

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEKOMPANSE SİROZ HASTALARINDA BİLİRUBİN
SEVİYESİ İLE NOZOKOMİYAL ENFEKSİYON GELİŞME
RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ LEVENT GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi ALİ KARATAŞ

ANKARA
KASIM 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEKOMPANSE SİROZ HASTALARINDA BİLİRUBİN
SEVİYESİ İLE NOZOKOMİYAL ENFEKSİYON GELİŞME
RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ LEVENT GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi ALİ KARATAŞ

ANKARA
KASIM 2025

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ali Levent GÜNGÖR
Baba Adı	Hızır
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl:4 Ay:5
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Sınavının Tarihi	10/11/2025

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Dekompanse Siroz Hastalarında Bilirubin Seviyesi ile Nazokomiyal Enfeksiyon Gelişme Riski İlişkisinin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: Dekompanse Siroz Hastalarında Bilirubin Seviyesi ile Nazokomiyal Enfeksiyon Gelişme Riski İlişkisinin Değerlendirilmesi isimli tezi komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadar geçen süreçte; her aşamasında desteğini sunan, derin bilgisi ve deneyimi ile bana yol gösteren, ilgisi için her daim minnettar olacağım değerli tez danışmanı hocam Dr. Öğretim Üyesi Ali KARATAŞ'a

Uzmanlık eğitimi süresince her konuda bilgi ve deneyimini bize aktaran, eğitimimize büyük katkısı olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülbin Aygencel'e

Hekimlik kimliğime katkısında büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübesi ile bize yol gösteren her daim yanımızda olan başta Prof. Dr. Yasemin Erten'e ve tüm hocalarıma

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi aşamalarında görüş ve önerileriyle çalışmamın gelişmesine katkı sağlayan Uzm. Dr. Kenan Moral'a

İç Hastalıkları asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte görev yaptığım hemşire ve personel arkadaşlarıma, tüm Gazi Dahiliye Ailesi'ne

Bugünlere gelmemde emeği çok büyük olan, her daim yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Şahunar Güngör ve canım babam Hızır Güngör'e

İki ailemden bir diğeri olan ve asistanlık sürecimde her zaman desteğini sunan, tez dönemimde ayrıca ilgi gösteren eşimin babası Prof. Dr. Galip Yüksel ve annesi Dr. Ayfer Yüksel'e

Son olarak; en büyük destekçim, yoğun meslek hayatımın getirdiği zorluklar karşısında bana en büyük motivasyon kaynağı olan, sabır ve sevgisini her daim gösteren, hissettirdikleri için sonsuz şükran duyduğum canım eşim, yol arkadaşım, hayatımın merkezi Dr. Cemrenur Çise Güngör'e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Levent Güngör

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xiv
ÖZET.....	xv
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Siroz ve Karaciğer Fonksiyonları	3
2.1.1. Karaciğerin Temel Görevleri	3
2.1.2. Sirozun Tanımı ve Patofizyolojisi.....	4
2.1.3. Sirozun Sınıflaması, Kompanse ve Dekompanse Siroz.....	5
2.1.4. Siroz Epidemiyolojisi ve Sirozda Etiyolojiler	6
2.2. Sirozda Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar	8
2.2.1. Klinik Bulgular ve Asit, Varis Kanaması, Hepatik Ensefalopati.....	8
2.2.2. Hepatorenal Sendrom.....	10

2.2.3. Sirozda Spontan Bakteriyel Peritonit ve Diğer Enfeksiyonlar.....	10
2.2.4. Sirozda Skarlama Sistemleri.....	11
2.3. Nozokomiyal Enfeksiyonlar	13
2.3.1. Tanımı	13
2.3.2. Siroz Hastalarında Nozokomiyal Enfeksiyonlar.....	14
2.4. Sirozda İmmün Sistem Değişiklikleri.....	15
2.4.1. Siroz İlişkili İmmün Disfonksiyon, Doğal ve Adaptif İmmün Yanıt Bozuklukları.....	16
2.4.2. Bağırsak Bariyeri Disfonksiyonu ve Gastrointestinal Sistem Kaynaklı Bakteriyel Translokasyon	18
2.4.3. Siroz İlişkili İmmün Sistem Değişikliklerinin Klinik Sonuçları.....	19
2.5. Bilirubin.....	21
2.5.1. Tanımı ve Metabolizması.....	21
2.5.2. Serum Bilirubin Düzeyinin Klinik Önemi	23
2.5.3. Hiperbilirubinemi Nedenleri	24
2.5.4. Bilirubin Karaciğer Hastalıklarında Prognostik Değeri.....	26
2.6. Sirozda Enfeksiyon Ve Prognostik Belirteçler	28
2.6.1. Enfeksiyonların Sirozda Komplikasyonlar ve Mortalite Üzerindeki Etkisi	28
2.6.2. Literatürde Sirozda Enfeksiyon Riskini Öngörmedeki Parametreler ..	29

2.6.3. Literatürde Siroz Hastalarında Bilirubin ve Enfeksiyon İlişkisi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi	35
3.2. Etik Kurul İzni	36
3.3. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	38
4.1 Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri.....	38
4.2 Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Gruplar Arasındaki Genel Özelliklerin Karşılaştırılması.....	43
4.3. Spearman Korelasyon Analizi	54
4.4. Hastaların Total ve Direkt Bilirubin Düzeyi ile Nozokomiyal Enfeksiyon İlişkisi, Ek Değişkenler.....	55
4.5. Total Bilirubin ve Direkt Bilirubin ile Siroz Komplikasyonları arasındaki Analizler	63
4.6. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler	68
4.7. Survival Analizleri.....	77
5. TARTIŞMA.....	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	116
7. KAYNAKLAR.....	119
8. EKLER	130

Ek-1 Etik Komisyon Onayı	130
9. ÖZGEÇMİŞ.....	131



KISALTMALAR

ACLF	: Akut-Kronik Karaciğer Yetmezliği
ALB	: Albümin
ALBI	: Albümin-Bilirubin
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
AST	: Aspartat Transaminaz
CAIDS	: Siroz İlişkili İmmun Disregülasyon Sendromu
CD	: Diferansiyasyon Kümesi
CRP	: C-Reaktif Protein
D/BIL	: Direkt Bilirubin
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
G6PD	: Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Oranı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HE	: Hepatik Ensefalopati
HES	: Hepatik Ensefalopati Sendromu
HRS	: Hepatorenal Sendrom

IFN	: İnterferon
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IL	: İnterlökin
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MASH	: Metabolik Disfonkisyon İlişkili Hepatit
MELD	: Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli
NA	: Sodyum
NEU	: Nötrofil
OİH	: Otoimmün Hepatit
PBK	: Primer Biliyer Kolanjit
PLT	: Platelet
SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
SS	: Standart Sapma
T/BİL	: Total Bilirubin
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
UDPGT	: Uridin 5'-Difosfo-Glukuronosil Transferaz
VIF	: Varyans Enflasyon Faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Child-Pugh-Turcotte Skorlama Sistemi	12
Tablo 2. MELD, MELD-Na Skorlama Sistemleri ve MELD-Na Skorunun 90 Günlük Mortalite İlişkisi	13
Tablo 3. Bilirubin Fraksiyon Tipine Göre Hiperbilirubinemi Sınıflaması.....	26
Tablo 4. Hasta Grubunun Demografik Özellikleri	39
Tablo 5. Hasta Grubunun Siroz Etiyolojileri.....	40
Tablo 6. Child-Pugh Evreleri ve MELD-Na Skorlarının Dağılımı	41
Tablo 7. Hastalarda Görülen Siroz Komplikasyonların Dağılımı	42
Tablo 8. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Nozokomiyal Enfeksiyon Varlığına ve Türlerine Göre Dağılımı	43
Tablo 9. Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Yaş, Cinsiyet, Etiyoloji, Asit, Varis Kanaması, Hepatik Ensefalopati (HES) ve Hepatorenal Sendrom (HRS) ve Siroz Etiyolojisi Açısından Karşılaştırılması. ...	47
Tablo 10. Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	52

Tablo 11. Child-Pugh Evrelerine göre Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Gruplarının Karşılaştırılması.....	53
Tablo 12. MELD-Na ve Yatış Süresinin Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Karşılaştırılması	53
Tablo 13. Sürekli Değişkenlerin Spearman Korelasyon Matrisi.....	54
Tablo 14. Total ve Direkt Bilirubin Değerlerinin Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Karşılaştırılması	56
Tablo 15. Total ve Direkt Bilirubin'in Nozokomiyal Enfeksiyonu Öngörmedeki ROC Analizi Sonuçları.....	57
Tablo 16. CRP, Prokalsitonin, INR, MELD-Na, Albumin ve Sodyum Değerlerinin Enfeksiyon Gelişimi ile İlişkisine dair ROC Analiz Sonuçları.	60
Tablo 17. Total Bilirubin ve CRP için DeLong Testi	61
Tablo 18. Total Bilirubin ve Prokalsitonin için DeLong Testi.....	62
Tablo 19. Total Bilirubin ve MELD-Na için DeLong Testi.....	62
Tablo 20. Kategorize Edilmiş Bilirubin Düzeyine Göre Enfeksiyon İlişkisi.....	63
Tablo 21. Total ve Direkt Bilurubin Düzeylerinin Asit Varlığı ile ilişkisi	64
Tablo 22. Total ve Direkt Bilurubin Düzeylerinin Varis Kanama ile ilişkisi	65
Tablo 23. Total ve Direkt Bilurubin düzeylerinin HES varlığı ile ilişkisi	65

Tablo 24. Total ve Direkt Bilirubin düzeylerinin HRS varlığı ile ilişkisi	66
Tablo 25. Ln Dönüşümlü Bilirubin Düzeyleri ile HES İlişkisinin sonuçları (Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)	67
Tablo 26. HRS gelişimi için Ln Dönüşümlü Total Bilirubin ve Direkt Bilirubin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları.....	67
Tablo 27. Demografik Değişkenler (yaş, cinsiyet) ve Siroz Etiyolojisine göre Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişimini Öngören Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	69
Tablo 28. Klinik Değişkenlerin Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişimi Üzerine Etkisini Gösteren Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	70
Tablo 29. Child-Pugh Sınıflamasının Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişimiyle İlişkisini Gösteren Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları	71
Tablo 30. Nozokomiyal Enfeksiyonu Öngörmede Laboratuvar Parametrelerinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	74
Tablo 31. Çoklu Değişken Lojistik Regresyon İlk Basamak Modelin Sonuçları .	76
Tablo 32. Çoklu Değişken Lojistik Regresyonda Nihai Modelin Sonuçları.....	76
Tablo 33. Modele Alınan Değişkenlerin VIF Analizi Sonuçları.....	77
Tablo 34. 30,90,180 ve 365.günlerdeki Hastaların Genel Sağkalım Olasılıkları..	78

Tablo 35. Nozokomiyal Enfeksiyon Varlığına Göre 30, 90, 180 ve 365.günlerdeki Sağkalım Olasılıkları.....	80
Tablo 36. MELD-Na Skor Gruplarına Göre 30,90,180 ve 365.günlerdeki Sağkalım Olasılıkları.....	82
Tablo 37. Her Bir Değişken İçin Tekli Cox Regresyon Analiz Sonuçları	86
Tablo 38. Çoklu Değişken Cox Regresyonda Nihai Modelin Sonuçları	87
Tablo 39. Çoklu Cox Regresyon Analizine Dahil Edilen Parametrelerin VIF Analizi Sonuçları.....	88

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hasta Grubunun Siroz Etiyolojilerinin Dağılımı	40
Grafik 2. Hastaların MELD-Na Skorlarının Histogram Dağılımı.....	41
Grafik 3. Total ve Direkt Bilirubin için ROC Eğrileri	57
Grafik 4. Total ve Direkt Bilurubin Düzeyleri için Boxplot Grafikleri	58
Grafik 5. Total Bilirubin, CRP, Prokalsitonin, MELD-Na, INR, Albümin ve Sodyum için ROC Analiz Eğrileri.....	60
Grafik 6. Çalışmaya Dahil Edilen 180 Hastanın Genel Sağkalım Eğrisi	78
Grafik 7. Nozokomiyal Enfeksiyon Varlığına Göre Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri.....	80
Grafik 8. MELD-Na Skor Gruplarına göre Kaplan–Meier Sağkalım Eğrileri (ilk 365 gün).....	82

ÖZET

DEKOMPANSE SİROZ HASTALARINDA BİLİRUBİN SEVİYESİ İLE NOZOKOMİYAL ENFEKSİYON GELİŞME RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dekompanse siroz, karaciğerin yapısal ve işlevsel bütünlüğünün bozulduğu, bir çok organda disfonksiyon ile birlikte kronik karaciğer hastalığının komplikasyonlarla seyreden evresidir. Bu evredeki hastalar enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelir ve bu hasta grubunda mortalite ile morbiditenin başlıca nedenlerinden biri enfeksiyonlardır. Enfeksiyon gelişimi; hali hazırda kötü giden karaciğer işlevini daha da kötüleştirmekte, multi organ yetmezliği ve artmış mortaliteye neden olmaktadır. Bu nedenle, enfeksiyon gelişimini ve riskini erken öngörebilecek biyobelirteçlerin tanımlanması klinik anlamda önemli bir yere sahiptir.

Bu çalışma, dekompanse siroz tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda serum bilirubin düzeyi ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Enfeksiyonların, bu hastalığın prognozunda önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bilirubin düzeyinin enfeksiyon gelişimi açısından öngörücü özelliğinin saptanması klinik anlamda büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda 2014-2024 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Servisi'ne yatışı yapılan ve yatış anında enfektif kliniği olmayan, antibiyotik tedavisi almayan dekompanse sirozlu hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 284 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Her hasta için demografik özellikler, siroz etiyolojisi, siroz komplikasyonları, laboratuvar parametreleri ve Child-Pugh ile MELD-Na gibi skorları kaydedilmiştir. Enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında, bu parametreler t-testi, Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Her bir değişken için çoklu model öncesi tekli logistik regresyon ile analiz yapılmış. P değeri <0.2 olanlar çoklu değişken logistik regresyon analizine dahil edilerek bağımsız öngörücüler saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda Kaplan-Meier ve Cox Regresyon analizleriyle, survival analizler de yapılmıştır.

Çalışmamızda 284 hastanın % 31,7'sinde (n=90) nozokomiyal enfeksiyon gelişmiştir. En sık gelişen enfeksiyon türleri sırasıyla idrar yolu enfeksiyonu (%30), spontan bakteriyel peritonit (%25,6), pnömoni (%21,1) ve yumuşak doku enfeksiyonları (%15,6) olarak saptanmıştır. Nozokomiyal enfeksiyon gelişen grupta hem total hem de direkt bilirubin düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. ROC analizine göre total bilirubin için 1,78 mg/dl cut-off değeri ve 0,74 AUC değeri elde edilmiştir. Tek değişkenli logistik regresyon analizlerinde; HES varlığı, HRS varlığı, Child C sınıfında olmak, total bilirubin, direkt bilirubin, CRP, prokalsitonin, MELD-Na, INR, AST, albümin nozokomiyal enfeksiyon riskinde anlamlı olarak bulunsa da çok değişkenli analizlerde sadece total bilirubin bağımsız öngörücü olarak sonuçlanmıştır. Direkt bilirubin ile yakın

korelasyon gösterdiğinden ileri analizlerde sadece total bilirubin parametresi kullanılmıştır. Ayrıca total bilirubin düzeylerindeki her logaritmik (log ln) bir birim artışı mortalite riskini 1.6 kat kadar artırdığı saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda ikincil bulgu olarak dekompanse siroz ile yatırılan hastalarda mortalite ile bağımsız iki değişken, yaş ve total bilirubin düzeyi, saptanmıştır.

Total bilirubin düzeyi, dekompanse sirozlu hasta grubunda nozokomiyal enfeksiyon gelişimini öngörmede en önemli belirteçlerden biridir. Bu parametre, karaciğer rezervinin yanı sıra immün disfonksiyonunu da yansıtmaları klinik uygulamada değerli bir gösterge olduğunu düşündürmektedir. Bu belirtecin kolay uygulanabilir, ucuz ve objektif bir laboratuvar parametresi olması da erken uyarı belirteci olarak kullanılabilirliğine dayanak sağlar. Elde edilen tüm bu bilgiler, dekompanse sirozlu hastalarda enfeksiyon riskini öngörmede ve prognoz tayininde total bilirubin düzeylerinin rutin klinik uygulamaya dahil edilmesinin uygun olacağını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Dekompanse siroz, nozokomiyal enfeksiyon, bilirubin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BILIRUBIN LEVELS AND THE RISK OF NOSOCOMIAL INFECTION IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CIRRHOSIS

Decompensated cirrhosis represents the advanced stage of chronic liver disease in which the structural and functional integrity of the liver is severely impaired and multiple organ dysfunction occurs. Patients in this phase become more susceptible to infections, which are among the leading causes of morbidity and mortality in this population. The occurrence of infections in these individuals further deteriorates already compromised liver function, leading to multi-organ failure and increased mortality. Therefore, identifying biomarkers that can predict infection development and risk at an early stage holds critical clinical importance for the follow-up and management of these patients.

This study aimed to evaluate the relationship between serum bilirubin levels and the development of nosocomial infections in patients hospitalized with decompensated cirrhosis. Infections play a crucial role in determining the prognosis of this disease. Therefore, determining the predictive value of bilirubin levels in terms of infection development is of great clinical significance.

The study included patients diagnosed with decompensated cirrhosis who were hospitalized in the Gastroenterology Department of Gazi University Faculty of Medicine between 2014 and 2024. Patients who did not have any clinical signs of infection at admission and were not receiving antibiotic therapy were included. Data from a total of 284 patients were retrospectively evaluated. For each patient, demographic characteristics, etiology of cirrhosis, complications of cirrhosis, laboratory parameters, and scoring systems such as Child-Pugh and MELD-Na were recorded. Comparisons between the groups with and without infection were made using the t-test, Mann–Whitney U test, and Chi-square test. Each variable was first analyzed by univariate logistic regression before being included in the multivariate model. Variables with a p-value < 0.2 were entered into multivariate logistic regression analysis to identify independent predictors. Additionally, survival analyses were performed using Kaplan–Meier and Cox regression methods.

Nosocomial infection developed in 31.7% (n = 90) of the 284 patients. The most frequent types of infection were urinary tract infection (30%), spontaneous bacterial peritonitis (25.6%), pneumonia (21.1%), and soft tissue infections (15.6%). Both total and direct bilirubin levels were found to be significantly higher in the group that developed nosocomial infections. According to ROC analysis, the cutoff value for total bilirubin was 1.78 mg/dL with an AUC of 0.74. In univariate logistic regression analyses, the presence of hepatic encephalopathy (HE), hepatorenal syndrome (HRS), Child-Pugh Class C, total bilirubin, direct bilirubin, CRP, procalcitonin, MELD-Na, INR, AST, and albumin were

significantly associated with nosocomial infection risk. However, in multivariate analyses, only total bilirubin remained as an independent predictor. Because of its strong correlation with direct bilirubin, only total bilirubin was included in further analyses. Moreover, each logarithmic (log ln) unit increase in total bilirubin levels was found to increase mortality risk by 1.6-fold. As a secondary finding, age and total bilirubin were identified as independent predictors of mortality in patients hospitalized with decompensated cirrhosis.

Total bilirubin level is one of the most important predictors of nosocomial infection development in patients with decompensated cirrhosis. This parameter reflects not only hepatic reserve but also immune dysfunction, making it a valuable clinical indicator. Its simplicity, low cost, and objectivity as a routinely measurable laboratory parameter further support its use as an early warning biomarker. These findings suggest that incorporating total bilirubin levels into routine clinical practice could be beneficial for predicting infection risk and determining prognosis in patients with decompensated cirrhosis.

Keywords : Decompensated cirrhosis, nosocomial infection, bilirubin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz, normal karaciğer parankiminin fibroz dokuyla yer değiştirmesi, fonksiyonunu zamanla yitirmesi anlamına gelir ve her zaman altta yatan bir karaciğer hastalığıyla ilişkilidir (1). Sirozun doğal seyri çoğunlukla asemptomatik olan kompanse sirozdan, semptomatik dekompanse siroza doğru ilerleme şeklindedir. Dekompanse siroz bulguları asit, kanama, ensefalopati ve sarılıktır (2). Dekompanse faz geliştiği anda siroz sistemik bir hastalığa döner ve çoklu organ disfonksiyonu gelişir (3,4). Kompanse asemptomatik sirozluların her yıl yaklaşık %5 ile %7'si dekompanse siroz fazına geçmektedir (5).

Enfeksiyon, dekompanse sirozda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Dekompanse sirozlu hastalarda hem toplum kökenli hem de hastane kaynaklı enfeksiyon riski, karaciğer hastalığının şiddeti ile ilişkilidir (4).

Klinik kılavuzlar, uygun tedavi geciktirildiği takdirde enfeksiyon durumunda, özellikle sepsiste mortalite riski artış gösterdiğinden şüpheli enfektif bir durumda erken antibiyotik başlanmasını desteklerken; hastaneye yatışı yapılan hastalarda enfeksiyonu gelişimini önlemek için profilaktik antibiyotik başlanmasına ilişkin kanıtlar çok kesin değildir (6).

Literatürde, siroz hastalarında nozokomiyal enfeksiyon sıklığının %25 ile %35'e kadar ulaştığı ve bu enfeksiyonların mortaliteyi yaklaşık iki kat kadar artırdığı bildirilmektedir (7). Bu hastalarda en sık karşılaşılan hastane kaynaklı

enfeksiyon türleri arasında spontan bakteriyel peritonit (SBP), pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, kateter ilişkili bakteriyemi ve sepsis yer almaktadır (8,9).

Nozokomiyal enfeksiyonların önemi; sirozun doğal seyrini kötüleştirmekte, kronik karaciğer hastalığının üzerine akut karaciğer yetmezliği tablosuna neden olabilmekte ve bu tip durumlarda hastaların transplantasyon gereksinimi artabilmektedir (10,11). Enfeksiyon gelişen hastalarda karaciğer fonksiyonları hızla bozulabilmekte ve çoklu organ yetmezliği daha sık ortaya çıkabilmektedir. Bu durum hastane içi mortalite oranı anlamlı derecede artırmaktadır (12,13). Bu yüzden nozokomiyal enfeksiyonların erken tespiti ve risk faktörlerinin belirlenmesi klinik uygulamada önemli bir yere sahiptir (9).

Literatürde hiperbilirubinemi ile nozokomiyal enfeksiyon arasındaki ilişkinin ortaya konulduğu çalışmalar bulunmaktadır fakat bunlar sınırlı sayıdadır (7). Bu nedenle incelenmesi, erken tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından klinik olarak değerli bir araştırma konusudur.

Biz de bu çalışmada, 10 yıllık bir süreçte Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Servisi'nde dekompanse siroz tanısıyla yatışı yapılan hastaları inceledik. Bu çalışmanın amacı, dekompanse siroz tanısıyla hastaneye yatırılan bu hastalarda serum bilirubin düzeyleri ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Elde edilecek sonuçların, klinik öngörüye katkıda bulunması, enfeksiyon riski yüksek hasta grubunun erken belirlenmesinde yol gösterici olması ve gelecekteki tedavi yaklaşımlarının planlanmasına ışık tutması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Siroz ve Karaciğer Fonksiyonları

2.1.1. Karaciğerin Temel Görevleri

Karaciğer metabolizma, bağışıklık, protein sentezi, detoksifikasyon, safra üretimi ile ilgili işlevleri yerine getiren insan vücudu için kritik bir organdır. Sindirimde, metabolizmada; endokrin ve gastrointestinal sisteme yardımcı birçok görevi vardır. Kolesterol metabolizmasını sağlar, yağda çözünen vitaminlerin depolanmasını sağlar, hemin parçalanmasıyla oluşan bilirubinin konjugasyonu ve atılımı, özellikle yağ sindiriminde önemli olan safra üretimi ve salgılanmasını sağlar. Demir ve bakır vücutta karaciğerde depolanır. Karaciğerin bir diğer görevi ilaçların metabolizması ve/veya detoksifikasyonudur. Karaciğer plazma proteinlerinin sentezi için önemlidir. Albümin, bağlayıcı globülinler, protein C ve S, pıhtılaşma faktörleri gibi önemli proteinlerin sentezi karaciğerde gerçekleşir (14).

Karaciğerin aynı zamanda immünolojik görevleri mevcuttur. Karaciğerde sinüzoidal endotel ile hepatositler arasında bulunan kuppfer hücreleri, aslında makrofaj olarak görev yapar. İmmün sistem ile ilgili olan akut faz proteinlerinin, bir takım sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi ile bağışıklık sistemini ilgilendiren önemli görevlerde yer alır. Aynı zamanda gastrointesitinal sistem ile sistemik dolaşım arasında bir bariyer gibi görev alır. Portal dolaşım ile gastrointestinal

sistemden gelen içeriğin büyük bir kısmı sistemik dolaşıma girmeden önce karaciğere uğrar. Bu içerikte besinlerle birlikte çevresel antijenlerin yanı sıra patojenik olan ya da olmayan mikroorganizmalar da yer alır (15).

2.1.2. Sirozun Tanımı ve Patofizyolojisi

Siroz, kronik karaciğer hasarının son evresi olup kronik inflamasyondan kaynaklanan ilerleyici bir durumdur (16). Histolojik olarak hepatik doku mimarisinin bozulması ve yaygın fibrozis ile karakterizedir (17). Doğal lobüler yapı işlevini kaybeder ve yerini rejenarasyon nodülleri ile fibrotik dokuya bırakır (17).

Bu kronik karaciğer hastalığının ilerlemesinde esas olarak hepatik yıldız hücre aktivasyonu, epigenetik düzensizlikler ve bağırsak ile karaciğer arasında etkileşimler yer alır (16). Hepatik yıldız hücreleri kronik karaciğer hasarının sonucunda aktive olduğunda, miyofibroblast benzeri hücelere dönüşür ve ekstraselüler matriksten zengin salgı üretir, böylece fibrozise yol açar (16). TNF-alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerce yönlendirilen kronik inflamasyon, karaciğer hasarını şiddetlendirir ve daha fazla hepatik yıldız hücre aktivasyonuna yol açar (16).

Sirozda oluşan portal hipertansiyon; fibrozis ve rejenarasyon nodüllerden kaynaklanan intrahepatik vasküler direnç artışından kaynaklanır (16). Bu yüksek basınç asit, varis kanaması gibi komplikasyonlara neden olur (16).

Sirozun en ciddi komplikasyonlarından biri de ileri evre karaciğer hastalığı olanlarda böbrek değerlerinde bozulma ile karakterize hepatorenal sendromdur (HRS). HRS'nin patofizyolojisinde, sistemik hipotansiyon ve splanknik vazodilatasyona bağlı renal vazokonstrüksiyon yer alır (16).

Aynı zamanda hepatik ensefalopati(HES) de ciddi bir siroz komplikasyonudur. Bağırsak, karaciğer ve beyin ekseninde; bozulmuş karaciğer fonksiyonu nedeniyle bağırsak mikrobiyatasındaki değişiklikler ve üretilen nörotoksinler detoksifiye edilemeden sirotik karaciğerden geçerek beyine ulaşır (16). Bu durum, hafif konfüzyondan komaya kadar geniş bir spektrumda nörolojik bozukluklara yol açabilir (16).

2.1.3. Sirozun Sınıflaması, Kompanse ve Dekompense Siroz

Siroz klinik olarak iki evrede değerlendirilir. Bunlar kompanse ve dekompanse sirozdur. Bu ayrım, hastalığın prognozunu saptamada ve uygun tedavi yaklaşımlarını bulmada önemli bir yere sahiptir (5).

Sirozun seyri genelde asemptomatik olan kompanse fazdan, komplikasyonların geliştiği dekompanse faza geçişi içerir (18). Kompanse sirozlu hastalar seneler boyunca hiçbir semptom göstermeden yaşayabilir (19). Kompanse sirozda, yapısal ve fonksiyonel hasara rağmen karaciğer işlevini büyük ölçüde sürdürür ve siroz ilişkili komplikasyonlar henüz gerçeklemediği (20). Bu evrede

portal hipertansiyon gelişmeye başlasa da klinik olarak yansıması genellikle oldukça düşüktür (20).

Kompanse sirozda prognoz iyi olup dekompansezyon fazına geçiş ve siroz ilişkili mortalite bu hasta grubunda düşüktür (18). Kompanse fazda ortalama sağ kalım süresi 12 yıldan fazladır, fakat dekompanse faza geçtiği zaman bu 2 yıla düşmektedir (18).

Dekompanse siroz evresi, karaciğer işlevinin azaldığı ve temel görevleri yerine getiremediği, siroz komplikasyonlarının çıktığı evreyi tanımlar (2). Asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati ve sarılık bu evrenin klinik bulgularındandır (2). Bu evre yüksek mortalite riski içerir ve dekompanse siroz evresinde ortalama sağ kalım 1-2 yıl arasındadır (21).

