

ARAŞTIRMALAR

SPONTAN ASSİT İNFEKSİYONLU HASTALARDA ORAL SİPROFLOKSASİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Hasan AYTA (*), Dr. Sait BAĞCI (**), Dr. Ahmet TÜZÜN (**),
Dr. Yüksel ATEŞ (**), Dr. Zeki YEŞİLOVA (**), Dr. Ahmet ERDİL (**),
Dr. Abdullah KILIÇ (***), Dr. Necmettin KARAEREN (**),
Dr. Kemal DAĞALP (**)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (2) : 89 - 92 (2004)

ÖZET

Kinolon grubu antibiyotikler, spontan assit infeksiyonlarının tedavisinde, Enterobacteriaceae ailesine olan yüksek afiniteleri ve tek doz oral alımından sonra dahi assit sıvısında yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmeleri ve düşük maliyetleri nedeniyle umut verici antibiyotikler haline gelmişlerdir. Çalışmada, spontan assit infeksiyonunun tedavisinde oral siprofloksasin kullanımının etkinliği araştırıldı.

Çalışmaya değişik etyolojilere sahip, 14 hasta (3 kadın ve 11 erkek, ortalama yaş 48.8 ± 8.6) alındı. Assit sıvısında, polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$ olan ve/veya assit sıvısı kültüründe üreme olan hastalara siprofloksasin tablet (500 mg günde 2 kez) 7 gün süreyle verildi.

Assit sıvısından, tedavinin 3. ve 8. gününde PMNL sayımı ve kültür yapıldı. Süperinfeksiyonun görülmesi, tedavinin 7. gününden sonra PMNL sayısının $>250/\text{mm}^3$ olması, 3. gün kültür pozitifliğinin devam etmesi, ya da assit sıvısındaki PMNL sayısının bazal seviyesinin %50'sinin altına inmemesi durumunda, tedavi başarısız olarak kabul edildi.

Hastaların 6'sında (%43) spontan bakteriyel peritonit, 1 tanesinde (%7) monobakteriyel non-nötroitik bakterassit, 7'sinde (%50) kültür negatif nötroitik assit saptandı. İki hastada tedavi başarısız oldu ve başka bir antibiyotik başlandı. Oniki hastada (%86) tedavi başarılı idi. Siprofloksasin'e ait bir komplikasyona rastlanmadı.

Spontan assit infeksiyonlarında, ciddi sirotik komplikasyonu olmayan hastalarda ve hastaneye yatırmaksızın tedavi şemasına uyum sağlayabilecek hastalarda oral siprofloksasin kullanımı oldukça etkindir.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Spontan Assit İnfeksiyonu, Siprofloksasin.

SUMMARY

The Efficacy of Oral Ciprofloxacin Treatment in Patients with Spontaneous Ascites Infections.

Quinolones have become promising antibiotics in the treatment of spontaneous ascites infections due to their high affinities to the enterobacteriaceae family, the ability to concentrate in high levels in ascitic fluid even after taking oral single dose and their low cost. In this study, we investigated the efficacy of oral ciprofloxacin use in the treatment of spontaneous ascites infections.

Fourteen patients (3 females and 11 males, mean age 48.8 ± 8.6) with various etiologies were included in the study. Ciprofloxacin tablet (500 mg bid) was given for 7 days to these patients with polymorphonuclear leukocyte (PMNL) count $\geq 250/\text{mm}^3$ and/or positive culture for ascitic fluid.

Polymorphonuclear leukocyte count in the ascitic fluid and culture were repeated on the 3th and 8th day of the treatment. Treatment was accepted unsuccessful in case of insufficient decrease in PMNL count to less than 50% of the basic value in ascitic fluid and continuation of culture positivity on the third day, PMNL count $>250/\text{mm}^3$ after the 7th day of the treatment, determination of superinfection.

