



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KARACİĞER İLİŞKİLİ VE KARACİĞER DIŞI NEDENLİ ASİTİ OLAN HASTALARDA BNP'NİN AYIRICI TANI VE KLİNİK SEYİRDEKİ ÖNEMİ

Dr. Burcu ARSLAN BENLİ

UZMANLIK TEZİ

ADANA 2019



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KARACİĞER İLİŞKİLİ VE KARACİĞER DIŞI NEDENLİ ASİTİ OLAN HASTALARDA BNP'NİN AYIRICI TANI VE KLİNİK SEYİRDEKİ ÖNEMİ

Dr. Burcu ARSLAN BENLİ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Oğuz ÜSKÜDAR**

ADANA 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca mesleki bilgi ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tez çalışmalarımda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez hocam Doç. Dr. Oğuz Üsküdar'a,

Asistanlığa başladığım gün tanıştığım ve o günden beri çalışmalarını hayranlıkla takip ettiğim, gerek duruşuyla gerek saygınlığıyla bana ışık olan hocam Prof.Dr. Hikmet Akkız'a

Tezimin tüm aşamalarında sonsuz yardımları olan ve uzmandan ziyade abiliğini hissettiren Uzm. Dr. Ümit Karaoğullarından'a,

Çukurova Üniversitesinde geçirdiğim 4 yılda ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Gece gündüz birlikte çalıştığımız, uzmanlığa giden her aşamayı birlikte tecrübe ettiğimiz başta eş kıdemlilerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteğini her zaman arkamda hissettiğim, tüm sıkıntılarıma benimle birlikte katlanan sevgili eşim Dr. Onur Benli'ye,

Bugünlere gelmemde her türlü fedakarlığı yapan, her koşulda yanımda olan, kendi ayaklarım üzerine sağlam basmamı sağlayan canım ailem ve küçük kardeş ama büyük dost kız kardeşime teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Burcu ARSLAN BENLİ

ADANA, 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Asit Tanımı.....	2
2.2. Etiyoloji ve Patogenez	2
2.2.1. Hepatik Asit Patogenezi.....	3
2.2.2. Non–Hepatik Asit Patogenezi	7
2.3. Klinik Semptom ve Bulgular	9
2.4. Fizik Muayene.....	9
2.5. Tanı Yöntemleri.....	10
2.5.1. Görüntüleme yöntemleri	10
2.5.2. Parasentez	11
2.6. Brain Natriüretik Peptid (BNP)	14
2.6.1. Genetik Özellikler.....	15
2.6.2. BNP Sekresyonu	15
2.6.3. BNP Fizyolojik Etkileri	16
3. MATERYAL VE METOD.....	18
3.1. Hasta Seçimi.....	18
3.2. İstatistik.....	19

4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	41
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	53
Ek 1. Etik Kurul Kararı.....	53
ÖZGEÇMİŞ	54



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.	Sirozda Hiperdinamik Dolaşım	6
Şekil 2.	Kompanze Sirozda Patojenik Mekanizmalar	7
Şekil 3.	Hasta Gruplarının Etyoloji ve Cinsiyete Göre Dağılımı	21
Şekil 4.	Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı	22
Şekil 5.	Hasta Ve Kontrol Gruplarında Yaş Ortalamaları	22
Şekil 6.	Asit + Siroz Grubunda Etyoloji Dağılımı	23
Şekil 7.	Hasta Grubundaki Sirotik Hastaların Child Skorlarına Göre Dağılımı	25
Şekil 8.	Kontrol Grubundaki Hastaların Child Skorlarına Göre Dağılımı	26
Şekil 9.	Asit + Siroz Grubu İle Kalp Yetmezliği Grubunun BNP Dağılımı	27
Şekil 10.	Asit + Siroz Grubu İle Asit - Siroz Grubunun BNP Dağılımı	28
Şekil 11.	Asit + Siroz Grubu İle Malignite Grubunun BNP Dağılımı	28
Şekil 12.	Kalp Yetmezliği İle Malignite Grubunun BNP Dağılımı	29
Şekil 13.	Hasta Gruplarında Sağkalım Eğrisi	31
Şekil 14.	BNP 400 Üstü Ve Altı Siroz Hastalarında Sağkalım Eğrisi	32
Şekil 15.	Özofagus Varis Kanaması Olan Ve Olmayan Hastalarda Sağkalım	33
Şekil 16.	HES Öyküsü Olan Ve Olmayan Hastalarda Sağkalım	33
Şekil 17.	SBP Öyküsü Olan Ve Olmayan Hastalarda Sağkalım	34

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Malignite İlişkili Asitte Patogenez	8
Tablo 2. SAAG e göre asit etyolojileri.....	12
Tablo 3. Gruplara Göre Ortalama Serum Albumin ve Asit Protein Değerleri	24
Tablo 4. Gruplara Göre Ortalama Trombosit Sayıları ve MPV Değerleri.....	24
Tablo 5. Gruplara Göre Ortalama Meld-Na Değerleri	26
Tablo 6. BNP İçin Seçilen Cut-Off Değerlerde Hasta Sayısı	27
Tablo 7. Gruplara Göre BNP ortalamaları.....	29
Tablo 8. Siroz Etiyolojilerinde BNP Düzeyleri.....	30
Tablo 9. BNP Nin Skorlama Ve Komplikasyonlarla Korelasyonu	30

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Adenozin deaminaz
ADH	: Antidiüretik hormon
ANP	: A tipi natriüretik peptid
BNP	: Brain natriüretik peptid
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEA	: Karsinoembriyogenik antijen
CNP	: C tipi natriüretik peptid
DNP	: Dendroapsis natriüretik peptid
HES	: Hepatik ensefalopati
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HRS	: Hepatorenal sendrom
HVPG	: Hepatik venöz basınç gradienti
KC	: Karaciğer
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MAP	: Ortalama arter basıncı
MELD	: Model for end-stage liver disease
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NO	: Nitrik oksit
NPR A	: Natriüretik peptid reseptör A
NPR B	: Natriüretik peptid reseptör B
PAF	: Platelet aktive edici faktör
RAAS	: Renin – anjiotensin – aldosteron sistemi
RNA	: Ribonükleik asit
SAAG	: Serum – asit albumin gradienti
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit

SVR : Sistemik vasküler rezistans
USG : Ultrasonografi
VIP : Vazoaktif intestinal peptid



ÖZET

Karaciğer İlişkili ve Karaciğer Dışı Nedenli Asiti Olan Hastalarda Bnp'nin Ayırıcı Tanı ve Klinik Seyirdeki Önemi

Asit; dünyada en sık karaciğer sirozunda olmakla birlikte ikinci sıklıkta kalp yetmezliği ve malignitelerde görülür. Hem kalp yetmezliğinde hem de sirozda asit oluşumunda temel patoloji sinüzoidal hipertansiyondur. Bu nedenle her iki durumda da serum asit albumin gradienti $\geq 1,1$ g/dl'dir. Serum B tipi natriüretik peptid (BNP) ise kalp yetmezliğinde tanısal marker olarak kullanılan bir peptid çeşididir. Aynı zamanda BNP düzeyleri sirozlu hastaların serumunda da artabilir ve karaciğer hastalığının ciddiyetiyle ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmanın amacı; BNP nin asit etyolosinde ayırıcı tanıda bir tanı aracı ayrıca siroz hastalarında komplikasyonları öngörmede bir marker olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptamak.

