

Karaciğer Sirozu ve İnfeksiyon

Günay Tuncer-Ertem

Giriş

Siroz, karaciğer parankim dokusunun kaybı, difüz bağ doku artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterli ilerleyici bir hastalıktır. Afrika ve Asya ülkelerinde siroz etyolojisinde hepatit B enfeksiyonu, Amerika'da ise alkol ön sıradadır. Sirozlu hastalarda enfeksiyonlar en önemli ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır (1,2). İnfeksiyonlar en fazla oranda alkolik sirozda, en az oranda biliyer sirozda görülür. Sirozlu hastalarda ateş her zaman görülmez.

İnfeksiyon Gelişimini Hazırlayan Faktörler

Sirozlu hastalarda hem hümmoral hem hüccresel immünitede sorun vardır (1,3). Kompleman 3 (C3)'ün primer yapım yeri karaciğer olduğu için fülminan karaciğer yetmezliğinde ciddi kompleman eksikliği vardır. Bunun sonucunda opsonizasyon bozulur. Retiküloendotelial sistemin (RES) %90'ı karaciğerde yer aldığı için bu hastalarda RES'in fagositoz yeteneği de bozulmuştur (2,4,5). İntrahepatik şant nedeniyle bakterilerin sinüzoidlerdeki RES hüccrelerinin fagositozundan kaçışı, Kupffer hüccrelerinin öldürme yeteneğinin azalması ve dalak fonksiyonlarının etkilenmesi fagositoz bozukluğundan sorumlu olduğu düşünülen faktörlerdir (1,4). Kemotaktik inhibitörlerin varlığı nedeniyle nötrofil kemotaksisi de etkilenmiştir (1,2). Ek olarak malnütrisyonu bağlı anormal T ve B lenfosit fonksiyonu ve gecikmiş tip hipersensitivite yanıtında azalma sözkonusudur. Albümin-globülin oranının tersine dönmesi nedeniyle poliklonal gammopati vardır. IL-6 düzeyleri düşüktür (1).

Tüm bu immünolojik sorunlara ek olarak alkolik hastalarda bilinç bulanıklığına bağlı olarak glottisin kapanması ve öksürük refleksi etkilenir ve orofaringeal aspirasyon gelişebilir. Asit varlığı da solunum yolları hareketini olumsuz yönde etkilemektedir (1).

Spontan Bakteriyel Peritonit

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) karaciğer sirozunun en sık görülen ve ölüm riski olan bir komplikasyonudur (1, 6, 7). Hastaneye yatırılan asitli olgularda SBP insidansı %7-23 arasında değişmektedir ve tekrarlayıcıdır (1).

SBP, sirozlu hastalarda cerrahi tedavi gerektiren bir enfeksiyon kaynağı yokken asit sıvısında polimorfonükleer lökosit (PMNL) >250/mm³ ve kültür pozitifliği olarak tanımlanan asit enfeksiyonudur. SBP dışında asit enfeksiyonunun farklı şekilleri vardır. Peritonitin kolonizasyon evresinde asit sıvısında PMNL sayısı 250/mm³'ten az ve kültürde üreme vardır. Bu evre monomikrobik non-nötrositik bakterisit olarak da adlandırılır. Bu tabloda tedavi yaklaşımı hastanın semptomu olup olmamasına göre değişir. Semptomsuz hastalarda kolonizasyon çoğu kez

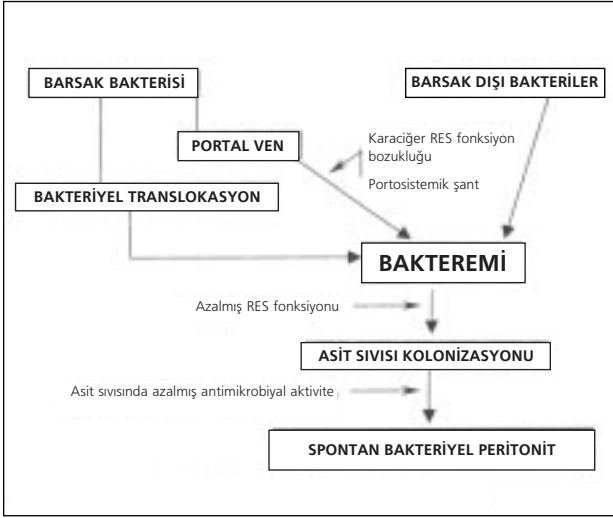
kendiliğinden düzelir. Asit sıvısı kültüründe üreme yokken, lökositin 250/mm³'ten fazla, karında cerrahi enfeksiyon odağı saptanamayan ve önceden antibiyotik tedavisi almayan hastalarda kültür-negatif nötroitik asit adlı tablodan söz edilir. Bazen bu durum kültür-pozitif asit enfeksiyonuna ilerleyebilir ve antibiyotik tedavisi gerektirir (1).

