubunda MELD-Na skoru kontrol grubumuza göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğe sahipti ($p=0.047$). MELD-Na skorunun bileşenlerinden olan INR, bilirubin ve Na değerleri iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdi. Olgularımızdaki karaciğer disfonksiyon düzeyi, literatürde SBP tanılı hastalardaki

disfonksiyon düzeyi ile uyumlu bulunmuştur. Az sayıda çalışma MELD skoru ile bir ilişki bulamamıştır (90). MELD-Na skor bileşenlerinden kreatin düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir (p=0,867).

SBP grubumuzda MELD –Na skorumuz $21,94 \pm 6,217$ tespit edildi. Bu skorun 22 değerinin üstüne çıkmasının 30 günlük mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğunu Tandon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir (91).

Peritonit oluşumunda çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmasına rağmen yüksek düzeyde oksidatif stres (OS) durumunun peritonite katkıda bulunduğu hipotezlerden biridir (92-93). Bu hipotez, peritonit stres hipotezi olarak adlandırılır. Oksidatif stresin belirteci olarak önerilebilecek laboratuvar tetkikleri bulunmamaktadır.

Enzimatik olmayan bir antioksidan olan albümin, toplam antioksidanların ana bileşenidir (94-95). Albümin, metal iyonlarını bağlama ve serbest radikalleri temizleme özellikleriyle ilişkili olarak dolaşımda güçlü bir antioksidan kapasiteye sahip en bol proteini temsil eder (96-97).

PAN nefrotik sıçanlarda hipoalbümineminin kan ROS düzeylerini artırdığı gözlenmiştir ve Sfingozin 1 Fosfat (S1P)'ın hipoalbüminemi ile peritoneal oksidatif stres arasında olası bir bağlantı olabilir (98) ve bu da peritonite neden olur. Çalışmamızda albümin düzeyi, SBP grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde bulundu(p=0.03). Bu sonuç oksidatif strese dayalı peritonit stres hipoteziyle uyumlu bir sonuç olarak gözükmektedir.

Çeşitli kanıtlar Vitamin B12'nin potansiyel antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermektedir: 1- ROS'un doğrudan temizleyicisi (99-100), 2- Glutasyonun korunması yoluyla ROS temizlemenin dolaylı olarak uyarılması (101), 3- İmmün yanıt kaynaklı OS'e karşı koruma sağlamak için sitokin ve büyüme faktörü üretimini modüle edilmesi (102), 4- Homosistein (103) ve ileri glikasyon son ürünlerinin neden olduğu OS'in azalmasını indüklenmesi (104). Düşük bir Vitamin B12 düzeyi oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilebilecekken çalışma grubumuzda Vitamin B12 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.001). Sugihara ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akut karaciğer hasarının artmış Vitamin B12 seviyeleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da Vitamin B12 seviyelerinin istatistiki olarak arttığını gördük (p<0,001). Bu da bize SBP'in hepatosit hasarını

arttırdığını düşündürmüştür (105). Karaciğer, Vitamin B12'nin depolanmasında önemli rol oynamaktadır. Karaciğer hastalıklarında serum Vitamin B12 konsantrasyonlarının büyük değişiklikler göstermesi şaşırtıcı değildir. Ermans ve ark. (106) karaciğer sirozunda hastalığın şiddetine bağlı olarak serum Vitamin B12 konsantrasyonlarının yüksek değerlere çıkabileceğini bildirmişlerdir. Ancak Holdsworth ve ark. (107) yaptıkları çalışmada önemli sayıda siroz hastasının serum Vitamin B12 konsantrasyonunun düşük olduğunu bildirmişlerdir. Kronik karaciğer disfonksiyonunda hastaların kanında neden Vitamin B12 konsantrasyonunun artışı gösterdiği açık değildir. Bu hastalarda yüksek serum Vitamin B12 konsantrasyonlarının, astan ALT konsantrasyonları tarafından belirlenen karaciğer fonksiyon bozukluğu ile körele olduğu gösterilmiştir. Virüs enfeksiyonunda enflamasyonun indüklediği hepatosit bozulmasının ve/veya karaciğer sirozunda hepatositlerin patolojik yıkımının karaciğerden kobalamin salınımına neden olduğu varsayılmıştır. Birçok çalışma, artan plasma kobalaminin karaciğer sirozundan doku Vitamin B12 tükenmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (108-109)