Out of the patients, spontaneous bacterial peritonitis in 6 (43%), monobacterial non-neutrocytic bacterascites in 1 (7%) and culture negative neutrocytic ascites in 7 (50%) were defined. Treatment was accepted unsuccessful in 2 patients and a different antibiotic was started. The treatment was successful in the remaining 12 patients (86%). We didn't encounter any complication related to ciprofloxacin. Oral ciprofloxacin use for spontaneous ascites infections is quite effective in patients without serious cirrhotic complication and who will be able to adapt regularly to the treatment schedule without hospitalization.

Key Words: Cirrhosis, Spontaneous ascites infection, Ciprofloxacin

GİRİŞ

Sirozu ve assiti olan hastalarda, parasentezle alınan assit sıvısının polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$ ise, assit sıvısı bakteriyolojik yönden kültüre alınmalı ve kültür sonucu beklenmeden empirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

(*) Mareşal Çakmak Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, ERZURUM

(**) GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı

(***) GATA Mikrobiyoloji Bilim Dalı

Reprint Request: Dr.Sait BAĞCI, GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı 06018 Etlik /ANKARA

Kabul Tarihi: 08.03.2004

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) ve kültür negatif nötroitik assit (KNNA)'de empirik antibiyotik tedavisine ne kadar erken başlanırsa, hastanın hayatta kalma olasılığı o kadar artar. SBP ve KNNA tedavisinde geç kalındığında, infeksiyon esnasında aktive olan sitokin kaskadı, serum ve assit sıvısında üretimi devam eden nitrik oksid'in de katkısıyla, septik şok, sistemik hipotansiyon, ilerleyici böbrek yetmezliği gibi hayatı tehdit edici potansiyel komplikasyonların gelişimi hızlanır (1).

Spontan assit infeksiyonları (SAİ)'nin gelişmesi, kendi içinde dinamik bir süreç olduğu için, semptomatik monobakteriyel non-nötroitik bakterassit (MNB)'li hastaların %38'inde SBP'e progresyon görülebileceği için, bu hastalara da empirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Asemptomatik MNB'li hastalar ise antibiyotiğe gerek kalmadan düzelir. Bu hastalarda, kontrol parasentez yapılarak, assit sıvısının kültürü ve PMNL sayısı tekrarlanmalıdır. Kontrol paracenteze kadar geçen dönemde, infeksiyona ait semptom ve bulguların gelişmesi halinde, ya da kontrol paracentezinde alınan assit sıvısında nötroitik assit tespit edilirse tedavi başlanmalıdır (2-4).

Sirozlu hastalarda; spontan assit infeksiyonlarının %74'ünde bağırsak, %26'sında bağırsak dışı bakteriler kaynak olmaktadır (5). SBP ve iki varyantının bakteriyolojik özellikleri arasında fark yoktur (2,6).

Spontan assit infeksiyonlu olguların %60-80'ine Gram-negatif, %20-30'una Gram- pozitif bakteriler neden olmaktadır. Anaerobik ve mikroaerofilik bakteriler sık izole edilmemektedir. Gram-negatif bakteriler arasında *Escherichia coli* (%40-55) en sık izole edilen mikroorganizmadır. Gram-pozitif bakteriler arasında ise, streptokoklar (%20) ve enterokoklar (%5) sık olarak SAİ'larına neden olmaktadır. *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* ve streptokoklar tüm SAİ'larının %75'ine neden olmaktadır (7-10).

Spontan assit infeksiyonlarının tedavisinde, uzun yıllar aminoglikozid ile bir b-laktam antibiyotik kombinasyonları kullanılmıştır. Ancak bu kombinasyonların tedavideki başarı oranının %60'ın altında olması ve aminoglikozid kullanımına bağlı gelişen böbrek yetmezliği, SAİ'lu hastaların mortalitesinin %50'lerin üzerinde olmasına neden olmuştur. Assit sıvısına penetrasyonu yüksek ve böbrek toksisitesi olmayan üçüncü jenerasyon sefalosporin olan sefotaksim'in intravenöz kullanılmaya başlanması ile birlikte tedavide başarı oranı artmış (%85) ve mortalite oranı ise azalmıştır (%20-40). Ancak sefotaksim tedavisinin intravenöz uygulanması, maliyetinin yüksek olması ve hastanede yatışı gerektirmesinden dolayı yeni tedavi protokolleri araştırılmıştır (3).