Sirozlu hastalarda jejunumda Gram-negatif aerop basillerde aşırı çoğalma vardır. Azalmış antibakteriyel ve opsonik aktiviteye ek olarak diğer immünolojik sorunlar bakteri çoğalmasını kolaylaştırır (1,4). Çoğalan bakteriler bağırsak duvarında ve mezenter lenf bezlerinde kolonize olarak portal ven aracılığıyla sistemik dolaşıma karışır (Şekil 1). Hastalara karın içi organlarda kan akımını azaltmak için verilen ilaçlar ve immün sistemdeki bozuklukların da etkisiyle intestinal bariyer bozulmuştur (4,6). Deneysel olarak kanıtlanamamışsa da bakterilerin barsak duvarından translokasyonu sonucu mezenterik lenf bezlerine ve oradan intestinal lenfatik dolaşıma karışması bir diğer mekanizmadır (1,4,6). Geçici bakteriyemi sonucu asit sıvısı bakterilerle kolonize olur (bakterisit). Sirozlu hastalarda immün bozukluk nedeniyle kolonizan bakteri kolaylıkla enfeksiyona yol açabilmektedir (6). Endoskopi ve skleroterapi gibi invazif girişimler de geçici bakteriyemiye neden olabilir (4,5,8). Gastrointestinal kanama, fülminan karaciğer yetmezliği, serum bilirübin düzeylerinin yükselmesi ve hipoalbuminemi (<1 gr/dl) SBP gelişimini kolaylaştıran diğer faktörler arasında sayılmaktadır (1,6-8).

SBP'ye neden olan etkenler genellikle konağın kendi flora elemanlarıdır (6). Aerop Gram-negatif basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) en başta gelen mikroorganizmalardır. Gram-pozitif koklar (streptokoklar, stafilokoklar, enterokoklar, pnömokoklar) SBP ataklarının %25'inden sorumludur (7,9). *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* ve *Pseudomonas aeruginosa* daha ender izole edilen mikroorganizmalardır (1). Polimikrobiyal enfeksiyonlarda, anaeroplara ve *Candida albicans*'ın izole edildiği durumlarda kolon obstrüksiyonu veya perforasyonu gibi akut karın tablosuna ikincil gelişen peritonitler akla getirilmelidir (1, 6).

SBP'nin klinik semptom ve bulguları ateş, titreme, asit miktarında artma, karın ağrısı ve hassasiyettir. Peritoneal belirtiler ve ensefalopati gelişebilir. Hastaların 1/3'ünde abdominal yakınmalar bulunmayabilir (1,7). Aerop bakterilerin neden olduğu SBP'lerde hastaların %75'inde bakteriyemi olur (10). Bazen ensefalopati, gastrointestinal kanama ve böbrek yetmezliğinin kötüleşmesi tek semptom olabilir. Bu tabloyla gelen asitli hastalarda mutlaka tanısız parasentez yapılmalıdır. Asit incelemesi enfeksiyonu desteklerken klinik semptom olmaması halinde 24-48 saat sonra parasentez tekrarlanıp hasta yeniden değerlendirilmelidir (1,6).