Potasyum eksikliği, pro - oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki patofizyolojik dengeyi düzenleyerek OS'i indükleyebilir (110) ve OS tersine potasyum aktivitelerini etkiler (111). Bu nedenle, hipokalemi ile ilişkili daha yüksek bir OS seviyesi en olası mekanizmadır. Ancak çalışmamızda, potasyum düzeyi gruplarımız arasında istatistiksel bir fark göstermemiştir. Düşük serum potasyumunun, SBP'te oksidatif stres için artmış bir risk faktörü ile ilişkili olduğunu çalışmamızda gösteremedik.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardır. İlk olarak; bu kesitsel, retrospektif bir çalışmadır. Dolayısıyla SBP ile serum potasyum, albümin ve vitamin B12 arasındaki ilişkilerin nedensel olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. İkinci olarak; retrospektif olarak yaptığımız incelemede vitamin B12 ve potasyum düzeylerini etkileyecek faktörleri ayırmaya çalışmamıza rağmen, bu hastaları tamamen ayırabildiğimizi söylememiz pek mümkün gözükmemektedir. Gelecekte, yüksek OS seviyesinin SBP'e katılıp katılmadığını veya yüksek OS durumunun SBP'in bir belirteci olarak albüminin, vitamin B12 ve potasyum seviyelerinin kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak için daha fazla, çok merkezli, prospektif, klinik çalışma ve doğrulayıcı çalışma yapılması gerekmektedir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda düşük albümin düzeyi SBP ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu albüminin SBP’li hastalarda potansiyel oksidatif stres belirteci olduğunu düşündürmekte ve oksidatif stresin SBP de katkıda bulunabileceği hipotezini gündeme getirmektedir.



7. KAYNAKLAR

- 1- Goodman – Cecil Medicine 139, 1035-1043.e1
- 2- Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–128.
- 3- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis
- 4- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151 – 1157
- 5- Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. P. 174-185
- 6- Song DS. [Spontaneous Bacterial Peritonitis]. *Korean J Gastroenterol*. 2018 Aug 25;72(2):56-63.
- 7- Soin S, Sher N, Saleem N. Spontaneous bacterial empyema: an elusive diagnosis in a patient with cirrhosis. *BMJ Case Rep*. 2018 Aug 29;2018
- 8- Maraolo AE, Gentile I, Pinchera B, Nappa S, Borgia G. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of bacterial peritonitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Aug;19(12):1317-1325.
- 9- Oey RC, van Buuren HR, de Jong DM, Erler NS, de Man RA. Bacterascites: A study of clinical features, microbiological findings, and clinical significance. *Liver Int*. 2018 Dec;38(12):2199-2209.
- 10- Oey RC, de Man RA, Erler NS, Verbon A, van Buuren HR. Microbiology and antibiotic susceptibility patterns in spontaneous bacterial peritonitis: A study of two Dutch cohorts at a 10-year interval. *United European Gastroenterol J*. 2018 May;6(4):614-621
- 11- MacIntosh T. Emergency Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis - A Clinical Review. *Cureus*. 2018 Mar 01;10(3):e2253.
- 12- Wang H, Li Y, Zhang F, Yang N, Xie N, Mao Y, Li B. Combination of PCT, sNFI and dCHC for the diagnosis of ascites infection in cirrhotic patients. *BMC Infect Dis*. 2018 Aug 10;18(1):389.
- 13- Yang L, Wu T, Li J, Li J. Bacterial Infections in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis*. 2018 May;38(2):121-133.
- 14- Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, Louvet A, Nahon P, Lannes A, Anty R, Hillaire S, Pasquet B, Ozenne V, Rudler M, Ollivier-Hourmand I, Robic MA, d'Alterroche L, Di Martino V, Ripault MP, Pauwels A, Grangé JD, Carbonell N, Bronowicki JP, Payancé A, Rautou PE, Valla D, Gault N, Lebre C, NORFLOCIR Trial