Çalışmaya karaciğer sirozu olan 62 ve siroz dışı hastalıkları olan 68, toplam 130 hasta, 42 tane de asiti olmayan siroz hastalarından oluşan kontrol grubu alındı. Hastalara aynı merkezde ekokardiyografi yapıldı, uygun miktarda parasetez yapıldı ve eş zamanlı venöz kanları alındı. Serum asit-albumin gradientleri hesaplandı, BNP ve tam kan sayımı ile biyokimyasal değerlerine bakıldı. Siroz hastalarında komplikasyonlar retrospektif olarak tarandı.

Tüm gruplarda BNP düzeylerine bakıldığında; kalp yetmezliği grubunun diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptandı. Siroz hastalarının komplikasyonlarına bakıldığında ise; BNP nin trombosit sayısı ve albumin düzeyi ile ters korele olduğu; hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve spontan bakteriyel peritonit ile korele bir şekilde yükseldiği saptandı. Bunun yanında BNP nin özofagus varis derecesi ve varis kanaması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Siroz hasta grubunda BNP nin sağkalımla ilişkisine bakıldığında ise BNP düzeyi daha düşük hastaların daha uzun yaşadığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Sonuç olarak BNP'nin kalp yetmezliği ilişkili asit tanısında bir araç olabileceğini ve siroz hastalarında komplikasyonları öngörebileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Asit, BNP, karaciğer sirozu, kalp yetmezliği, portal hipertansiyon

ABSTRACT

The Importance Of BNP In Differential Diagnosis And Prognosis Of Patients With Ascites Related To and Non-Related To Liver Disease

Although the most common cause of ascites is liver cirrhosis in the world, it can be seen in patients with heart failure and malignancies. Sinusoidal hypertension is the main pathology in the formation of ascites in both heart failure and cirrhosis. Therefore, serum ascites albumin gradient in both cases is ≥ 1.1 g / dl. Serum type B natriuretic peptide (BNP) is a type of peptide used as a diagnostic marker in heart failure. At the same time, BNP levels may increase in patients with cirrhosis and can be associated with the severity of liver disease.

The aim of this study is; to determine whether BNP can be used as a marker in the differential diagnosis of ascites etiology and also as a prognostic marker for cirrhosis.

The study group consisted of 62 patients with cirrhosis and ascites, 66 patients with non-cirrhosis and ascites, and 42 patients with non-ascites cirrhosis. The patients underwent echocardiography at the same center, diagnostic paracentesis was performed and simultaneous venous blood samples were collected. Serum ascites - albumin gradients were calculated. BNP and complete blood count and biochemical values, complications and survival were evaluated.

BNP values in patients with heart failure were found to be statistically significantly higher than others. In patients with cirrhosis BNP was inversely correlated with platelet count and serum albumin levels. BNP levels were positively correlated with hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome and spontaneous bacterial peritonitis. There were no significant relation between BNP, esophageal variceal degree and variceal bleeding. Patients with lower BNP levels lived longer, but this was not statistically significant.

In conclusion, we think that BNP can be used as a marker in differential diagnosis of ascites and can predict the development of HES, HRS, SBP complications in cirrhosis.

Keywords: Ascites, BNP, liver cirrhosis, heart failure, portal hypertension.

1. GİRİŞ

Asit periton boşluğunda patolojik miktarda sıvı birikmesidir.¹ Asitin, sirozdan sonra en sık nedeni kalp yetmezliğidir.² Hem kalp yetmezliğine hem de siroza sekonder asit patofizyolojisi temelinde hepatik sinüzoidal hipertansiyon mevcuttur. Bu nedenle her iki durumda da serum-asit albumin gradienti (SAAG) $\geq 1,1$ g/dl'dir.³ Kalp yetmezliğine bağlı asitte kapiller permeabilite artarken, sirozda ise defenestrasyona bağlıdır. Bu iki fark ayırıcı tanıda yardımcı olmak için kullanılmıştır. Kalp yetmezliğine bağlı asit varlığında, asit protein seviyesi $>2,5$ g/dl'dir. Bununla birlikte önemli sayıda vaka halen yanlış sınıflandırılmıştır.^{3,4,5} Anamnez, fizik muayene ve ekokardiyografi ile değerlendirilen kalp yetmezliği tanısı birçok vakada atlanabilmekte, çünkü klinik bulgular diğer asit yapan nedenlere de oldukça benzemektedir.^{6,7}

Brain natriüretik peptid (BNP), hacim genişlemesi ve aşırı yüklenmeye cevap olarak kalp ventrikül miyositleri tarafından salgılanan pro-BNP nin bölünmesinden kaynaklanan biyolojik olarak aktif bir 32 aminoasit peptitidir.^{8,9} BNP testi; klinik, radyografik ve ekokardiyografik verilerin ötesinde %90 duyarlılık, %76 özgüllük ve %96 negatif prediktif değer ile dispnesi olan her hastalarda kalp yetmezliği tanısını kolaylaştırır.^{10,11,12,13}

Sirozlu hastalarda artmış kalp debisi, zayıflamış sistolik kasılma ve diyastolik gevşeme, elektrofizyolojik repolarizasyon anormallikleri ve $\beta 1$ adrenerjik stimülasyona verilen yanıtın azalması gibi bulguların bir kombinasyonu olabilir.¹⁴ Böylece, BNP düzeyleri sirozlu hastaların serumunda da artabilir ve karaciğer hastalığının ciddiyetiyle ilişkilendirilebilir.^{15,16}

Bununla birlikte, BNP kalp yetmezliği olan hastalarda serumda arttığından ve kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda istenilmesi gereken ilk testtir.^{17,18,19,20} Biz de çalışmamızda BNP'nin ayırıcı tanı - kalp yetmezliğine bağlı asit tanısında yararlı bir tanı aracı olacağını varsaydık. Ayrıca sirotik asiti olan hastalarda BNP'nin komplikasyonlar için prognostik bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Asit Tanımı