SBP'de her zaman lökositoz bulunmayabilir (3). İnfeksiyon varlığında asit sıvısı bulanıklaşır; ancak bulanıklaşma in-



Şekil 1. Spontan bakteriyel peritonitte (SBP) patogenezi.

feksiyon tanısı için her zaman şart değildir. PMNL sayısının 250 mm^3 'ün üzerine çıkması yüksek oranda infeksiyonu destekler. Parasentez sırasında kanama olmuşsa lökosit sayısı olduğundan yüksek çıkar. Bu durumda her $250/\text{mm}^3$ eritrosit için bir düşürülerek düzeltilmiş lökosit sayısı hesaplanmalıdır (6). pH 7.35'in altına inmesi ve laktat konsantrasyonunun 25 mg/dl 'nin üzerine çıkması peritoniti destekler; ancak lökosit sayısında artma kadar duyarlı değildir. Hipoalbuminemi ve asit sıvısının portal sistemden kaynaklanan dilüsyonu nedeniyle protein düzeyi düşüktür. Gram boyaması ile %20-40 oranında etken görülebilir (10). Asit sıvısının aerop ve anaerop kültürleri alınmalıdır. Ekimin hasta başında ve kan kültür şişelerine yapılması izolasyon şansını artırır (1,7). Hastaların %50-75'inin kültüründe üreme olur. Yaklaşık %90 oranında tek mikroorganizma etkendir (1).

SBP tanısı hızlı konularak tedavi başlanmalıdır. Gram boyamasında mikroorganizma görülemezse olası etkenleri içeren bir ampirik tedavi başlanmalıdır. En sık tercih edilen üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim (2 gr/4-8 saat) olup düşük ve yüksek dozları arasında tedavi başarısı açısından fark görülmemiştir (1,4). Seftriaksonun da etkinliği kanıtlanmıştır. Son dönemde yapılan çalışmalara göre seçilmiş olgularda oral antibiyotik tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Oral emilimi ve periton sıvısındaki yeterli konsantrasyonu nedeniyle ofloksasinin sefotaksim kadar etkili olduğu bildirilmiştir (1,4,7). Toplum kaynaklı, komplike olmayan, son iki haftada antibiyotik kullanmamış olan, ensefalopatisi olmayan ve başlanan antibiyotiğe üç günde yanıt veren hastalar taburcu edilerek oral ofloksasin tedavisiyle takip edilebilir (11). Amoksisilin-klavulanik asid, ampisilin-sulbaktam, sefazolin, piperasilin, tikarsilin, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanik asid, karbapenemler ve glikopeptidler izole edilen etkene göre kullanılabilir diğer seçenekler arasındadır. Anaeroplara veya birden fazla etkenin sorumlu olduğu durumlarda tedaviye metronidazol ya da klindamisin eklenmelidir. Bu durumda beta-laktam/betalaktamaz inhibitörü ve karbapenemler de seçenekler arasındadır (6,9). Tedaviye semptomlar ve lökositöz düzeliş, asit sıvısında lökosit sayısı $250/\text{mm}^3$ 'nin altına inene kadar devam

edilmelidir. Bu yüzden tedavinin 24-48. saatinde parasentez tekrarlanmalıdır. Yanıt alındığı durumlarda tedavi süresi 10-14 güne tamamlanmalıdır (6,7). Ancak tedavi başarısı ve relaps sıklığının benzer olması nedeniyle beş günlük tedavi de önerilmektedir (4). Tedaviye yanıt alınmadıysa direnç sorunu veya ikincil bakteriyel peritonit olasılığı düşünülmelidir. İleri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mortalite ne yazık ki %20-40 oranındadır (6). SBP'nin hastane kaynaklı olması, böbrek yetmezliği, ileri yaş ve hiperbilirubinemi prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (11).

Bir çalışmada, SBP'li hastalara antibiyotiğe ek olarak albumin verilmesinin sağ kalım oranını yükselttiği gösterilmiştir (12). Bu çalışmada kreatinini 1 mg/dl 'nin ve bilirubinini 4 mg/dl 'nin üzerinde olan hastalara albumin verilmiştir. Albuminin plazma volümünü genişleterek böbrek kan akımını artırdığı ve böylece dolaşan albuminin asit sıvısına geçebildiği belirtilmiştir.