Bu sınıflamanın klinik öneminden bahsedilecek olursa hasta takibi ve tedavi seçiminde bu sınıflama önemli rol oynar. Kompanse evrede, komplikasyonu önleyici yaklaşımlar ile uzun süre sağkalım sağlanabilirken; Dekompanse evrede tedavi stratejisi, oluşan komplikasyonların yönetimi ve nakil değerlendirilmesine dayanır (2,21).

2.1.4. Siroz Epidemiyolojisi ve Sirozda Etiyolojiler

Siroz; tüm dünya çapında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, her yıl 1,5 milyon kadar insan siroz ve getirdiği komplikasyonlar sonucunda hayatını kaybetmektedir (22). 2017 yılında

dünya çapında yapılan bir kohort çalışmasında yaklaşık 10,6 milyon yaygın dekompanse siroz ve 112 milyon yaygın kompanse siroz vakası saptanmıştır (22). Genel nüfusa kıyasla kompanse ve dekompanse sirozlularda sırasıyla 5 ve 10 kat kadar daha fazla mortalite riski mevcuttur (22). Yine kompanse ve dekompanse sirozlu hastaların genel sağ kalım oranlarında 1 yılda sırasıyla %87'ye %75 ve 5 yılda %67'ye karşı %45 olduğu belirtilmiştir (23).

Siroz, kronik karaciğer hasarına neden olan etkenlerin ortak son aşamasıdır. Etiyolojileri arasında viral, toksik, metabolik, otoimmün ve genetik nedenler yer almaktadır (20). Başlıca etiyolojik faktörler arasında viral hepatitler bunlardan biridir. Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV), özellikle gelişmekte olan ülkelerde sirozun önde gelen etiyolojilerindendir (20). Alkolik karaciğer hastalığına bağlı siroz dünya çapında sirozun en sık nedenlerinden biri olmakla birlikte özellikle batı ülkelerinde sıklığı artmaktadır (24). Metabolik Disfonksiyon ilişkili Steatohepatit (MASH)'e sekonder siroz, obezite ve tip 2 diyabete sahip hasta sayısının artışı ile birlikte sayıca hızla artış gösteren bir etiyolojik faktör haline gelmiştir (25). Karaciğer sirozunun diğer etiyolojik faktörleri arasında otoimmün hepatit, primer bilier kolanjit, primer sklerozan kolanjit gibi otoimmün ve kolestatik hastalıklar; hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi genetik ve metabolik hastalıklar; ilaç toksisiteleri ve Budd-Chiari gibi vasküler hastalıklar yer almaktadır.

2.2. Sirozda Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

2.2.1. Klinik Bulgular ve Asit, Varis Kanaması, Hepatik Ensefalopati

Siroz, kronik karaciğer hastalığının son evresidir ve klinik bulguları hastalığın evresine göre değişmektedir. Kompanse evrede hastalar genelde asemptomatik olup yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı gibi spesifik olmayan şikayetleri mevcuttur (5,20). Bu evrede fizik muayenede sıklıkla hepatomegali veya splenomegali fark edilebilir ancak siroz dekompanse evresine geçtiğinde portal hipertansiyon ve hepatik fonksiyon bozukluğunun sonuçları baskın hale gelir (2). Dekompanse siroz evresinde asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati ile birlikte sarılık, koagülopati, böbrek fonksiyonlarında bozukluk ve siroz ilişkili immün bozukluklar da görülebilmektedir (3,26).

Asit, dekompanse siroz evresinde en sık görülen komplikasyon olup portal hipertansiyon ve buna bağlı artan splankin vazodilatasyon ile renal sodyum tutulumu ve albümin sentezinin azalmasına bağlı plasma onkotik basıncında düşmeye sekonder olarak gelişir (27). Klinik olarak karında şişlik, kilo artışı ve nefes darlığına neden olmaktadır. Asit gelişimi hastalığın prognozunda önemli bir dönüm noktası olup dekompanse evresine geçişi göstermektedir (28). Asit gelişen hastalarda 5 yıllık dilüsyonel hiponatremi, refrakter asit ve hepatorenal sendrom gelişiminin olasılıkları sırasıyla %37,1 ; %11,4 ve %11,4'tür (22). Ayrıca asitli hastalarda spontan bakteriyel peritonit riski yüksek olup bu durum mortalite artışına neden olmaktadır (29).

Varisi olmayan hastalarda varis gelişme oranı yılda yaklaşık %7-8'dir. Varisi olan hastalarda ise küçük varislerden orta veya büyük çapta varislere ilerleme sıklığı yılda yaklaşık %7-10 civarındadır (22). Varisler, özefagus ve gastrik varisler şeklinde olabilmekte ve portal hipertansiyonun sonucu oluşmaktadır. Bu varislerin kanama riski istic yıllık %5-15 arasındadır (22,30). Akut varis kanaması sirozda yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olup 6 haftalık mortalitesi %10-20 arasındadır (31). Portal Hipertansiyonlu hastalarda üst gastrointestinal sistemden kaynaklanan kanamaların %70'ini bu özefageal ya da gastrik varisler oluşturmaktadır (31).

Hepatik Ensefalopati (HE), karaciğerin detoksifikasyon rezervinin azalması sonucunda beyin fonksiyonlarının bozulması ile karakterizedir. Kognitif değişikliklerden komaya kadar uzanan geniş bir spektrumda klinik sonucu görülür. Patogenezinde özellikle amonyak birikimi, glutamin metabolizma bozukluğu, kan-beyin bariyerinde geçirgenlik ve nöroinflamasyon yer almaktadır (32). Hepatik ensefalopati gelişimi sirozun seyrinde önemli bir prognoza dikkat çeker. HE tanısı konulduktan sonra sirozlu hastalarda ortalama sağ kalım süresi 2 yıla, 65 yaşın üzerinde sirozlularda ise 1 yıla kadar düşer (33). Siroz hastalarının yaklaşık %40'ında görülür. Portal hipertansiyonu olanlarda ve alkol ilişkili karaciğer hastalıklarında daha yaygın olmasına rağmen metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatitis (MASH)'te en sık görülen ilk dekompanse bulgusudur (33).

2.2.2. Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal Sendrom (HRS), karaciğer yetmezliğinin önemli bir komplikasyonu olup karaciğer yetmezliğine bağlı böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla karakterizedir. Çoğunlukla sirozlu hastalarda görülse de nadiren akut karaciğer yetmezliğinde de görülebilmektedir (34). Hepatorenal sendromun patojizyolojisinde spesifik olarak dolaşım bozukluğu, nitrik asit fonksiyon bozukluğu ve sistemik inflamasyon rol oynamaktadır. Sirozlu hastaların %40'ında hepatorenal sendrom gelişeceği ve hepatorenal sendrom gelişen bu hastaların üçte birinde mortalite olacağı tahmin edilmektedir (34).

Sirozlu hastalarda akut böbrek hasarının etiyolojisini belirlemek tedavi yöntemini değiştireceğinden önemlidir. Bu hastalarda HRS'nin yanı sıra enfeksiyon, hipovolemi, vazodilatör, post renal böbrek hasarı, toksik ya da iskemik akut tübüler nekroz (ATN) veya glomerülonefrit kaynaklı akut böbrek hasarı da görülebilmektedir. HRS dışlama tanısı olarak kalmaya devam ettiğinden etiyolojinin doğru bir şekilde aydınlatılması önemlidir (35).

2.2.3. Sirozda Spontan Bakteriyel Peritonit ve Diğer Enfeksiyonlar

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), sirozlu hastalarda en sık görülen enfeksiyonlardan biri olup prospektif bir çalışmada, siroz tanısıyla hastanede yatan hastaların %47'sinde bakteriyel enfeksiyonların olduğu saptanmıştır. Ek

olarak yine bu çalışmada enfeksiyon türleri arasında %31 oranında SBP izlenmiştir (36).

Sirozlu hastalar; bakteriyel aşırı çoğalma, bağırsak geçirgenliğinde artma ve immün yanıt disfonksiyonu nedeniyle bakteriyel translokasyona karşı daha savunmasız olup başta SBP olmak üzere birçok enfeksiyona karşı risk altındadır (36). SBP'deki en sık saptanan etken *Eschericia Coli* başta olmak üzere gram negatif bakterilerdir (36). SBP özellikle çoklu komormibiditesi olan ve/veya şiddetli gastrointestinal kanaması olan siroz hastalarında daha komplike seyretmektedir (36).

SBP'nin yanı sıra bu hasta gruplarında diğer enfeksiyonların riski de artmıştır. SBP dışındaki diğer enfeksiyonlara bakıldığında idrar yolu enfeksiyonu %21,4-28,5 ; solunum yolu enfeksiyonları %9,9-16,4 ; deri ve yumuşak doku enfeksiyonları %8,5-12,2 ; sekonder bakteriyel peritonit %4 sıklıkta yer almaktadır (22). Hastaların %10-13'ünde mantar enfeksiyonları görülebilmektedir (22).

2.2.4. Sirozda Skorlama Sistemleri

Child-Pugh puanlama sistemi, siroz hastalarında prognozu tahmin etmek için tasarlanmış olup toplamda beş klinik kriterinden oluşan bir skorlama sistemidir. Bu kriterler arasında serum bilirubin düzeyi, serum albümin, INR, asit ve hepatik ensefalopati yer almaktadır. Her bir parametre 1-3 arasında puanlanır

ve toplam skor 5-15 arasında sonuçlanmaktadır. 5 ile 6 puan Child A evresini, 7 ile 9 puan arası Child B evresini, 10-15 puan arası ise Child C evresini oluşturur (37). Child A kompanse, iyi prognozu ; Child B orta derecede karaciğer yetmezliğini ve Child C de dekompanse kötü prognozu ifade etmektedir (37). Bu skarlama sistemlerinde kullanılan parametreler ve eşik değerleri tabloda sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Child-Pugh-Turcotte Skarlama Sistemi

Parametre	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Bilirubin (mg/dL)	<2	2–3	>3
Albümin (g/dL)	>3.5	2.8–3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7–2.3	>2.3
Asit	Yok	Hafif / kontrollü	Orta–Şiddetli
Ensefalopati	Yok	Hafif–Orta (Grade I–II)	Ağır (Grade III–IV)
Toplam puana göre sınıflama; Child A : 5-6 (kompanse, iyi prognoz) ; Child B : 7-9 (orta derece karaciğer yetmezliği) ; Child C : 10-15 (ileri karaciğer yetmezliği, kötü prognoz)			

“Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli” (MELD) skarlama sistemi, başlangıçta transplantasyon önceliklendirmesi için geliştirilmiş prognostik bir skarlama sistemidir. Serum bilirubin düzeyi, serum kreatinin düzeyi ve INR değerleri olmak üzere 3 parametreden oluşmaktadır. Daha sonra serum sodyum değerinin karaciğer hastalıklarında mortaliteyle güçlü ilişkisi görülünce, MELD-Na skarlama sistemi geliştirilmiştir (38). MELD-Na skoru özellikle 90 günlük mortalite tahmininde güçlü öngörüye sahiptir. Tabloda MELD-Na skarlama formülü ve 90 günlük mortalite oranları sunulmuştur (Tablo 2),.

Tablo 2. MELD, MELD-Na Skorlama Sistemleri ve MELD-Na Skorunun 90 Günlük Mortalite İlişkisi

$MELD-Na = MELD + 1.59 \times (135 - Na)$	
$MELD = 3.78 \times \ln[\text{bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[INR] + 9.57 \times \ln[\text{kreatinin (mg/dL)}] + 6.43$	
Not: Na değeri 125–137 mmol/L arasında sınırlandırılır; kreatinin değeri 1.0–4.0 mg/dL arasında kabul edilir ve diyaliz alan hastalarda kreatinin değeri 4.0 mg/dL olarak hesaplanır.	
MELD-Na Skoru	90 Günlük Mortalite (%)
≤ 9	<2%
10–19	6%
20–29	19.6%
30–39	52.6%
≥ 40	71.3%

2.3. Nozokomiyal Enfeksiyonlar

2.3.1. Tanımı

Nozokomiyal enfeksiyonlar, başka bir deyişle hastane kökenli enfeksiyonlar, hastaneye yatış sırasında inkübasyon döneminde olmayıp yatıştan sonraki en az 48 saat sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar şeklinde tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre ayrıca taburculuktan sonraki 10 gün içinde gelişen enfeksiyonlar da hastane ilişkili enfeksiyon olarak kabul edilir (39). Bu tip enfeksiyonların gelişiminde uygulanan tıbbi hizmet ile ilişkili invaziv girişimler önemli rol oynar. Bu enfeksiyonlar özellikle hastane kaynaklı pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi, cerrahi alan enfeksiyonları şeklinde ortaya

çıkılmaktadır. Bu enfeksiyonlar yüksek mortalite sıklığı ve antibiyotik direncine sebebiyet vermesiyle önem taşımaktadır (40).

2.3.2. Siroz Hastalarında Nozokomiyal Enfeksiyonlar

Karaciğer sirozu, dünya çapında 11.en sık ölüm nedenidir ve enfeksiyonlar bu hastalarda sıkça görülen, ciddi seyreden, mortaliteye neden olabilen komplikasyonlardandır. Özellikle de dekompanse sirozlu hasta grubunun %20 ile %41,6'sını etkiler (41).

Hastanede siroz nedeniyle yatan hastalarda özellikle gastrointestinal kanaması olan grup nozokomiyal enfeksiyon gelişimi açısından en riskli gruptur (42). Hastaneye yatırılan siroz tanılı hastaların %32 ile %34'ünde nozokomiyal enfeksiyon görülürken ; gastrointestinal kanaması olanlarda bu oran yaklaşık %45'e çıkmaktadır. En yaygın enfeksiyon türleri arasında % 25 SBP enfeksiyonu, %20 idrar yolu enfeksiyonu, %15 pnömoni görülmektedir (42). Bakteriemi, yumuşak doku enfeksiyonları, sekonder peritonit ve mantar enfeksiyonları diğer enfeksiyon türleri arasında yer almaktadır (41).

Sirozlu hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlar hepatik ensefalopati, akut-kronik karaciğer yetmezliği ve akut böbrek hasarı gibi çeşitli komplikasyonlara hastayı yatkın hale getirmektedir (41). Ek olarak halihazırdaki komplikasyonların daha da kötüleşmesine neden olarak kısa vadede mortalite oranını 2-4 kat artırabilir (41). Enfeksiyon iyileşse bile, sağkalım tehlikeye girmeye devam eder

(41). Siroz hastaları için nozokomiyal enfeksiyon genellikle kötü prognozu göstermektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastaların erken teşhisi, enfeksiyon gelişmeden önlem alınması, enfeksiyonun tedavisi ve yönetimi önem kazanmaktadır (41).

Antibiyotik profilaksisi, enfeksiyon riskini azalttığı ve siroz hastalarında sağkalımı iyileştirdiği için yüksek riskli popülasyonlarda profilaksi önerilir fakat bu yöntem profilaktik olduğundan çoklu ilaç dirençli enfeksiyon riskini artırabilir. Bu durum daha sonrasında, dirençli enfeksiyona sahip sirozlu hastaların prognozunun kötüye gitmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle profilaktik tedaviden fayda görebilecek asıl hasta popülasyonunu belirlemek önem kazanmaktadır (41).

2.4. Sirozda İmmün Sistem Değişiklikleri

Sirozlu hastalar; bağırsak mikrobiyatasındaki değişim, artmış gastrointestinal geçirgenlik, portal şant ve sirozla ilişkili immün disfonksiyon nedeniyle enfeksiyon riski altındadır (41). Siroz, immün sistemin hem doğal hem de adaptif bileşenlerinde fonksiyon bozukluğuna yol açar ve bu durum literatürde “siroz ilişkili immün disfonksiyon” olarak adlandırılır (3). Bu durumun patofizyolojisinde doğal bağışıklık sisteminde yer alan kuppfer hücrelerinin fagositoz kapasitesinde azalma, bakterilere karşı ilk savunma mekanizmalarından biri olan kompleman proteinlerinin azalması, adaptif immün sistemde yer alan T lenfositlerde sayısal ve fonksiyonel kapasitesindeki düşüş, B

hücrelerindeki immünglobin üretiminde değişiklikler ve sistemik inflamasyonda rol oynayan endotoksinler ve TNF-alfa ile IL-6 gibi stokinler rol oynar (42).

2.4.1. Siroz İlişkili İmmün Disfonksiyon, Doğal ve Adaptif İmmun Yanıt Bozuklukları

Etiyolojisiden bağımsız olarak, kronik karaciğer hastalıklarının son aşaması olan sirozda; “Siroz İlişkili İmmün Disfonksiyon Sendromu” (CAIDS) adı verilen bir immün disfonksiyon durumu söz konusudur. Bu durumun gelişimine antijenlerin tanınmasını sağlayan yanıtlar, savunma mekanizmalarının bozulması, karaciğerin lokal immün yanıtının bozulması yol açmaktadır. Tüm bu durumların sonucu olarak proinflamatuvar ve anti inflamatuvar denge bozulur. CAIDS’ın gelişmesiyle birlikte farklı tür enfeksiyonlara karşı koruma mekanizmaları zayıflamaktadır (43).

CAIDS durumunda hem doğal immün mekanizmalar hem de humoral savunmada değişiklikler olmaktadır. Siroz İlişkili İmmün Disfonksiyon Sendromu dinamik bir süreç olup karaciğer hastalığının ilerlemesiyle birlikte bu immün disfonksiyon da ilerlemektedir (44). 2 farklı tipi mevcuttur. Kompanse sirozlu hastalarda ve organ yetmezliği olmayan dekompanse sirozlu hastalarda immunoparezi olmaksızın düşük seviyeli bir sistemik inflamasyon mevcuttur. Akut dekompanse ve çoklu organ yetmezliği gelişen bir durum olan akut-kronik karaciğer yetmezliği (ACLF)’nde ise şiddetli bir inflamatuvar yanıt ile

birlikte derin bir imm nparezi mevcuttur; savunma mekanizmaları işgaleci mikroorganizmalara karşı yanıt oluşturamaz(44).

Sirozda sistemik inflamasyonun gelişimine neden olan şey bağırsaklardır (44). Sirozda bağırsak geirgenliğı artmıştır. Bu bağırsaklardaki liposakkarit gibi bakteri ve patojen ilişkili moleküller, bakteri enfeksiyonu olmasa bile geçirgenlikteki artışın sonucunda dolaşıma karışır. Bağırsak ilişkili lenfoid doku, mezenterik lenf nodları ve karaciğerdeki kuppfer hücreleri tarafından tanınır; bu hücreler aktive olur ve proinflamatuvar sitokinler sentezlenir (3). Patobiyont türlerinde artış, bağırsak mikrobiyatasının çeşitliliğinin azalması ve sirozda bakteriyel geçirgenliğinin artması; bu translokasyonu daha da artırarak sistemik inflamasyonu daha da artırır (44).

Siroz ilişkili immün disfonksiyon sendromu; komplikasyonların gelişimi ve hastalığın prognozunda önemlidir. Bu sendromun derecesi; bakteriyel translokasyon, karaciğer hastalığının şiddeti ve organ yetmezliğı ile ilgilidir(3).

İleri karaciğer hastalıklarında, makrofaj gibi doğıal immün sistem komponentlerinden gelen sinyallerin adaptif immün sistemi tetikleme yetenekleri azalır; hatta bazı durumlarda bu sistemi baskılar (45). ACLF'li hastalarda yapılan bir ex vivo çalışmada, T hücre proliferasyonunu baskılayan dolaşımdaki bazı myeloid hücrelerinin doğıal immün sistemden gelen uyarılara zayıf yanıt verdiğini ve prototipik anti-inflamatuvar sitokin IL-10 üretiminin arttığı bulunmuştur (45). Yine bir başka çalışmada dekompanse evredeki siroz hastalarının periferik kanında ve dokularında MerTK ekspresyonunun monosit ve

makrofoljarda arttığı ve bu ekspresyonun arttığı hücrelerde TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörlerin üretiminin bozulduğu bildirilmiştir (45).

Sirozun adaptif immun yanıt üzerindeki etkisini değerlendirilen çalışmalar görece az sayıda olup sirozun neden olduğu lenfosit fonksiyon bozukluğunun altında yatan mekanizmalar net olarak anlaşılamamıştır (45). Kronik karaciğer hastalıklarında etiyolojiden bağımsız olarak lenfopeni eğilimi olup öncelikle bu lenfopeni CD4+ T helper hücrelerin artmış apoptozisi ve bozulmuş olgunlaşmasından kaynaklanır. Ek olarak kalan lenfositler nitelsiz fonksiyon gösterir (45).

2.4.2. Bağırsak Bariyeri Disfonksiyonu ve Gastrointestinal Sistem Kaynaklı Bakteriyel Translokasyon

Bağırsak ve karaciğer eksenini değerlendirecek olursak bağırsak, mikrobiyotası ve karaciğer arasında karşılıklı hem anatomik hem de fonksiyonel bir ilişki vardır (46). Siroz hastalarında, bağırsak mikrobiyotasında değişim ve bağırsak bariyer bozukluğu görülür. Bu durum, bağırsaktaki mikroorganizmaların ve patojen ilişkili moleküler yapıların portal dolaşıma, ardından da sistemik dolaşıma katılmasına olanak verir (47). Bağırsaktaki mikrobiyata ile portal dolaşım arasında birkaç bariyer mevcuttur. Bunlar mukus tabakası, bağırsak epiteli, bağışıklık tabakası ve vasküler tabakadır (48). Bu bariyerlerde bozulma meydana geldiğinde; patojenler ve ilişkili moleküller portal dolaşıma geçerler.

Portal hipertansiyon gelişimi, bu bariyerin bozulmasını başlatan ve ayrıca mukus-epitel pariyerini de etkileyen öncü olaydır (46).

Ayrıca sirozlu hastalarda ince bağırsak hareketliliğinde bozulma durumu söz konusudur. Bu da ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalmaya yol açar (46). Proton pompa inhibitörlerinin yaygın kullanımı, kaşektik yapı, çoklu antibiyotik tedavileri, tekrarlayan hastane yatışları gibi nedenler de bakteriyel aşırı çoğalmaya katkı sağlar (46).

Daha önce saydığımız bağırsak mikrobiyotası ve portal dolaşım arasındaki bariyer katmanları arasında lenfoid dokudan oluşan bağışıklık sistemi katmanı yer alır. Bu doku konak savunmasında önemli rol oynar (49). Bu katmandaki T hücreler, bakteriyel ve fungal bazı metabolitler için yüksek özgüllüğe sahip T hücre reseptörüne sahiptirler (49). Bu durum patojenlere yanıt verme ve bağırsak bariyerini sağlama konusunda önemlidir. Aktive olduklarında TNF-alfa, IFN-gama ve IL-17 gibi sitokinleri salgılamakla kalmaz IL-22 üreterek bağırsak bariyer bütünlüğüne katkı sağlar (46). Sirozda, bu bariyerdeki bağışıklık hücrelerinin sayısı önemli düzeyde azalır ve fonksiyonu da bozulur (46).

2.4.3. Siroz İlişkili İmmün Sistem Değişikliklerinin Klinik Sonuçları

Karaciğer, çevresel etkenlere bağlı olarak sürekli dışsal mikrop ve moleküllerinin etkisi altında olup bunları algılayarak immün yanıt düzenleyen geniş bir immün hücre repertuarıdır (46). Bu ekseninde bir bozukluk bağışıklığı da

etkiler. Kronik karaciğer hastalığının ilerlemesiyle immün sistem bozukluğu da derinleşir (46). Bu durum; sirozun akut dekompanseasyonu, göreceli immün yetmezlik, çoklu organ yetmezliği ve kısa vadeli mortalite (28.günde %15) ile sonuçlanır (46).

Bakteriyel ve fungal enfeksiyonların sıklığı, sirozlu hastalarda genel popülasyona göre artmıştır. Dekompanse sirozun erken evrelerinde bile bakteriyel enfeksiyonlar 5-6 kat daha yaygın görülmekte ve yüksek mortalite ile seyretmektedir. Fungal enfeksiyonlar daha ileri evre sirozlu hastalarda ve ACLF'li organ disfonksiyonu olanlarda daha yaygın görülmektedir (50).

Dekompanse sirozlu hastaların %32-40'ında bakteriyel enfeksiyonlar mevcut olup bunların %32-50'si toplu kökenli, %25-41'i sağlık hizmeti ilişkili ve %25-37'si hastane kaynaklıdır (50). Sirozlu ve bakteriyel enfeksiyonlu hastaların neredeyse %25'inde klinik tabloyu daha da ağırlaştıran ikincil enfeksiyonlar gelişir (50). Buna karşılık fungal enfeksiyonlar daha nadir olup sirozdaki kültür pozitif enfeksiyonların %3-7'sini oluşturur ve çoğunluğu hastane kaynaklı enfeksiyonlardır (50). En sık görülen enfeksiyonlar spontan bakteriyel peritonit, idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, bakteriyemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (50).

Bir Kuzey Amerika çalışmasında; hastane kaynaklı enfeksiyonların, siroz nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda %15 oranında geliştiği ve bunun normal popülasyona göre 1,5 ile 2 kat arttığı, artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (46).

Sirozlu hastalarda enfeksiyon gelişimi akut dekompanseasyonun sık bir nedeni olup hastanede yatan hastaların prognozunu ağırlaştırabilir. Varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi dekompanseasyonları hızlandırabilirler (50). Enfeksiyonlar karaciğer ile ilgili komplikasyonların gelişmesine neden olmakla birlikte karaciğer dışındaki organların da fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Ayrıca bu hastalarda enfeksiyon sonrası hastaneye tekrar yatış riski yükselmektedir (46).

Gecikmiş tanı ve uygun olmayan ampirik tedavi bu hastalarda kötü klinik seyir ve mortalitenin artması ile ilişkilidir (50). Bu nedenle erken tanı ve uygun ampirik tedavi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

2.5. Bilirubin

2.5.1. Tanımı ve Metabolizması

Bilirubin; hemoglobin ve sitokrom, katalaz gibi diğer hemo-proteinlerin yıkımı sonucu açığa çıkan bir metabolittir. Potansiyel toksik özelliklere sahip olsa da vücutta uygun detoksifikasyon mekanizmaları ile toksik etkisi etkisiz hale getirilir. Bilirubin metabolitleri safra ve dışkı başta olmak üzere daha az oranda da idrara sarı renk vermektedir (51).

Bilirubin vücutta esas olarak 2 temel olay sonrası oluşur; yaklaşık olarak %80'i gününü doldurmuş eritrosilerdeki hemoglobin ile kemik iliğindeki erken yıkılan eritorid öncüllerden, kalan kısmı ise karaciğer ve kas başta olmak üzere

diğer dokularda bulunan hem içeren proteinlerin (miyogloblin, sitokrom, katalaz, preoksidaz, triptofan pirolaz) yıkımından oluşmaktadır (51). Vücutta kilogram başına günlük 4 mg bilirubin üretilir (51)

Bilirubin özellikle dalak olmak üzere retiküloendotelyal sisteme ait hücrelerde, bu hücreler arasında karaciğerin kuppfer hücreleri de vardır, ardışık katabolitik reaksiyonlarla üretilir. Bu reaksiyonlarla suda çözünmeyen hale getirilir ve dolaşımda albümine bağlı olarak taşınır (51). Albümine bağlanması yüksek afiniteli olup plazmada serbest unkonjuge bilirubin neredeyse görülmez. Albümine bağlanarak taşınması bilirubinin vasküler kaçaktan diğer dokulara kaçışına engel olur ve renal filtrasyona uğraması minimize edilir. Albümin ve bilirubin kompleksi karaciğere ulaştığında, yüksek geçirgen olan hepatik sinüzoidler sayesinde bilirubin albüminden ayrılarak hepatositlerin içine girmesi sağlanır.

Konjuge olmayan bilirubin hepatositler içerisinde, bilirubini suda çözünür hale getirmek ve safraya atılımını kolaylaştırmak için UDPGT adı verilen enzim kompleksi ile konjuge bilirubine dönüştürülür. Konjuge bilirubin safra ve idrarda çözünür hale getirilmiş olur (51). Konjuge bilirubin safraya salgılanır ve safra aracılığıyla ince bağırsağa geçer. Bilirubin distal ileum ve kolona ulaştığında kolon florası tarafından ürobilinojene ve sterkobilinojene dönüştürülür (51). Ürobilinojenler ve türevleri bağırsaklardan kısmen emilir, enterohepatik geri dönüşüme uğrar, sonunda idrar ve dışkıyla atılır.