Asit, yunan kökenli bir kelime olan ve torba anlamına gelen 'askos' tan türetilmiş, ingilizce 'ascites' olarak ifade edilen bir kelimedir. Normalde periton boşluğunda diğer seröz boşluklarda olduğu gibi az miktarda (<50 ml) ve yüksek proteinli (4 gr/dl) bir sıvı vardır. Periton boşluğunda patolojik miktarda sıvı (>50 ml) birikmesine asit, bu sıvıya ise asit sıvısı denir.¹

2.2. Etyoloji ve Patogenez

Asitin pek çok nedeni olmasına rağmen dünyada en sık nedeni karaciğer sirozudur. Vakaların yaklaşık %80 ini oluşturur. Sirozdan sonra ise kalp yetmezliği ve malignite yaygın asit nedenleridir.²¹ Asitli hastaların yaklaşık % 5'inde siroz ve tüberküloz peritoniti, peritoneal karsinomatöz, kalp yetmezliği veya diyabetik nefropati gibi birden fazla neden vardır.³ Birden fazla asit oluşum nedeni olan hastalar, teşhis edilmesi en zor olanıdır çünkü her bir kısmi neden, sıvı tutulmasına yol açacak kadar ciddi olmayabilir; asit oluşumuna yol açan kısmi nedenlerin birleşimidir.

Asit, oluşum patofizyolojisine göre sınıflandırılabilir:²²

1. Portal hipertansiyon

- Siroz
- Alkolik hepatit
- Akut karaciğer yetmezliği
- Hepatik veno-oklüziv hastalık (örn., Budd-Chiari sendromu)
- Kalp yetmezliği
- Konstriktif perikardit
- Hemodiyalizle ilişkili asitler

2. Hipoalbuminemi

- Nefrotik sendrom

- Protein kaybeden enteropati
 - Ağır beslenme bozukluğu
3. Periton hastalığı
- Malign asit (örneğin over kanseri, mezotelyoma)
 - Enfeksiyöz peritonit (örneğin, tüberküloz veya mantar enfeksiyonu)
 - Eozinofilik gastroenterit
 - Periton diyalizi
 - Multikistik mezotelyoma (periton kapsama kistleri)²³
4. Diğer etiyoloji
- Şilöz asit
 - Pankreatik asit
 - Miksödem
 - Hemoperitoneum, ürolojik yaralanma

2.2.1. Hepatik Asit Patogenezi

Portal hipertansiyon: Sirotik hastalarda asit oluşumunda ilk şart portal hipertansiyondur. Sirozu olup portal hipertansiyonu olmayan hastalarda asit oluşumu görülmez.²² Asit gelişimi için gerekli olan portal basınç >12 mmHg dir.^{24,25} Ana mekanizma sinüzoidlerdeki basıncın artmasıdır. Bu nedenle presinüzoidal (intra-ekstrahepatik) portal hipertansiyon yapan patolojilerde asit oluşumu beklenmez veya hastalığın çok geç döneminde ortaya çıkar.²⁶ Portal hipertansiyon splanknik dolaşımda önemli değişikliklere neden olur. Daha önceleri portal hipertansiyonun sadece portal kan akımının mekanik bir tıkanıklıktan kaynaklandığı düşünülüyordu halde, yeni çalışmalarla elde edilen veriler, splanknik arteriyel vazodilatasyon sonucu artan portal kan akımının portal hipertansiyona neden olduğunu gösterir.^{27,28}

Vazodilatasyon ve hiperdinamik dolaşım: Sirozlu hastalarda sistemik vasküler rezistans (SVR) azalmış, ortalama arter basıncı (MAP) ve kardiyak debi artmıştır.^{29,30} SVR'deki en belirgin azalma splanknik dolaşımdadır. Sirozlu hastalardaki bu değişiklikler, asit gelişmeden önceki dönemde hiperdinamik bir dolaşıma neden olur (Şekil 1).^{31,32,33} Sirozda sık rastlanan bir bulgu olan

portasistemik kollateraller, vazodilatasyon varlığını açıklamaya yardımcı olur.³⁰ Bu hastalarda portokaval şantların varlığı SVR'yi daha da azaltır.²⁷ Bunun yanında son zamanlarda sirozlu hastalarda glukagon, VIP, prostaglandinler, PAF, substans P gibi vazodilatatör mediatörlerin artışı ön plana çıkmıştır.²⁴ Son zamanlardaki çalışmalar nitrik oksidin (NO) sirotik hastalardaki vazodilatasyonda başrol oynadığını göstermektedir.^{34,35} Sirozlu hastalarda endotel NO sentaz aktivitesinin artması,³⁶ nitrat ve nitrit (NO sentezinin göstergeleri) seviyesinin artması³⁷ ve hayvan çalışmalarında NO sentezinin inhibisyonun arteriyel basıncı ve SVR yi artırıp kardiyak indeksi azaltması,³⁸ vazopressörlere yanıtı tersine çevirmesi^{39,40} NO nun sirozdaki vazodilatasyonda ana rolü üstlendiğini gösterir. NO nun üretimi ise endotoksin ve bakteriyel ürünler ile uyarılır. Çünkü bu ürünler sirotik hastalarda portosistemik şantlar ve azalmış retiküloendotelial hücre fonksiyonları nedeniyle daha az etkin bir şekilde temizlenir. NO sentezinin artmasına hem endotelial⁴¹ hem de indüklenabilir formlar⁴² aracılık eder. Sirozun hayvan modellerinde, asit gelişiminden önce bakteriyel translokasyonun mevcut olabileceği ve bunun asit varlığından önce bile NO nun artan sentezi için bir gerekçe sağladığı gösterilmiştir.⁴³ Sonuç olarak sirozda görülen progresif vazodilatasyon, endojen vazokonstriktör mediatörlerin artışına, sodyum-su retansiyonuna ve renal vazokonstriksiyonda artışa yol açar.