Kinolon grubu antibiyotikler, in vitro olarak *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerine karşı yüksek etki göstermeleri, oral tek doz alımlarından sonra bile

assit sıvısında yüksek düzeyde konsantrasyon olabilmeleri ve maliyetlerinin düşük olmasından dolayı SAİ'larının tedavisinde umut verici olmuşlardır (11,12).

Çalışmanın amacı, oral siprofloksasin tedavisinin SAİ'lu hastaların tedavisindeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2000 ile 2001 tarihleri arasında kliniğimize yatırılan, karaciğer sirozu ve assiti olan 68 hastada prospektif ve non-randomize olarak yapıldı.

Karaciğer sirozu tanısı, 60 hastada (%88) karaciğer iğne biyopsisi ile alınan doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile konurken, geri kalan 8 hastada (%12) ise siroz ile uyumlu klinik bulgular, biyokimyasal tetkikler, endoskopik ve radyolojik incelemeler ile konuldu.

Kliniğe yatırılan hastaların anamnezleri, klinik semptom ve bulguları ile birlikte laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi sonucunda; septik şok, grade II-IV hepatik ensefalopati, ileus, kusma, aktif gastrointestinal kanamanın olmadığı ve serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl'den az olan, sekonder peritonit ve nötroitik assit yapan nedenlerin dışlandığı, son 30 gün içerisinde antibiyotik almamış, kinolonlara karşı aşırı duyarlılığı olmayan, farklı etyolojilere sahip spontan assit infeksiyonu olan 14 hasta (11 erkek, 3 kadın, yaş ortalaması 48.8 ± 8.6) çalışmaya alındı.

Hastaneye yatırıldıktan sonra ilk 24 saat içerisinde aseptik koşullarda, sol inguinal bölgeden paracentezle alınan assit sıvısının thoma lamı ile lökosit sayımı ve assit sıvısının santrifüj sonrası dipte kalan kısmının giemsa boyaması yapılarak, assit sıvısının nötrofil yüzdesi hesaplandı. Hastanın yatağı başında, steril koşullarda 10 ml assit sıvısı örneği hem anaerob (ANAEROBIC BacT/ALERT SN), hem de aerob (AEROBIC BacT/ALERT FA) kan kültür şişelerine alındı ve mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Mikrobiyoloji laboratuvarında, BacT/Alert 240 (Organon - Teknika, Durham, N.C.) cihazında yedi gün süre ile inkübe edildi. İnkübasyonun herhangi bir zamanında, üreme gözlenen şişelerden kanlı agar, çikolatamsı agar ve Eozin Methilen Blue agar plaklarına ekimler yapıldı. Üreyen mikroorganizmalar, klâsik yöntemlerle tanımlandı (13).

Karaciğer sirozunda, etyolojiye yönelik olarak viral serolojik testlerden, HBsAg Abbott Murex V.3 ve Anti-HCV Abbott Murex V.4 kitleri kullanılarak, ELİSA yöntemi ile tespit edildi. Etolojik değerlendirme yapılırken, HBs Ag pozitif bulunanlarda etkenin hepatit B virusu, anti-HCV pozitif bulunanlarda etkenin hepatit C virusu ve en az 10 yıl süresince 80-160 gr/gün alkol tüketenlerde ise etkenin alkol olduğuna karar verildi.

Assit sıvısında, PMNL sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$ olan ve

assit sıvı kültüründe monomikrobiyal üreme gözlenen hastalar, spontan bakteriyel peritonit, assit sıvı kültüründe monomikrobiyal üreme olup, PMNL sayısı $<250/\text{mm}^3$ olan hastalar monobakteriyel non-nötrositik assit, assit sıvı kültüründe üreme yok iken, PMNL sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$ olan hastalar ise, kültür negatif nötrositik assit olarak kabul edildi. Assit sıvı PMNL sayısının $\geq 250/\text{mm}^3$ ve/veya assit sıvı kültür üremesinde pozitiflik tespit edilen hastalara, oral yolla 500 mg siprofloksasin günde 2 kez olmak üzere toplam 7 gün süresince kullanıldı.