Aşırı bilirubin üretimi durumlarında, hepatik klirensin yetersiz kaldığı siroz ve bazı hepatit evrelerinde, bilirubinin kabızlık veya aşırı bakteriyel çoğalma gibi bağırsak bakterilerine aşırı maruz kaldığı durumlarda idrarda ürobilinojen artabilir.

2.5.2. Serum Bilirubin Düzeyinin Klinik Önemi

Serum bilirubin düzeyindeki anormallikler; hematolojik, hepatik ve genetik hastalıklar dahil birçok klinik durum için önemli bilgiler sağlar (52). Serumda bilirubin ile ilgili 3 parametre mevcuttur. Bunlar total bilirubin, direkt(konjuge) bilirubin ve indirekt (unkonjuge) bilirubindir.

Sağlıklı bireylerde serum total bilirubin düzeyi genellikle 0.2-1.2 mg/dl arasında olup bu miktarın %70-80'i indirekt bilirubinden kalan kısmı ise direkt bilirubinden oluşur. Direkt bilirubin 0-0.3 mg/dl arasında, indirekt bilirubin ise 0.2-0.9 mg/dl arasındadır. Normal bilirubin düzeyleri; karaciğerin hem yıkımı, alımı, detoksifikasyonu (konjugasyonu) ve safra yoluyla atılımı basamaklarının denge içinde olduğunu göstermektedir.

Düşük bilirubin genellikle klinik olarak önemsiz sayılmaktadır. Düşük düzeyin nedeni; daha az bilirubin üretimi, karaciğer kullanımının artması ve bilirubin atılımının artmış olmasından kaynaklanabilmektedir (52). Anemik hastalarda, aneminin patofizyolojisine göre, katabolize edilecek daha az sayıda hem molekülü olduğundan bilirubin düzeyleri düşük olabilir. Bazı fenobarbital

gibi ilaçlar enzim indükleyici olarak bilirubin metabolizmasını hızlandırır ve hatta seçilmiş bazı hiperbilirubinemi vakalarının tedavisinde kullanılırlar (52). Düşük bilirubin seviyeleri antioksidan kapasitenin azalmasına, oksidatif stres artışına yol açar. Özellikle uzun süreli olması serbest radikal hasarına yatkınlık gösterir. Metabolik sendrom, obezite, diyabet ve koroner hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (53).

Kandaki yüksek bilirubin düzeyleri birçok bilirubin metabolizmasını etkileyen durumlarda gelişebilir ve bu bilirubinler özellikle elastik lif içeren damak, konjunktiva gibi dokularda birikebilir (54). Genellikle 2,5 mg/dl üstünde olan bir birikim mukoza ve cilde sarı renk vererek sarılık adı verilen duruma yol açar (54). Hiperbilirubinemi durumu, yenidoğan bebekler hariç tek başına kötü bir prognoza sahip değildir fakat bozulmuş üretimin veya klirensin bir işareti olduğundan yüksek seviyeleri klinik önem taşımaktadır (54).

2.5.3. Hiperbilirubinemi Nedenleri

Yükselen bilirubin fraksiyonu; hiperbilirubinemi ayırıcı tanısı ve hiperbilirubinemiye yaklaşımda çok değerlidir. İndirekt (unkonjuge) bilirubin yüksekliği prehepatik olaylarda yükselir. Bunlar aşırı bilirubin oluşumu veya karaciğere alımın ya da karaciğerde konjugasyonun azalması (Gilbert ve Crigler-Najjar) sonucu gelişir. En yaygın nedeni artmış hemolizdir. Yüksek bilirubin oluşumu karaciğerin alım ve atılım kapasitesini aştığında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artış görülür. Hemolize bağlı hiperbilirubinemide hastada anemi,

retikülositoz görülecek; aminotransferazlarda, albümin ve INR’de değişiklik görülmeyecektir. Bu durum diğer hiperbilirubinemi nedenlerinden ayrımını sağlar (54).

Hem direkt (konjuge) hem de indirekt (unkonjuge) bilirubinemi yüksekliği hepatik olaylarda yükselir. Özellikle akut hepatoselüler hasarda ve uzun süreli safra yollarında obstrüksiyonun devam etmesi durumunda gözlenir. Hepatoselüler hasar durumunda transaminazlarda artış olur. Viral hepatit, alkolik hepatit, metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit, otoimmün hepatit, iskemik hepatit durumları bu şekilde hiperbilirubinemiye yol açar (54).

Direkt (konjuge) bilirubin yüksekliği kolestaz ve posthepatik olaylarda yükselir. İntra veya ekstra hepatik safra yollarında kolestaz, taş, tümör, bası nedeniyle akımın azalması ve karaciğerde konjuge edilen bilirubinin safraya eksresyonunun bozulması bu tip bir hiperbilirubinemi durumuna yol açar (54). Bilirubin fraksiyonlarına göre hiperbilirubinemi sınıflaması tabloda sunulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Bilirubin Fraksiyon Tipine Göre Hiperbilirubinemi Sınıflaması

Bilirubin Tipi	Başlıca Mekanizma	Neden / Hastalık	Patofizyolojik Açıklama
İndirekt (unkonjuge)	Artmış üretim (hemoliz)	Hemolitik anemiler (orak hücreli, sferositoz, G6PD eksikliği, talasemi)	Eritrosit yıkımı artar, karaciğerin konjugasyon kapasitesi aşılr.
	İneffektif eritropoez	Megaloblastik anemi, talasemi major	Kemik iliğinde olgunlaşmamış eritrositlerin yıkımıyla bilirubin artar.
	Bilirubin alım bozukluğu	Rifampisin, probenesid kullanımı	Hepatositlerin bilirubin alımı azalır.
	Konjugasyon defekti (enzimatik yetersizlik)	Gilbert sendromu	UDP-glukuronil transferaz aktivitesi hafif azalmıştır; stres, açlık, enfeksiyonla artar.
		Crigler–Najjar sendromu tip I ve II	Tip I’de enzim tamamen yoktur (şiddetli, fatal); tip II’de kısmi eksiklik.
Direkt (konjuge)	Hepatosellüler hasar	Akut viral hepatit, alkolik hepatit, ilaç toksisitesi (parasetamol, izoniazid)	Konjuge bilirubinün hepatositin kanalıke atılımı bozulur.
	İntrahepatik kolestaz	Primer biliyer kolanjit, gebelik kolestazı, sepsise bağı kolestaz	Safra kanalıkeüllerinde akım engellenmiştir.
	Posthepatik obstrüksiyon	Koledok taşı, pankreas başı tümörü, biliyer striktür, kolanjit	Konjuge bilirubin safra akımıyla atılamaz, geri emilir.
	İlaç veya toksin etkisi	Eritromisin, klorpromazin, östrojen, amiodaron, siklosporin	Kolestatik ilaç reaksiyonları sonucu konjuge bilirubin artar.
	Kalıtsal sekresyon defektleri	Dubin–Johnson sendromu	Konjuge bilirubin atılımı bozulmuştur; karaciğer siyah pigmentlidir.
		Rotor sendromu	Dubin–Johnson’a benzer, pigment birikimi yoktur.
Direkt+İndirekt	Hepatosellüler disfonksiyon	Siroz, sepsis, toksik hepatit, ileri viral hepatit	Hem konjugasyon hem atılım bozulur; fraksiyonlar birlikte artar.

2.5.4. Bilirubinün Karaciğer Hastalıklarında Prognostik Değeri

Hiperbilirubinemi çok sayıda nedene bağı olabilir ve karaciğerin işlevsel bozukluğunun spesifik olmayan bir göstergesidir. Ayrıca sağılıklı bir karaciğer de unkonjuge bilirubin üretebildiğinden toplam bilirubin konsantrasyonunda artış olmadan günlük unkonjuge bilirubin üretimini iki katına kadar artırabilir (54).

Serum bilirubin düzeyinin, çoğu karaciğer hastalığı için prognostik değeri vardır. Akut karaciğer yetmezliğinin hiperakut evresinde aminotransferazların belirgin artmasına karşın hiperbilirubinemi nispeten daha az belirgindir (55). Bu durum subakut evrede tersine döner ve bu durumda yüksek bilirubin düzeyleri kötü prognoz ve mortalitenin göstergesidir (56).

Artan bilirubin düzeyleri, karaciğer sirozunda nispeten geç bir olay olup ciddi karaciğer işlevsel bozukluğuna dikkat çeker (54). İleri yetmezliklerde bilirubinin artan seviyesi özellikle serumda bağlı bulunduğu albümin konsantrasyonlarının da azalmasıyla kan beyin bariyerinden geçişi kolaylaştırır (54). Artmış iyon konsantrasyonu sonucu ensefalopati düzeyine ilerlemeyle nörotoksik bir etki ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri mortalite riskiyle ilişkili bağımsız değişkenlerdir (54). Kronik karaciğer hastalığı ile yatan hastalarda 3,45 mg/dl üstündeki bilirubin konsantrasyonları, kısa süredeki mortalitenin bir öngörücüsüdür (54).

Serum bilirubin düzeyi , karaciğer hastalıklarıyla ilişkili birçok skorlamada kullanılır. Alkolik hepatitte kullanılan Maddrey Skorlamasında, ilaç ilişkili karaciğer hasarında kullanılan RUCAM skorlamasında, parasetamol dışı akut karaciğer yetmezliğinde yeri olan Kings College skorlamasında, kronik karaciğer hastalıklarında kullanılan MELD ve Child-Turcotte-Pugh skorlamasında bilirubin düzeyi parametre olarak dahil edilir (57).

Bilirubin düzeyi, son dönem karaciğer hastalığı modeli olan MELD skorunda kullanılmaktadır. MELD skoru; kronik karaciğer hastalığının şiddetini

değerlendirmek, nakil için öncelik sıralaması, üç aylık mortalite riski hesaplaması için kullanılır (57).

Bilirubin ayrıca ilaç kaynaklı karaciğer hasarında kritik bir biyobelirteçtir çünkü ilaç kaynaklı hasarın başında yüksek bilirubin düzeyleri daha ağır karaciğer hasarı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (57).

Genel olarak, bilirubin çeşitli karaciğer hastalıklarında kritik bir biyokimyasal parametredir. Klinik karar vermeye yardımcıdır; tedavi etkinliğininin takibinde ve hasta sonuçlarını tahmin etmede kullanılmaktadır (57).

2.6. Sirozda Enfeksiyon Ve Prognostik Belirteçler

2.6.1. Enfeksiyonların Sirozda Komplikasyonlar ve Mortalite Üzerindeki Etkisi

Sirozda enfeksiyonlar yalnızca dekompanseasyona yol açmaz; mortaliteyi de belirgin anlamda yükseltir. HRS, HES, varis kanaması ve akut-kronik karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonların gelişim riskini de artırır. Bu nedenle güncel derlemeler, enfeksiyonların sirozlu hastaların yönetiminde dönüm noktası olduğunu vurgulamaktadır (58).

Sirozlu hastalarda enfeksiyon varlığı prognozu önemli ölçüde etkiler (59). Enfeksiyon; son evre karaciğer hastalığında hepatik dekompanseasyona, akut-kronik karaciğer yetmezliğinde karaciğer ve karaciğer dışı organlarda yetmezliğe

yol açabilir (60). Sirozlu ve bakteriyel enfeksiyonlu hastaların yaklaşık yarısında ACLF gelişir (60).

Arvanniti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, enfeksiyon geçiren hastalarda 30 günlük mortalite oranının %30 olduğu ve bir diğer %30'unun da olaydan sonraki 1 yıl içerisinde öldüğü tahmin edilmiştir (60). Sirozlu hastalarda enfeksiyonların yaklaşık %34'ü çoklu ilaca dirençli organizmalardan kaynaklanır ve bu durum prognozu, mortaliteyi daha da kötüleştirir (60). Enfeksiyonlar toplum veya hastane kaynaklı olabilmektedir ve hastane kaynaklı olan enfeksiyonların mortalitesi daha yüksek seyretmektedir (60).

Enfeksiyon, enfektif sürecin kendisiyle olan ilişkisinin yanı sıra sirozlu hastalarda dekompanseasyonu da tetiklediğinden; dekompanseasyon ile yatırılan her hastada mutlaka enfeksiyon durumu değerlendirilmelidir (59). Hastaneye yatışı yapılan bu hastaların üçte biri, özellikle de varis kanaması ile yatırılanların, genel popülasyona göre 4-5 kat daha fazla herhangi bir tür enfeksiyon geliştirecektir (59).

2.6.2. Literatürde Sirozda Enfeksiyon Riskini Öngörmedeki Parametreler

Bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis; organ fonksiyon bozukluğunu hızlandırır ve dekompanse sirozlu hastalarda komplikasyon sıklığında artışa, mortalitenin yükselmesine katkı sağladığından artık kronik karaciğer hastalığının

seyrinde önemli bir nokta olarak kabul edilmektedir (61). Bu sebeptendir ki sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonların olumsuz sonuçlarını iyileştirme ve önleme adına gözetim, profilaksi ve tedavi önlemlerini riskli hastalara göre ayarlamak önemlidir (61). Bu noktada, enfeksiyon ve ilişkili komplikasyonları geliştirme riski yüksek hasta gruplarının erken teşhisi gerekmektedir (61).

Literatürde gerçekleştirilen bazı çalışmalarda, hastalardan elde edilen kan, asit veya diğer vücut sıvılarındaki çeşitli laboratuvar parametrelerinin enfeksiyon gelişimini öngörmedeki potansiyel rolleri incelenmiş ve bu parametreler ile enfeksiyon varlığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

CRP, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 sentezinin bir yansımasıdır ve siroz hastalarında dekompanseasyon varlığından bağımsız olarak prognoz için önemli bir öngörü faktörüdür (61). CRP'nin hastaneye yatışı yapılan sirozlu hastalarda enfeksiyonların erken tespitine yardımcı olabilir ve subklinik inflamasyonu yansıtabilir (62). CRP'nin sirozlu hastalarda enfeksiyon belirtici olarak kullanılırken yorumu dikkatli yapılmalıdır (63). Çünkü kronik karaciğer hastalığının ilerlemesiyle CRP üretimi azalabilir ve düşük CRP değerlerinin enfeksiyonu öngörmedeki değeri azalır (63). Dolayısıyla bu parametre dinamik izlem ve klinik bulgularla değerlendirilmelidir (63).

Artmış beyaz küre sayısının enfeksiyonu öngörmeye kullanılabileceği düşünülebilir fakat sirozlu hastalarda genelde hipersplenizim nedeniyle düşük beyaz küre sayılarına sahiptir (64). Jung Hyun Kwon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada beyaz küre sayısı, enfeksiyonlu ve enfeksiyonsuz gruplar

arasında aynı bulunmuştur fakat nötrofil sayısı enfeksiyon geliştiren grupta daha yüksek iken lenfosit sayısı enfeksiyon geliştiren grupta daha düşük bulunmuştur (64). Bu çalışmada nötrofil/lenfosit oranının enfeksiyonu öngörmeye faydalı bir tanı belirteci olduğu görülmüş ve beyaz küre sayımlarına göre daha güçlü bir öngörücü olduğu tespit edilmiştir (64).

Benedikt Simbrunner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada enfeksiyon insidansı ile immünglobülin ve kompleman seviyelerinin ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Enfeksiyon insidansının; düşük C3c seviyeli hastalarda daha yüksek olduğu ve yüksek IgG1 seviyeleriyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır (65).

Guarner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum bilirubin düzeyi ve trombosit sayısı siroz hastaları için spontan bakteriyel peritonit riskiyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (66). Yine aynı çalışmada asit sıvısı toplam protein düzeyi 1 g/dl ve altında olması, bu hastalarda SBP gelişimi açısından öngörücü olarak bulunmuştur (66).

Arvaniti ve arkadaşları tarafından değerlendirilen üçten fazla çalışmada bakteriyel enfeksiyonlardan sonra mortalite ile ilişkili olduğu düşünülen INR, bilirubin, albümin, MELD skoru ve Child-Pugh skorlaması sirozun şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Prognozu tahmin etmek için kullanılan özellikle bileşik skorlamalar enfeksiyon temelli organ hasarını yansıtmakta ve mortalite oranını tahmin etmek için iyi bilinen skorlamalar olduğu değerlendirilmiştir (60).

Shuwen Li ve arkadaşları tarafından yapılan “Hastane Enfeksiyonu ve Prognozunun Tahmini” çalışmasında CRP, albümin, ALT, GFR, INR gibi değişkenlerin sirozlu hastalarda nozokomiyal enfeksiyon gelişimi üzerinde etkisini saptamıştır (41). Bu çalışmada geliştiren modelde bu biyokimyasal parametrelerin dışında vücut kitle indeksi, charlson komorbidite indeksi ve yoğun bakım yatış durumu da mevcuttu (41).

Rafael Oliveria Ximenes ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada acil servise başvuran dekompanse sirozlu hastalarda lenfopeni ve crp artışı enfeksiyon ile ilgili erken belirteçler olarak bulunmuştur (67).

Abubeker Shemsu Helil ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmanın çoklu regresyon sonuçlarında; ALT, ALP, beyaz küre sayısının yüksekliği ile serum albümin ve trombosit düzeylerinin düşüklüğü artmış enfeksiyon olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (68).

Simone Novelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada “presensin” adlı bir soluble CD14 subtipi düzeyinin, dekompanse sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında biyobelirteç olarak değerlendirmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda presepsin adlı biyobelirteç siroz hastalarında enfeksiyonu erken dönemde saptayabildiği belirtilmiştir (69).

2.6.3. Literatürde Siroz Hastalarında Bilirubin ve Enfeksiyon İlişkisi

Siroz hastalarında bilirubin düzeyi ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmaların büyük çoğunluğu bilirubini, karaciğer fonksiyon göstergesi veya mortalite için bir değişken olarak almıştır. Enfeksiyon ile ilişkisine odaklanan çalışma sayısı oldukça azdır.

Harriett Fuller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bilirubin düzeyi ile nozokomiyal enfeksiyon arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada hastalar “ATTIRE” çalışmasından seçilmiştir. ATTIRE çalışmasında, immün sistemi destekleyici etkisi olabileceği düşünülerek albümin çözeltisi verilerek oluşturulan bir grup ile standart tedavi alan grup karşılaştırılmıştır. Harriet Fuller ve arkadaşları; ATTIRE çalışmasına katılan, yatışta enfeksiyonu olmayan ve rifaksimmin dahil antibiyotik kullanmayan yaklaşık 360 hastayı seçmiştir ve nozokomiyal enfeksiyon gelişen 73 hasta ile enfeksiyon gelişmeyen hastalar karşılaştırılmıştır. Ayrıca daha küçük alt gruplarda inflamasyon, bakteriyel translokasyon göstergeleri ve lipidomik profiller analiz edilmiştir. Bu çalışmada öne çıkan bulgular arasında 188 $\mu\text{mol/L}$ ve üzeri serum bilirubin düzeyi, enfeksiyon gelişimi ön görmede tek bağımsız klinik belirleyici olarak bulunmuştur. Bu eşiğin özgüllüğü yaklaşık olarak %80 olduğu belirtilmiştir. Bu düzeye sahip hasta grubu, çalışmaya katılan hasta sayısının %23’ünü (n=84) karşılamaktaydı. Nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastalarda 28 ve 90 günlük mortalite oranları enfeksiyon gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastane yatışında ölçülen TNF, IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri

enfeksiyon gelişimini öngörmeye anlamlı bulunmamıştır. Lipidomik sinyallerin (kolesterol esterleri) enfeksiyon gelişimini öngörmeye sınırlı katkı sağladığı tespit edilmiştir. Bu bulgular bilirubin düzeyleri yüksek hasta grubunda hedef odaklı profilaksi yaklaşımını desteklemektedir (6).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi

Bu çalışma retrospektif kohort bir çalışma olup; çalışmada 2014-2024 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Servisi'ne dekompanse siroz nedeniyle yatışı yapılan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük incelenmiştir. Hastaların bilirubin düzeyleri ile nozokomiyal enfeksiyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmada toplam 892 hasta taranmıştır. Bu hastalardan yatış anında aktif antibiyotik kullananlar ve enfektif durumu olanlar; karaciğer dışı terminal malignite varlığı olanlar; ileri evre kalp, akciğer ve böbrek hastalığı olanlar; organ nakli olanlar; hamilelik veya emzirme durumu olan hastalar ve 18 yaş altındaki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Veriler hastane bilgi sistemi yönetimi ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Her hasta için yaş; cinsiyet; siroz etiyolojisi; asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi siroz komplikasyonları; nozokomiyal enfeksiyon durumu; tam kan sayımı, total bilirubin, direkt bilirubin, albumin, INR, CRP, prokalsitonin, yatış kreatinini, AST, ALT, ALP, GGT, LDH gibi laboratuvar parametreleri ; Child-Pugh Sınıflaması, MELD-Na gibi siroz için kullanılmakta olan skorlamalar; yatış süresi ve mortalite verileri kaydedilmiştir.

Nozokomiyal enfeksiyon tanımı, yatıştan 48 saat sonra başlayan ve taburcu olduktan sonraki 10 gün içinde aynı yatışla ilgili gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır.

3.2. Etik Kurul İzni

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu tarafından 13/05/2025 tarihinde 2025-862 araştırma kodu numarası ve E-77082166-302.08.01-1239600 sayılı resmi yazı ile onaylanmıştır. Çalışmamızın yöntemi gereği etik komisyon başvurusunda da belirtildiği şekilde çalışma öncesinde hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen istatistiksel veriler SPSS programı (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY) sürüm 23.0 ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin öncelikle normal dağılıp dağılmadığı kontrol edilmiş; normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan ile birlikte çeyreksele genişlik değerleri verilerek sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin sunumu için frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır.

Öncelikle tüm gruba tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sonrasında hastalar nozokomiyal enfeksiyon geliştiren ve geliştirmeyen olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasındaki farklar ve bu farkların sonuç verileri istatistiksel anlamda karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanılmış; sürekli değişkenler için normal dağılıma sahip olanlarda Student's t testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bilirubin düzeyleri ile Nozokomiyal enfeksiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış. Regresyon analizine girmeden önce doğrusallık, çoklu doğrusal bağlantı (VIF ve tolerans) ve Box-Tidwell testleri ile model varsayımları kontrol edilmiştir.

Nozokomiyal enfeksiyon gelişip gelişmemesine göre sağkalım süreleri için Kaplan–Meier yöntemi ile analiz yapılmış ve gruplar arasındaki fark Log-Rank (Mantel-Cox) testi ile değerlendirilmiştir.

Bilirubin düzeylerinin mortalite üzerindeki etkisini saptamak amacıyla Cox orantısız hazard regresyon analizi uygulanmıştır. Cox regresyon analizinde, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyi bağımsız değişken olarak modele eklenmiş, sonuçlar tehlike oranı (hazard ratio, HR) ve %95 güven aralığı (GA) ile raporlanmıştır.

Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2014 – 31.12.2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Servisine dekompanse siroz nedeniyle yatırılan ve yatış anında enfektif durumu olmayan, antibiyotik kullanımı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Bu tarihler arasındaki hastalar taranmış ve toplamda 284 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 284 hastanın %31,7'sinde nozokomiyal enfeksiyon gelişmiş (n=90), %68,3'ünde ise nozokomiyal enfeksiyon gelişmemiştir (n=194). İleri istatistiksel inceleme ve analizler bu iki grup temel alınarak yapılmıştır.

4.1 Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya katılan 284 siroz hastasının 163'ü (%57,4) erkek, 121'i (%42,6) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $64,3 \pm 11,6$ yıl olarak bulunmuştur. Shapiro–Wilk testi sonucunda yaş değişkeninin dağılımı normal bulunmamıştır ($p < 0,001$). Bu nedenle yaş değişkeni normal dağılım göstermemekte olup, ileri analizlerde medyan (IQR) değerleri üzerinden değerlendirilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 66 (57–73) yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hasta Grubunun Demografik Özellikleri

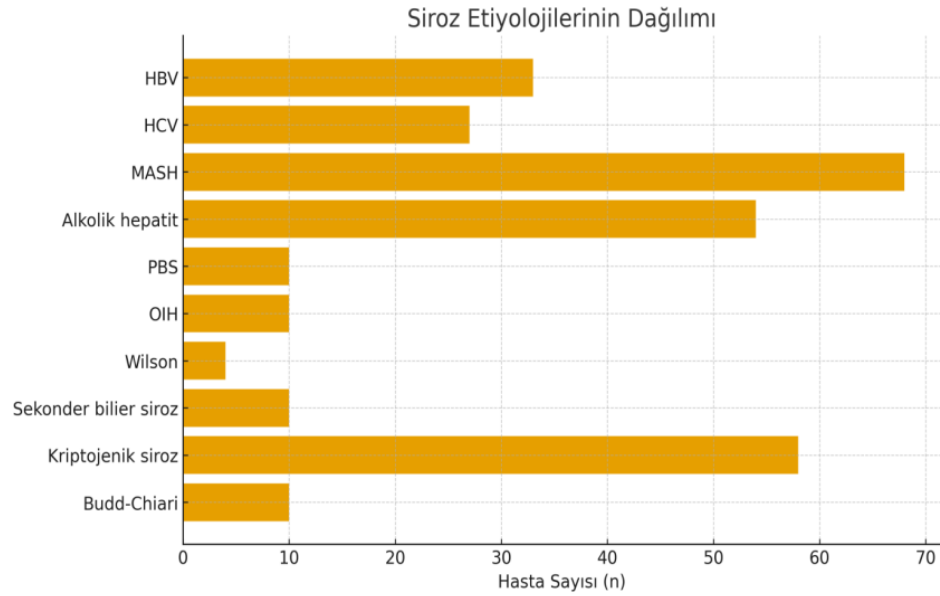
Değişken	N	% / Ortalama $\pm$ SS
Yaş (yıl)	284	64,3 $\pm$ 11,6 (Ortanca: 66 [57-73], Min–Maks: 24-88)
Cinsiyet: Erkek	163	57,4%
Cinsiyet: Kadın	121	42,6%

Tüm hastaların altta yatan siroz etiyolojilerine bakıldığında 68 hastada (%23,9) MASH, 58 hastada (%20,4) kriptojenik siroz, 54 hastada (%19) alkolik karaciğer hastalığına bağlı siroz, 33 hastada (%11,6) HBV'ye bağlı siroz, 27 hastada (%9,5) HCV'ye bağlı siroz, 10 hasta (%3,5) PBK, 10 hasta (%3,5) otoimmün hepatite bağlı siroz, 10 hasta (%3,5) sekonder biliyer siroz, 10 hasta (3,5) Budd-Chiari ve 4 hastada (%1,4) Wilson Hastalığı mevcuttu. Siroz etiyolojisi değerlendirildiğinde en sık neden MASH (%23,9), kriptojenik siroz (%20,4) ve alkolik hepatit (%19) olarak bulunmuştur. Hasta grubunun siroz etiyolojileri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hasta Grubunun Siroz Etiyolojileri

Etiyoloji	N	%
HBV	33	11,6%
HCV	27	9,5%
MASH	68	23,9%
Alkolik hepatit	54	19,0%
PBK	10	3,5%
OIH	10	3,5%
Wilson	4	1,4%
Sekonder bilier siroz	10	3,5%
Kriptojenik siroz	58	20,4%
Budd-Chiari	10	3,5%

Grafik 1. Hasta Grubunun Siroz Etiyolojilerinin Dağılımı

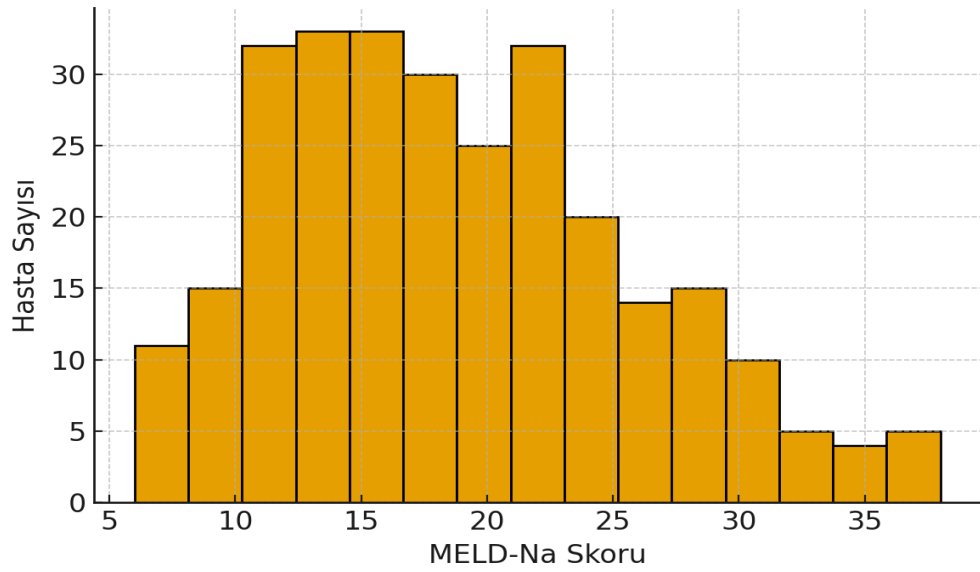


Çalışmaya dahil edilen toplam 284 hastanın Child-Pugh evreleri değerlendirildiğinde hastaların 74'ü (%26,1) Child A, 143'ü (%50,4) Child B, 67'si (%23,6) Child C evresinde bulunmuştur. MELD-Na skorları incelendiğinde; ortalama değer 18.8 ± 7.0 , minimum değer 6, maksimum değer 38, medyan değer 18 [13-24] olarak bulunmuştur.