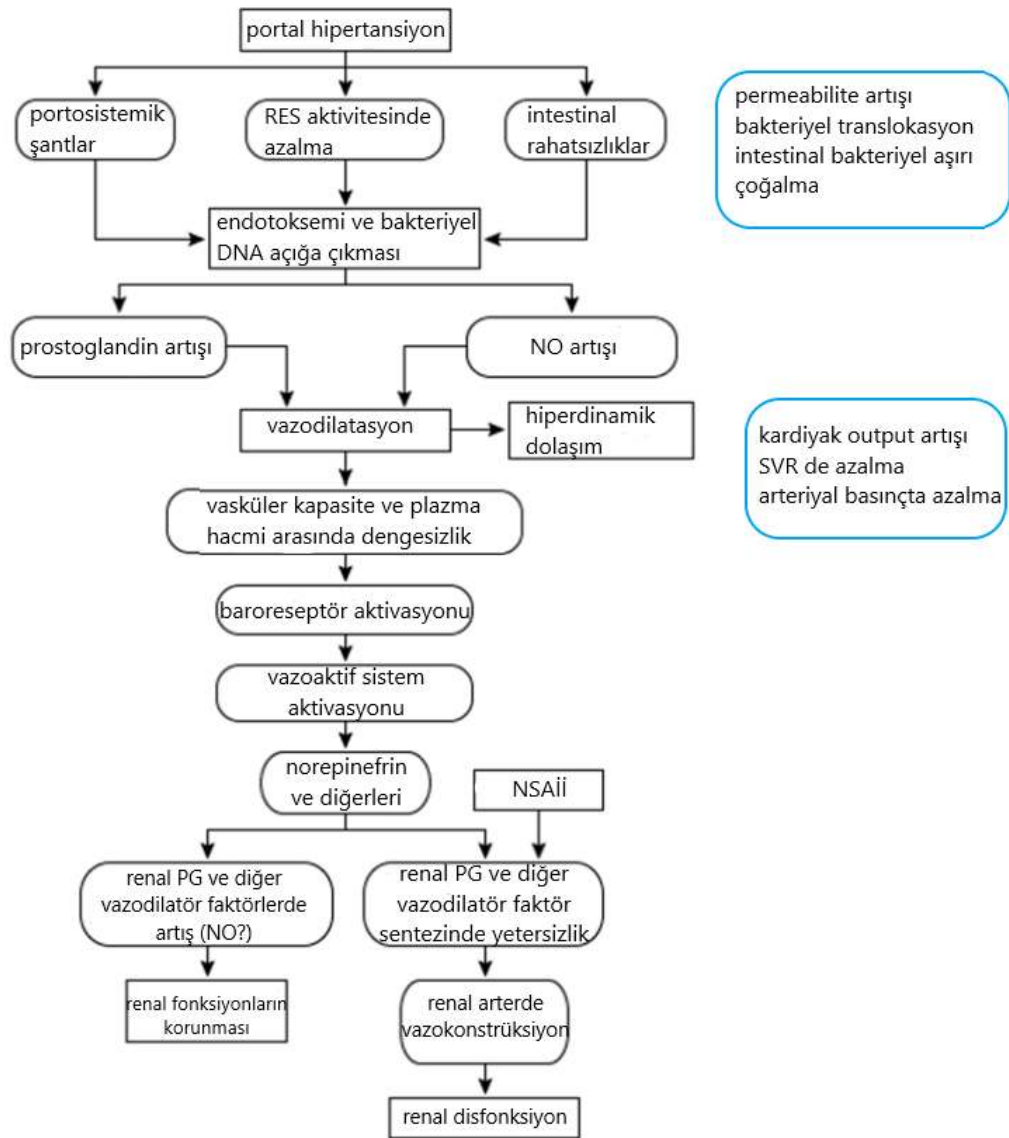
Endojen vazokonstriktör ajanların aktivasyonu: Sirozdaki vazodilatasyonun neden olduğu karotid ve renal baroreseptör basınçlarındaki azalma, sodyum retansiyonunu artırmak amacıyla nörohumoral mekanizmaları aktifler (Şekil 1). Bu mekanizmalar renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), sempatik sinir sistemi ve vazopressini içerir. Bu hormonların salgılanması hemodinamik instabilitenin ciddiyetiyle orantılı olarak artar.^{44,45,46} Kardiyak output, plazma volümü ve ekstraselüler sodyum artışına rağmen efektif dolaşan volüm azaldığı için hormon salgılarının net sonucu su ve sodyum retansiyonunun artışıdır.

Sodyum retansiyonu: Su ve sodyum tutulması plazma hacmini artırır (Şekil 2). Bununla birlikte, henüz asit gelişmemiş sirotik hastalarda sodyum yükü sonrası bozulmuş sodyum atılımı⁴⁷ ve santral kan hacminde

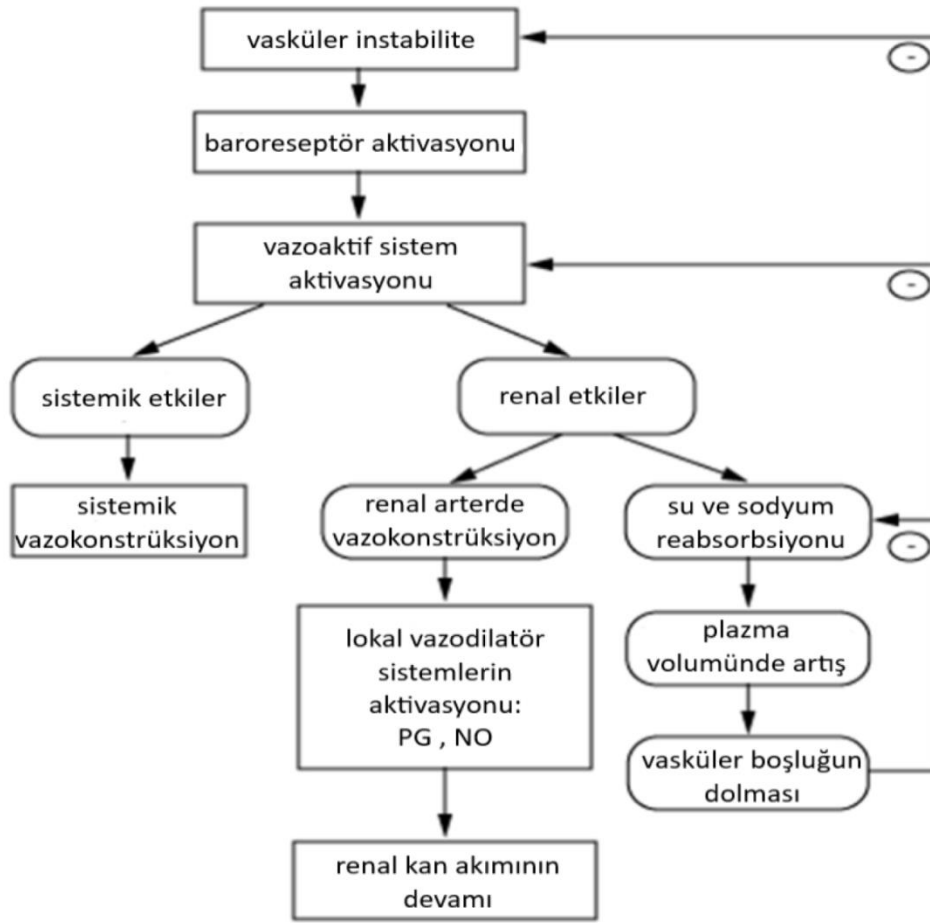
⁴⁸ azalma olduğu gösterilmiştir. Bu denge enfeksiyonlardan,ilaçlardan ve bozulmuş karaciğer fonksiyonlarından etkilenebilir. İleri dönem karaciğer yetmezliğinde, sodyum atılımı 10 meq/gün ün altına düşer.⁴⁴