Spontan assit infeksiyonu düşünülerek tedaviye başlanan hastaların, hastaneye yatışlarının 3'ncü ve 8'nci günlerinde assit sıvı ponksiyonu yine aseptik koşullarda ve sol inguinal bölgeden olmak üzere tekrarlandı. Alınan assit sıvısında, yeniden PMNL sayımı ve assit sıvı kültürü yapıldı.

Spontan assit infeksiyonun iyileştiğine ve antibiyotik tedavisinin başarılı olduğuna; assit sıvı PMNL sayısının $<250/\text{mm}^3$ olması, assit sıvı kültüründe üremenin olmaması, ateş, karın ağrısı ve abdominal hassasiyet gibi klinik semptom ve bulgularda düzelmenin olması ile karar verildi.

Tedavinin başarısızlığına ise; klinik semptom ve bulgularda düzelmenin olmaması, tedavinin 3. gününde PMNL sayısının assit sıvısındaki bazal değer %50 altına inmemiş olması ve kültür pozitifliğinin devam etmesi, 7 günlük tedaviden sonra PMNL sayısının $>250/\text{mm}^3$ olması ve süperinfeksiyonun tespit edilmesi ile karar verildi.

BULGULAR

Spontan assit sıvı infeksiyonu saptanan 7 hastada, kültür negatif nötrositik assit (%50), 6 hastada spontan bakteriyel peritonit (%43) ve 1 hastada monobakteriyel non-nötrositik bakterassit (%7) saptandı. 14 olgunun etyolojik değerlendirilmesi yapıldığında ise; 8 hastada hepatit B virusu (%57), 2 hastada hepatit C virusu (%14) ve 4 hastada alkole (%29) bağlı siroz saptandı.

Spontan assit infeksiyonu tespit edilen 2 hasta (%14) asemptomatik, 12 hasta (%86) ise semptomatik idi. Semptom olarak; 9 hastada ateş (%64), 8 hastada karın ağrısı (%57), 7 hastada abdominal hassasiyet (%50) saptandı.

Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda, assit sıvı PMNL sayısı $500-4000/\text{mm}^3$ arasında (ortalama PMNL sayısı $1583/\text{mm}^3$) iken, kültür negatif nötrositik assitli hastalarda ise PMNL sayısı $300-1800/\text{mm}^3$ arasında (ortalama PMNL sayısı $728/\text{mm}^3$) saptandı.

Spontan assit sıvı infeksiyonlu 7 hastada, assit sıvı kültürlerinde üreme tespit edildi. Assit sıvı kültüründe üreme gösteren mikroorganizmaların, %71'ini Gram-negatif ve %29'unu Gram-pozitif mikroorganizmalar oluşturdu.

En sık E. coli (%43) izole edilirken, değişik oranlarda Klebsiella pneumoniae, Enterobacter türleri, Streptococcus pneumoniae ve Staphylococcus aureus izole edildi. Assit sıvılarının hiçbirinde anaerob mikroorganizmalar ve mantar izole edilmedi.

Assit sıvı PMNL sayısının $\geq 250/\text{mm}^3$ ya da assit sıvı kültüründe üreme olan hastalara, oral yolla günde iki kez 500 mg siprofloksasin başlanmasından sonra, 3. gün yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirilmesinde; klinik semptom ve bulgularında anlamlı düzelme olmayan ve bazal PMNL sayısında klinik düzelme için kabul edilebilir oranda azalmanın olmadığı iki hastanın tedavisi değiştirildi.