Tablo 6. Child-Pugh Evreleri ve MELD-Na Skorlarının Dağılımı

Skorlar	Hasta Sayısı (n)	%	Ortalama $\pm$ SS	Min–Maks	Medyan (IQR)
Child A	74	26,1	-	-	-
Child B	143	50,4	-	-	-
Child C	67	23,6	-	-	-
MELD-Na	284	100	18.8 ± 7.0	6–38	18 [13–24]

Grafik 2. Hastaların MELD-Na Skorlarının Histogram Dağılımı



Hastaların komplikasyonları incelendiğinde 266 hastada (%93,7) asit mevcuttu. 43 hasta (%15,1) varis kanaması ile, 57 hasta (%20,1) hepatik ensefalopati ile, 30 hasta (%10,6) hepatorenal sendrom ile takip edilmekteydi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalarda Görülen Siroz Komplikasyonların Dağılımı

Komplikasyon	Var (n,%)	Yok (n,%)
Asit	266 (%93,7)	18 (%6,3)
Varis Kanaması	43 (%15,1)	241 (%84,9)
Hepatik Ensefalopati	57 (%20,1)	227 (%79,9)
Hepatorenal Sendrom	30 (%10,6)	254 (%89,4)

Çalışmaya dahil edilen toplam 284 hastanın 90'ında (%31,7) nozokomiyal enfeksiyon geliştiği, 194'ünde (%68,3) ise enfeksiyon gelişmediği tespit edilmiştir. Nozokomiyal enfeksiyon gelişen 90 hastanın 23'ünde (%25,6) Spontan Bakteriyel Peritonit, 27 hastada (%30) İdrar Yolu Enfeksiyonu, 19 hastada (%21,1) Pnömoni, 14 hastada (%15,6) cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, 6 hastada (%6,7) bakteriyemi gelişmiş, 1 hastada (1,1) türü saptanamayan enfeksiyon gelişmiştir. Enfeksiyon gelişen hastaların sayısı ve enfeksiyon türlerinin dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Nozokomiyal Enfeksiyon Varlığına ve Türlerine Göre Dağılımı

Enfeksiyon Durumu	N	%
Enfeksiyon Yok	194	68,3
Enfeksiyon Var	90	31,7
Toplam	284	100
Enfeksiyon Türü	N	%
SBP	23	25,6
İYE	27	30,0
Pnömoni	19	21,1
Bakteriyemi	6	6,7
Cilt/Yumuşak doku	14	15,6
Diğer	1	1,1
Toplam	90	100

4.2 Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Gruplar Arasındaki Genel Özelliklerin Karşılaştırılması

Nozokomiyal enfeksiyon gelişen (n=90) ve gelişmeyen (n=194) hastalar yaş, cinsiyet, etiyoloji, asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati (HES) ve hepatorenal sendrom (HRS) açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 9’da özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 284 hastanın 163’ü erkek (%57,4), 121’i kadın (%42,6) idi. Nozokomiyal enfeksiyon, erkek hastaların %29,4’ünde, kadın hastaların %34,7’sinde gelişti. Analiz sonucunda cinsiyet ile nozokomiyal

enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=0.662$, $p=0.416$). Bu sonuç, cinsiyetin enfeksiyon gelişimi açısından belirleyici bir faktör olmadığını göstermektedir.

Enfeksiyon gelişmeyen grupta hastaların medyan yaşı 66 yıl (Q1–Q3: 57–73), enfeksiyon gelişen grupta ise 65 yıl (Q1–Q3: 58–72) olarak saptandı. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.589$) (Tablo 9).

Enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar siroz komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde;

Asit varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda asit varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=3.45$, $p=0.063$). Çalışmaya dahil edilen 284 hastanın 266'sında (%93,7) asit varlığı, 18'inde (%6,3) ise asit olmadığı saptandı. Asit bulunan hastalarda nozokomiyal enfeksiyon oranı %33,1 iken, asit bulunmayanlarda %11,1 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu sonuç, asit varlığının enfeksiyon gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığını göstermektedir. Beklenen hücre frekanslarının bir kısmı 5'e yakın olduğundan, örneklem büyüklüğünün küçük olduğu “asit yok” grubu için Fisher's Exact testi daha uygun bir seçenek olarak değerlendirildi. Ki-kare testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=1.331$, $p=0.249$). Fisher's Exact testi de benzer bir sonuç verdi ($p=0.197$).

Varis kanaması varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda varis kanaması varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=2.156$, $p=0.142$). Çalışmaya dahil edilen 284 hastanın 43'ünde (%15,1) varis kanaması saptandı. Nozokomiyal enfeksiyon gelişme oranı varis kanaması bulunan hastalarda %20,9 iken, kanama olmayanlarda %33,6 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu bulgu, varis kanaması öyküsünün enfeksiyon gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir (Tablo 9).

HES varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda HES varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($\chi^2=5.607$, $p=0.018$). Çalışmaya dahil edilen 284 hastanın 57'sinde (%20,1) hepatik ensefalopati sendromu (HES) saptandı. Nozokomiyal enfeksiyon gelişme oranı HES bulunan hastalarda %45,6 iken, HES bulunmayanlarda %28,2 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Bu sonuç, HES varlığının enfeksiyon gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (Tablo 9).

HRS varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda HRS varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=4.292$, $p=0.038$). Çalışmaya dahil edilen 284 hastanın 30'unda (%10,6) hepatorenal sendrom (HRS) saptandı. Nozokomiyal enfeksiyon gelişme oranı HRS bulunan

hastalarda %50 iken, HRS bulunmayanlarda %29,5 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Bu sonuç, HRS varlığının enfeksiyon gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen 284 siroz hastasında etiyolojik nedenler beş ana grupta toplandı: HBV (%11,6), HCV (%9,2), MASH (%23,9), alkol (%19,0) ve diğer nedenler (%36,3). Etiyoloji grupları ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Beklenen hücre frekanslarının tamamı 5'in üzerinde olduğundan test varsayımları sağlandı. Analiz sonucunda etiyoloji grupları ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=1.914$, $p=0.752$). Sonuçlar tablo halinde sunulmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Yaş, Cinsiyet, Etiyoloji, Asit, Varis Kanaması, Hepatik Ensefalopati (HES) ve Hepatorenal Sendrom (HRS) ve Siroz Etiyolojisi Açısından Karşılaştırılması.

Değişken		Enfeksiyon Yok (n=194)	Enfeksiyon Var (n=90)	P
Yaş (yıl, medyan [Q1–Q3])		66 (57–73)	65 (58–72)	0.589
Cinsiyet				
Erkek		115 (%70,6)	48 (%29,4)	0.416
Kadın		79 (%65,3)	42 (%34,7)	
Siroz Komplikasyonları				
Asit	Var	178 (%66,9)	88 (%33,1)	0.063
	Yok	16 (%88,9)	2 (%11,1)	
Varis Kanaması	Var	34 (%79,1)	9 (%20,9)	0.142
	Yok	160 (%66,4)	81 (%33,6)	
HES	Var	31 (%54,4)	26 (%45,6)	0.018
	Yok	163 (%71,8)	64 (%28,2)	
HRS	Var	15 (%50,0)	15 (%50,0)	0.038
	Yok	179 (%70,5)	75 (%29,5)	
Etiyoloji				
HBV		20 (%60,6)	13 (%39,4)	0.752
HCV		17 (%65,4)	9 (%34,6)	
MASH		49 (%72,1)	19 (%27,9)	
Alkolik Karaciğer		39 (%72,2)	15 (%27,8)	
Diğer		69 (%67,0)	34 (%33,0)	

Nozokomiyal enfeksiyon gelişen (n=90) ve gelişmeyen (n=194) hastaların gastroenteroloji servisine yatış anındaki hematolojik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 10'da sunulmuştur.

Beyaz küre sayısı enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 5925 [4130–7782], enfeksiyon gelişen grupta medyan 6160 [4705–8557] olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.162$ olarak hesaplanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır.

Nötrofil sayısı enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 3880 [2545–5100], enfeksiyon gelişen grupta medyan 4440 [3080–6380] olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.032$ olarak hesaplanmış ve enfeksiyon gelişen grupta daha yüksek bulunmuştur.

Hemoglobin (Hb) düzeylerinin her iki grup için dağılımı Shapiro–Wilk testi ile incelendi ve normal dağılım gösterdiği saptandı ($p>0.05$). Bu nedenle gruplar arasında karşılaştırma için Bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Analiz sonucunda nozokomiyal enfeksiyonu olan ve olmayan gruplar arasında hemoglobin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($t=0.104$, $p=0.917$).

Platelet sayısı enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 120000 (89000–168500), enfeksiyon gelişen grupta medyan 119000 (82250–169250) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.636$ olarak hesaplanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır.

AST değeri enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 40 [30–59], enfeksiyon gelişen grupta medyan 51,5 [33,5–90,5] olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.005$ olarak hesaplanmış ve enfeksiyon gelişen grupta daha yüksek saptanmıştır.

ALT değeri enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 22,5 [15–32], enfeksiyon gelişen grupta medyan 27 [17,2–37,8] olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.027$ olarak hesaplanmış ve enfeksiyon gelişen grupta daha yüksek saptanmıştır.

ALP değeri enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 130 [96,2–182], enfeksiyon gelişen grupta medyan 123,5 [90–197,2] olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.990$ olarak hesaplanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır.

GGT değeri enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 60,5 [34,2–121,2], enfeksiyon gelişen grupta medyan 51 [31–93,8] olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.186$ olarak hesaplanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır.

CRP düzeyi enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 14,90 [6,60–30,90], enfeksiyon gelişen grupta medyan 22,10 [9,80–64,20] olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.003$ olarak hesaplanmış ve enfeksiyon gelişen grupta daha yüksek bulunmuştur.

Prokalsitonin enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 0,20 [0,09–0,54], enfeksiyon gelişen grupta medyan 0,43 [0,16–1,2] olarak bulunmuştur. İki grup

arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.001$ olarak hesaplanmış ve enfeksiyon gelişen grupta daha yüksek saptanmıştır.

Total bilirubin düzeyi enfeksiyon gelişmeyen hastalarda medyan 1,24 mg/dL [0,80–2,01], enfeksiyon gelişen hastalarda ise medyan 2,4 mg/dL [1,51–5,78] olarak bulunmuş olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Enfeksiyon gelişen hastalarda total bilirubin düzeyi daha yüksek saptanmıştır.

Direkt bilirubin düzeyi enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 0,40 mg/dL [0,27–0,77], enfeksiyon gelişen grupta ise medyan 1,20 mg/dL [0,57–3,03] olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Enfeksiyon gelişen hasta grubunda direkt bilirubin daha yüksek saptanmıştır.

Albümin düzeyi enfeksiyon gelişmeyen hastalarda medyan 2,8 g/dL [2,56–3,3], enfeksiyon gelişen hastalarda medyan 2,6 g/dL [2,32–2,9] olup, fark anlamlı saptanmıştır ($p=0.003$). Enfeksiyon gelişen hastalarda albumin düzeyi daha düşük bulunmuştur.

Sodyum düzeyi enfeksiyon gelişmeyenlerde medyan 135 mmol/L [132–138], enfeksiyon gelişenlerde ise 134 mmol/L [128–138] olarak tespit edilmiş ve gruplar arasındaki fark anlamlı sonuçlanmıştır ($p=0.014$). Enfeksiyon gelişen hasta grubunda sodyum düzeyi daha düşük bulunmuştur.

INR değerleri enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 1,35 [1,2–1,55] enfeksiyon gelişen grupta ise medyan 1,42 [1,27–1,77] olarak belirlenmiş, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.025$). Enfeksiyon gelişen hasta grubunda INR değeri daha yüksek bulunmuştur.

Kreatinin düzeyi enfeksiyon gelişmeyenlerde medyan 1,0 mg/dL [0,76–1,45], enfeksiyon gelişenlerde ise medyan 1,0 mg/dL [0,73–1,44] bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.831$).

Enfeksiyon gelişen grupta LDH düzeyi medyan 258,5 [225–306] olarak bulunmuştur. Enfeksiyon gelişmeyen grupta ise LDH medyan 247,5 [203,75–305] şeklinde sonuçlanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.166$).

Tablo 10. Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Parametre	Enfeksiyon Yok (n=194)	Enfeksiyon Var (n=90)	P
WBC	5925 [4130–7782]	6160 [4705–8557]	0.162
NEU	3880 [2545–5100]	4440 [3080–6380]	0.032
Hemoglobin	10,14 ± 2,13	10,17 ± 2,17	0.917
Platelet	120000 [89000–16500]	119000 [82250–169250]	0.636
AST	40 [30–59]	51,5 [33,5–90,5]	0.005
ALT	22,5 [15–32]	27 [17,2–37,8]	0.027
ALP	130 [96,2–182]	123,5 [90–197,2]	0.990
GGT	60,5 [34,2–121,2]	51 [31–93,8]	0.186
CRP	14,90 [6,60–30,90]	22,10 [9,80–64,20]	0.003
Prokalsitonin	0,20 [0,09–0,54]	0,43 [0,16–1,2]	0.001
Total Bilirubin (mg/dL)	1,24 [0,80–2,01]	2,4 [1,51–5,78]	<0.001
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,40 [0,27–0,77]	1,20 [0,57–3,03]	<0.001
Albümin (g/dL)	2,8 [2,56–3,3]	2,6 [2,32–2,9]	0.003
Sodyum (mmol/L)	135 [132–138]	134 [128–138]	0.014
INR	1,35 [1,2–1,55]	1,42 [1,27–1,77]	0.025
Kreatinin (mg/dL)	1,0 [0,76–1,45]	1,0 [0,73–1,44]	0.831
LDH (U/L)	247,5 [203,75–305]	258,5 [225–306]	0.166

Nozokomiyal enfeksiyon gelişen (n=90) ve gelişmeyen (n=194) hastalarda Child-Pugh evrelerine göre (A=iyi prognoz, B=orta prognoz, C=kötü prognoz) dağılımları enfeksiyon durumuna göre yüzde olarak hesaplanmıştır. Her Child evresi kendi içinde değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki ilişki ki-kare testi ile

analiz edilmiştir. CHILD–Pugh sınıflaması ile nozokomiyal enfeksiyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($\chi^2(2)=19.25$, $p<0.001$). (Tablo 11).

Tablo 11. Child-Pugh evrelerine göre enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının karşılaştırılması

Child-Pugh Evresi	Enfeksiyon Yok	Enfeksiyon Var
A	60 (%81,1)	14 (%18,9)
B	102 (%71,3)	41 (%28,7)
C	32 (%47,8)	35 (%52,2)

MELD-Na skoru enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 16,5 [13–21,25], enfeksiyon gelişen grupta medyan 21 [16–26] olarak hesaplanmıştır. Mann–Whitney U testi sonucunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Enfeksiyon gelişen grupta gelişmeyen gruba oranla MELD-Na skoru daha yüksek saptanmıştır (Tablo 12).

Yatış süresi enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 7 gün [5–9], enfeksiyon gelişen grupta medyan 13 gün [8–21] olarak belirlenmiştir. Mann–Whitney U testi sonucunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sonuçlar tabloda sunulmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. MELD-Na ve Yatış Süresinin Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Karşılaştırılması

Parametre	Enfeksiyon Yok (n=194)	Enfeksiyon Var (n=90)	P
MELD-Na	16.5 (13.0–21.25)	21.0 (16.0–26.0)	<0.001
Yatış Süresi (gün)	7.0 (5.0–9.0)	13.0 (8.0–21.0)	<0.001

4.3. Spearman Korelasyon Analizi

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz iki kuyruklu olarak yapılmış, eksik veriler ikili bazda çıkarılmıştır (pairwise deletion). Tablo 13'te hücrelerde korelasyon katsayısı (ρ) gösterilmiştir; anlamlılık düzeyleri yıldızla belirtilmiştir (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

Tablo 13. Sürekli Değişkenlerin Spearman Korelasyon Matrisi

	NEU	AST	CRP	T/BİL	D/BİL	ALB	NA	INR
NEU	1.00	0.18**	0.40***	0.16**	0.16**	-0.10	-0.29***	0.08
AST	0.18**	1.00	0.27***	0.62***	0.61***	-0.40***	-0.34***	0.32***
CRP	0.40***	0.27***	1.00	0.24***	0.27***	-0.30***	-0.24***	0.16**
T/BİL	0.16**	0.62***	0.24***	1.00	0.93***	-0.39***	-0.30***	0.52***
D/BİL	0.16**	0.61***	0.27***	0.93***	1.00	-0.41***	-0.33***	0.49***
ALB	-0.10	-0.40***	-0.30***	-0.39***	-0.41***	1.00	0.32***	-0.42***
NA	-0.29***	-0.34***	-0.24***	-0.30***	-0.33***	0.32***	1.00	-0.27***
INR	0.08	0.32***	0.16**	0.52***	0.49***	-0.42***	-0.27***	1.00

(*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$)

Korelasyon katsayısı (ρ) iki değişkenin birlikte değişme yönü ve gücünü ifade eder. Pozitif ρ birlikte artışı, negatif ρ zıt yönlü değişimi gösterir. Katsayının mutlak değeri arttıkça ilişkinin gücü artar (0.00–0.19 çok zayıf, 0.20–0.39 zayıf, 0.40–0.59 orta, 0.60–0.79 güçlü, ≥ 0.80 çok güçlü).

Genel olarak bilirubin artışı ile INR yükselmesi ve albümin/sodyum düşüşü arasındaki ilişkiler, karaciğer disfonksiyonunun çok boyutlu etkisini yansıtmaktadır. NEU ve CRP arasındaki pozitif ilişki inflamatuvar yanıtın paralelliğini gösterirken, AST ile bilirubinler arasındaki pozitif ilişki hepatosellüler hasarın bilirubin metabolizması üzerindeki etkisini desteklemektedir.

4.4. Hastaların Total ve Direkt Bilirubin Düzeyi ile Nozokomiyal Enfeksiyon İlişkisi, Ek Değişkenler

Total bilirubin düzeyi enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 1,24 mg/dL [Q1–Q3: 0,80–2,01], enfeksiyon gelişen grupta medyan 2,4 mg/dL [Q1–Q3: 1,51–5,78] olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Total bilirubin düzeyi nozokomiyal enfeksiyon gelişen hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (Tablo 14).

Direkt bilirubin düzeyi enfeksiyon gelişmeyen grupta medyan 0,40 mg/dL [Q1–Q3: 0,27–0,77], enfeksiyon gelişen grupta medyan 1,20 mg/dL [Q1–Q3: 0,57–3,03] olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Direkt bilirubin düzeyi nozokomiyal enfeksiyon gelişen hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Total ve Direkt Bilirubin Değerlerinin Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Karşılaştırılması (Mann–Whitney U testi).

Parametre	Enfeksiyon Yok (n=194)	Enfeksiyon Var (n=90)	P
Total Bilirubin (mg/dL)	1,24 (0,80–2,01)	2,4 (1,51–5,78)	0<0.001
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,40 (0,27–0,77)	1,20 (0,57–3,03)	0<0.001

Nozokomiyal enfeksiyon gelişimini öngörmeye total ve direkt bilirubin düzeylerinin tanısal değerleri ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC), her bir parametrenin ayırt edici gücünü göstermektedir. Youden indeksi kullanılarak optimal cut-off değerleri belirlenmiş ve bu eşiklerde duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite) ile Youden J indeks değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 15’te sunulmuştur.

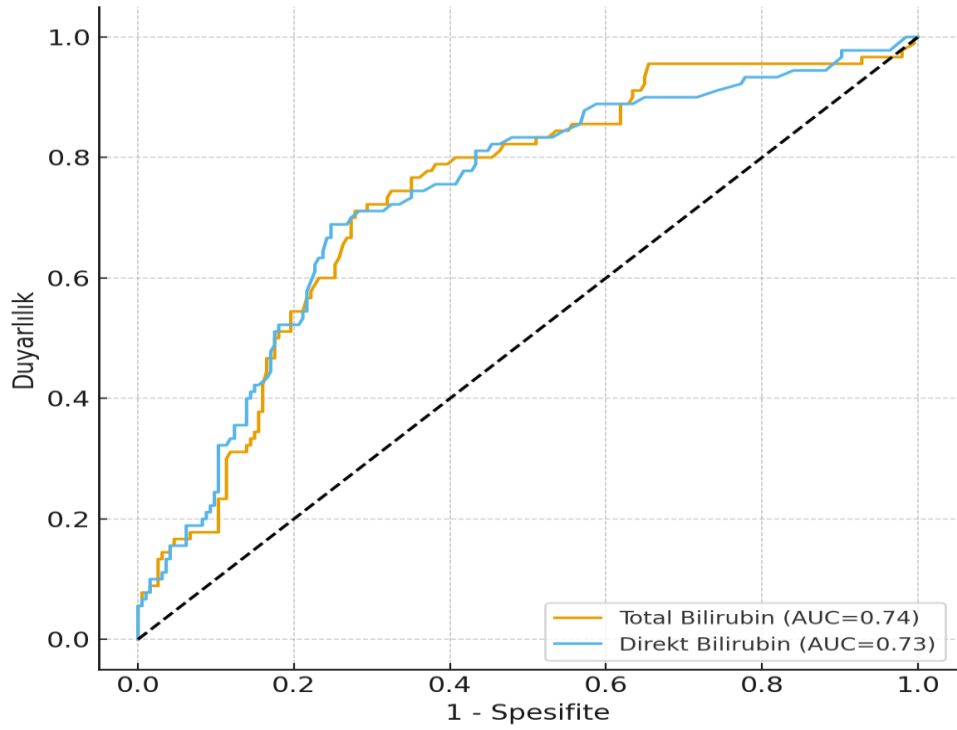
Total bilirubin için AUC=0,74, cut-off=1,78, duyarlılık=0,71, özgüllük=0,72, Youden J=0,43 olarak hesaplanmıştır. Kabul edilebilir düzeyde ayırt edici güce sahiptir.

Direkt bilirubin için AUC=0,73, cut-off=0,79, duyarlılık=0,69, özgüllük=0,75, Youden J=0,44 olarak hesaplanmıştır. Kabul edilebilir düzeyde ayırt edici güce sahiptir.

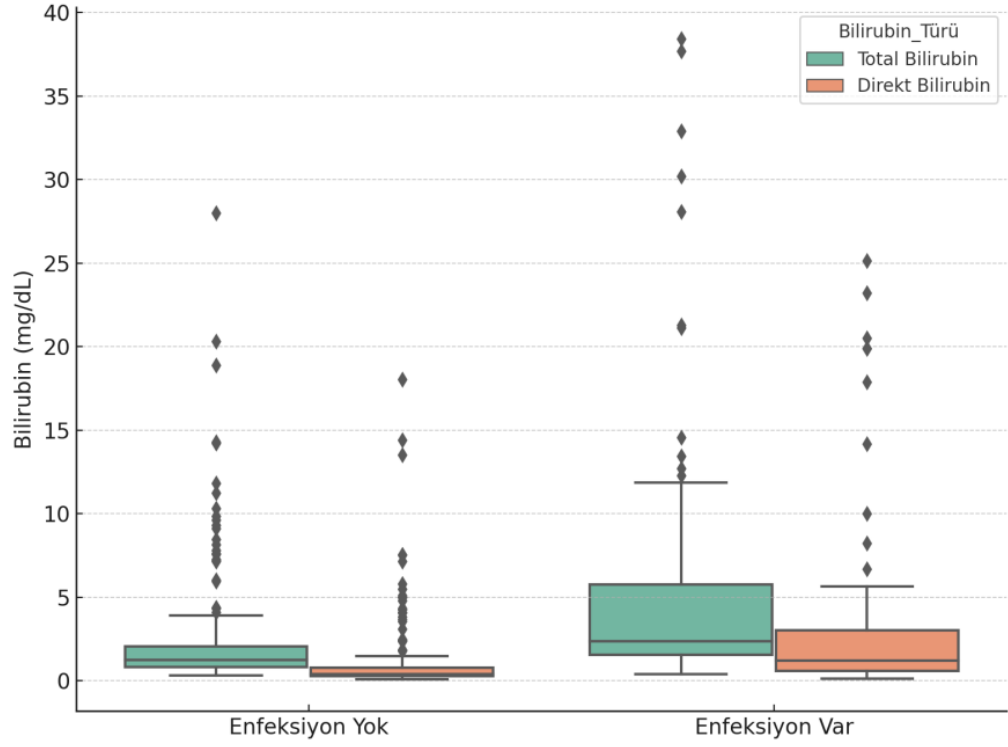
Tablo 15. Total ve Direkt Bilirubin'in Nozokomiyal Enfeksiyonu Öngörmedeki ROC Analizi Sonuçları

Parametre	AUC	Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük	Youden J	N
Total Bilirubin (mg/dL)	0,74	1,78	0,71	0,72	0,43	284
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,73	0,79	0,69	0,75	0,44	284

Grafik 3. Total ve Direkt Bilirubin için ROC Eğrileri



Grafik 4. Total ve Direkt Bilurubin Düzeyleri için Boxplot Grafikleri



Nozokomiyal enfeksiyon gelişimini öngörmeye CRP, prokalsitonin, MELD-Na, INR, albumin ve sodyum düzeylerinin tanısal değerleri ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC), her bir parametrenin ayırt edici gücünü göstermektedir. Youden indeksi kullanılarak optimal cut-off değerleri belirlenmiş ve bu eşiklerde duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite) ile Youden J indeks değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 16’da sunulmuştur.

CRP için AUC=0,61, cut-off=51,00, duyarlılık=0,33, özgüllük=0,88, Youden J=0,21 olarak hesaplanmıştır. Sınırlı ayırt edici güce sahiptir. Özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür; bu nedenle yanlış negatif oranı yüksektir.

Prokalsitonin için AUC=0,64, cut-off=0,20, duyarlılık=0,54, özgüllük=0,74, Youden J=0,28 olarak hesaplanmıştır. Sınırlı ayırt edici güce sahiptir.

MELD-Na için AUC=0,65, cut-off=19,00, duyarlılık=0,63, özgüllük=0,62, Youden J=0,26 olarak hesaplanmıştır. Sınırlı ayırt edici güce sahiptir.

INR için AUC=0,58, cut-off=1,34, duyarlılık=0,66, özgüllük=0,49, Youden J=0,15 olarak hesaplanmıştır. Ayırt edici gücü zayıf düzeydedir ve klinik kullanımda tek başına yeterli değildir.

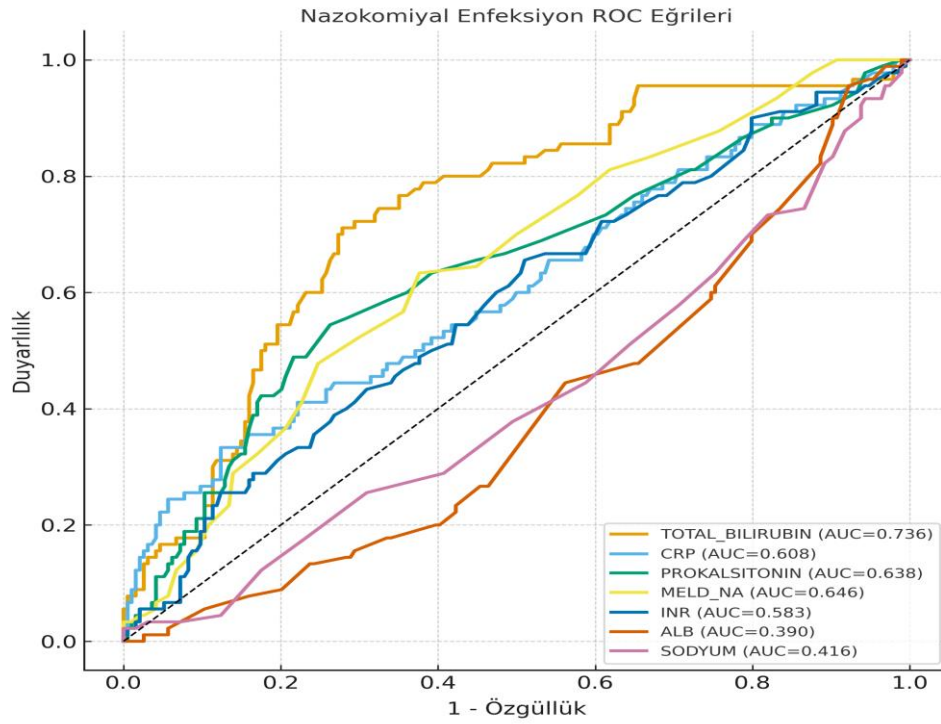
Albümin için yapılan ROC analizi sonucunda AUC 0,39 bulunmuş olup, bu değer düşük ayırt edicilik göstermektedir. Yaklaşık 2,1 g/dL cut-off değeri altında duyarlılık %96, özgüllük ise %8 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, düşük albümin düzeylerinin enfeksiyonla ilişkili olduğunu düşündürse de tek başına enfeksiyonu öngörmeye yeterince güçlü bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Sodyum için ROC analizi sonucunda AUC 0,42 bulunmuştur. 145 mmol/L cut-off değeri enfeksiyonu öngörmeye duyarlılık %2, özgüllük %100 sağlamaktadır. Bu sonuç, klinik olarak anlamlı bir ayırt edicilik sunmamaktadır.