İlk SBP atağından sonra nüks riski fazladır ve yıllık tekrarlama oranı %70'tir (13). Bunun dışında gastrointestinal kanama ve asit sıvısındaki protein düşüklüğü durumlarında da risk yüksektir (4,8,13). Bu yüzden özellikle sık SBP geçiren veya transplantasyona hazırlanan hastalara uzun süreli antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Hiç SBP geçirmemiş ancak yüksek risk altında olan hastalara verilen profilaksi birincil; ilk infeksiyon atağından sonra verilen ise ikincil profilaksidir (6). Birincil profilakside kısa süreli bağırsak dekontaminasyonu amacıyla bağırsaklardan absorbe olmayan gentamisin, vankomisin ve nistatin veya neomisin, kolistin ve nistatin kombinasyonları kullanılmıştır (14). Günümüzde periton sıvısına geçişi iyi olan norfloksasin, ofloksasin ve siprofloksasin ile yapılan çalışmalar ağırlıklıdır. Norfloksasin veya ofloksasin 400 mg/gün 10 gün (13), siprofloksasin 500 mg/gün iki hafta (4) kullanılmış ve SBP gelişiminin kontrol grubuna göre anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir. Bu amaçla ofloksasin veya siprofloksasinin amoksisilin-klavulanik asitle kombinasyonları denemiştir (15). Uzun süreli profilakside norfloksasin veya siprofloksasin 6 ay-1 yıl süreyle kullanıldığı zaman SBP nükslerini önlediği bildirilmiştir (13). Devamlı antibiyotik profilaksisi yerine hastaların hastaneye yatırıldıkları süre boyunca norfloksasin kullanımı da denemiştir; ancak devamlı profilaksinin daha başarılı olduğu bildirilmiştir (16). Öte yandan profilaksinin yaşam süresine olumlu bir etkisi olmadığı görülmüştür (13,17). Uzun süreli profilaksi alan hastaların burun ve dışkılarında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (9,18), dirençli Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteri kolonizasyonu oluşabildiği gösterilmiştir (9, 13). MRSA taşıyıcılığının sirozlu hastalarda infeksiyon riskini artırdığı; fakat diğer dirençli bakterilerin artırmadığı görülmüştür (13,18,19).

Üriner Sistem İnfeksiyonu

Sirozlu hastalarda sık görülen üriner sistem infeksiyonları aynı zamanda bakteriyemiye yol açabilmesi nedeniyle büyük önem kazanmaktadır (1,3,4). Asit nedeniyle mesane fonksiyon bozukluğu, rezidüel idrar kalması ve kalıcı üriner kateter kullanımı infeksiyon gelişmesini kolaylaştırmaktadır (3). Üriner infeksiyonlar kadınlarda erkeklere kıyasla daha yaygındır. İlginç olarak primer biliyer sirozlu kadınlarda bakteriüri diğer karaciğer hastalıklarından daha sık görülmektedir (1).

Genellikle hastalar ya asemptomatik ya da az semptom verirler (1,4). *E.coli* ve diğer aerop Gram-negatif basiller hastalardan en sık soyutlanan mikroorganizmalardır (1,20,21).

Tedavinin erken başlanması gereklidir. Norfloksasin, ofloksasin, siprofloksasin ve kotrimoksazol uygun seçeneklerdir. Oral sefalosporinler ve amoksisilin-klavulanik asid de kullanılabilir (4).

Pnömoni

Alkolik sirozlarda en önemli enfeksiyonlardan biri pnömonidir. Sirozlu hastalarda yaklaşık %6-10 oranında görülür (4). Ensefalopati veya alkolizmde görülen orofaringeal içeriğin aspirasyonu, gastrointestinal sistem kanaması, özafagogastroduodenoskopi gibi girişimler ve asit varlığı pnömoni için risk faktörleridir (1,3, 4). Karaciğer hastalığının şiddeti ve lökopeni prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdendir (1). Pnömoniyeye bağlı mortalite oranı %26-40 oranındadır (3,21).

Toplum kaynaklı pnömonilerde en sık etken pnömokoklardır. *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *H.influenzae* gibi Gram-negatif bakteri pnömonileri alkoliklerde daha sık görülmektedir (1,22). Ayrıca *Legionella* spp. ve *M. pneumoniae* de pnömoni etkenleri arasındadır. Hastane kaynaklı pnömonilerde ise Gram-negatif basiller ve stafilokoklar ön sıradadır (3,4). Klinik belirtiler ani başlayan ateş, öksürük ve balgamdır. Hemoptizi ve üst lob infiltrasyonu en çok *H.influenzae* pnömonisinde görülür (1).