- Investigators. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018 Dec;155(6):1816-1827.e9.
- 15- Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 302-11.
 - 16- De Leo FR, Allen LA, Apicella M. Oxidase activation and assembly during phagocytosis. *J. Immunol*. 1999; 163:6732-40
 - 17- Morales – Ruiz M, Jimenez W. et al. Nitric oxide production by peritoneal macrophages of cirrhotic rats: a host response against bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997; 122:2056-64
 - 18- Masini E., Mugnai L et al. Changes in the production of nitric oxide and superoxide by inflammatory cells in liver cirrhosis. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 1995; 107:197-8
 - 19- Natarajan S.K. et al Spontaneous Bacterial Peritonitis results in oxidative and nitrosative stress in ascitic fluid. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2007 Feb; 22(2):177-81
 - 20- Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016; 9: 229-55
 - 21- Prinsen BH, de Sain-van der Velden MG. Albumin turnover: experimental approach and its application in health and renal diseases. *Clin Chim Acta* 2004; 347: 1-14.
 - 22- Yoshida K, Seto-Ohshima A, Sinohara H. Sequencing of cDNA encoding serum albumin and its extrahepatic synthesis in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *DNA Res* 1997; 4: 351-4.
 - 23- Sun X, Kaysen GA. Albumin and transferrin synthesis are increased in H4 cells by serum from analbuminemic or nephrotic rats. *Kidney Int* 1994; 45: 1381-7.
 - 24- Moshage HJ, de Haard HJ, Princen HM, Yap SH. The influence of glucocorticoid on albumin synthesis and its messenger RNA in rat in vivo and in hepatocyte suspension culture. *Biochim Biophys Acta* 1985; 824: 27-33.
 - 25- Peavy DE, Taylor JM, Jefferson LS. Time course of changes in albumin synthesis and mRNA in diabetic and insulin-treated diabetic rats. *Am J Physiol* 198; 248: E656-63.
 - 26- Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 39-45
 - 27- Kleger GR, Turgay M, Imoberdorf R, McNurlan MA, Garlick PJ, Ballmer PE. Acute metabolic acidosis decreases muscle protein synthesis but not albumin synthesis in humans. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1199-207.
 - 28- Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, Fabra R, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 242: 237-9
 - 29- Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 302-11.