Geriye kalan 12 hasta, toplam 7 gün süresince siprofloksasin kullanmaya devam ettiler. 7 günlük tedavi sonunda, hastaların klinik ve laboratuvar bulguları yeniden değerlendirildi. Tüm hastaların, assit sıvı PMNL sayısı $<250/\text{mm}^3$, assit sıvı kültürleri negatif, klinik semptom ve bulgularda düzelme tespit edildiği gibi, ilaca bağlı herhangi bir yan etki görülmedi. Bu değerlerle, oral 7 günlük siprofloksasin tedavisinin etkinliği, %86 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Spontan assit infeksiyonu, tanı konulduğu anda tedavisinin başlanmasını gerektiren bir infeksiyondur. Çünkü tedaviye ne kadar erken başlanırsa, hastaların hayatta kalma şansları o kadar artmaktadır.

Spontan assit infeksiyonlarının tedavisinde, empirik olarak başlanması kabul gören antibiyotik sefotaksim'dir. Sefotaksim'in tedavide, 8 saat ara ile 2 gr ve 5 gün süre ile uygulanması önerilmektedir (14,15). Sefotaksim ile tedavi maliyetinin birçok ülke için yüksek olması ve hastanede yatmayı gerektirmesi, yeni ilaçların tedavide kullanımının araştırılmasına neden olmuştur.

Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda, infeksiyonun erken fazında, assit sıvısına penetrasyonu yüksek ve bağırsaktaki Gram-negatif basillere ve Gram-pozitif koklara etkinliği iyi olan kinolon grubu antibiyotiklerin oral olarak kullanılabilmesi yönünde görüşler vardır. Silvan ve arkadaşları, oral pefloksasin ile kombine oral antibiyotikler (amoksisilin, sefadroksil, metronidazol) kullanarak spontan assit infeksiyonlarının tedavisinde başarı sağladıklarını bildirmelerinden sonra Navasa ve arkadaşları, oral ofloksasin ile yüksek doz intravenöz sefotaksim tedavisini randomize bir çalışma ile kıyaslamışlardır (16,17). Hastalarda, oral ofloksasin ile %84 kür sağlanırken, sefotaksim ile %85 kür sağlanmıştır. Üstelik iki ilacın mortaliteleri de benzer bulunmuştur (17). Yediyüzelli mg tek doz oral siprofloksasin alınımından sonra bile, assit sıvısında ilacın yüksek düzeyde konsantrasyon olabileceği ve in vitro olarak Enterobacteriaceae ailesi üyelerine karşı yüksek aktivitesi, ilacın assit infeksiyonlarının tedavi ve profi-

laksisinde umut verici bir kinolon olarak algılanması-na neden olmuştur (12).

Siprofloksasin in vitro olarak Gram-negatif bakterilere karşı ofloksasin ile eşdeğer aktivitede, ya da ona göre 1-2 dilüsyon daha potent iken, diğer kinolonlardan (norfloksasin, pefloksasin, enoksasin) çok daha potent etkilidir (11). Gram-pozitif kokları inhibe etmesi için gereken siprofloksasin düzeyleri, Gram-negatif basilleri inhibe etmesi için gereken düzeyden daha yüksek olması, infeksiyon ajanlarına göre tedavi planında göz önüne alınması gereken önemli bir noktadır (12). Terg ve arkadaşları tarafından, intravenöz siprofloksasin ile iki günlük intravenöz tedaviyi takiben oral siprofloksasin tedavisi 7 gün süresince uygulanmıştır. Tedavi sonucunda, intravenöz tedavi %76.3 kür sağlarken, oral tedavi %78.4 oranında kür sağladığı bildirilmiştir (18).