Anaerobik plöropulmoner enfeksiyonlar orofarengiyal içeriğin aspirasyonu sonucu oluşur. Pnömonit, nekrotizan pnömoni, ampiyem ve akciğer apsesi bu enfeksiyonlara örnektir. Genellikle polimikrobiyal olan anaerob enfeksiyonlarda peptostreptokoklar, *Bacteroides melaninogenicus* ve *Fusobacterium nucleatum* en sık etken olan patojenlerdir (1,22). Ateş, öksürük, pis kokulu balgam ve plöritik göğüs ağrısı olur. Bazen hastalar subfebril ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve bitkinlik gibi tüberkülozda benzer semptomlarla başvurabilirler (1).

Tedavide sefotaksim, seftriakson, amoksisilin-klavulanik asid veya karbapenemlerden biri eritromisin ile kombine edilmelidir. Aspirasyondan şüpheleniliyorsa klindamisinli kombinasyonlar veya karbapenemler tercih edilmelidir (4).

Tüberküloz

Alkoliklerde akciğer tüberkülozu normal popülasyona göre daha sık görülür (1,4). Ancak tüberküloza eğilimin alkol kullanımına mı yoksa karaciğer hastalığına mı bağlı olduğu yeterince araştırılmamıştır (4). Hastalarda ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve öksürük vardır. Tedaviye uyum sorunu bu hastalarda sık rastlanan bir sorundur; bu nedenle relaps oranı yüksektir (1,4,22).

Bir diğer tutulum şekli tüberküloz peritonittir ve alkolle bağlı olmayan sirozlu hastalarda da görülür. Subfebril ateş ve asit en fazla görülen semptomlardır. Asit sıvısında protein düzeyi yüksek, lenfosit hakimiyeti ve adozin deaminaz yüksekliği vardır ve basil izolasyonu nadirdir. Tüberkülin testi genellikle negatiftir (4). Tanı periton biyopsisi veya laparoskopiyle konur (1,4). Tedaviye yanıt genellikle iyidir (4).

Bakteriyemi

Hastanede yatırılarak izlenen sirozlu hastaların yaklaşık %7'sinde bakteriyemi olduğu bildirilmiştir. Bakteriyemi prog-

nozu olumsuz yönde etkiler (1). Bakteriyemi saptanan hastaların %10'unda ateş olmayabilir (3). *E.coli*, *K.pneumoniae* ve diğer Gram-negatif bakteriler daha çok dekompanze sirozlu; pnömokok, A grubu streptokoklar, *S.aureus* gibi Gram-pozitif bakteriler ise kompanse sirozlu hastalarda bakteriyemiye yol açmaktadırlar (1). Barsak kaynaklı bakteriyemilerde, floraya ait bakteriler RES filtrasyonundan geçmeden portosistemik şant aracılığıyla sistemik dolaşıma karışırlar. Diğer bakteriyemi kaynakları üriner ve solunum sistemi, uygulanan intravas-küler araçlar, ender de olsa menenjit ve endokardittir (1,21). Burunda MRSA taşıyıcılığı da sirozlu hastalarda tekrarlayan stafilokoksik enfeksiyonlar için risk faktörüdür. Stafilokoksik enfeksiyonlar diğer etkenlere kıyasla daha yüksek mortaliteye sahiptir (3).

Menenjit

Menenjit, sirozlu hastalarda ender görülür. Ancak klinik olarak ensefalopatiye benzediği için ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Pnömomokoklar, *E.coli* ve *L.monocytogenes* menenjite en sık neden olan mikroorganizmalardır. Alkolik hastalarda alkolik olmayanlara göre mortalite daha yüksektir (1,22).

Endokardit

İnfektif endokardit sirozlu hastalarda ender görülür; fakat mortalitesi yüksektir. Klinik tablo normal popülasyondan farklılık gösterir. Sirozlu hastalarda romatizmal olmayan, kalsifik aort darlığı sıklığı yüksektir; bu nedenle en sık aort kapağı tutulur. Ancak hastaların çoğunda altta bir kapak lezyonu bulunmaz (1,23). Bu hastalarda viridans streptokoklardan çok pnömokoklar, enterokoklar ve *E.coli* endokardite yol açar (1,4,23). Ampirik tedavide ampisilin ve gentamisin kombinasyonu önerilmektedir (4).