Su retansiyonu: Asit gelişmemiş sirotik hastalarda su atılımı genellikle normaldir, fakat karaciğer hasarı ilerledikçe antidiüretik hormon (ADH) ın artmış salgılanması ile ilişkili olarak bozulur.^{44,45,46} Suyun atılamaması, hiponatremi ve hipoosmolalite gelişimine yol açar.⁴⁹ ADH sekresyonunda artış sirozun ciddiyetiyle orantılı olduğundan, hiponatremi derecesi karaciğer hastalığının ciddiyetiyle paralellik gösterir.^{50,51,52,53}

Renal vazokonstrüksiyon: Vazokonstrüktör sistemlerinin aktivasyonu renal kan akımını azaltma eğilimindedir.⁵⁴ Renal perfüzyon başlangıçta prostaglandinler ve NO (Şekil 2) gibi vazodilatörler nedeniyle korunabilir. Fakat karaciğer hastalığının ilerleyen dönemlerinde bu koruyucu mekanizmaların etkisi azalır ve ilerleyici renal hipoperfüzyona, glomerüler filtrasyon hızında kademeli bir düşüşe ve bazı hastalarda hepatorenal sendroma yol açar.^{32,55}



Şekil 1. Sirozda Hiperdinamik Dolaşım^{31,32,33}



Şekil 2. Kompanze Sirozda Patojenik Mekanizmalar⁵⁹

2.2.2. Non-Hepatik Asit Patogenezi

Malign asit patogenezi: Malign hastalık en az altı mekanizma ile asite neden olabilir (Tablo 1). Asit tipik olarak tekrarlayan ve/veya ileri evre kanserlerde oluşur. Hastalarda asit gelişiminden önce periton veya karaciğere metastaz öyküsü, intraabdominal lenfadenopati veya büyük tümör yükü mevcut olabilir. Malignitenin primer yeri asit etyolojisinde ve abdominal metastaz bölgelerinde etkilidir.⁵⁶

- Over ve üriner sistemden kaynaklanan maligniteler ve peritoneal mezotelyoma peritoneal karsinomatozis yapma eğilimindedir. Bu durumlarda sıvı birikimi lenfatik kanallarda tıkanmanın ve damar geçirgenliğinde artışın bir sonucudur.

- Kolon, mide, meme, pankreas ve akciğer kanserleri peritoneal karsinomatozis yapabilir ve/veya bu malignitelerin masif karaciğer metastazlarında direk tümör hücrelerinin sıvı üretmesi ile de asit oluşabilir, portal vende obstrüksiyon veya bası yaparak portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği yapabilir.

- Lenfomalar, lenf nodu obstrüksiyonuna yol açarak şilöz asit oluşumuna yol açarlar.⁵⁷ Bazı yüksek grade li lenfomalar, serozal yüzeyi tutarak belirgin bir kitle görüntüsü yaratmadan malign seröz efüzyonlara yol açabilirler.

Tablo 1. Malignite ilişkili Asitte Patogenez⁵⁶

Asit nedeni	Görülme sıklığı
Periton karsinomu	%53
Portal hipertansiyona neden olan masif karaciğer metastazı	%13
Periton karsinomu ve masif karaciğer metastazı	%13
Hepatoselüler karsinom + siroz	%13
Malignite nedeniyle oluşan şilöz asit, genellikle lenfoma	%7
Hepatik venleri tıkayan malignite nedeniyle Budd-Chiari sendromu	nadir

Kardiyak asit patogenezi: Herhangi bir sağ taraflı kalp yetmezliği nedeni, konstriktif perikardit, mitral darlık, triküspit yetersizliği, kor pulmonale ve kardiyomiyopati dahil olmak üzere hepatik konjesyona neden olabilir. Özellikle triküspid yetmezliği, sağ ventrikül basıncının doğrudan hepatik venlere aktarılmasından dolayı şiddetli karaciğer konjesyonu ile ilişkilendirilebilir.⁵⁸ Aynı zamanda kalp yetmezliğinde efektif intravasküler hacim azalmasından dolayı ADH, RAAS ve sempatik sinir sistem aktivasyonu meydana gelir. Bu sistemlerin aktivasyonu sonucu su ve sodyum tutulumu ile asit oluşumu ilişkilendirilmiştir. Hem kalp yetmezliğine hem de siroza sekonder asit patofizyolojisi temelinde hepatik sinüzoidal hipertansiyon mevcuttur. Bu nedenle her iki durumda da serum-asit albumin gradienti (SAAG) $\geq 1,1$ g/dl'dir. Kalp yetmezliğine bağlı asitte kapiller permeabilite artarken, sirozda ise defenestrasyona bağlıdır. Bu iki fark ayırıcı tanıda yardımcı olmak için kullanılmıştır.³

2.3. Klinik Semptom ve Bulgular

Asitli hastalar tipik olarak karın ağrısı, nefes darlığı ve kilo alma gibi semptomlarla ilişkili olabilecek abdominal distansiyona sahiptir. Distansiyonun gelişme süresi asitin etiyolojisine bağlıdır. Hastalar ayrıca erken doygunluk, sıvı birikiminden ve abdominal basınç artışından kaynaklanan dispne'den de şikayet edebilirler.

Sirozu olan hastalarda gastrointestinal kanama veya konfüzyon gibi diğer hepatik dekompanzasyon semptomları da olabilir. Malign asitli hastalarda kilo kaybı gibi altta yatan malignite ile ilgili semptomlar olabilirken, kalp yetmezliğinden kaynaklanan asitli hastalarda dispne, ortopne ve periferik ödem görülebilir.⁵⁹

2.4. Fizik Muayene

Asiti olan hastalarda etyolojiden bağımsız olarak, muayenede yan tarafta dolgunluk hissedilir.⁶⁰ Muayene sırasında perküsyon ile matite saptanması ve bu matitenin yer değiştirmesi asit tanısında en önemli fizik muayene bulgusudur, bunun saptanabilmesi için periton boşluğunda en az 1500 cc sıvı olmalıdır.²⁶

Asit fizik muayene bulgularına göre derecelendirilebilir:⁶¹

- Grade 1: Hafif asit, sadece ultrasonografi (USG) ile saptanabilen
- Grade 2: Orta derece, simetrik abdominal distansiyona neden olan asit
- Grade 3: Gergin asit, belirgin distansiyona neden olan asit