Tablo 16. CRP, Prokalsitonin, INR, MELD-Na, Albumin ve Sodyum değerlerinin Enfeksiyon Gelişimi ile İlişkisine dair ROC Analiz Sonuçları.

Parametre	AUC	Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük	Youden J	N
CRP (mg/L)	0,61	51,00	0,33	0,88	0,21	284
Prokalsitonin (ng/mL)	0,64	0,20	0,54	0,74	0,28	284
MELD-Na	0,65	19	0,63	0,62	0,26	284
INR	0,58	1,34	0,66	0,49	0,15	284
Albümin (g/dL)	0,39	2,10	0,96	0,08	0,03	284
Sodyum (mmol/L)	0,42	145	0,02	1,00	0,02	284

Grafik 5. Total Bilirubin, CRP, Prokalsitonin, MELD-Na, INR, Albümin ve Sodyum için ROC Analiz Eğrileri



Nozokomiyal enfeksiyon gelişimini öngörmeye total bilirubin ve CRP parametrelerinin tanısal performansı ROC analizi ile karşılaştırılmıştır. Total bilirubin için AUC=0,736 ; CRP için AUC=0,608 olarak bulunmuştur. İki eğri arasındaki fark DeLong testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonuç, Total Bilirubin'in enfeksiyon gelişimini öngörmeye CRP'ye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tanısal güce sahip olduğunu göstermektedir (Tablo 17).

Tablo 17. Total Bilirubin ve CRP için DeLong Testi

Parametre	AUC	p (DeLong)
Total Bilirubin	0,736	<0.001
CRP	0,608	<0.001

Nozokomiyal enfeksiyon gelişimini öngörmeye total bilirubin ve prokalsitonin parametrelerinin tanısal performansı ROC analizi ile karşılaştırılmıştır. Total bilirubin için AUC=0,736; prokalsitonin için AUC=0,638 olarak bulunmuştur. İki eğri arasındaki fark DeLong testi ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonuç, Total Bilirubin'in enfeksiyon gelişimini öngörmeye Prokalsitonin'e kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tanısal güce sahip olduğunu göstermektedir. Bu iki parametre için ROC analizi ve DeLong testinin sonuçları tabloda sunulmuştur (Tablo 18).

Tablo 18. Total Bilirubin ve Prokalsitonin için DeLong Testi

Parametre	AUC	p (DeLong)
Total Bilirubin	0.736	<0.001
Prokalsitonin	0.638	<0.001

Nozokomiyal enfeksiyon gelişimini öngörmeye total bilirubin ve MELD-Na parametrelerinin tanısal performansı ROC analizi ile karşılaştırılmıştır. Total Bilirubin için AUC=0,736 ; MELD-Na için AUC=0,646 olarak bulunmuştur. İki eğri arasındaki fark DeLong testi ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonuç, Total Bilirubin'in enfeksiyon gelişimini öngörmeye MELD-Na'ya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tanısal güce sahip olduğunu göstermektedir. Bu iki parametre için sonuçlar Tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19. Total Bilirubin ve MELD-Na için DeLong Testi

Parametre	AUC	p (DeLong)
Total Bilirubin	0.736	$p<0.001$
MELD-Na	0.646	$p<0.001$

Total bilirubin düzeyi için; ROC analizinden elde edilen 1,78 mg/dL cut-off değeri temel alınarak total bilirubin iki kategoriye ayrılmıştır. Bu eşik

üzerinde yer alan hastalar “yüksek bilirubin grubu”nda değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon analizinde, yüksek bilirubin grubu ile enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı ve pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ($p<0.001$). $\text{Exp}(B)=6.06$ değeri, yüksek bilirubin düzeyine sahip hastalarda enfeksiyon gelişme olasılığının düşük bilirubin grubuna göre yaklaşık 6 kat arttığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlar (%95 GA: 3.50–10.52) istatistiksel olarak güçlü ve klinik olarak anlamlıdır. Bu bulgu, total bilirubinin nozokomiyal enfeksiyon gelişimi açısından bağımsız ve klinik olarak önemli bir belirteç olduğunu desteklemektedir. Klinik pratikte 1,78 mg/dL'nin üzerindeki bilirubin düzeyi, yüksek enfeksiyon riski için uyarı eşiği olarak değerlendirilebilir. Sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 20. Kategorize Edilmiş Bilirubin Düzeyine Göre Enfeksiyon İlişkisi

Değişken	Exp(B)	95% C.I. (Alt–Üst)	P
Yüksek bilirubin (>1,78 mg/dL)	6.06	3.50 – 10.52	<0.001

4.5. Total Bilirubin ve Direkt Bilirubin ile Siroz Komplikasyonları arasındaki Analizler

Bu analizde siroz hastalarında asit varlığına göre total ve direkt bilirubin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Her iki bilirubin parametresi sürekli değişken olup, asit varlığı kategorik değişken olarak değerlendirilmiştir. Verilerin normal

dağılım göstermemesi nedeniyle parametrik olmayan Mann–Whitney U testi uygulanmıştır.

Analiz sonucunda total bilirubin açısından asit varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p=0.133$), direkt bilirubin düzeylerinde anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.022$). Asiti olan hastalarda hem total hem de direkt bilirubin düzeyleri ortalama olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 21).

Tablo 21. Total Bilurubin ve Direkt Bilurubin Düzeylerinin Asit Varlığı ile ilişkisi

Değişken	Asit Var (n=266)	Asit Yok (n=18)	p-değeri
Total Bilirubin (mg/dL)	1,44 (0,94–2,82)	1,18 (0,78–1,72)	0.133
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,57 (0,3–1,31)	0,32 (0,23–0,61)	0.022

Siroz hastalarında varis kanaması varlığına göre total ve direkt bilirubin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle parametrik olmayan Mann–Whitney U testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda total bilirubin açısından varis kanaması varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.126$). Buna karşın, direkt bilirubin düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır ($p=0.013$). Sonuçlar Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22. Total Bilirubin ve Direkt Bilirubin Düzeylerinin Varis Kanama ile ilişkisi

Değişken	Varis Kanaması Var (n=43)	Varis Kanaması Yok (n=241)	p-değeri
Total Bilirubin (mg/dL)	1,33 (0,87–1,87)	1,47 (0,94–3,05)	0.126
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,37 (0,27–0,9)	0,60 (0,3–1,47)	0.013

Bu analizde siroz hastalarında hepatik ensefalopati (HES) varlığına göre total ve direkt bilirubin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle parametrik olmayan Mann–Whitney U testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda hem total bilirubin ($p<0.001$) hem de direkt bilirubin ($p<0.001$) düzeylerinin HES varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 23).

Tablo 23. Total Bilirubin ve Direkt Bilirubin düzeylerinin HES varlığı ile ilişkisi

Değişken	HES Var (n=57)	HES Yok (n=227)	p-değeri
Total Bilirubin (mg/dL)	2,32 (1,48–6,2)	1,33 (0,86–2,23)	<0.001
Direkt Bilirubin (mg/dL)	1,04 (0,55–3,02)	0,45 (0,28–1,11)	<0.001

Siroz hastalarında hepatorenal sendrom (HRS) varlığına göre total ve direkt bilirubin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Verilerin normal dağılım

göstermemesi nedeniyle parametrik olmayan Mann–Whitney U testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda hem total bilirubin ($p=0.010$) hem de direkt bilirubin ($p=0.011$) düzeylerinin HRS varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 24).

Tablo 24. Total Bilurubin ve Direkt Bilurubin düzeylerinin HRS varlığı ile ilişkisi

Değişken	HRS Var (n=30)	HRS Yok (n=254)	p-değeri
Total Bilirubin (mg/dL)	2,17 (1,17–6,56)	1,39 (0,9–2,55)	0.010
Direkt Bilirubin (mg/dL)	1,10 (0,42–2,95)	0,54 (0,29–1,24)	0.011

Çalışmada hepatik ensefalopati (HES) gelişimi ile total ve direkt bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki, doğal logaritma (ln) dönüşümü uygulanarak tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Analiz sonucunda, ln(total bilirubin) için olasılık oranı (OR) 1.91 (%95 güven aralığı: 1.44–2.55; $p<0.001$) ve ln(direkt bilirubin) için OR 1.64 (%95 güven aralığı: 1.30–2.07; $p<0.001$) olarak bulunmuştur. Buna göre total ve direkt bilirubin düzeylerinde e (yaklaşık 2.718) kat artış, hepatik ensefalopati gelişme olasılığını sırasıyla 1.91 ve 1.64 kat artırmaktadır. Bu sonuçlar, bilirubin düzeylerinin logaritmik artışının hepatik ensefalopati gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Modelin varsayım kontrolü ln dönüşümüyle sağlanmış olup, logit ile doğrusal ilişki uygun bulunmuştur.

Tablo 25. Ln Dönüşümlü Bilirubin Düzeyleri ile HES İlişkisi (Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)

Değişken	OR	%95 GA Alt	%95 GA Üst	P
Ln(Total Bilirubin)	1.914	1.436	2.551	<0.001
Ln(Direkt Bilirubin)	1.637	1.295	2.070	<0.001

Total ve direkt bilirubin düzeyleri çarpık dağılım gösterdiğinden değişkenlere Ln dönüşümü uygulanmış ve HRS ile ilişkileri tek değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmiştir. Model varsayım kontrolü için Box–Tidwell testi uygulanmış; etkileşim teriminin p-değerinin 0.05’in üzerinde olması, logit ile doğrusal ilişki varsayımının sağlandığını göstermektedir.

Analiz sonuçlarına göre ln(total bilirubin) ve ln(direkt bilirubin) HRS ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde ilişki göstermiştir. Bu bulgu, bilirubin düzeylerindeki artışın HRS gelişme olasılığını artırdığını desteklemektedir. Sonuçlar Tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 26. HRS gelişimi için Total Bilirubin ve Direkt Bilirubinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları

Değişken	OR	95% GA Alt	95% GA Üst	P
Ln(Total Bilirubin)	1.641	1.162	2.318	0.005
Ln(Direkt Bilirubin)	1.493	1.122	1.987	0.006

4.6. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler

Nozokomiyal enfeksiyon gelişimi ile demografik özellikler (yaş, cinsiyet) ve siroz etiyojisi arasındaki ilişki tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yaş değişkeni enfeksiyon gelişimi ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Cinsiyet açısından kadınlar referans alınmış olup, erkeklerde enfeksiyon riskinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Siroz etiyojileri arasında MASH referans alınarak yapılan analizde, diğer etiyojilerin MASH'a göre enfeksiyon riskinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Sonuçlar tabloda belirtilmiştir (Tablo 27).

Yaş değişkeni sola çarpık dağıldığı için tersleme (reverse) ve ardından logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Ancak yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş değişkeni, nozokomiyal enfeksiyon varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir.

Tablo 27. Demografik Değişkenler (yaş, cinsiyet) ve Siroz Etiyolojisine göre Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişimini Öngören Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (OR: Odds ratio; %95 GA: %95 Güven Aralığı. Cinsiyet için Referans Kategori Kadın, Siroz Etiyolojisi için Referans Kategori MASH olarak alınmıştır.)

Değişken	OR	%95 GA	P	Hasta Sayısı (n)
Reverse Ln(Yaş)	1.271	0.813 – 1.987	0.293	284
Cinsiyet				
Erkek	0.785	0.475–1.299	0.346	163
Kadın [Ref]	-	-	-	121
Siroz Etiyolojisi				
MASH (ref)	-	-	-	68
Kriptojenik	0.82	0.37–1.83	0.629	58
Alkolik	0.99	0.45–2.20	0.984	54
HBV	1.68	0.70–4.03	0.248	33
HCV	1.29	0.49–3.37	0.604	27
PBK	2.58	0.67–9.93	0.168	10
OİH	1.72	0.44–6.78	0.439	10
Sekonder bilier	3.87	0.98–15.25	0.053	10
Budd-Chiari	0.64	0.13–3.32	0.599	10
Wilson	7.74	0.76–79.07	0.084	4

Nozokomiyal enfeksiyon gelişimi ile klinik değişkenler arasındaki ilişki tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Hepatik ensefalopati (HES) ve hepatorenal sendrom (HRS) varlığı enfeksiyon gelişimini anlamlı şekilde artırmıştır. Asit ve varis kanaması varlığı ise enfeksiyon gelişme riskini artırma eğiliminde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta sayılarına bakıldığında, HES varlığı 57 hastada (% 20,1),

HRS varlığı 30 hastada (%10,6) gözlenmiştir. HES ve HRS varlığı enfeksiyon riskini yaklaşık iki kat artırırken, asit ve varis kanaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Klinik değişkenlerin nozokomiyal enfeksiyon gelişimi üzerine etkisini gösteren tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 28’de sunulmuştur.

Tablo 28. Klinik Değişkenlerin Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişimi Üzerine Etkisini Gösteren Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Parametre	OR	%95 Güven Aralığı	P	Hasta Sayısı (n)
Asit	2.43	0.69–8.62	0.169	266
Varis Kanaması	0.52	0.24–1.14	0.104	43
Hepatik Ensefalopati (HES)	2.14	1.18–3.88	0.013	57
Hepatorenal Sendrom (HRS)	2.39	1.11–5.13	0.026	30

Nozokomiyal enfeksiyon gelişimi ile Child-Pugh evreleri arasındaki ilişki tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Child A evresi referans kategori olarak alınmıştır. Child B evresinde enfeksiyon riski Child A’ya göre yaklaşık 1.7 kat artmış görünmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.120$). Child C evresinde ise enfeksiyon gelişme olasılığı Child A’ya göre yaklaşık 4.7 kat daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı sonuçlanmıştır ($p<0.001$). Bu sonuçlar, ileri evre

siroz (Child C) hastalarının nozokomiyal enfeksiyon açısından belirgin derecede artmış risk taşıdığını göstermektedir. Child B evresinde risk artışı eğilimi olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 29. Child-Pugh Sınıflamasının Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişimiyle İlişkisini Gösteren Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları

Değişken	OR	%95 GA	P	Hasta Sayısı (n)
Child A [Ref]	-	-	-	74
Child B	1.72	0.87–3.42	0.120	143
Child C	4.69	2.21–9.96	p<0.001	67

Gastroenteroloji Servisine yatışı yapılan 284 hastanın total bilirubin, direkt bilirubin, CRP, Prokalsitonin, MELD-Na, INR, AST, ALT, albumin ve sodyum düzeyleri her bir parametre için OR (olasılık oranı), %95 güven aralığı (GA) ve p-değeri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 30’da sunulmuştur. Parametreler çarpık dağılım gösterdiği için sağa çarpık değişkenlerde logaritmik(ln) dönüşüm uygulanmış; sola çarpık tek bir değişkende(sodyum) reverse logaritma(ln) uygulanmıştır.

Total bilirubin değişkeni nozokomiyal enfeksiyon gelişimiyle anlamlı biçimde ilişkili bulunmuştur (OR=2.180; %95 GA: 1.647–2.887; p<0.001). Bu sonuç, toplam bilirubin düzeyindeki her e¹ (yaklaşık 2.718) kat artışın enfeksiyon gelişme olasılığını yaklaşık 2.18 kat artırdığını göstermektedir.

Direkt bilirubin ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR=1.975; %95 GA: 1.565–2.492; $p<0.001$). Bu sonuç, direkt bilirubin düzeyindeki her e^1 (~2.718) kat artışın enfeksiyon olasılığını 1.97 kat değiştirdiğini göstermektedir.

CRP ile nozokomiyal enfeksiyon arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (OR=1.464; %95 GA: 1.148–1.867; $p=0.002$). Bu, CRP düzeyindeki her e^1 (~2.718) kat artışın enfeksiyon olasılığını yaklaşık 1.46 kat değiştirdiğini göstermektedir.

Prokalsitonin ile nozokomiyal enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR=1.641; %95 GA: 1.247–2.159; $p<0.001$). Bu, prokalsitonin düzeyindeki her e^1 (~2.718) kat artışın enfeksiyon olasılığını yaklaşık 1.64 kat değiştirdiğini göstermektedir.

INR ile nozokomiyal enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR=2.562; %95 GA: 1.037–6.329; $p=0.041$). Bu, INR'deki her e^1 (~2.718) kat artışın enfeksiyon olasılığını yaklaşık 2.56 kat değiştirdiğini göstermektedir.

AST ile nozokomiyal enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR=1.890; %95 GA: 1.274–2.803; $p=0.002$). Bu, AST düzeyindeki her e^1 (~2.718) kat artışın enfeksiyon olasılığını yaklaşık 1.89 kat değiştirdiğini göstermektedir.

ALT ile nozokomiyal enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR=1.625; %95 GA: 1.125–2.348; $p=0.010$). Bu, ALT düzeyindeki her e^1

(~2.718) kat artışın enfeksiyon olasılığını yaklaşık 1.62 kat değiştirdiğini göstermektedir

Albümin için odds oranı (OR) 0.19 olup, %95 güven aralığı 0.054–0.670 olarak bulunmuştur ve p-değeri 0.010'tür. Albümin ile nozokomiyal enfeksiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu kabul edilir. $OR < 1$ olması, albümin düzeyinin logaritmik olarak artmasının enfeksiyon gelişme olasılığını azalttığını göstermektedir.

Sodyum değişkeni için sola çarpıklık olasılığına karşı verinin simetrisini iyileştirmek amacıyla tersleme (reverse) + logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyonda için $OR = 1.625$ (%95 GA 0.949–2.785), $p = 0.077$ bulunmuştur. Model ayırt ediciliği $AUC = 0.584$, McFadden $R^2 = 0.009$ olarak hesaplanmıştır. Hosmer–Lemeshow testi $\chi^2 = 4.702$, $p = 0.789$ ile kalibrasyon uygunluğu değerlendirilmiştir. Ters dönüşüm nedeniyle yorum yönü tersine dönmektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 30. Nozokomiyal Enfeksiyonu Öngörmeye Laboratuvar Parametrelerinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	OR (her 1 birim artış)	%95 GA	P	N
Total Bilirubin (mg/dL)	2.18	1.65-2.9	<0.001	284
Direkt Bilirubin (mg/dL)	1.97	1.56-2.49	<0.001	284
CRP (mg/L)	1.46	1.15-1.87	0.002	284
Prokalsitonin (ng/mL)	1.64	1.25-2.16	<0.001	284
MELD-Na	4.27	2.08-8.76	<0.001	284
INR	2.56	1.04-6.33	0.041	284
AST	1.89	1.27-2.8	0.002	284
ALT	1.62	1.12-2.35	0.010	284
Albümin (g/dL)	0.19	0.054 – 0.670	0.010	284
Sodyum (mmol/L)**	1.625	0.949 – 2.785	0.077	284

(**: Sodyum değişkeni için sola çarpıklık olasılığına karşı verinin simetrisini iyileştirmek amacıyla tersleme (reverse) + logaritmik dönüşüm uygulanmıştır)

Yapılan tüm bu analizler sonrasında çoklu değişken lojistik regresyon için tek değişkenli lojistik regresyon analizinde $p < 0.20$ düzeyinde bulunan değişkenler çoklu lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Analizlerde “Backward: Likelihood Ratio (LR)” yöntemi kullanılmıştır.

Analize dahil edilen bağımlı değişken, nozokomiyal enfeksiyon varlığıdır. Veri setinde enfeksiyon olayı sayısı 90 olup, modele başlangıçta 10 bağımsız değişken eklenmiştir. Bu durumda her bir değişkene ortalama 9 olay düşmektedir. Lojistik regresyon analizlerinde önerilen '10 olay/değişken' (Events Per Variable,

EPV) kuralına yakın bir değer elde edilmiştir. Dolayısıyla modelin örneklem büyüklüğü istatistiksel olarak yeterli kabul edilmiştir.

Modelin uygunluğu Hosmer–Lemeshow testi ile değerlendirilmiş; $p>0.05$ bulunarak modelin veriye iyi uyum gösterdiği belirlenmiştir. Omnibus testinde ($\chi^2=46.085$, $p<0.001$) modelin genel anlamlılığı istatistiksel olarak doğrulanmıştır.

Backward LR yöntemi ile yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde başlangıçta 10 değişken içeren model adım adım sadeleştirilmiştir. Step 9'da yalnızca total bilirubin ve prokalsitonin değişkenleri modele anlamlı katkı sağlamıştır. Total bilirubin düzeyi nozokomiyal enfeksiyon gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir (OR=2.010, %95 GA: 1.501–2.691, $p<0.001$). Bu sonuç, bilirubin düzeyindeki logaritmik artışın enfeksiyon riskini yaklaşık iki kat artırdığını göstermektedir.

Prokalsitonin değişkeni ise $p=0.054$ ile sınırda anlamlılık göstermiş, enfeksiyon gelişme riskini 1.3 kat artırma eğiliminde bulunmuştur (OR=1.328, %95 GA: 0.995–1.772). Sonuç olarak, bilirubin düzeyi tek başına nozokomiyal enfeksiyon gelişiminin bağımsız belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 31. Çoklu Değişken Lojistik Regresyon İlk Basamak Modelin Sonuçları

Değişken	OR (Exp B)	%95 GA Alt	%95 GA Üst	P
Total Bilirubin	2.112	1.370	3.255	0.001
CRP	1.121	0.810	1.551	0.491
INR	0.537	0.132	2.182	0.385
Albümin	0.746	0.177	3.147	0.690
Varis Kanama	1.711	0.713	4.103	0.229
HES	0.679	0.327	1.411	0.300
HRS	0.685	0.266	1.768	0.435
Prokalsitonin	1.251	0.861	1.817	0.241
CHİLD B	1.175	0.330	4.177	0.803
CHİLD C	1.219	0.499	2.975	0.664
MELD-Na	0.935	0.272	3.213	0.914
Constant	0.631	-	-	0.839

Tablo 32. Çoklu Değişken Lojistik Regresyonda Nihai Modelin Sonuçları

Değişken	OR (Exp B)	%95 GA Alt	%95 GA Üst	P
Total Bilirubin	2.010	1.501	2.691	<0.001
Prokalsitonin	1.328	0.995	1.772	0.054
Constant	0.467	-	-	0.021

Modelde yer alan tüm değişkenlerin VIF değerleri 5'in altında, Tolerans değerleri ise 0.2'nin üzerinde bulunmuştur. Bu durum modelde multikolinearite sorunu olmadığını, yani bağımsız değişkenlerin birbirleriyle yüksek korelasyon

göstermediğini göstermektedir. Tüm değişkenler istatistiksel olarak güvenli düzeyde bağımsız kabul edilmiştir.

Tablo 33. Modele Alınan Değişkenlerin VIF Analizi Sonuçları

Değişken	Tolerans	VIF
Total Bilirubin	0.684	1.462
CRP	0.617	1.621
Prokalsitonin	0.551	1.814
MELD-Na	0.375	2.663
INR	0.558	1.791
Albümin	0.653	1.530
Varis Kanama	0.907	1.102
HES	0.759	1.318
HRS	0.798	1.254
CHİLD PUGH Evresi	0.402	2.488

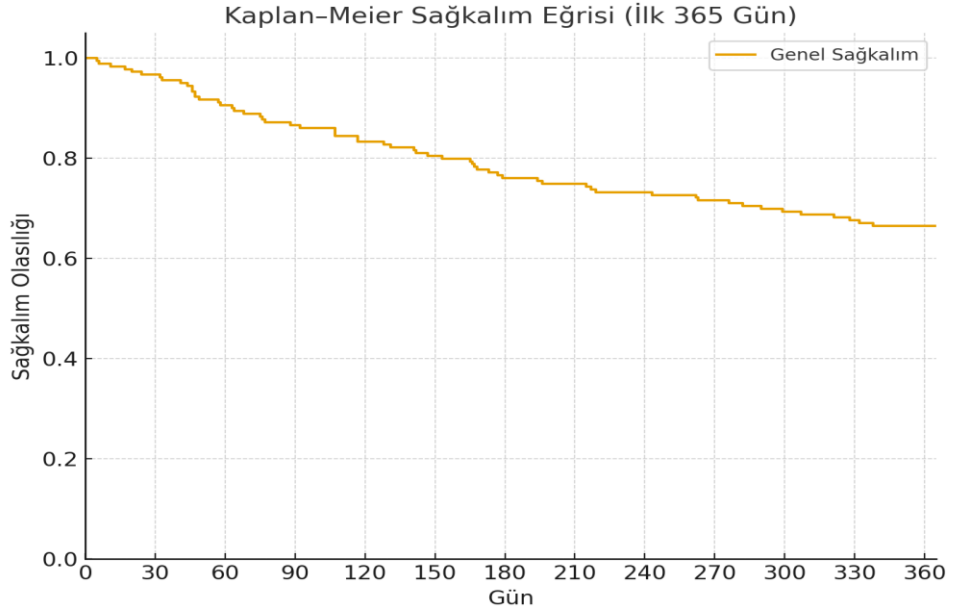
4.7. Survival Analizleri

Çalışma grubunda toplam 284 yatış kaydı bulunmaktaydı. Aynı hastaya ait tekrarlayan yatışlar gözlemlendiğinden, survival analizinde tekrarlılığı önlemek amacıyla yalnızca ilk yatış dahil edilmiştir. Bu durumda analiz 180 benzersiz hasta üzerinden yürütülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel sağkalım durumu Kaplan–Meier yöntemi ile analiz edilmiştir. Grafik 6’da görüldüğü üzere, sağkalım eğrisi başlangıçta %100’den (1.0) başlamış ve takip süresi boyunca olayların (mortalite) gerçekleşmesi ile basamaklar halinde azalmıştır. Tablo 34’te görüldüğü üzere, 30.

günde sağkalım oranı yaklaşık 96,7 %, 90. günde 86,6 %, 180. günde 76 % ve 365. günde 66,5 % olarak bulunmuştur.