- 30- Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin. *J Crit Care* 2016; 35: 161-7.
- 31- Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85: 599-610.
- 32- Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 820-9.
- 33- Bar-Or D, Thomas GW, Bar-Or R, Rael LT, Scarborough K, Rao N, Shimonkevitz R. Commercial human albumin preparations for clinical use are immunosuppressive in vitro. *Crit Care Med* 2006; 34: 1707-12.
- 34- Doguet F, Tamion F, Le Guillou V, Bubenheim M, Thuillez C, Richard V, Bessou JP. Albumin limits mesenteric endothelial dysfunction and inflammatory response in cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2012; 36: 962-71
- 35- Tsochatzis E. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749-61.
- 36- Lang JD, Jr., Figueroa M, Chumley P, Aslan M, Hurt J, Tarpey MM, Alvarez B, et al. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology* 2004; 100: 51-8.
- 37- Oetl K, Marsche G. Redox state of human serum albumin in terms of cysteine-34 in health and disease. *Methods Enzy- mol* 2010; 474: 181-95.
- 38- Colombo G, Clerici M, Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Dalle Donne I. Redox albuminomics: oxidized albumin in human diseases. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17: 1515-27.
- 39- Bar-Or D, Rael LT, Bar-Or R, Slone DS, Craun ML. The formation and rapid clearance of a truncated albumin species in a critically ill patient. *Clin Chim Acta* 2006; 365: 346-9.
- 40- Naldi M, Giannone FA, Baldassarre M, Domenicali M, Caraceni P, Bernardi M, Bertucci C. A fast and validated mass spectrometry method for the evaluation of human serum albumin structural modifications in the clinical field. *Eur J Mass Spectrom (Chichester)* 2013; 19: 491-6.
- 41- Watanabe H, Imafuku T, Otagiri M, Maruyama T. Clinical Implications Associated With the Posttranslational Modification-Induced Functional Impairment of Albumin in Oxidative
- 42- Naldi M, Giannone FA, Baldassarre M, Domenicali M, Caraceni P, Bernardi M, Bertucci C. A fast and validated mass spectrometry method for the evaluation of human serum albumin structural modifications in the clinical field. *Eur J Mass Spectrom (Chichester)* 2013; 19: 491-6.
- 43- Sogami M, Nagoka S, Era S, Honda M, Noguchi K. Resolution of human mercapt- and nonmercaptalbumin by high-performance liquid chromatography. *Int J Pept Protein Res* 1984; 24: 96-103.
- 44- Turell L, Botti H, Carballal S, Ferrer-Sueta G, Souza JM, Durán R, Freeman BA, et al. Reactivity of sulfenic acid in human serum albumin. *Biochemistry* 2008; 47: 358-67.

- 45- Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroroberto M, Biselli M, Laggetta M, et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60: 1851-60.
- 46- Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, Amorós À, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64: 1249-64
- 47- Bosoi CR, Rose CF. Oxidative stress: a systemic factor implicated in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 175-8.
- 48- Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; 58: 1836-46.
- 49- Stauber RE, Spindelboeck W, Haas J, Putz-Bankuti C, Stadlbauer V, Lackner C, Oettl K. Human nonmercaptalbumin-2: a novel prognostic marker in chronic liver failure. *Ther Apher Dial* 2014; 18: 74-8
- 50- Nagumo K, Tanaka M, Chuang VT, Setoyama H, Watanabe H, Yamada N, Kubota K, et al. Cys34-cysteinylated human serum albumin is a sensitive plasma marker in oxidative stress related chronic diseases. *PLoS One* 2014; 9: e85216.
- 51- Lyons O, Whelan B, Bennett K, O'Riordan D, Silke B. **Serum albumin as an outcome predictor in hospital emergency medical admissions.** *Eur J Intern Med.* 2010 Feb; 21: 17-20
- 52- A.Goyal,J.A.Spertus,K.Goschetal.,“Serumpotassiumlevels and mortality in acute myocardial infarction,” *Journal of the American Medical Association*,vol.307,no.2,pp.157–164,2012.
- 53- F. Chowdhury, P. K. Ghosh, K. M. Shahunja et al., “Hyperkalemia Was an Independent Risk Factor for Death While Under Mechanical Ventilation Among Children Hospitalized With Diarrhea in Bangladesh,” *Global Pediatric Health*,vol.5, Article ID 2333794X1775400, 2018.
- 54- P. H. Pun, B. A. Goldstein, J. A. Gallis, J. P. Middleton, and L. P. Svetkey, “Serum Potassium Levels and Risk of Sudden Cardiac Death Among Patients With Chronic Kidney Disease and Significant Coronary Artery Disease,” *Kidney International Reports*, vol. 2, no. 6, pp. 1122–1131, 2017.
- 55- Maiwall R, Kumar S, Sharma MK, Wani Z, Ozukum M, Sarin SK. Prevalence and prognostic significance of hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;31:988–994
- 56- Krapf R, Beeler I, Hertner D, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis. The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. *N Engl J Med.* 1991;324:1394–1401.
- 57- Abu Hossain S, Chaudhry FA, Zahedi K, Siddiqui F, Amlal H. Cellular and molecular basis of increased ammoniogenesis in potassium deprivation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301:F969–F978.