Gergin asiti olan hastalarda sulkusların silinmesi, ksifoid - göbek arasındaki mesafesinin uzaması, kurbağa karnı görünümü gibi fizik muayene bulguları olabilir.²⁶

Asit oluşumu karaciğer hastalığından kaynaklanıyorsa spider anjiom, palmar eritem, karın duvarında kollateraller, sarılık, lökonişi, jinekomasti, karaciğer ve dalak büyüklüğü gibi muayene bulguları eşlik edebilir.²⁶

Malign hastalık nedeniyle oluşan asitlerde hastanın yan ve sırt bölgesindeki venöz belirginleşmeler inferior vena cavada obstrüksiyonu göstermektedir. Sol supraklavikülerde lenfadenopati varlığı üst abdominal bölgede malignite varlığına işaret eder. Sister Mary Joseph olarak isimlendirilen, umblikusta sert bir nodül varlığı genellikle mide, kolon, hepatoselüler karsinom, pankreas kanseri gibi durumlarda görülen peritonel karsinomatosisi gösterir.²⁶

Kalp yetmezliğine eşlik eden asit varlığında muayenede boyun venöz dolgunluğu, pulmoner konjesyon bulguları ve periferik ödem de saptanabilir.²⁶

2.5. Tanı Yöntemleri

Asit tanısı tipik olarak fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle konulur. Asit saptandıktan sonra yapılacak adım ise nedene yönelik yapılacak olan paracentezdir.⁵⁹

2.5.1. Görüntüleme yöntemleri

USG ilk adımda kullanılan, en uygun maliyetli yöntemdir.⁶² USG'nin diğer avantajları ise radyasyon maruziyeti ve intravenöz girişim olmaması, kontrast alerjisi ve nefropati riski içermemesidir. USG ile asitten şüphelenilen hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile asit kolayca saptanabilir.⁵⁹ Sirozlu hastalarda ultrason, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile nodüler bir karaciğer gösterilebilir. Portal hipertansiyonu olan hastalarda ise USG ile portal ven çapı ≥ 13 mm, splenik ve superior mezenterik venlerin çapı ≥ 11 mm, portal venöz kan akımında azalma, splenomegali ve umblikal venöz kollateraller saptanabilir.^{63,64}

2.5.2. Parasentez

Yeni başlangıçlı asit tanısında ilk yapılması gereken abdominal parasentezdir. Tanısı bilinen hastalarda ise şu durumlarda parasentez yapılması gerekir:

- Hastaneye yatış yapılan her durumda
- Ayakta veya yatarken takip edilirken mevcut durumda bozulma olduğu durumlarda;
 - Ateş, karın ağrısı, karında hassasiyet, mental değişiklik, hipotansiyon, ileus
- Enfeksiyon şüphesi oluşturacak laboratuvar bulgusu varlığında;
 - lökositoz, böbrek fonksiyon bozukluğu, asidoz
- Gastrointestinal kanama varlığında.²

Parasentez yapıldığında belirlenecek ilk 2 durum; portal hipertansiyon varlığı ve asitin enfekte olup olmamasıdır. Bunun için yapılacak ilk testler:

- Asit sıvısının görüntüsü (berrak, kanlı, süt görünümü, bulanık)
- SAAG tayini amacıyla asit albumini
- Hücre sayımı
- Total protein tayini

Bu testler sonucuna göre ise ilave tetkikler istenebilir:

- Kan kültür şişesinde asit kültürü
- Glukoz tayini
- Laktat dehidrogenaz (LDH) konsantrasyonu
- Gram boyama
- Amilaz konsantrasyonu
- Tüberküloz kültürü
- ADA tayini
- Trigliserit konsantrasyonu
- Bilirubin konsantrasyonu
- Alkalen fosfataz konsantrasyonu
- CEA konsantrasyonu⁵⁹

Görünüm: Asit sıvısının makroskopik görünümü ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Berrak sıvılar tipik olarak siroz hastalarında, bulanık görünüm enfekte asit varlığında, süt rengi görünüm şilöz asitte, kanlı görünüm ise malignite veya travmatik parasentezlerde mevcuttur.⁵⁹

Serum – Asit Albumin Gradienti (SAAG): Serum – asit albumin gradienti portal hipertansiyon varlığını belirlemek amacıyla kullanılır ve protein bazlı transuda / eksuda ayırımından daha faydalıdır.^{3,65} SAAG, aynı gün ölçülen serum albumininden asit sıvısında ölçülen albuminin çıkarılmasıyla elde edilir ve genelde ilk ölçümden sonra tekrarlanması gerekmez. SAAG $\geq 1,1$ g/dl olması %97 portal hipertansiyon varlığını gösterir.³ SAAG nin sirotik asitlerin belirlenmesindeki tanısal doğruluğu %95 civarındadır (Tablo 2).⁶⁶

Hücre sayımı: Hücre sayımı asit enfeksiyonunu değerlendirmede bakılacak en faydalı testtir, her terapötik parasentezde gönderilmesi önerilir. Asit enfeksiyonu sirotik hastalarda kötüye gidişin geri döndürülebilir ve ölümlerin önlenabilir nedenidir. En önemli nokta erken tanı ve tedavidir.^{2,67} Hücre sayımında sonuca 1 saat içinde ulaşılırken, kültür sonucu birkaç saat – günler sürebilir.^{68,69} Antibiyotik tedavisi nötrofil sayısı ≥ 250 / mm³ olan hastalarda başlanmalıdır.^{2,67,69} Kanlı asit örneği olan hastalarda düzeltilmiş beyaz kan hücresi ve nötrofil sayısı hesaplanmalıdır. Bunun için her 750 eritrosit için 1 beyaz kan hücresi ve her 250 eritrosit için 1 nötrofil sayısı azaltılmalıdır.⁷⁰

Tablo 2. SAAG e göre asit etyolojileri⁶⁶

SAAG $\geq 1,1$ g/dl	SAAG $< 1,1$ g/dl
Siroz	Perion karsinomu
Alkolik hepatit	Periton tüberkülozu
Kalp yetmezliği	Pankreatit
Masif hepatik metastazlar	Serozitis
Konstriktif perikardit	Nefrotik sendrom
Budd-Chiari sendromu	
Portal ven trombozu	
İdiopatik portal fibröz	