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Sirozlu hastalarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonları %10 oranında görülür (1). Ödeme bağlı olarak deri ve yumuşak dokunun distansiyona uğramasının enfeksiyon gelişimini kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (3). Bu enfeksiyonlar travmaya bağlı infekte yaralar, alt ekstremitelerde asit ve ödeme bağlı selülit ve lenfanjit şeklinde karşımıza çıkabilir. A grubu streptokoklar ve stafilokoklar en sık saptanan patojenlerdir. Bunların dışında *Enterobacteriaceae*, pnömokoklar, anaeroplular, *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas* gibi atipik bakteriler de bildirilmiştir (1,4). Tedavide amoksisilin-klavulanik asid veya kinolonlar önerilmektedir (4). Alkolik hastaların tedaviye yanıtları iyi olmayabilir ve cerrahi debridman gerekebilir (1).

Spontan Bakteriyel Ampiyem

Spontan bakteriyel ampiyem, pnömoni olmaksızın da ortaya çıkabilen ve yalnız sirozlu hastalarda bildirilen ender bir durumdur. Asiti olan sirozlu hastalarda sık görülen hidrotoraks bazen spontan bakteriyel ampiyeme ilerleyebilir. Tanı plevral sıvı incelemesi ile konur. Plevral sıvıda PMNL'ler artmıştır. En sık sorumlu olan mikroorganizmalar *E.coli* başta olmak üzere Gram-negatif basillerdir. Patogenezde tıpkı SBP'deki gibi kolonizasyon sorumlu tutulmaktadır. Spontan bakteriyel ampiyemde plevral drenaja gerek kalmadan parenteral antibiyotiklerle tedavi mümkündür (4,24).

Akut Karaciğer Yetmezliğinde İnfeksiyonlar

Akut karaciğer yetmezliğinde ve özellikle fulminan hepatitte ciddi infeksiyon insidansı %20-80 oranında bildirilmiştir (4). Bu hastalarda en sık bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonu ve respiratuar infeksiyonlar görülmektedir (4,5). İnfeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar sıklıkla stafilocoklar, streptokoklar ve Gram-negatif basillerdir. Başta *Candida* türleri olmak üzere fungal infeksiyonlar da görülebilir ve genellikle bakteriyel infeksiyonlara eşlik eder (4).

Bu grup hastalarda bakteriyel ve fungal etkenlere karşı profilaksi önerilmektedir. Bir çalışmada intravenöz sefuroksim tek başına veya barsak dekontaminasyonu (kolistin+tobramisin+amfoterisin B) ile birlikte kullanılmıştır. Bu uygulama ile infeksiyonların önlenemediği ancak yaşam süresinin değişmediği bildirilmiştir (25).

Kaynaklar

- Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 363-71
- Rosa H, Silvério A, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1290-3
- Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353-8
- Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 323-33
- Iber FL. Patients with cirrhosis and liver failure are at risk for bacterial and fungus infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2001-3
- Çağatay AA, Öztürk S. Spontan asit infeksiyonu. *Klimik Derg* 2002; 15: 3-7
- Such J, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 669-76
- Deschénes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2193-7
- Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1-10
- Levison ME, Bush LM. Peritonitis and other intra-abdominal infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 821-56
- Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011-7
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Intravenous albumin for spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9
- Gines P, Navasa M. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis: how and whom? *J Hepatol* 1998; 29: 490-4
- Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5: 463-7
- Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-61
- Novella M, Sola R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997; 25: 532-6
- Grange JD, Roulot D, Gilles P, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 430-6
- Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1066-70
- Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 443-50
- O'Donohue J, Workman MR, Rolando N, et al. Urinary tract infections in primary biliary cirrhosis and other chronic liver diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 743-6
- Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2067-71
- Macgregor RB, Louria DB. Alcohol and infection. *Curr Clin Top Infect Dis* 1997; 17: 291-315
- Adams HG, Jordan C. Infections in the alcoholic. *Med Clin North Am* 1984; 68: 179-99
- Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, Sese E, Castellote J, Perello A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996; 23: 719-23
- Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1993; 17: 196-201