- 58- Al-Owais MM, Dallas ML, Boyle JP, Scragg JL, Peers C. Heme Oxygenase-1 Influences Apoptosis via CO-mediated Inhibition of K⁺ Channels. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015;860:343–351
- 59- Koong AC, Giaccia AJ, Hahn GM, Saad AH. Activation of potassium channels by hypoxia and reoxygenation in the human lung adenocarcinoma cell line A549. *Journal of cellular physiology*. 1993 Aug;156(2):341–347.
- 60- Udensi K. Udensi, Paul B. Tchounwou. Potassium Homeostasis, Oxidative Stress, and Human Disease. *Int. J. Clin. Exp. Physiol*. 2017; 4(3): 111-122
- 61- Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41:1478-88
- 62- Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem*. 2003;36:585-90.
- 63- Holdsworth CD, Atkinson M, Dossett JA, Hall R. An assessment of the diagnostic and prognostic value of serum vitamin B12 levels in liver disease. *Gut*. 1964;5:601-6.
- 64- Refsum H, Johnston C, Guttormsen AB, Nexø E. Holotranscobalamin and total transcobalamin in human plasma: determination, determinants, and reference values in healthy adults. *Clin Chem*. 2006;52:129-37
- 65- Brada N, Gordon MM, Wen J, Alpers DH. Transfer of cobalamin from intrinsic factor to transcobalamin II. *J Nutr Biochem*. 2001;12:12-6.
- 66- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2007;21:113-30.
- 67- Czerska M., Mikołajewska K., Zieliński M., Gromadzińska J., Wąsowicz W. Today's oxidative stress markers. *Med. Pracy*. 2015;66:393–405. doi: 10.13075/mp.5893.00137
- 68- Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem*. 2015;97:55–74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
- 69- Kregel K.C., Zhang H.J. An integrated view of oxidative stress in aging: Basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *AJP Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2006;292:R18–R36. doi: 10.1152/ajpregu.00327.2006
- 70- Noori S. An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system. *IUBMB Life*. 2012;1:241–244. doi: 10.4172/scientificreports.413
- 71- Chan W, Almasieh M, Catrinescu MM, et al.. Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B12-deprivation optic neuropathy. *Am J Pathol*. 2018;188(1):160–172.
- 72- Moreira ES, Brasch NE, Yun J.. Vitamin B12 protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(4):876–883.
- 73- Karamshetty V, Acharya JD, Ghaskadbi S, et al.. Mathematical modeling of glutathione status in type 2 diabetics with vitamin B12 deficiency. *Front Cell Dev Biol*. 2016;4:16.

- 74- Manzanares W, Hardy G.. Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(6):662–668
- 75- Birch CS, Brasch NE, McCaddon A, et al.. A novel role for vitamin B12: cobalamins are intracellular antioxidants in vitro. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(2):184–188.
- 76- Tyagi N, Sedoris KC, Steed M, et al.. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2649–H2656.
- 77- Lingling Liu et al. Serum potassium, albumin and vitamin B₁₂ as potential oxidative stress markers of fungal peritonitis. *Ann Med*. 2021; 53(1): 2132–2141.
- 78- Karvellas CJ, Abraldes JG, Arabi YM, Kumar A; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:747-757.
- 79- Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, Domenicali M, Ambretti S, Tedeschi S, Verucchi G, Badia L, Lewis RE, Bernardi M. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61:51-58)
- 80- Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, Schramm C, Bruns T, Merli M, Cobos-Trigueros N. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect*. 2017].
- 81- Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:486-497.
- 82- Gómez-Hurtado I, Such J, Sanz Y, Francés R. Gut microbiota-related complications in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15624-15631.
- 83- Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:27-31)
- 84- Oliveira AM, Branco JC, Barosa R, Rodrigues JA, Ramos L, Martins A, Karvellas CJ, Cardoso FS. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1216-1222
- 85- Lim KH, Potts JR, Chetwood J, Goubet S, Verma S. Long-term outcomes after hospitalization with spontaneous bacterial peritonitis. *J Dig Dis*. 2015;16:228-240.]
- 86- Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forné M, Miranda ML, Llach J, Salmerón JM. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990;12:716-724
- 87- Titó L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology*. 1988;8:27-31.
- 88- Strauss E. The impact of bacterial infections on survival of patients with decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2013;13:7-19.