Protein konsantrasyonu: Asit sıvısının total protein düzeyi geçmişte transuda / eksuda ayırımında kullanılırken günümüzde yerini SAAG almıştır.³ Fakat asit protein konsantrasyonu, peritonit riski için değerlidir. Bu değer

spontan bakteriyel peritonit (SBP) gelişimi ile değişmez ve asit protein değeri <1 g/dl olan hastalar SBP için yüksek risklidir.^{71,72} Selektif intestinal dekontaminasyon düşük proteinli asiti olan hastalarda SBP nin önlenmesinde yardımcı olabilir.⁷³ Ayrıca asitli hastalarda protein, glukoz ve LDH ölçümü, SBP nin sekonder asit enfeksiyonununundan ayrılmasında kullanılabilir. Asit sıvısında ≥ 250 / mm³ nötrofil varlığında aşağıdaki 3 kriterin 2 si mevcutsa SBP den uzaklaşarak sekonder peritonit nedenleri araştırılmalıdır:

- Total protein > 1 g / dL
- Glukoz < 50 mg/dl (2,8 mmol / L)
- LDH in normal serum düzeyinden fazla olması.^{74,75}

Asit sıvısındaki total protein konsantrasyonunu aynı zamanda SAAG $\geq 1,1$ g / dL olan sirotik asitlerin kardiyak asitten ayrımında da yardımcı olur. Sirozlu hastalarda toplam protein < 2,5 g / dL iken, kardiyak asitte $\geq 2,5$ g / dL'dir.^{3,4,5}

Kültür: Asit kültürü, hastaneye asit ile başvuran ve ateş, karın ağrısı, azotemi, asidoz veya bilinç bulanıklığı olan her hastadan gönderilmelidir.² Yapılan çalışmalarda enfeksiyon belirtisi olmayan hastaların terapötik parasentez örneklerinden kültür gönderilmesi önerilmemektedir.^{76,77} Kültür için en uygun yöntem, yatak başında aerobik ve anaerobik kan kültür şişelerine yeterli miktarda (genellikle 10 mL) asit sıvısı konulmasıdır. Bu yöntem geleneksel kültür yöntemlerinden daha hassastır.⁶⁸

Glukoz konsantrasyonu: Asit sıvısındaki glukoz konsantrasyonu, bakteriler veya lökositler tarafından kullanılmadığı sürece serumdaki ile benzer düzeydedir.⁷¹ Malign hücreler de ayrıca glukoz tüketir; bu nedenle peritoneal karsinomatozis varlığında da glukoz konsantrasyonu düşük çıkabilir.⁵⁶ Bağırsak perforasyonu varlığında asit sıvısında glukoz saptanmayabilir.^{74,75}

LDH düzeyi: LDH, glukozdan çok daha büyük bir molekül olduğu için asit sıvısına daha zor geçer.⁷⁸ Asit sıvısındaki LDH in serum LDH'ine oranı, komplike olmayan siroz hastalarında yaklaşık 0,4 tür. SBP varlığında ise bu oran 1 e kadar yükselir.⁷¹ Bu oranın > 1 olması ise enfeksiyon, bağırsak perforasyonu veya tümör varlığı gibi durumlarda periton boşluğunda LDH in üretilmesi veya direk salınması ile görülür.⁴

Gram boyama: SBP den şüphelendiğinde istenmesine rağmen; 50 mL asitin santrifüj edilmesiyle elde edilen gram boyamada bakteri ancak % 10 duyarlılıkta saptanır.^{68,79} Santrifüj edilmemiş sıvıların gram boyamasında ise duyarlılık % 7'dir. Enfeksiyon varlığının gram boyama ile saptanması için yaklaşık 10.000 bakteri / mL gereklidir; SBP de ise medyan bakteri konsantrasyonu sadece 1 organizma / mL'dir.⁶⁸

Amilaz konsantrasyonu: Komplike olmayan sirozlu hastalarda asit sıvısında ortalama amilaz değeri 40 IU / L ve asit sıvısı / serum amilaz değeri ise yaklaşık 0,4 tür. Pankreatik asitlerde ise bu oran yaklaşık 6 olurken amilaz konsantrasyonu yaklaşık 2000 IU / L'dir.⁸⁰

Bilirubin konsantrasyonu: Assitte bilirubin 6 gr/dl'nin üzerindeyse veya asit / serum bilirubin >1 ise biliyer perforasyon düşünülmelidir.⁸¹

Trigliserit konsantrasyonu: Şilöz asiti tayin etmek için trigliserit konsantrasyonu kullanılmaktadır. Şilöz asit, abdominal kavitede torasik veya intestinal lenf bulunması sonucunda peritonda süt rengi trigliseritten zengin (> 200 g / dl) sıvının bulunmasıdır.^{57,82}

Sitoloji: Peritoneal karsinomatozis varlığında, malign hücrelerin asit sıvısına dökülmesinden dolayı asit sitolojisi pozitif gelecektir. Bununla birlikte malignite ilişkili asiti olan hastaların üçte ikisinde peritoneal karsinomatozis vardır. Kalan hastalar genellikle negatif sitolojiye sahip olacaktır.³⁸ Sonuç olarak, sitolojinin duyarlılığı malign asitlerin tespiti için % 58-75'tir.^{83,84}

2.6. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volüm durumunu regüle eden hormon sınıfıdır. Bu sınıfın üyeleri B tipi natriüretik peptid (BNP), atrial natriüretik peptid (ANP), C tipi natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP)'tir.⁸⁵ Yaklaşık 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesi kalbin endokrin bir fonksiyonu olduğunu düşündürmüştür.⁸⁶ BNP ilk olarak domuz beyninden izole edildiği için brain (beyin) natriüretik peptid adı verilmiştir.⁸⁷ Fakat yapılan çalışmalarla BNP

nin kalpten kaynaklandığı ve miyokardda yüksek konsantrasyonda bulunduğu, ANP ile aynı periferik reseptörleri kullandığı gösterilmiştir.⁸⁸

2.6.1. Genetik Özellikler

İnsan BNP'si tek kopya gen halinde üç exon ve iki intron içerecek şekilde kodlanmıştır. mRNA sı ise RNA'nın stabilitesini sağladığı düşünülen translate edilmemiş 3' bölgesinde dört adet AUUUA tekrarlayan zinciri varlığı ile karakterizedir. Posttranslasyonel işlenmesi ANP'den farklılık gösterir. ANP regülasyonu depo granüllerinin salınımı sırasında olurken BNP'nin regülasyonu gen ekspresyonu sırasındadır. BNP kalp ventriküllerinden 108 aminoasit içeren pro-BNP şeklinde üretilir. pro-BNP işlemlerden geçerek biyolojik olarak aktif molekül olan 32 aminoasitlik BNP molekülüne dönüşür. Bu fragman BNP öncüsünün C terminal zincirine denk gelir. Geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman ise N terminal fragmandır (NT-proBNP). Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay yöntemleri ile ölçülebilirler. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış 6 karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir.⁸⁹