Grafik 6. Çalışmaya Dahil Edilen 180 Hastanın Genel Sağkalım Eğrisi (Kaplan–Meier Yöntemi, ilk 365 gün)

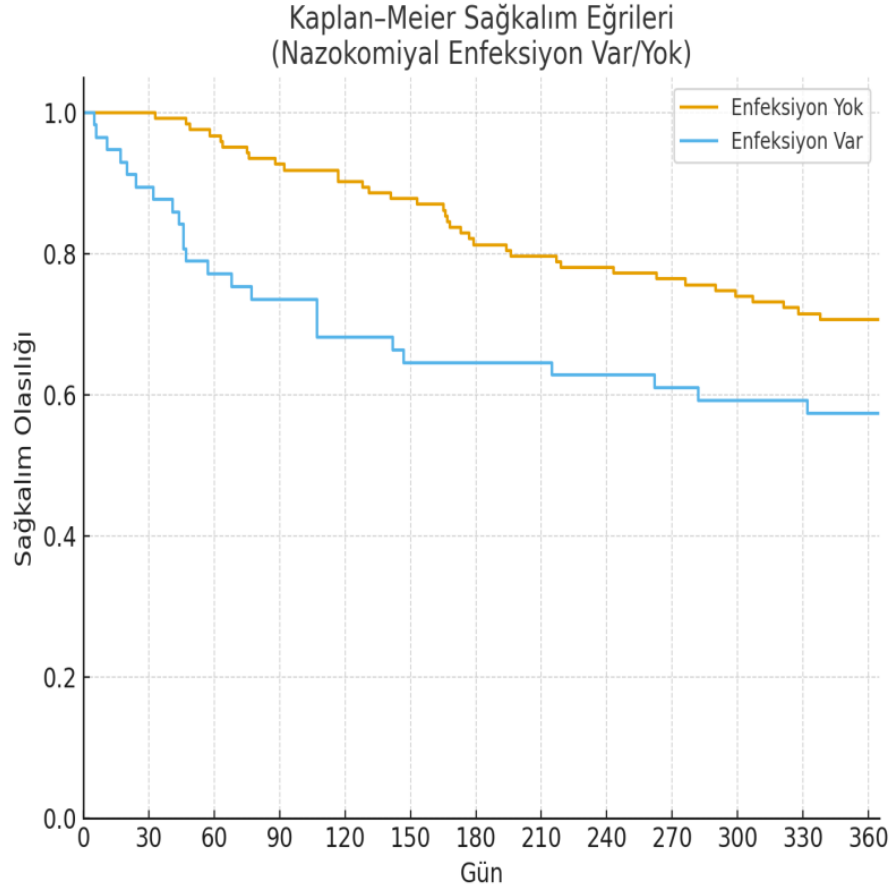


Tablo 34. 30,90,180 ve 365.günlerdeki Hastaların Genel Sağkalım Olasılıkları

Zaman (gün)	Sağkalım Olasılığı
30	96.7 %
90	86.6 %
180	76.0 %
365	66.5 %

Çalışmaya dahil edilen 180 hastadan 57'sinde (%31,7) nozokomiyal enfeksiyon geliştiği, 123 hastada (%68,3) ise enfeksiyon olmadığı görüldü. Kaplan–Meier sağkalım eğrileri incelendiğinde, enfeksiyon gelişen hastalarda erken dönemde mortalite oranlarının daha yüksek olduğu ve sağkalım olasılığının enfeksiyon gelişmeyen gruba göre belirgin şekilde düşük seyrettiği gözlenmiştir. Enfeksiyon olmayan grupta sağkalım eğrisi daha yatay seyretmiş olup, bu durum bu gruptaki hastaların prognozunun daha iyi olduğunu göstermektedir. Grafik 7'de görüldüğü üzere, nozokomiyal enfeksiyon gelişmeyen grupta tüm zaman noktalarında sağkalım olasılığı enfeksiyon gelişen gruptan daha yüksek bulunmuştur. Özellikle 90. gün ve sonrasında gruplar arasındaki fark belirginleşmektedir. Bu bulgu, nozokomiyal enfeksiyonların sağkalım üzerine olumsuz etkisini ortaya koymaktadır. Log-rank testi ile yapılan karşılaştırmada, nozokomiyal enfeksiyon varlığına göre sağkalım eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($\chi^2=7.07$, $p=0.008$). Bu sonuç, enfeksiyon gelişen hastalarda sağkalımın anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermektedir. Enfeksiyon varlığına göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ve sağkalım olasılık tablosu Grafik 7 ve Tablo 35'te sunulmuştur.

Grafik 7. Nozokomiyal Enfeksiyon Varlığına Göre Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri



Tablo 35. Nozokomiyal Enfeksiyon Varlığına Göre 30, 90, 180 ve 365.günlerdeki Sağkalım Olasılıkları

Zaman (gün)	Enfeksiyon Yok	Enfeksiyon Var
30	100.0 %	89.5 %
90	92.7 %	73.6 %
180	81.3 %	64.6 %
365	70.7 %	57.4 %

Hastalar MELD-Na skoruna göre dört kategoriye ayrılmıştır (0-9, 10-19, 20-29, 30-39). MELD-Na skoru 0 ile 9 arasında 14 hasta, 10 ile 19 arasında 95 hasta, 20 ile 29 arası 63 hasta, 30 ile 39 arası 8 hasta bulunmuş olup ≥ 40 MELD-Na skoruna sahip hasta bulunmamıştır.

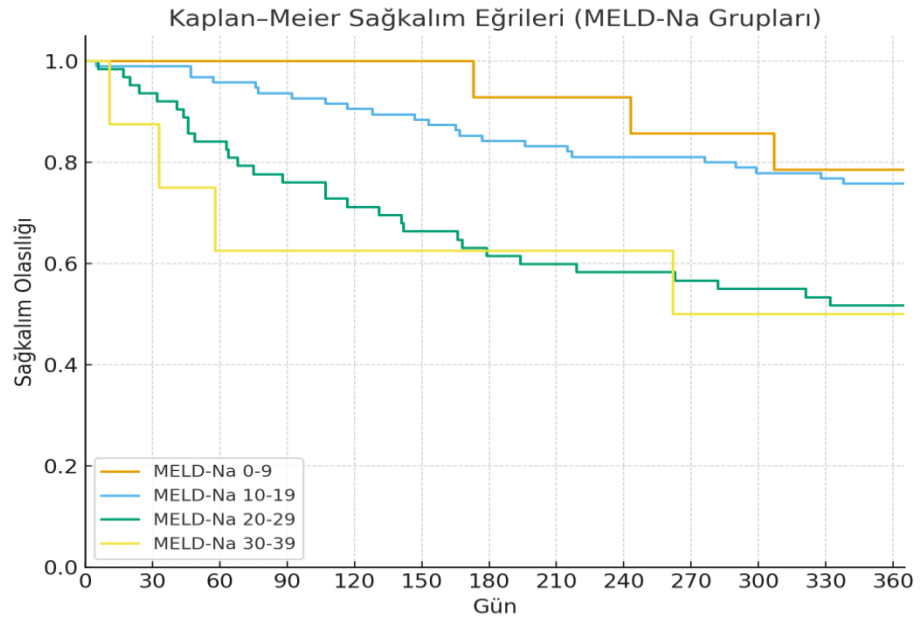
Kaplan–Meier sağkalım eğrileri incelendiğinde, MELD-Na skoru arttıkça sağkalım olasılığının belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir. Düşük MELD-Na skoruna sahip hastalarda sağkalım oranları yüksek iken, yüksek MELD-Na skoruna sahip hastalarda erken dönemde hızlı mortalite izlenmiştir.

Tablo 36’da görüldüğü üzere, MELD-Na skoru düşük olan gruplarda sağkalım oranları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Örneğin, 90. günde MELD-Na 0-9 grubunda sağkalım % 100 iken, MELD-Na 30-39 grubunda %62,5’e düşmüştür. 365. günde ise MELD-Na 0-9 grubunda sağkalım % 78,6 iken, MELD-Na 30-39 grubunda bu oran %50’ye kadar azalmıştır. Bu sonuçlar MELD-Na skorunun mortalite riskini öngörmeye güçlü bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Log-rank testi ile yapılan karşılaştırmada, MELD-Na grupları arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($\chi^2=10.97$, $df=3$, $p=0.012$). Bu bulgu, MELD-Na skoru arttıkça sağkalımın anlamlı derecede azaldığını göstermektedir. Ancak en yüksek MELD-Na grubunda (30-39) hasta sayısının az ($n=8$) olması nedeniyle bu grubun sonuçlarının dikkatle yorumlanması gerekmektedir. Buna rağmen genel eğilim açık olup, MELD-Na

skorunun artmasıyla birlikte sağkalım oranlarının anlamlı olarak azaldığı ortaya konmuştur. Sonuçlar Grafik 8 ve Tablo 36’da sunulmuştur.

Grafik 8. MELD-Na skor gruplarına göre Kaplan–Meier Sağkalım eğrileri (ilk 365 gün)



Tablo 36. MELD-Na skor gruplarına göre 30,90,180 ve 365.günlerdeki sağkalım olasılıkları

MELD-Na Grup	Gün 30	Gün 90	Gün 180	Gün 365
0-9	100 %	100 %	92,9 %	78,6 %
10-19	98,9 %	93,7 %	84,2 %	75,8 %
20-29	93,7 %	76,0 %	61,5 %	51,7 %
30-39	87,5 %	62,5 %	62,5 %	50,0 %

Çalışmaya dahil edilen 180 hastada çoklu değişken cox regresyon modeli için öncesinde her bir parametrede tek değişkenli cox regresyon analizi yapılmış. İstatistiksel analizde anlamlı çıkanlar ($p<0.05$) ve anlamlı çıkmasa da çoklu model oluşturmak için $P<0.20$ çıkanlar ile çoklu değişken cox regresyon analizi yapılmıştır. Tek değişkenli cox regresyon sonuçları Tablo 37’de, çok değişkenli cox regresyonu sonrası nihai model Tablo 38’de sunulmuştur.

Cox regresyon modelinin genel anlamlılığı tüm adımlarda $p<0.001$ düzeyinde saptanmış olup, modelin mortaliteyi anlamlı biçimde açıkladığı belirlenmiştir. -2 Log Likelihood değerinin düşük seyretmesi, modelin veriye yeterli uyum sağladığını göstermektedir. Model sadeleştirildikçe açıklayıcılığın minimal düzeyde azaldığı ancak genel geçerliliğin korunduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, yaş ve log total bilirubin değişkenlerinden oluşan nihai modelin istatistiksel olarak anlamlı, güçlü ve geçerli olduğu değerlendirilmiştir.

Cox regresyon analizine dahil edilmeden önce bağımsız değişkenler arasında çoklu doğrusal bağlantı (multicollinearity) olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bunun için SPSS’te lineer regresyon analizi yapılarak her değişken için Tolerance ve Variance Inflation Factor (VIF) değerleri hesaplanmıştır. Tolerance değerinin 0.2’nin altına düşmesi veya VIF değerinin 5’in üzerinde olması, çoklu bağlantı açısından uyarı sınırı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 39).

Nozokomiyal enfeksiyon varlığı, mortalite riskini yaklaşık 1.81 kat artırmıştır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$). Güven aralığı %95

(1.22–2.69) olup 1'i içermemektedir, bu da nozokomiyal enfeksiyonun mortaliteyle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir.

CHILD evrelemesi değişkeni mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. Referans grup CHILD A olarak alınmıştır. Cox regresyon analizine göre, CHILD B hastalarının mortalite riski CHILD A grubuna kıyasla yaklaşık 1.55 kat daha yüksek olup istatistiksel olarak sınırda anlamlılık göstermektedir ($p=0.071$). CHILD C hastalarının mortalite riski ise CHILD A grubuna göre yaklaşık 2.47 kat artmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$). Sonuçlar, CHILD evresindeki ilerlemenin mortalite riskini anlamlı şekilde artırdığını göstermektedir.

Logaritmik dönüşüm ($\ln$) uygulanmış INR değişkeni ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Cox regresyon analizine göre $\log(\text{INR})$ ile mortalite arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ($B=0.532$, $\text{HR}=1.70$), ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.132$). HR ($\text{Exp}(B)$) değeri 1.70 olup, INR'de logaritmik artış olduğunda mortalite riskinin yaklaşık %70 arttığı görülmektedir, fakat güven aralığı (0.85–3.40) 1'i içerdiği için sonuç anlamlı kabul edilmemektedir.

Albümin düzeyi (g/dL) ile mortalite arasındaki ilişki tek değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucuna göre albümin düzeyi ile mortalite arasında anlamlı ve ters yönlü bir ilişki bulunmuştur ($B=-0.450$, $\text{HR}=0.64$, $p=0.008$). HR değerinin 1'in altında olması, albümin düzeyi arttıkça

mortalite riskinin azaldığını göstermektedir. %95 güven aralığı (0.46–0.89) 1'i içermediği için sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Toplam bilirubin düzeyi logaritmik dönüşüm (ln) uygulanarak modele dahil edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre log (total bilirubin) ile mortalite arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($B=0.371$, $HR=1.45$, $p<0.001$). Bu sonuç, bilirubin düzeyinde logaritmik artış olduğunda mortalite riskinin yaklaşık %45 arttığını göstermektedir. %95 güven aralığı (1.18–1.78) 1'i içermediğinden sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır.

Log ln (direkt bilirubin) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($B = 0.266$, $SE = 0.086$, $p = 0.002$). Hazard oranı ($HR = 1.305$; %95 GA = 1.103–1.543) olup, direkt bilirubin düzeyindeki her bir logaritmik artışın ölüm riskini yaklaşık %30 artırdığı görülmektedir. Bu bulgu, bilirubin düzeyinin mortalite açısından önemli bir prognostik belirteç olabileceğini göstermektedir.

Log ln (CRP) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($B = 0.252$, $SE = 0.091$, $p = 0.006$). Hazard oranı ($HR = 1.286$; %95 GA = 1.076–1.537) olup, CRP düzeyindeki her bir logaritmik artış ölüm riskini yaklaşık %29 oranında artırmaktadır.

Log ln (prokalsitonin) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($B = 0.184$, $SE = 0.092$, $p = 0.045$). Hazard oranı ($HR = 1.203$; %95 GA = 1.004–1.440) olup, prokalsitonin düzeyindeki her bir logaritmik artış ölüm riskini yaklaşık %20 oranında artırmaktadır.

Sodyum düzeyi ile mortalite arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($B = -0.031$, $SE = 0.016$, $p = 0.053$). Hazard oranı ($HR = 0.970$; %95 GA = 0.940–1.000) olup, sodyum düzeyindeki her bir birim artışın ölüm riskini yaklaşık %3 oranında azalttığı görülmektedir.

MELD-Na skoru ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($B = 0.047$, $SE = 0.015$, $p = 0.002$). Hazard oranı ($HR = 1.048$; %95 GA = 1.018–1.080) olup, MELD-Na skorundaki her bir birim artışın ölüm riskini yaklaşık %5 oranında artırdığı görülmektedir.

Tablo 37. Her Bir Değişken İçin Tekli Cox Regresyon Analiz Sonuçları

Değişken	HR	%95 GA Alt	%95 GA Üst	P
Nozokomiyal enfeksiyon varlığı	1.813	1.224	2.687	0.003
CHILD B vs A	1.552	0.964	2.500	0.071
CHILD C vs A	2.465	1.398	4.348	0.002
Log (INR)	1.702	0.852	3.401	0.132
Albümin (g/dL)	0.6378	0.4568	0.8904	0.008
Log (Total Bilirubin)	1.450	1.181	1.780	<0.001
Log (Direkt Bilirubin)	1.305	1.103	1.543	0.002
Log (CRP)	1.286	1.076	1.537	0.006
Log (Prokalstitonin)	1.203	1.004	1.44	0.045
Sodyum	0.97	0.94	1.0	0.053
MELD-Na	1.048	1.018	1.08	0.002

Backward Stepwise (Likelihood Ratio) yöntemi kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır. Başlangıçta modele yaş, cinsiyet, nozokomiyal enfeksiyon, Child-Pugh evresi, log (albumin), log (INR), log (total

bilirubin), log (CRP), log (prokalsitonin), log (sodyum) ve log (MELD-Na) değişkenleri dahil edilmiştir. Adım adım model sadeleştirilmiş ve anlamlı katkısı olmayan değişkenler çıkarılmıştır.

Tablo 38. Çoklu Değişken Cox Regresyonda Nihai Modelin Sonuçları

Değişken	HR	95% GA Alt	95% GA Üst	P
Yaş	1.041	1.021	1.062	<0.001
Log (total bilirubin)	1.628	1.312	2.02	<0.001

Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda mortalite ile bağımsız olarak ilişkili iki değişken saptanmıştır; yaş ve logaritmik dönüşümlü total bilirubin düzeyi. Yaş arttıkça mortalite riski anlamlı olarak artmaktadır (HR = 1.041; %95 GA = 1.021–1.062; $p<0.001$). Log total bilirubin düzeyindeki artış da mortalite riskini bağımsız olarak yükseltmektedir (HR = 1.628; %95 GA = 1.312–2.020; $p<0.001$). Diğer değişkenler modelde anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 39. Çoklu Cox Regresyon Analizine Dahil Edilen Parametrelerin VIF Analizi Sonuçları

Değişken	Tolerance	VIF
Nozokomiyal Enfeksiyon	0.839	1.191
Child-Pugh Evresi	0.341	2.937
INR	0.645	1.549
Albümin	0.554	1.805
Log(total bilirubin)	0.441	2.267
CRP	0.725	1.38
Prokalsitonin	0.723	1.384
MELD-Na	0.218	4.59
Sodyum	0.419	2.387

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, dekompanse sirozlu hastalarda bilirubin düzeyleri ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı çalışmalardan biridir.

Karaciğer sirozu, immün fonksiyon bozukluğuna yol açarak enfeksiyonlara karşı duyarlılığı arttırmaktadır. Bu bağlamda hepatoselüler hasarın bir göstergesi olan bilirubin, yalnızca karaciğer rezervini değil, aynı zamanda immün disregülasyonu da gösterebilmektedir. Özellikle dekompanse sirozlu hastalarda enfeksiyon gelişimi; hastalık ilişkili komplikasyonların, morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Literatürde etiyolojiye bakılmaksızın sirozlu hastalarda, enfeksiyonlara bağlı gelişen komplikasyonların, en son verilere göre, %25-46 arasında olduğu bildirilmektedir (70). Enfeksiyon varlığı ve özellikle hastane yatışı sırasında ortaya çıkan nozokomiyal enfeksiyonlar, sirozlu hastalarda prognozu önemli ölçüde etkiler (71).

Sirozlu hastalarda bir diğer önemli klinik sorun ise yaygın ve büyük ölçüde uygunsuz antibiyotik kullanımıdır. Bu hastalar daha sık antibiyotik kullanır, hastaneye yatış sıklığı ve yatış süresi fazladır. Ayrıca bu hastaların hali hazırda bağışıklık sisteminde zaten bir baskılanma mevcuttur. Bu durum, çoklu ilaca dirençli bakterilerin sıklığını arttırmaktadır ve çoklu ilaca dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonlar en kötü prognoza sahip olup bu grupta tedavi başarısızlığı, septik şoka ilerleme ve yüksek mortalite mevcuttur (72).

Tüm bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda, dekompanse sirozlu hastalarda enfeksiyon gelişimi açısından riskli hasta gruplarının erkenden belirlenmesi, hem klinik gidişat hem de antibiyotik direnç kontrolü açısından kritik öneme sahiptir. Biz de bu çalışmamızda; tek merkezde ve 284 hastanın dahil edildiği dekompanse sirozlu hasta grubunda retrospektif olarak bilirubin düzeyleri ile nozokomiyal enfeksiyon arasındaki ilişkiyi inceledik.

Bulgularımıza göre hem total bilirubin düzeyleri hem de direkt bilirubin düzeyleri nozokomiyal enfeksiyon geliştiren gruplarda anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışmamızda nozokomiyal enfeksiyon gelişimini öngörmeye kullanılan biyobelirteçler arasında total bilirubinin tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirilmiş ve ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) total bilirubin için 0.74 bulunmuştur. Bu orta düzeyde diskriminatif gücü işaret etmektedir. En uygun eşik değeri 1,78 mg/dl olarak belirlenmiş olup bu düzeyde duyarlılık %71, özgüllük %72 olarak saptanmıştır. Bu değerde total bilirubinin düzeyinin, enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen dekompanse sirozlu hastaları orta derecede iyi ayırt edebildiği göstermektedir. Aynı zamanda bu cut-off değerine göre hastalar 2 gruba ayrılmış ve total bilirubin düzeyi 1,78 mg/dl üstünde olan grupta enfeksiyon gelişme olasılığı, total bilirubin düzeyi 1,78 mg/dl altında olan gruba göre 6 kat daha fazla artmış bulunmuştur. Çalışmamızdaki sonuçlar total bilirubin düzeyinin; CRP, prokalsitonin, MELD-Na gibi diğer parametrelerden daha güçlü tanısal performans gösterdiğini ifade etmektedir. Çok değişkenli modellemede de total bilirubinin (ln-dönüşümlü) nozokomiyal enfeksiyonun bağımsız belirleyicisi olduğu ve bir birim artışta (ln-dönüşümlü) yaklaşık 2 kat kadar enfeksiyon

riskinin arttığı bulunmuştur. Çalışmamızda en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında idrar yolu enfeksiyonları (%30), SBP (%25,6), pnömoni (%21,1) ve yumuşak doku enfeksiyonları (%15,6) saptanmıştır.

Fuller ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da dekompanse sirozlu hastaların yatışındaki bilirubin düzeylerinin nozokomiyal enfeksiyon riskini bağımsız öngördüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada serum bilirubin düzeyinin 188 µmol/l (11 mg/dl) üstü olması, nozokomiyal enfeksiyon riskini öngörmüştür (6). Bu çalışma ile bizim çalışmamızın benzer bir ilişki göstermesine rağmen bu çalışmadaki eşik değerin daha yüksek olması dikkat çekicidir. Bu farklılığa; çalışma popülasyonu farklılığı ve etnik farklılıklar neden olabilir. Ayrıca Fuller ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ATTIRE çalışmasının kohort analizi olup bu çalışmada seçilen hastalarda başlangıçtaki albümin düzeyleri 3 gr/dl'nin altındaydı. Bu durum ATTIRE kohortundaki hastaların daha ileri düzeyde karaciğer yetmezliği veya beslenme bozukluğu taşıyan bir grup olmasına neden olmuştur. ATTIRE kohortundaki hastaların daha ileri dekompanse ve inflamatuvar duruma sahip olmaları bilirubin eşiğini daha yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda böyle bir albümin eşiği ile sınırlama yapılmamış, daha heterojen bir hasta popülasyonu dahil edilmiştir. Dolayısıyla bu bilirubin eşik değerlerindeki farklılığın, hasta popülasyonundaki bu metodolojik ayırmadan da kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca ATTIRE kohortundaki hastaların çoğunluğu alkol kaynaklı siroz hastalarıydı. Bizim çalışmamızda ise siroz etiyolojileri daha normal dağılmaktaydı. Etiyoloji farklılığının da bu eşik değerin değişmesine neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızdaki

daha düşük bilirubin eşiği, klinik uygulamada erken uyarı göstergesi olarak daha geniş hasta gruplarında geçerli olabilir.

Guarner ve arkadaşlarının yapmış olduğu düşük asit sıvısı protein düzeyine sahip ve daha önce hiç spontan bakteriyel peritonit atağı geçirmemiş 109 sirozlu hastayı içeren çalışmada; çok değişkenli analizde serum bilirubin düzeyi 3,2 mg/dl üzerinde olması, ilk SBP geliştirme riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (66). Bu  alışma doğrudan bizim çalışmamızdaki gibi yatış anındaki bilirubin düzeyi ve nozokomiyal enfeksiyon ilişkisini incelemese de benzer şekilde bilirubin düzeyi artışının enfeksiyon gelişiminde rol oynayabileceğini göstermesi, iki çalışmanın da aynı patofizyolojik temele dayandığını düşündürtmektedir. Ek olarak Guarner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma, bizim çalışmamızdan farklı olarak spesifik bir enfeksiyona yoğunlaşsa da her iki çalışmada da bilirubin ve enfeksiyon ilişkisinin ortaya konması önemlidir.

Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği (EASL) tarafından yayımlanan 2018 “Dekompanse Siroz Kılavuzu” sirozun dekompanse evresinde enfeksiyon gelişimi prognoz için önemli bir faktör olduğunu belirtmektedir. Bu klavuza göre Child-Pugh skoru ≥ 9 ve serum bilirubin düzeyi ≥ 3 mg/dl olan, ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğu veya hiponatremisi bulunan ve asit sıvısı proteini 1,5 gr/dl altında olan hastalar SBP açısından yüksek risk taşıdığını ifade eder (2). EASL klavuzunda bilirubin ile enfeksiyon ilişkisi doğrudan ele alınmamış olsa da bu vurgu; bizim çalışmamızdaki bulgu ile benzer nitelik taşımaktadır.

Lopez Velazquez ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada akut üzerine kronik karaciğer yetmezliği (ACLF) tanılı hastalarda serum bilirubin seviyelerinin tek başına bir haftalık mortaliteyi öngörebildiği bildirilmiştir (73). Yazarlar bu çalışmada bilirubinin yalnızca karaciğer fonksiyonunun göstergesi olarak değil aynı zamanda inflamasyon ve organ fonksiyon bozukluğunun da bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir. Her ne kadar bu çalışma konusu bizim çalışmamızdaki gibi enfeksiyon ilişkisini doğrudan incelememiş olsa da, bilirubin için kısa dönem mortaliteyle güçlü ilişkisinin gösterilmesi, bu parametrenin sirozlu hastalarda sistemik komplikasyonları yansıtabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda dekompanse sirozlu hastalarda bilirubin düzeyi ile nozokomiyal enfeksiyon ilişkisinin bulunması bu sonuçlarla benzer nitelik taşımaktadır. Bilirubin düzeyi; bu hastalarda karaciğer rezervini göstermesinin yanında inflamatuvar yanıt aktivasyonu ile ilişkili olabilir. Bu nedenle de hem enfeksiyon gelişimi hem de prognoz açısından bu belirteç klinik öneme sahiptir.

Xu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada siroz hastalarında yatışta asit, sarılık, gastrointestinal kanama gibi akut dekompanseasyon olaylarının varlığı ile sonradan gelişen nozokomiyal enfeksiyon ilişkisi ve kısa dönem prognoz arasındaki ilişki incelenmiştir. Çok değişkenli analizlerde sarılık, nozokomiyal enfeksiyon için bağımsız öngörücü olarak saptanmıştır (74). Her ne kadar Xu ve arkadaşlarının çalışmasında bilirubin düzeyinden çok; yüksekliğinin klinik yansıması olan sarılık çalışmada analiz edilmiş olsa da; bulgu bizim çalışmamızdaki bulgu ile paralellik göstermektedir. Daha önce bahsettiğimiz mekanizmalar üzerinden bilirubin düzeyi, klinik izlemde enfeksiyon gelişimini

gösteren erken bir uyarı göstergesi olarak dikkate alınması önerilebilir. Bilirubinin enfeksiyon ile olan ilişkisini; karaciğer rezervinin doğrudan yansıtmasının yanında, immün disregölasyonu ise dolaylı yoldan yansıtmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda nozokomiyal enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen dekompanse sirozlu hastalar diğer labaratuvar parametreleri açısından da karşılaştırılmıştır. Sonucunda enfeksiyon gelişen grupta nötrofil sayısı, AST, ALT, CRP, prokalsitonin, INR düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken; albumin ve sodyum düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Beyaz küre, hemoglobin, platelet sayısı, ALP, GGT, yatış kreatinini ve LDH düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, enfeksiyon gelişiminde karaciğer fonksiyonlarını ve sistemik inflamatuvar yanıtı ilgilendiren bazı parametrelerin yakından ilişkisinin olduğunu belirtmektedir.

Çalışmamızda klasik inflamatuvar belirteçlerinden olan CRP ve prokalsitonin enfeksiyon gelişen grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken; çok değişkenli analizde CRP bağımsız öngörücü olarak bulunamamış, prokalsitonin de yine aynı analizde sınırlı anlamlı bulunmuştur. Ayrıca yapılan ROC analizinde bu iki parametrenin tanısal performansı, total bilirubinden daha düşük bulunmuştur. Bu durum dekompanse sirozlu hastalarda ilerlemiş karaciğer disfonksiyonuna bağlı akut faz yanıtının zayıflaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Çünkü CRP ve prokalsitonin önemli bir kısmı normal karaciğer dokusundan sentezlenmektedir.

Lazzarotto ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da hastane yatışında enfeksiyon tanısında CRP ve prokalsitoninin performansı incelenmiş, her iki parametre için de ROC analizi ile güçlü bir ayırıcı performans gösterdiği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada Child C grubundaki hastalarda bu iki parametrenin performansı azalmıştır (75). Bu bulgu, ileri kronik karaciğer hastalarında akut faz yanıtını baskılayarak CRP ve prokalsitonin değerini azaltmakta olduğunu ifade etmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer bir bulgu söz konusu olup klasik inflamatuvar belirteçlerin etkinliği azalmış; karaciğer fonksiyonu ile birlikte inflamatuvar yanıtı yansıttığından bilirubinin önemini daha da arttırmıştır.