Biz bu çalışmada; asit infeksiyonu olan 14 hastamıza intravenöz bir ön tedavi yapmadan, oral siprofloksasin'i, günde iki kez 500 mg şeklinde 7 gün boyunca uyguladık. İki hastamızda, 3. gün yapılan kontrollerde klinik semptom ve bulgulara düzelenin olmaması ve asit sıvı PMNL sayısının istenilen oranda azalmaması nedeni ile tedaviye olan cevap başarısız kabul edilerek, yeni bir antibiyotik tedavisi (Sefotaksim 2 gr 8 saat ara ile, 5 gün) başlandı. Geri kalan 12 hastanın, yedinci günün sonunda yapılan kontrollerinde ise, hastaların tümünde tedavi sonucunda başarının elde edildiği saptandı. Siprofloksasin tedavisinin etkinliği %86 olarak tespit edildi. Siprofloksasin tedavisi ile elde ettiğimiz başarı oranı, Navasa ve arkadaşlarının yaptığı oral ofloksasin çalışması ile benzer, Terg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elde ettikleri başarı oranından yüksektir. Bahsedilen çalışmalarda, etkinlik profillerinin daha düşük olmasının nedenleri konusunda bir açıklama getirilmemiş olup, bizim çalışmamızda aradığımız kriterlerin göz önüne alınmayışı önemli bir etken olabilir.

Ciddi siroz komplikasyonları olmayan, tedaviye tam ve düzenli bir şekilde uyabilecek hastalarda, oral siprofloksasin uygulaması son derece etkin olup bu hastaların tedavilerinin hastaneye yatırılmadan yapılabilmesini sağlaması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Hillebrand, D.J., Runyon, B.A., *Spontaneous bacterial peritonitis: Keys to management. Hosp Pract* 2000; 35: 87-98.
2. Runyon, B.A., *Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology* 1990; 12: 710-5.
3. Guarner, C., Soriano, G. *Spontaneous bacterial peritonitis. Semin Liver Dis* 1997; 17: 203-17.
4. McHutchison, J.G., Runyon, B.A. *Spontaneous bacterial peritonitis. In: Gastrointestinal and hepatic infections, (eds) Surawicz CM, Owen RL,*

5. *Philadelphia, W.B. Saunders* 1994: 455-75.
6. Runyon, B.A., *Pathogenesis and diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. In: Therapy in liver disease, (eds) Rodes J., Arroya V., Barcelona, Doyma* 1992: 388-96.
7. Runyon, B.A., Hoefs, J.C. *Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology* 1984; 4: 1209-11.
8. Filik, L., Ünal, S. *Spontan bakteriyel peritonit. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi, 3: 137-44, 2000.*
9. Hoefs, J.C. *Spontaneous bacterial peritonitis: prevention and therapy (editorial). Hepatology* 1990; 12: 776-81.
10. Johnson, C.C., Baldessarre, J., Levison, M.E. *Peritonitis: Update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Infect Dis* 1997; 24: 1035-47.
11. Wilcox, C.M., Dismukes, W.E. *Spontaneous bacterial peritonitis: A review of pathogenesis, diagnosis and treatment. Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 447-56.
12. Cornaglia, G., Pompei, R., Dainelli, B., Satta, G. *In vitro activity of ciprofloxacin against aerobic bacteria isolated in a southern European Hospital. Antimicrob Agents Chemoter* 1987; 31: 1651-5.
13. Dan, M., Zuabi, T., Quassem, C., Rotmensch, H.H. *Distribution of ciprofloxacin in ascitic fluid following administration of a single oral dose of 750 milligrams. Antimicrob Agents Chemoter* 1992; 36: 677-8.
14. Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Winn, W.C. *Guidelines for the collection, transport, processing, analysis, and reporting of cultures from specific specimen sources. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Fifth Edition. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1997: 121-62.*
15. Rimola, A., Salmeron, J.M., Clemente, G., Rodrigo, L., et al. *Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Results of a prospective, randomized, multicenter study. Hepatology* 1995; 21: 674-9.
16. Runyon, B.A., McHutchison, J.G., Antillon, M.R., Akriviadis, E.A., Montano, A.A. *Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A Randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology* 1991; 100: 1737-42.
17. Silvian, C., Breux, J.P., Grollier, G., Rouffineau, J., et al. *Can septicemia and ascitic fluid infections in cirrhotic patients be treated by the oral route alone. Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 335-9.
18. Navasa, M., Follo, A., Llovet, J.M., Clemente, G., et al. *Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology* 1996; 111: 1011-7.
19. Terg, R., Cobas, S., Fassio, E., Landeira, G., et al. *Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. J Hepatol* 2000; 33: 564-9.