- 89- Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, Cho HW, Kim JN, Kim YS, Moon JS. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19:131-139.
- 90- Haddad L, Conte TM, Ducatti L, Nacif L, D'Albuquerque LA, Andraus W. MELD Score Is Not Related to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:270456.
- 91- Tandon P, Kumar D, Seo YS, Chang HJ, Chaulk J, Carbonneau M, Qamar H, Keough A, Mansoor N, Ma M. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1473-1479.
- 92- Roumeliotis S, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Is oxidative stress an issue in peritoneal dialysis? *Semin Dial*. 2019;32(5):463–466.
- 93- Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, et al. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2381–2386.
- 94- Faure P, Troncy L, Lecomte M, et al. Albumin antioxidant capacity is modified by methylglyoxal. *Diabetes Metab*. 2005;31(2):169–177.
- 95- Rondeau P, Armenta S, Caillens H, et al. Assessment of temperature effects on beta-aggregation of native and glycated albumin by FTIR spectroscopy and PAGE: relations between structural changes and antioxidant properties. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460(1):141–150.
- 96- Faure P, Troncy L, Lecomte M, et al. Albumin antioxidant capacity is modified by methylglyoxal. *Diabetes Metab*. 2005;31(2):169–177.
- 97- Rondeau P, Armenta S, Caillens H, et al. Assessment of temperature effects on beta-aggregation of native and glycated albumin by FTIR spectroscopy and relations between structural changes and antioxidant properties. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 460(1):141–150.
- 98- Proia RL, Hla T. Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy. *J Clin Invest*. 2015;125(4):1379–1387.
- 99- Chan W, Almasieh M, Catrinescu MM, et al. Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B12-deprivation optic neuropathy. *Am J Pathol*. 2018;188(1):160–172.
- 100- Moreira ES, Brasch NE, Yun J. Vitamin B12 protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(4):876–883.
- 101- Karamshetty V, Acharya JD, Ghaskadbi S, et al. Mathematical modeling of glutathione status in type 2 diabetics with vitamin B12 deficiency. *Front Cell Dev Biol*. 2016;4:16.
- 102- Birch CS, Brasch NE, McCaddon A, et al. A novel role for vitamin B12: cobalamins are intracellular antioxidants in vitro. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(2):184–188.

- 103- Tyagi N, Sedoris KC, Steed M, et al. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2649–H2656.
- 104- Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(14):1144–1170.
- 105- T. Sugihara et al. Falsely Elevated Serum Vitamin B₁₂ Levels Were Associated with the Severity and Prognosis of Chronic Viral Liver Disease. *Yonago Acta Med*. 2017 Mar; 60(1):31-39.
- 106- Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin concentrations in blood. *Clin Biochem* 2003;36:585-90
- 107- Holdsworth CD, Atkinson M, Dosset JA, Hall R. An assesment of diagnostic and prognosticvalue od serum vitamin B12 concentrations in liver disease. *Gut* 1964;5:601-6.
- 108- Djalali M, Champigneulla B, Gueant JL, et al. Increased serum corrinoids correlates with disease severity and IgA concentrations in alcholic cirrhosis *Digestion* 1988;41:215-22
- 109- Kanazawa S, Herbert V. Total corrinoid, cobalamin and cobalamin analogue concentrations may be normal in serum despite cobalamin in liver depletion in patients with alkolism. *Lab. Invest* 1985;53:108-10
- 110- Khan MU, Komolafe BO, Weber KT. Cation interdependency in acute stressor states. *Am J Med Sci*. 2013;345(5):401–404.
- 111- Udensi UK, Tchounwou PB. Potassium homeostasis, oxidative stress, and human disease. *Int J Clin Exp Physiol*. 2017;4(3):111–122.