Çalışmamızda nozokomiyal enfeksiyon gelişen grupta nötrofil sayısı anlamlı olarak daha fazla bulunmasına rağmen yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde enfeksiyon riskini öngörmede anlamlı saptanmamıştır. Bu bulgu, nötrofil sayısında artışın enfeksiyon sürecinde etkili olsa da diğer değişkenlerle etkileşim içinde olabileceğini ifade etmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Zhang ve arkadaşları tarafından HBV ilişkili dekompanse sirozlu hastalardan oluşan bir çalışmada nötrofil/lenfosit oranı bağımsız bir prognostik belirleyici olarak bulunmuştur (76). Bu çalışmada nötrofil/lenfosit oranının karaciğer şiddetiyle korelasyon gösterdiği ve MELD ile birleşik analizde öngörü gücü arttığı belirlenmiştir. Bu çalışma doğrudan nötrofil sayısı ile enfeksiyon ilişkisini incelemese de prognozdeki yeri önemlidir. Ancak hem nötrofil sayısının lenfosit oranının kullanılması hem de MELD ile birleşik modellemede öngörücülüğünün artması nötrofil sayısının

bağımsız bir öngörücü olarak kalmasını sınırlandırmaktadır. Bu konuda literature kısıtlı olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hem AST hem de ALT düzeyi enfeksiyon gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulunmuştur. ROC analizine göre tanısal performansı total bilirubinin tanısal performansından oldukça düşük ve zayıf düzeyde ayırt edici güce sahiptir. Yapılan tek değişkenli analizlerde de bu iki parametre enfeksiyon ile ilişkili görülse de çok değişkenli lojistik regresyonda bağımsız belirleyici olarak anlamını kaybetmiştir. Literatürde doğrudan transaminaz düzeyleri ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Lui ve arkadaşlarının bir çalışmasında dekompanse sirozlu hastalarda AST/ALT oranının yüksek olması 90 günlük olumsuz sonuçlar ile yakın bir ilişki olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (77). Bu çalışma doğrudan nozokomiyal enfeksiyon ile ilişki kurmasa da kötü prognoz tahmininde AST/ALT oranı kullanması dikkat çekicidir. Yazarlar bu oranı kullanarak karaciğer disfonksiyonun derecesini ve olumsuz sonuçlara etkisinin gösterebileceğini belirtmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda bu oran yerine AST ve ALT ayrı değişken olarak analiz edilmiştir. Bu metodolojik fark, çalışmamızın enfeksiyon riskini öngörmede, değişkenlerin bağımsız etkilerini ayırt etmeyi amaçlamasındandır. AST/ALT oranı daha çok karaciğer hasarının tipini ve fibrozis derecesiyle ilişkilendirilmede kullanılmaktadır. Bu transaminazların ayrı ayrı değişkenler olarak ya da AST/ALT oranı olarak enfeksiyonu öngörmedeki yeri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

Çalışmamızda MELD-Na skoru enfeksiyon gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu skoru oluşturan parametreler de ayrı ayrı incelenmiş ve INR enfeksiyon geliştiren grupta daha yüksek iken albumin ile sodyum düzeyleri daha düşük bulunmuştur. MELD-Na skorlaması parametrelerinden biri olan kreatinin içinse iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan tek değişkenli logistik regresyon analizinde MELD-Na, albumin ve sodyum düzeyleri için enfeksiyonu öngörmede anlamlı sonuçlar elde edilse de çok değişkenli analiz modellemelerinde bu değişkenler bağımsız öngörücü olarak sonuçlanmamıştır. Fakat çalışmamızda total bilirubin düzeyi tek başına bağımsız bir öngörücü olarak bulunmuştur. Fricker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MELD-Na skoru sirozlu hastalarda hem enfeksiyon riski hem de olumsuz klinik sonuçlarla bağımsız ve güçlü ilişkisi bulunmuştur (78). Çalışmamızda ise MELD-Na skoru bağımsız bir öngörücü olarak bulunmamıştır. İki çalışma arasındaki bu farkın nedeni Fricker ve arkadaşlarının çalışması laboratuvar temelli olmayıp çok değişkenli analizde laboratuvar değişkeni olarak yalnızca MELD-Na skorunu kullanmalarından kaynaklı olabilir. Bu skorun parametreleri tek tek, bilirubin düzeyi dahil, analiz edilmemiştir. Buna karşın bizim çalışmamız daha laboratuvar temelli olup MELD-Na skorunun da bir bileşeni olan bilirubin düzeyi ile nozokomiyal enfeksiyon arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur. Fricker ve arkadaşlarının modelinde bilirubinin etkisi dolaylı olarak MELD-Na'ya yansırken, bizim çalışmamızda bilirubinin bağımsız prognostik gücü ortaya konarak literature katkı sunmaktadır. Bu durum ayrıca karaciğer disfonksiyonun şiddetini doğrudan yansıtan bilirubin

düzeyindeki artışın, immün disregölasyon mekanizmaları üzerinden enfeksiyon duyarlılığını artırdığı yönündeki verilerle uyumludur.

Sirozlu hastalarda albümin ve nozokomiyal enfeksiyon ilişkisi ile ilgili literatürde yapılmış çalışmalar belirli sayıda mevcuttur. Claria ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada akut dekompanse sirozlu hastalar ile sağlıklı gönüllülerin kan immunofenotiplenmesi yapılmış ve akut dekompanse sirozlu hastalarda şiddetli lenfopeni, nötrofil antimikrobiyal fonksiyon bozukluğu görölmüştür (79). Albümin infuzyonu ile B hücrelerinin transkripsiyonel yeniden programlanmasının ve nötrofillerin antimikrobiyal fonksiyonlarını iyileştirdiği gözlenmiş; albumin tedavisi altında şiddetli akut dekompanse sirozlu hastalarda enfeksiyon sıklığını azaltabilecek mekanizmalara işaret ettiği bulunmuştur (79). Benzer bir çalışma olan ATTIRE çalışmasında China ve arkadaşları serum albumin düzeyi 3 gr/dl altında olan dekompanse sirozlu hastaları iki gruba ayırmış; bir gruba albumin düzeyi 3,5 gr/dl üstünde tutacak şekilde albumin infuzyonu verilmiş, kontrol grubuna ise standart sıvı tedavisi verilmiştir (80). Bu çalışmada albumin replasmanının enfeksiyonu önlemediği gösterilmiştir (80). Bizim çalışmamız retrospektif bir analize dayanmakta ve nozokomiyal enfeksiyon için öngörücü bir parametre bulmayı amaçlamakta iken; bu iki çalışma müdahaleli ve prospektif olup; albumin replasmanı ile enfeksiyon ilişkisi ve immunolojik ilişkiyi amaçlamaktadır. Bizim çalışmamızda bilirubin düzeyi tek bağımsız öngörücü olurken; Claria ve arkadaşları albumin düzeyinin immün sistemi iyileştirdiğini, China ve arkadaşları ise bunun enfeksiyon riskini önlemediğini saptamışlardır. Bu açıdan çalışmamız, ATTIRE çalışmasının klinik açıdan

desteklerken, Claria ve arkadaşlarının bulgularını tamamlayıcı niteliktedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sirozda serum sodyum düzeyi, hemodinamik bozukluğunun bir göstergesi olup sıklıkla renal disfonksiyon ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda enfeksiyon gelişen grupta anlamlı olarak daha düşük düzeyde serum sodyum düzeyi saptanmış olsa da çok değişkenli analiz modelinde tek başına bağımsız bir öngörücü olarak anlamlı bulunmamıştır. Janicko ve arkadaşları tarafından ele alınan bir derlemede ise farklı olarak; siroz hastalarında hiponatreminin enfeksiyon riskinde artış ile yakından ilişkili olduğu, özellikle serum sodyum düzeyinin 130 mmol/L altına düşen hastalarda SBP başta olmak üzere bakteriyel enfeksiyonun daha sık görüldüğü belirtilmiştir (81). Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde enfeksiyon ilişkisi anlamlı görünmesine rağmen çok değişkenli modelde bilirubin, MELD-Na gibi karaciğer rezervini ve fonksiyonunu daha iyi yansıtan parametrelerin eklenmesiyle sodyum etkisinin anlamını yitirmiş olduğu düşünülmektedir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda enfeksiyon gelişen grupta INR düzeyi sınırda anlamlı olarak daha yüksek bulunmasına rağmen; yapılan regresyon analizlerinde anlamlı bulunmamıştır. Literatürde bu alanda çalışma oldukça kısıtlıdır. Miura ve arkadaşlarının SBP odaklı, tek merkezli retrospektif ve asit nedeniyle hastaneye yatırılan 65 hastayı kapsayan bir çalışmada INR düzeyi bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (82). Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda yatıştaki kreatinin düzeyi ile nozokomiyal enfeksiyon arasında ilişki bulunmamıştır. Enfeksiyon gelişen grupta da gelişmeyen grupta da medyan kreatinin değerleri benzer sonuçlanmış, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde anlamlı bulgu saptanmamıştır. Xu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada enfeksiyon gelişen hasta grubunda yatıştaki kreatinin düzeyleri daha yüksek bulunmuş, fakat kreatinin düzeyi çok değişkenli analizlere sokulduğunda bağımsız öngörücü olarak anlamlılığını kaybetmiştir (74). Literatürde yatıştaki kreatinin düzeyi ile enfeksiyon arasındaki ilişki bazında çalışmalar kısıtlı olup daha çok MELD-Na skorlaması üzerinden yapılmış; bu da MELD-Na skorunun bileşenlerinden biri olan kreatinin düzeyinin dolaylı olarak modele katkı sağlamış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca diğer çalışmalar yatış anındaki kreatinin düzeyindense akut böbrek hasarı veya HRS varlığı üzerinden literature katkı sağlamaya çalışmıştır. Wadei ve arkadaşlarının kapsamlı bir derlemesinde akut böbrek hasarının sadece renal fonksiyon bozukluğunu yansıtmadığı; aynı zamanda sistemik dolaşım bozukluğu, immun disfonksiyon ve enfeksiyon riskinde artışa neden olduğunu vurgulamıştır (83). Bizim çalışmamızda akut böbrek hasarı varlığı ile enfeksiyon ilişkisine doğrudan bakılmamış; yatış anındaki kreatinin düzeyi ve HRS varlığı ile enfeksiyon ilişkisine bakılmıştır. Yatış anındaki kreatinin iki grup arasında benzer düzeyde ve anlamsız ilişki bulunmasına rağmen; çalışmamızda yatış anında HRS varlığı enfeksiyon gelişen grupta anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. Fakat HRS de çok değişkenli modelde bağımsız öngörücü olarak bulunamamıştır. Fagundes ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada akut böbrek hasarı (AKI) gelişen

olguların yaklaşık 1/3'ünde enfeksiyon bulunmuş ve bunların önemli bir kısmı HRS tanısı almıştır (84). Ayrıca enfeksiyon gelişen hastalarda HRS gelişimi de anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (84). Bu bulgular düşündürmektedir ki siroz hastalarında renal disfonksiyon ve enfeksiyon arasında karşılıklı bir ilişki olabilir. Enfeksiyon gelişen vakalarda renal disfonksiyon olasılığı artmış, renal disfonksiyonu olan vakalarda da enfeksiyon olasılığı artmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda kreatinin düzeyinin enfeksiyon ile ilişkisini göstermediği ve HRS'nin her ne kadar tek değişkenli analizde anlamlı ilişki bulursa da çok değişkenli analizlerde bağımsız bir öngörücü olmadığı görülmüştür. Bu bulgularla renal fonksiyon ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi iki yönlü bir döngü şeklinde yorumlanması gerektiği ve ayrıca enfeksiyon riskini değerlendirirken kreatinin ile HRS gibi renal fonksiyonu gösteren faktörlerin tek başına değil; diğer değişkenlerde birlikte ele alınması gerektiği vurgulanmalıdır.

Çalışmamızda yatış anındaki platelet düzeyleri ile nozokomiyal enfeksiyon arasında ilişki saptanmamıştır. Her iki grupta da yatış anında benzer platelet düzeyleri mevcuttu, anlamlı bir fark saptanamamıştır. Literatürde bu ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Sigal ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede; platelet düşüklüğü sadece hemostaz sorunu değil, ileri karaciğer hastalığının bir göstergesi olarak değerlendirilmiş (85). Trombositopenisi olan siroz hastalarında koplikasyon riski artmakta; ancak trombosit sayısının enfeksiyon riskiyle direkt ilişkili olduğuna dair bir varsayım bulunmamaktadır. Metwally ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise trombosit sayısı SBP gelişimi için bağımsız öngörücü olarak bulunmuştur (86). Bizim çalışmamız ile

bu çalışmanın farklı sonuçlanması nedenlerinden biri Metwally ve arkadaşlarının çalışmasını oluşturan hasta popülasyonunun %91'i HCV'ye sekonder siroz olması olabilir. Viral hastalıklar ile trombositopeni arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu ilişki bağlamında sonuçlar etkilenmiş olabilir. Çünkü trombositopeni bu grupta zaten yüksek bir temel oranda bulunur. Zira bizim çalışmamızda siroz etiyojileri daha heterojen dağılmaktaydı. Ayrıca Metally ve arkadaşları çalışmasında spesifik bir enfeksiyona yoğunlaşmıştır. Bizim çalışmamızda ise spesifik bir enfeksiyon olmaksızın genel enfeksiyon gelişip gelişmediğine bakılmıştır. Kısaca çalışmadaki hastaların çoğunluğu HCV'ye sekonder siroz hastası olması ve SBP açısından yüksek riskli hastalardan oluşması, bulguların tüm sirozlu hasta grubu için genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Sonuç olarak trombosit düzeyinin klinik değerlendirmede tek başına kullanılmasından ziyade diğer laboratuvar parametreleriyle birlikte yorumlanması daha uygun görünmektedir.

Çalışmamızda Child-Pugh sınıflamasına göre nozokomiyal enfeksiyon ilişkisi incelenmiş, enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplar için Child A evresinde enfeksiyon gelişen hasta oranı % 18,9 iken Child C evresinde % 52,2 oranında hasta enfeksiyon gelişmiştir. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan bu sınıflama, çok değişkenli modellemede öngörücü olarak saptanmamıştır. Literatürde Tandon ve arkadaşları Child-Pugh sınıfına göre sirozlu ve akut varis kanamalı hastalarda bakteriyel enfeksiyon riski analiz etmiş ve Child C sınıfında enfeksiyon oranını daha yüksek bulmuşlardır (86). Bajaj ve arkadaşları da bir çalışmada Child-Pugh sınıflandırması özelinde detaylı analiz yapmasa da ileri

kronik karaciğer hastalığına sahip olanlarda hastane kaynaklı enfeksiyonların daha yaygın olduğu ve mortaliteyi artırdığını göstermişlerdir (87). Child-Pugh sınıflaması 5 ana parametreden oluşmaktadır; bilirubin, INR, albumin, asit varlığı ve HES varlığı. Bu parametrelerin her biri ayrı ayrı karaciğer hastalığının ciddiyetini ve dolaylı olarak da hastanın immun disregülasyon durumunu göstermektedir. Albümin düşüklüğü hastanın beslenme durumu, karaciğer sentez rezervini ve daha önce açıkladığımız şekilde immun fonksiyonu gösterebilir. Bilirubin yüksekliği karaciğerin sekresyon, metabolizma fonksiyonlarının yanında ciddi karaciğer hasarının bir göstergesi; ayrıca hem kendi çalışmamızda hem de literatürde olduğu gibi enfeksiyon riskinin önemli bir öngörücüsü olabilmektedir. INR artışı karaciğer sentez rezervini; asit ve HES varlığı ise ileri dekompanstasyon bulgularıdır. Örneklerimizde olduğu gibi literatürde bazı çalışmalar Child-Pugh sınıflaması ilerledikçe nozokomiyal enfeksiyon riskinin arttığını vurgulamıştır. Bu mantıklıdır, çünkü daha ileri bir kronik karaciğer hastalığı karaciğerin immun disregülasyonu ile paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise Child sınıflamasının bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmadığını gördük. Bu durum, enfeksiyon riskini tek başına Child-Pugh sınıflamasıyla değil, bu skoru oluşturan bileşenlerin her birinin tek tek değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Her parametrenin enfeksiyon gelişimindeki katkısı farklı düzeylerde olabilir. Ayrıca biz çalışmamızda, literatürde olduğu gibi nicel skora yerine kategorik sınıflandırmayı, A-B-C evresi şeklinde, analiz ettik. Nicel skor ile yapılacak olan çalışmalarda daha anlamlı ve bağımsız sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda nozokomiyal enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen dekompanse sirozlu hastalar arasında labaratuvar parametreler dışında klinik parametreler de karşılaştırılmıştır. Bu parametreler arasında yaş, cinsiyet, siroz etiyojisi, yatışta asit varlığı, varis kanaması gibi durumlar arasında enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda anlamlı fark saptanmamıştır. Hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom varlığı ise tek değişkenli analizlerde anlamlı sonuçlar bulunsa da çok değişkenli modellemelerde bağımsız öngörücü olarak saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki hastalar altta yatan siroz etiyojisine göre 5 grupta toplanmıştır. Epidemiyolojiyle benzerlik göstererek hasta grubumuzda en sık MASH, alkolik karaciğere bağlı siroz, HBV'ye sekonder siroz, HCV'ye sekonder siroz ve kriptojenik siroz mevcuttu. Diğer etiyojiler; Wilson, PBS, Budd-Chiari, otoimmün hepatit, sekonder bilier siroz gibi; hasta sayılarının az olması ve yapılacak istatistiksel analizlerde hücre frekansının düşük olmasından dolayı kriptojenik sirozlular ile birlikte “diğer nedenler” başlığında bir grupta toplandı ve bu 5 grubun nozokomiyal enfeksiyon ile ilişkisinde anlamlı bir fark saptanmadı. Literatürde bizim çalışmamızla her ne kadar bire bir benzemese de bir takım çalışmalar mevcuttur. Waleed ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada alkolik hepatit nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda nozokomiyal enfeksiyon sıklığı daha fazla bulunmuştur (88). Her ne kadar bu çalışmada; bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta grubunun siroz tanısı olmasa da etiyojik faktor olarak alkol ile ilişkili bir karaciğer hasarında enfeksiyon riskinin yüksek bulunması önemlidir. Alkolün doğrudan immunsupresif etkisi, bağırsak

mukozasına hasar vererek geçirgenlikte artışa yol açması ve şiddetli alkolik hepatitte kortikosteroid kullanımı enfeksiyon riskini artırmış olabilir. Literatürde bu alanda çalışmalar kısıtlıdır. Dekompanse sirozlu hastalarda nozokomiyal enfeksiyon risk özelinde yapılan çalışmalarda spesifik bir etiyolojinin bağımsız öngörücü olduğuna dair sonuçlara rastlamadık.

Çalışmamızda asit varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon arasında bir ilişki saptanmamıştır. Schultalbers ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada her ne kadar diğer klinik ve laboratuvar parametreleriyle karşılaştırılmamış olsa da; bizim çalışmamız ile benzer nitelik taşımasa da; 514 dekompanse sirozlu ve asiti olan hasta ardışık yatışlarla izlenmiş ve bunların yaklaşık %58'inin en az bir kez nozokomiyal enfeksiyon geçirdiğini bildirmişlerdir (89). Ranjan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak asit varlığı enfeksiyon için bağımsız bir öngörücü olarak bulunmuştur (90). Yazarlar bu ilişkiyi SBP'nin yalnızca asit varlığında ortaya çıkması ve asit sıvısının bakteriyel translokasyona zemin hazırlamasıyla açıklamışlardır. Literatürde asit varlığının bağırsak geçirgenliğinde artış ve immune yetmezlik mekanizmaları üzerinden enfeksiyon gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Buna karşın biz çalışmamızda asit varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon arasında bir ilişki saptamadık. Bu farkın başlıca nedenlerinden biri olarak; çalışmamızda yer alan hasta grubundaki asit varlığının oldukça yüksek olması ve bu prevalansın istatistiksel analizde değişkenin ayırım gücünü azaltmasından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca Ranjan ve arkadaşları çalışmasında toplum kökenli enfeksiyonları da dahil ederken; biz çalışmamızda yalnızca nozokomiyal

enfeksiyonları ele aldık. Nozokomiyal enfeksiyon gelişiminde diğer faktörlerin yanında asit gibi klinik parametrelerin etkisinin görece azalmış olabileceğini de düşünmekteyiz.

Çalışmamızda varis kanaması ile nozokomiyal enfeksiyon arasında ne tek değişkenli analizlerde ne de çoklu değişken analizlerde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ranjan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tek değişkenli analizde varis kanamalı hastalar ile enfeksiyon arasında ters ilişki bulunmuş, çok değişkenli analizde ise bu anlamını yitirmiştir (90). Benzer şekilde Xu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada varis kanaması ile daha düşük olasılıkla nozokomiyal enfeksiyon sıklığı bildirilmiştir (74). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda varis kanaması ile yatışı yapılan hastalara erken klinik müdahalelerin ve erken profilaktik antibiyotik başlanması bu duruma neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda dekompanse sirozlu hastalarda HES varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon ilişkisi arasında tek değişkenli analizlerde anlamlı sonuçlar bulunsa da çok değişkenli analizde bu klinik değişkenin bağımsız öngörücü olarak bir ilişkisi bulunamamıştır. Mevcut literatürde sirozlu hastalarda HES'in enfeksiyon gelişimi için bağımsız bir belirteç olduğuna dair çalışmalar bulunamamıştır. Xu ve arkadaşlarının yapmış olduğu “akut dekompanse olmaları ile hastane enfeksiyonu riski ve kısa dönem sonuçları” konulu çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde HES'in nozokomiyal enfeksiyon için bağımsız bir etkisi bildirilmemiştir (74). Bajaj ve arkadaşlarının bir derlemesinde nozokomiyal enfeksiyonların HES'i tetikleyebileceği; ancak HES'in nozokomiyal enfeksiyonu

öngördüğüne dair kanıtların zayıf olduğu belirtilmiştir (87). Literatür daha çok HES'i enfeksiyonun bir sonucu olarak geliştiğini; enfeksiyon riskini artıran bir neden olarak değerlendirilmediğini vurgulamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızdaki bulgu mevcut kanıtlara paralellik göstermektedir.

Mevcut tüm bu bulgular ışığında, bilirubin düzeyinin karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olmasının yanında sirozlu hastalarda görülen immün fonksiyon bozukluğunun da dolaylı bir göstergesi olabileceğinden, bu hasta grubunda nozokomiyal enfeksiyon riskini öngörmeye kolay erişebilir, ucuz ve klinik olarak anlamlı bir gösterge olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezde yürütülmesi ve örneklem sayısının kısıtlı olması nedeniyle doğrudan nedensellik ilişkisi kurulamaz; ancak elde edilen sonuçlar bilirubin düzeyindeki artışın enfeksiyon duyarlılığını gösterdiği yönündeki varsayımı desteklemektedir. Literatürde dekompanse sirozlu hastalarda bilirubin düzeyi ile nozokomiyal enfeksiyon arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışma sayısı oldukça kısıtlı olup bu konuda daha spesifik ve güncel çalışmalara ihtiyaç vardır. Dolayısıyla çalışmamız, bu alandaki kısıtlı literatüre özgün bir katkı sunmakta ve ileriye dönük prospektif, çok merkezli araştırmalara destek teşkil etmektedir.

Çalışmamızın ana hipotezi dekompanse sirozlu hastalarda bilirubin düzeyi ile nozokomiyal enfeksiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek olsa da, ek olarak bilirubin düzeyinin siroz hastalarındaki diğer klinik bulgularla ve mortalite ile olası ilişkisi analiz edilmiştir. Çalışmamızın ana hipotezi farklı olduğundan bu parametrelerle olan ilişki ileri düzeyde istatistiksel analiz edilmemiş, daha çok

tanımlayıcı düzeyde değerlendirilmiş. Bu bulgular, gelecekte yapılacak araştırmalara yol gösterici nitelikte olup, daha geniş örneklem boyutu ve çok değişkenli ileri istatistiksel analizlerle incelenmesine fikir verici olmaktadır.

Çalışmamızda hem total hem de direkt bilirubin düzeyi ile asit varlığı arasındaki ilişki tanımlayıcı düzeyde analiz edilmiş ve iki parametre de asiti olan hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Ancak yalnızca direkt bilirubin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Zheng X ve arkadaşlarının yapmış olduğu “dekompanse sirozlu hastalarda asit komplikasyonu risk faktörleri” adlı çalışmada asit gelişiminde albümin düşüklüğü, sodyum düşüklüğü ve kreatinin yüksekliği gibi değişkenler öne çıkmış; bilirubin düzeyleri ise gruplar arasında anlamlı çıkmamıştır (91). Çalışmamızın hasta grubunda yüksek oranda asit varlığı; asiti olan ve olmayan gruplar arası varyansı düşürdüğünden istatistiksel olarak ilişkinin gösterilmesini zorlaştırıyor olabilir. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde asit varlığı ile nozokomiyal enfeksiyon arasında ilişki bulunmaması, çalışmamızdaki bulgumuzu desteklese de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz

Çalışmamızda varis kanaması olan ve olmayan dekompanse sirozlu hastalar arasında hem total hem de direkt bilirubin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar varis kanaması bulunmayan hastalarda bilirubin düzeyinin yüksek olduğunu gösterirken sadece direkt bilirubin parametresinde istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Literatürde doğrudan bu bağlamda çalışma sayısı neredeyse yok denecek kadar kısıtlı olup her ne kadar bulgumuz, varis kanaması olan hastaların genellikle daha iyi hepatik rezerve sahip olabileceğini düşündürse de bunu

kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çünkü artmış bilirubin düzeylerinin siroz hastalarında daha kötü klinik sonuçlarla ve daha ileri dekompanseasyon bulgularıyla seyrettiği bilinmektedir.

Çalışmamızda hepatik ensefalopati olan ve olmayan gruplar arasında hem total bilirubin düzeyleri hem de direkt bilirubin düzeyleri karşılaştırılmıştır. İki parametre de HES varlığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca yapılan tek değişkenli logistik regresyon analizinde de anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızın ana hipotezi bağlamında olmadığı için ileri analiz yapılmamıştır. Bu bulgunun artmış bilirubin düzeylerinin hepatik rezervin dolaylı bir göstergesi olduğunu ve prognostik önemi göz önünde bulundurulduğunda dikkate değer olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak literatüre baktığımızda Riggio ve arkadaşlarının yapmış olduğu büyük ölçekli kohort çalışmasında bilirubin düzeyleri ile HES gelişimi arasında bağımsız bir öngörücü olarak ilişki bulunmamıştır (92). Onların modelinde belirleyici faktörler arasında düşük albümin düzeyi ve daha önce HES öyküsü yer alırken, bilirubin düzeyi anlamlı katkı sağlamamıştır (92). Bu iki çalışma arasındaki farklılık hasta popülasyonu arasındaki özellikler, örneklem büyüklüğü veya kullanılan istatistiksel analiz yönteminden kaynaklanıyor olabilir. Bulgumuz, literatüre yeni bir bakış açısı ve üzerinde daha ileri analizlerle çalışılması gereken bir konu sunmaktadır. Bilirubin düzeyinin prognostik önemini ve klinik kullanımını anlamak için daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda HRS olan ve olmayan gruplar arasında hem total hem direkt bilirubin düzeyleri karşılaştırılmış ve HRS gelişen grupta iki bilirubin

parametresinin de anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan tek değişkenli logistik regresyonda da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızın ana hipotezi bağlamında olmadığından ileri analiz yapılmamıştır. Bu sonuç literatürdeki bilirubin düzeyinin HRS riski ve prognozu ilişkili bir belirteç olabileceğine dikkat çeken çalışmalarla uyumlu bir bulgudur. Sasso ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada akut böbrek hasarıyla yatırılan sirozlu hastalarda HRS-AKI'ya ilerlemeyi öngörmeye bilirubin düzeylerinin 2 mg/dl üstü olması bağımsız bir prediktör olarak yer almıştır (93). Ayrıca Nazar ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise HRS'li hastalar içerisinde yüksek bilirubin düzeylerine sahip olanlarda terlipresin+albümin tedavisine daha düşük yanıt alındığına dair ilişki bulunmuştur (94). Ayrıca Badura ve arkadaşlarının bir derlemesinde kolestatik nefropati adı altında yüksek bilirubin düzeylerinin böbrek tübüler hasarına yol açtığı ve HRS-AKI patolojik gelişimine katkı sağladığı ifade edilmiştir (95). Bu sonuçlar birlikte ele alındığında bilirubin düzeyinin HRS patogenezinde hem ilerlemiş karaciğer fonksiyon bozukluğunun hem de renal hasarın bir yansıması olabileceği söylenebilir. Ancak bu ilişkinin nedensel yönünü daha açık ifade etmek ve bu patogenezdaki rolünü açıklamak için daha geniş örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ana hipotezimizin dışında, hasta kohortumuzda sağkalım analizleri de yapılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar belirli hasta gruplarında sağkalım farklılıklarını vurgulamaktadır. Bu ek bulgular sağkalım öngörüsünde hangi klinik

veya laboratuvar parametrelerinin dikkate alınacağına dair fikir vermekte ve gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutmaktadır.

Çalışmamızda dekompanse siroz nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastalarda nozokomiyal enfeksiyon gelişen ve geliştirmeyen gruplar arasında sağkalım olasılığı açısından anlamlı farklılıklar saptanmış olsa da çok değişkenli cox regresyon analizinde bağımsız olarak mortalite riski ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda özellikle 90.gün ve sonrasında, nozokomiyal enfeksiyon geçirmiş hasta grubunda sağkalım oranı anlamlı bir şekilde düşük seyretmiştir. Literatürde nozokomiyal enfeksiyonların sağkalımı olumsuz etkilediği ve kötü prognoz ile seyrettiğini vurgulayan çalışmalarla paralellik göstermiştir. Arvaniti ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada enfeksiyon varlığı sirozlu hastalarda mortaliteyi yaklaşık olarak 4 kat artırdığı ve enfeksiyon geçiren hastalarda 1 ayda %30, 1 yıl içerisinde ise %60 oranında mortalite görüldüğü ifade edilmiştir (60). Bizim çalışmamızda da enfeksiyon geçiren hasta grubunda 1 ayda %10, 1 yıl içerisinde ise yaklaşık %45 mortalite oranı gerçekleşmiştir. Bajaj ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise sirozla yatan hastalarda nozokomiyal enfeksiyon gelişiminin; akut-kronik karaciğer yetmezliği, mortalite ve transplant gereksinimini artırdığı ifade edilmiştir (87). Dolayısıyla çalışmamız her ne kadar nozokomiyal enfeksiyonun bağımsız öngörücü etkisini göstermese de tek değişkenli analizlerle literatürdeki çalışmalarla tutarlılık göstererek nozokomiyal enfeksiyonların sağkalım üzerinde olumsuz etkisini göstermiştir. Bu farklılık çalışmalar arasındaki örneklem büyüklüğü, çalışma tasarımı, takip süreleri arasındaki farklardan kaynaklanıyor olabilir. Tüm bu bulgular birlikte

değerlendirildiğinde, enfeksiyon kontrolünün ve enfeksiyona erken klinik müdahalelerin kritik önemi bir kez daha dikkate değer kılınmıştır. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda aynı kohortta MELD-Na skoruna göre sağkalım olasılığı arasındaki ilişki analiz edilmiş ve MELD-Na skoru arttıkça sağkalımın belirgin şekilde azaldığı görülmüştür fakat çok değişkenli analizlerde bağımsız öngörücü olarak saptanmamıştır. Brown ve arkadaşlarının yapmış olduğu 93157 siroz hastasını içeren çalışmada; ortalama 28,2 olan MELD-Na değeri altı aylık sağ kalımın $\leq$ %50'si ile ilişkili görülmüştür (96). Puentes ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada MELD-Na skoru $\geq$ 20 olan hastalarda 3 ay içinde mortalite olasılığı yaklaşık %51 olarak bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızla birlikte bu çalışmalar her ne kadar MELD-Na ile mortalite arasında ilişki belirtse de literatürde farklı sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur. Hernaez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 71894 siroz hastasından 18979'u akut-kronik karaciğer yetmezliğini karşılamış ve bu kohortta MELD-Na skorlaması 90 günlük mortalite riskini ölçememiştir (98). Hernaez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akut-kronik karaciğer yetmezliği olan hasta grubunun seçilmesi, MELD-Na skorlamasının daha ileri evre olgularda tahmin gücünün azalabileceğini düşündürmektedir. Brown ve arkadaşlarının çalışması ile Puentes ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada daha stabil hastaların olması, akut kronik karaciğer yetmezliği gibi ileri hasta grubuyla sınırlı kalmaması, daha güçlü bir prediktif değer olmasına neden olmuş olabilir. Akut kronik karaciğer yetmezliği durumunda, MELD-Na skorunu oluşturan parametrelerin dışında başka

parametrelerin mortaliteye katkısı olabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak, kendi çalışmamızdaki ve literatür çalışmalarındaki bulgular dikkate alındığında MELD-Na skoru her hasta grubunda, prognoz tahmininde aynı yeterlilikte katkı sağlamayabilir. Gelecekte daha kapsamlı modellerin geliştirilmesi ve ek klinik durumların hesaba katıldığı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, çoklu değişken analizlerinin sonucunda dekompanse sirozlu hastalarda mortalite için iki bağımsız öngörücü saptanmıştır. Bunlar yaş ve yatış anındaki total bilirubin düzeyleriydi.

Orman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; her yıl başına 40 yaşın altındaki hastalarda % 6,4; 40-64 yaş arasındaki yaş grubunda % 9,9 ; 65 yaş ve üzerindeki hasta grubunda ise % 16,2 oranında mortalite oranı bildirmişlerdir (99). Al-Smadi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada çok değişkenli analizlerde 65 yaş ve üzeri olmanın sirozda bağımsız şekilde daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (100). Çalışmamızdaki ve literatürdeki bu bulgular ele alındığında yaşın, sağkalımın önemli bir belirleyicisi olduğu ve klinik olarak risk sınıflamasında dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda total bilirubin düzeyi ile mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Logaritmik dönüşümlü (log ln) total bilirubin düzeyindeki her birim artışın mortalite riskini 1.6 kat daha fazla artırdığını saptadık. Qiao ve arkadaşlarının yapmış olduğu 940'ı ileri fibrozlu toplamda 3532 sirozlu hastada total bilirubin düzeylerindeki herhangi bir artışın mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiş; ayrıca ileri fibrozlu hastalarda sadece total bilirubin

düzeylerinin > 12 mg/dl olması mortalite riskini bağımsız olarak arttırdığı ifade edilmiştir (101). Lopez-Velazquez ve arkadaşlarının yapmış olduğu akut-kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarla yaptıkları çalışmada; çok değişkenli lojistik regresyonda total, direkt ve indirekt bilirubin düzeylerinin 1 haftalık mortalite ile bağımsız ilişkili olduğu saptanmıştır (73). Fragaki ve arkadaşlarının yapmış olduğu albümin ve bilirubin düzeylerinden elde edilen ALBI skorunun mortalite ön görüşünde, Child-Pugh ve MELD skorlamalarına nazaran, ALBI skorlamasının daha yüksek doğruluk sağladığı saptanmıştır (102). Fragaki ve arkadaşları her ne kadar bilirubin düzeyi ile mortalite arasındaki ilişkiye direkt odaklanmasa da yapmış oldukları çalışma bilirubinin bu konudaki prognostik ağırlığını desteklemektedir. Sonuç olarak kendi çalışmamızdaki bulgu ile literatürdeki çalışmalar arasında bir uyumluluk söz konusudur. Bu ilişkinin bilirubinin karaciğer fonksiyonlarını ve rezervini yansıtan önemli bir parametre olması; ayrıca inflamatuvar yükteki artışı göstermesinden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Bilirubin düzeylerindeki yükselme, sirozun terminal evreye ilerlediğini ve böylece kısa dönem sağkalımın da azaldığını ifade etmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bu ikincil bulgular, sirozlu hastalarda bilirubin düzeylerinin prognostik önemine dikkat çekmektedir. Bilirubinin yalnızca bir karaciğer fonksiyon parametresi olmasının yanında siroz komplikasyonları ile olası ilişkisi ve sağkalıma dair öngörücü gücü dikkate alındığında; gelecekte yapılacak klinik uygulama ve araştırmalarda dikkate değer bir parametre olabileceğini belirtmekteyiz. Bu bağlamda bulgularımız; bilirubin

parametresinin daha kapsamlı, çok merkezli ve örneklem sayısının daha büyük olduğu çalışmalalarla incelenmesi gerektiğini önermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, dekompanse siroz nedeniyle hospitalize edilen hastalarda bilirubin düzeyleri ile nozokomiyal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıdaki çalışmalardan biridir. Bu çalışmada 284 hasta dahil edilmiş ve 90 hastada nozokomiyal enfeksiyon gelişmiştir. Çalışmamızda sırasıyla en sık gelişen enfeksiyonlar; idrar yolu enfeksiyonları, spontan bakteriyel peritonit, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonları olarak saptanmıştır. Çalışmamızın bulgularına göre bilirubin düzeyleri, hem total hem direkt bilirubin, nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastalarda yatış anında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; ayrıca nozokomiyal enfeksiyon gelişiminde bağımsız bir öngörücü olarak saptanmıştır. Total bilirubin için ROC analizinde elde edilen 1,78 mg/dl cut-off değeri ve 0.74 olan AUC değeri ile enfeksiyon gelişiminde orta düzey ayırt edici özelliği gösterilmiştir. Çalışmamıza göre bu 1,78 mg/dl olan cut-off değerinin üstündeki değerlerde, nozokomiyal enfeksiyon gelişimi yaklaşık olarak 6 kat artmaktadır.

Bilirubin düzeyi; CRP, prokalsitonin gibi inflamasyon belirteçleri ile MELD-Na gibi prognozda önemli belirteçlere kıyasla enfeksiyon gelişimini öngörmeye daha güçlü tanısal performans göstermiştir. Bu da bilirubinin yalnızca karaciğer rezervini yansıtmakla kalmayıp aynı zamanda immun disfonksiyonu da dolaylı olarak yansıtabileceğini düşündürmektedir. Bu durum bilirubinin

enfeksiyon riskini öngörmeye klinik olarak anlamlı bir parametre olabileceğini ifade etmektedir.

Çalışmamızda nötrofil sayısı, AST, ALT, CRP, prokalsitonin, albümin, sodyum, INR gibi laboratuvar parametreleri ; Child-Pugh ve MELD-Na gibi skorlamalar; HES ve HRS gibi sirozun önemli klinik parametreleri her ne kadar nozokomiyal enfeksiyon gelişen grupta anlamlı olarak farklılık gösterse de çok değişkenli analizlerde bağımsız bir belirteç olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu bilirubin nozokomiyal enfeksiyon riskini öngörmeye en güçlü belirteç olduğuna dayanak sağlamaktadır.

Bu sonuçların yanında, çalışmamızda survival analizler yapılmış ve iki bağımsız öngörücü bulunmuştur. Bunlar yaş ve yatış anındaki bilirubin düzeyidir. Total bilirubin düzeyindeki her bir birim logaritmik artış mortalite riskini 1.6 kat artırmıştır. Bu sonuç bilirubin düzeyinin yalnızca enfeksiyon gelişimiyle kalmayıp aynı zamanda mortalite ve prognozda da önemli bir belirleyici olduğunu vurgulamaktadır.

Araştırmamızdaki bulgulara sonuç olarak; yatış anındaki bilirubin düzeyleri hospitalize edilen dekompanse sirozlu hastalarda hem enfeksiyon gelişimini hem de prognoz tayinini saptayabilen, kolay ölçülebilen, ucuz ve klinik açıdan değerli bir laboratuvar parametredir. Elde edilen bulgular, dekompanse sirozlu hastalarda bilirubin enfeksiyon duyarlılığını yansıtan erken bir uyarı belirteci olarak klinikteki yerini desteklemektedir.

Önerilerimiz şu şekildedir:

1. Dekompanse sirozlu hastalarda bilirubin düzeylerinin düzenli aralıklarla izlenmesi, enfeksiyon duyarlılığı açısından riskli hasta grubunun erken dönemde tespitine yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle total bilirubin düzeyi 1,78 mg/dl üzerinde olan hastalarda enfeksiyon açısından yakın takip önermekteyiz.
2. Riskli grubun erken belirlenmesi, gereksiz ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerinin önlenmesini sağlayabilir. Bu durumun, klinikte önemli bir sorun olan antibiyotik direnci oranının azalmasına ve tedavi başarısının artırılmasına destek olacağını düşünmekteyiz.
3. Bilirubin düzeyi ile beraber başka laboratuvar parametreleri de eklenerek enfeksiyon riski ve mortalite açısından daha güçlü çok değişkenli modellerin geliştirebileceğini düşünmekteyiz.
4. Çalışmamız tek merkezli, retrospektif olduğu için nedensellik ilişkisi kurulamaz; bulguların doğrulanabilmesi için daha kapsamlı, çok merkezli ve prospektif çalışmalar gerekmektedir.
5. Bilirubinün immün disfonksiyon, sistemik inflamasyon ve organ disfonksiyonu üzerinde etkilerini açıklamaya yönelik moleküler düzeyde araştırmalar yapılmalıdır.
6. Elde ettiğimiz veriler; dekompanse siroz hastalarının yönetiminde erken enfeksiyon belirleyicisi olarak bilirubinün, klinik algoritmalara dahil edilmesine zemin hazırlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. 2022 Oct 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2025 Jan–. PMID: 29494026.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460.
3. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015 Nov;63(5):1272-84. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26192220.
4. Crocombe D, O'Brien A. Antimicrobial prophylaxis in decompensated cirrhosis: friend or foe?. *Hepatol Commun*. 2023;7(9):e0228. Published 2023 Aug 31. doi:10.1097/HC9.0000000000000228
5. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
6. Fuller H, Tittanegro TH, Maini AA, et al. Hyperbilirubinemia at hospitalization predicts nosocomial infection in decompensated cirrhosis: Data from ATTIRE trial. *Hepatol Commun*. 2025;9(4):e0648. Published 2025 Mar 21. doi:10.1097/HC9.0000000000000648
7. Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1368-1380.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.005
8. Fernández J, Prado V, Trebicka J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*. 2019;70(3):398-411.
9. Jalan R, Fernández J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310-24.

10. Lee HA, Kim IH, Kim SW, et al. Direct bilirubin is more valuable than total bilirubin for predicting prognosis in liver cirrhosis. *Gut Liver*. 2020;14(5):734-43.
11. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
12. Gustot T, Moreau R. Pathogenesis of acute-on-chronic liver failure: the role of bacterial infections and systemic inflammation. *Semin Liver Dis*. 2016;36(2):133-40.
13. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. 2014;60(1):250-6.
14. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ ve diğerleri. *Fizyoloji, Karaciğer. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; 2025 Ocak*
15. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(3):267-276. doi:10.1038/cmi.2016.3
16. Hegazy RA. Unraveling Liver Cirrhosis: Bridging Pathophysiology to Innovative Therapeutics. *J Gastroenterol Hepatol*. Published online August 3, 2025. doi:10.1111/jgh.70037
17. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9
18. Flamm SL. Key Insights and Clinical Pearls in the Identification and Management of Cirrhosis and Its Complications. *Am J Med*. 2024;137(10):929-938. doi:10.1016/j.amjmed.2024.05.015
19. Kumar R, Kumar S, Prakash SS. Compensated liver cirrhosis: Natural course and disease-modifying strategies. *World J Methodol*. 2023;13(4):179-193. Published 2023 Sep 20. doi:10.5662/wjm.v13.i4.179
20. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-1761. doi:10.1016/S0140-6736(14)60121-5
21. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. doi:10.1016/S0140-6736(21)01374-X

22. *Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. J Hepatol. 2023;79(2):516-537. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.017*
23. *Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. Liver Int. 2012;32(1):79-84. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02517.x*
24. *Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(12):2650-2666. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.060*
25. *Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335-1347. doi:10.1097/HEP.0000000000000004*
26. *Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. Curr Gastroenterol Rep. 2013;15(2):308. doi:10.1007/s11894-012-0308-y*
27. *Runyon BA; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology. 2004;39(3):841-856. doi:10.1002/hep.20066*
28. *Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006;55 Suppl 6(Suppl 6):vi1-vi12. doi:10.1136/gut.2006.099580*
29. *European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010;53(3):397-417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004*
30. *Brown RS Jr, Brown KA, Flamm S, et al. Screening and management of portal hypertension and varices in cirrhosis: Expert perspectives. Hepatol Commun. 2025;9(4):e0682. Published 2025 Apr 3. doi:10.1097/HC9.0000000000000682*

31. Lesmana CRA, Shukla A, Kumar A, et al. Management of acute variceal bleeding: updated APASL guidelines. *Hepatol Int*. Published online August 31, 2025. doi:10.1007/s12072-025-10894-4
32. Lu K. Cellular Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: An Update. *Biomolecules*. 2023;13(2):396. Published 2023 Feb 19. doi:10.3390/biom13020396
33. Louissaint J, Deutsch-Link S, Tapper EB. Changing Epidemiology of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(8S):S1-S8. doi:10.1016/j.cgh.2022.04.036
34. Peluso L, Savi M, Coppalini G, et al. Management of hepatorenal syndrome and treatment-related adverse events. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(7):1155-1162. doi:10.1080/03007995.2024.2358242
35. Jung CY, Chang JW. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(4):891-908. doi:10.3350/cmh.2023.0024
36. MacIntosh T. Emergency Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis - A Clinical Review. *Cureus*. 2018;10(3):e2253. Published 2018 Mar 1. doi:10.7759/cureus.2253
37. Garcia-Tsao G. The Child-Turcotte Classification: From Gestalt to Sophisticated Statistics and Back. *Dig Dis Sci*. 2016;61(11):3102-3104. doi:10.1007/s10620-016-4319-7
38. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-1026. doi:10.1056/NEJMoa0801209
39. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva: WHO Press; 2011.
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of health care-associated infections in Europe 2020–2022. Stockholm: ECDC; 2023.
41. Li S, Zhang Y, Lin Y, Zheng L, Fang K, Wu J. Development and validation of prediction models for nosocomial infection and prognosis in hospitalized patients with cirrhosis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024;13(1):85. Published 2024 Aug 7. doi:10.1186/s13756-024-01444-y

42. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(9):727-738. doi:10.1016/j.cgh.2011.02.031
43. Tuchendler E, Tuchendler PK, Madej G. Immunodeficiency caused by cirrhosis. *Clin Exp Hepatol.* 2018;4(3):158-164. doi:10.5114/ceh.2018.78119
44. Kronsten VT, Shawcross DL. Clinical Implications of Inflammation in Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2025;120(1):65-74. doi:10.14309/ajg.0000000000003056
45. Immune Dysfunction and Infection Risk in Advanced Liver Disease McGettigan, Brett et al. *Gastroenterology*, Volume 168, Issue 6, 1085 - 1100
46. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol.* 2020;72(3):558-577. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.003
47. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(5):486-497. doi:10.20524/aog.2017.0178
48. Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(2):112-134. doi:10.1038/s41575-021-00520-7
49. Kurioka A, Walker LJ, Klenerman P, Willberg CB. MAIT cells: new guardians of the liver. *Clin Transl Immunology.* 2016;5(8):e98. Published 2016 Aug 19. doi:10.1038/cti.2016.51
50. Fernández J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1:S101-S117. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.010
51. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Physiology, Bilirubin. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
52. Verran C, Shipman AR, Shipman KE. Investigative algorithms for disorders affecting plasma bilirubin: a narrative review. *J Lab Precis Med.* 2024;9:6. doi:10.21037/jlpm-23-24

53. Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, Hinds TD Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(2):E191-E207. doi:10.1152/ajpendo.00405.2020
54. Guerra Ruiz AR, Crespo J, López Martínez RM, et al. Measurement and clinical usefulness of bilirubin in liver disease. *Adv Lab Med.* 2021;2(3):352-372. Published 2021 Jul 9. doi:10.1515/almed-2021-0047
55. Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1237-1243. doi:10.1053/j.gastro.2012.07.113
56. Wlodzimierz KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int.* 2013;33(1):40-52. doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02790.x
57. Ramírez-Mejía MM, Castillo-Castañeda SM, Pal SC, Qi X, Méndez-Sánchez N. The Multifaceted Role of Bilirubin in Liver Disease: A Literature Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(11):939-948. doi:10.14218/JCTH.2024.00156
58. Piano, Salvatore et al., Infections in cirrhosis, *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Volume 9, Issue 8, 745 - 757
59. Suárez M, Martínez R, Gómez-Molina R, Mateo J. Infection risk and management in patients with cirrhosis: A critical overview. *World J Hepatol.* 2025;17(5):104468. doi:10.4254/wjh.v17.i5.104468
60. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1246-1256.e12565. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.019
61. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2542-2554. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2542

62. Oikonomou T, Goulis I, Kiapidou S, et al. The significance of C-reactive protein to albumin ratio in patients with decompensated cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(6):667-674. doi:10.20524/aog.2020.0534
63. Kumar R. Evaluating the role of C-reactive protein in patients with cirrhosis needs mindful interpretation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(9):1097. doi:10.1097/MEG.0000000000001188
64. Kwon JH, Jang JW, Kim YW, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:146. Published 2015 Oct 23. doi:10.1186/s12876-015-0378-z
65. Simbrunner B, Hartl L, Jachs M, et al. Dysregulated biomarkers of innate and adaptive immunity predict infections and disease progression in cirrhosis. *JHEP Rep.* 2023;5(5):100712. Published 2023 Feb 24. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100712
66. Guarner C, Solà R, Soriano G, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology.* 1999;117(2):414-419. doi:10.1053/gast.1999.0029900414
67. Ximenes RO, Farias AQ, Scalabrini Neto A, et al. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality. *Am J Emerg Med.* 2016;34(1):25-29. doi:10.1016/j.ajem.2015.09.004
68. Helil AS, Haile SA, Birhanu Y, et al. Bacterial profile, drug resistance pattern, clinical and laboratory predictors of ascites infection in cirrhosis patients. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):528. Published 2024 May 26. doi:10.1186/s12879-024-09418-6
69. Novelli S, Morabito V, Ruberto F, et al. Diagnostic Value of Presepsin for Bacterial Infection in Cirrhosis: A Pilot Study. *Transplant Proc.* 2020;52(5):1593-1600. doi:10.1016/j.transproceed.2020.02.042
70. Liakina V. Antibiotic resistance in patients with liver cirrhosis: Prevalence and current approach to tackle. *World J Clin Cases.* 2023;11(31):7530-7542. doi:10.12998/wjcc.v11.i31.7530
71. Hillert A, Schultalbers M, Tergast TL, et al. Antimicrobial resistance in patients with decompensated liver cirrhosis and bacterial infections in a

- tertiary center in Northern Germany. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):296. Published 2021 Jul 20. doi:10.1186/s12876-021-01871-w
72. Ekpanyapong S, Reddy KR. Infections in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(2):254-270. doi:10.1007/s11938-019-00229-2
 73. López-Velázquez JA, Chávez-Tapia NC, Ponciano-Rodríguez G, et al. Bilirubin alone as a biomarker for short-term mortality in acute-on-chronic liver failure: an important prognostic indicator. *Ann Hepatol.* 2013;13(1):98-104.
 74. Xu X, Yu X, Gong K, et al. Acute decompensation events differentially impact the risk of nosocomial infections and short-term outcomes in patients with cirrhosis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:962541. Published 2022 Aug 17. doi:10.3389/fmed.2022.962541
 75. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2013;12(4):599-607.
 76. Zhang H, Sun Q, Mao W, Fan J, Ye B. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:4394650. doi:10.1155/2016/4394650
 77. Liu H, Li H, Deng G, et al. Association of AST/ALT ratio with 90-day outcomes in patients with acute exacerbation of chronic liver disease: a prospective multicenter cohort study in China. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1307901. Published 2024 Mar 21. doi:10.3389/fmed.2024.1307901
 78. Fricker ZP, Mukthinuthalapati VVPK, Akinyeye S, et al. MELD-Na Is More Strongly Associated with Risk of Infection and Outcomes Than Other Characteristics of Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2021;66(1):247-256. doi:10.1007/s10620-020-06164-y
 79. Clària J, Aguilar F, Lozano JJ, et al. Albumin reprograms the B cell transcriptional landscape and improves neutrophil antimicrobial function in patients with decompensated cirrhosis. *JHEP Rep.* 2024;6(11):101184. Published 2024 Aug 8. doi:10.1016/j.jhepr.2024.101184

80. China L, Skene SS, Bennett K, et al. ATTIRE: Albumin To prevent Infection in chronic liver failure: study protocol for an interventional randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(10):e023754. Published 2018 Oct 21. doi:10.1136/bmjopen-2018-023754
81. Janičko M, Dražilová S, Gazda J, Tomáš M, Kučera M, Šuchová Ž, Jarčuška P. Clinical Significance and Management of Hyponatremia in Liver Cirrhosis. *Gastroenterology Insights*. 2023; 14(4):446-462.
82. Miura K, Tanaka A, Yamamoto T, Adachi M, Takikawa H. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Intern Med*. 2014;53(10):1037-1042. doi:10.2169/internalmedicine.53.2021
83. Attieh RM, Wadei HM. Acute Kidney Injury in Liver Cirrhosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(14):2361. Published 2023 Jul 13. doi:10.3390/diagnostics13142361
84. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(3):474-481. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.036
85. Sigal SH, Sherman Z, Jesudian A. Clinical Implications of Thrombocytopenia for the Cirrhotic Patient. *Hepat Med*. 2020;12:49-60. Published 2020 Apr 14. doi:10.2147/HMER.S244596
86. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1189-96.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.11.019
87. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, et al. Nosocomial Infections Are Frequent and Negatively Impact Outcomes in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1091-1100. doi:10.14309/ajg.0000000000000280
88. Waleed M, Abdallah MA, Kuo YF, Arab JP, Wong R, Singal AK. Higher Frequency of Hospital-Acquired Infections but Similar In-Hospital Mortality Among Admissions With Alcoholic Hepatitis at Academic vs. Non-academic Centers. *Front Physiol*. 2020;11:594138. Published 2020 Dec 3. doi:10.3389/fphys.2020.594138

89. Schultalbers M, Tergast TL, Simon N, et al. Frequency, characteristics and impact of multiple consecutive nosocomial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(5):567-576. doi:10.1177/2050640620913732
90. Ranjan, Mukesh & Neupane, Pradeep & Maharjan, Bigyan & Yadav, Roshan & Shrestha, Ankit & Shrestha, Hari & Pandey, Neeraj & Tiwari, Aashish. (2025). Prevalence and Predictors of Bacterial Infection in Hospitalized Patients with Liver Cirrhosis. *Journal of Gastrointestinal Infections*. 14. 10.1055/s-0045-1809033.
91. Zheng X, Wei W. Ascites complications risk factors of decompensated cirrhosis patients: logistic regression and prediction model. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):397. Published 2025 May 22. doi:10.1186/s12876-025-04002-x
92. Riggio O, Amodio P, Farcomeni A, et al. A Model for Predicting Development of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(7):1346-1352. doi:10.1016/j.cgh.2014.12.025
93. Sasso R, Abou Yassine A, Deeb L. Predictors of Development of Hepatorenal Syndrome in Hospitalized Cirrhotic Patients with Acute Kidney Injury. *J Clin Med*. 2021;10(23):5621. Published 2021 Nov 29. doi:10.3390/jcm10235621
94. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(1):219-226. doi:10.1002/hep.23283
95. Badura K, Frøk W, Hajdys J, et al. Hepatorenal Syndrome-Novel Insights into Diagnostics and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17469. Published 2023 Dec 14. doi:10.3390/ijms242417469
96. Brown C, Aksan N, Muir AJ. MELD-Na Accurately Predicts 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: Potential Trigger for Hospice Referral. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(10):902-907. doi:10.1097/MCG.0000000000001642
97. Puentes JCP, Rocha H, Nicolau S, Ferrão G. Effectiveness of the MELD/Na Score and the Child-Pugh Score for the Identification of

Palliative Care Needs in Patients with Cirrhosis of the Liver. Indian J Palliat Care. 2018;24(4):526-528. doi:10.4103/IJPC.IJPC_97_18

98. *Hernaez R, Liu Y, Kramer JR, Rana A, El-Serag HB, Kanwal F. Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2020;73(6):1425-1433. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.005*
99. *Orman ES, Roberts A, Ghabril M, et al. Trends in Characteristics, Mortality, and Other Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Cirrhosis. JAMA Netw Open. 2019;2(6):e196412. Published 2019 Jun 5. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.6412*
100. *Al-Smadi K, Qureshi A, Buitrago M, Ashouri B, Kayali Z. Survival and Disease Progression in Older Adult Patients With Cirrhosis: A Retrospective Study. Int J Hepatol. 2024;2024:5852680. Published 2024 Aug 8. doi:10.1155/2024/5852680*
101. *Qiao L, Tan W, Wang X, et al. Different Effects of Total Bilirubin on 90-Day Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis and Advanced Fibrosis: A Quantitative Analysis. Front Med (Lausanne). 2021;8:704452. Published 2021 Jun 23. doi:10.3389/fmed.2021.704452*
102. *Fragaki M, Sifaki-Pistolla D, Orfanoudaki E, Kouroumalis E. Comparative evaluation of ALBI, MELD, and Child-Pugh scores in prognosis of cirrhosis: is ALBI the new alternative?. Ann Gastroenterol. 2019;32(6):626-632. doi:10.20524/aog.2019.0417*

8. EKLER

Ek-1 Etik Komisyon Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 14.05.2025-E.1239600



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1239600
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

14.05.2025

Sayın Öğr.Gör.Dr. Ali KARATAŞ
Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Görevlisi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Ali KARATAŞ, Ali Levent GÜNGÖR, Mehmet CİNDORUK ve Kenan MORAL'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Arş. Gör. Ali Levent GÜNGÖR'ün uzmanlık tez çalışması olan "*Dekompanse Siroz Hastalarında Bilurubin Seviyesi ile Nozokomiyal Enfeksiyon Gelişme Riski Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 13.05.2025 tarih ve 08 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiştir.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025 - 862

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Belge Doğrulama Kodu: BSR25M2SKZ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel 0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks 0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi : <http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Melek Yeşilova Kaya
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:3548401



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ali Levent

Soyadı : GÜNGÖR

Doğum Yeri ve Tarihi :

Eğitim Bilgileri :

2021-Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi – İç Hastalıkları

2011-2020 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2007-2011 Ankara Fen Lisesi

Yabancı Dili : İngilizce