2.6.2. BNP Sekresyonu

BNP sentezinin temel yeri kalpteki miyosit hücreleri olmakla birlikte kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Fakat fibroblastların ürettiği BNP'nin katkısı net bilinmemektedir. Hem BNP hem de ANP sentezi için en önemli uyaran basınç ve volüm yükünün kalpte oluşturduğu miyosit gerilimidir.^{10,90,91} Duvar gerilimindeki artış pek çok hastalıkta görülebildiği için BNP düzeyleri bu hastalıklarda klinik marker olarak kullanılabilir. BNP ve ANP'nin depolanması ve salınması farklıdır. proANP atriumdaki granüllerde

depolanır ve atriyal gerilme sonrası bu granüllerden salınır. Sekresyon sırasında hücre membranına bağlı atriopeptidaz tarafından N-terminal ve C-terminal e parçalanır. C-terminal ANP fizyolojik olarak aktif formdur. pro-BNP ise pro-ANP'nin aksine granüllerde depolanmaz veya çok az depolanır ve peptid sekresyonu direk BNP gen aktivasyonuna bağlıdır. BNP gen aktivasyonu ANP'ye göre daha hızlı olmakla birlikte pro-BNP kana salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Devamlı ventriküler gerilim artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP inaktif metaboliti olan N- terminal BNP'ye parçalanır. Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Her ikisi de kalpten salınır ve pikomolar düzeyde sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar. Yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile BNP pulmoner kapiller kama basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. İnaktif form olan NT proBNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzundur ve bu sebeple kanda miktarının tesbiti daha kolaydır.^{92,93}



2.6.3. BNP Fizyolojik Etkileri

Natriüretik peptidler NPR A ve NPR B olarak isimlendirilen membran reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. İkincil mesajcı olarak cGMP'yi kullanırlar. BNP ve ANP daha çok NPR A'yı, CNP ise daha çok NPR B'yi kullanır.⁸⁸ BNP ve ANP için klirens reseptörü olarak ise NPR C işlev görür.⁹⁴ Dolaşımdaki natriüretik peptidler, vasküler hücreler ve renal tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP) ile inaktive edilir. Peptidlerin N-terminal pro halleri endopeptidazlara dirençlidir ve renal atılım yoluyla temizlenir.^{95,96}

Natriüretik peptidler renal glomerüler filtrasyonu artırıp, sodyum geri emilimini azalatarak diürez ve natriüreze sebep olurlar.⁹⁷ Damar duvarlarındaki düz kasları gevşetip arteryel ve venöz sistemde vazodilatasyon yaparak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar.^{98,99} Merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltırlar.^{100,101} RAAS blokajı yaparlar.^{102,103} BNP'nin miyokard

hücrelerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de mevcuttur.^{104,105}

BNP'nin arttığı durumlar; Konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, primer aldosteronizm, BNP yapımına neden olan tümörler, preeklampsi, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, sepsis, KOAH, hipertiroidi olarak söylenebilir.¹⁰⁶



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız 2016 – 2018 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı ve Kardiyoloji Ana Bilim Dalının polikliğine başvuran ve servislerinde yatan yeni başlangıçlı asiti olan hastalarla gerçekleştirildi. Çalışmaya toplam 128 hasta dahil edildi. Yine aynı tarihler arasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalına başvuran asiti olmayıp sirozu olan 42 hasta da kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca onaylandı. Çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış onam formları ile bilgilendirme yapılarak onayları alındı ve çalışma Helsinki Deklorasyonu ilkelerine göre yapıldı.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilen 128 hasta asit etyolojilerine göre; asit+ siroz hasta grubu, kalp yetmezliğine bağlı asit, malign asit ve kardiyak siroza bağlı asit olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Bu hastaların 62 tanesi asit + siroz grubu, 30 tanesi kalp yetmezliğine bağlı asiti olan, 29 tanesi malignite ilişkili asiti olan, 7 tanesi kardiyak siroza sekonder asit gelişen hastaydı. Hasta seçimlerinde 18 yaş üstü olmak, klinik olarak saptanabilir asite sahip olmak ve çalışmaya katılmayı kabul etmek esas alındı. Kontrol grubu olarak ise herhangi bir nedene bağlı karaciğer sirozu olan fakat asit gelişmemiş 42 hasta alındı.

Çalışmaya alınan olguların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalara kurallara uygun parasentez yapıldı. Parasentez yapılacak bölge iyodlu solüsyonlarla silindi ve steril iğneler kullanıldı. Rutin tetkikler için parasentezle yaklaşık 20 cc asit örneği alındı. Hastaların asit örneklerinden albumin, total protein, sitoloji ve hücre sayımı çalışıldı. Çalışmaya alınan hastalardan asit örneklemeyle eş zamanlı olmak üzere tam kan sayımı, albumin, total protein, kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum (Na), total

protein, international normalized ratio (INR) ve brain natriüretik peptit (BNP) çalışıldı. Hastaların serum – asit albumin gradienti hesaplandı. Çalışmaya katılan tüm hastalara aynı klinikte ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografi ile hastaların ejeksiyon fraksiyonu, mitral yetmezliği, triküspit yetmezliği ve pulmoner arter basıncı ölçüldü. Katılan siroz grubu hastaların Child - Pugh ve Meld-Na (Model for end-stage liver disease) skorları hesaplandı.

Karaciğer yetmezliği grubu; hepatobiliyer ultrasonografi, endoskopik tetkikler ve / veya karaciğer biyopsisi ile siroz tanısı konulan hastalardan oluşturuldu. Kalp yetmezliği grubu; anamnez,fizik muayenede kalp yetmezliği bulguları olan ve / veya ekokardiyografi de EF < %50 olan hastalardan oluşturuldu. Malign asit tanısı sitoloji sonucu pozitif gelen veya biyopsi ile kanıtlanmış malignitesi olan hastalarda yapılan görüntülemelerde peritoneal karsinomatozis saptanan hastalardan oluşturuldu. Kardiyak siroz ise bilinen kalp yetmezliği olan ve etyolojide başka sebep bulunmayıp takibinde konjesyona bağlı siroz gelişen hastalardan oluşturuldu.

Serum ve asit albumin düzeyi ölçümü: Tüm hastalarda Beckman Coulter DXC 800 cihazı ile yapıldı.

Serum BNP ölçümü: BNP'nin laboratuvar incelemesi hastaların klinik özelliklerinden habersiz bir uzman tarafından yapıldı. BNP için kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak santrifüj edildi ve plazma ayrılarak Cobas E411 cihazında çalışıldı.

Tam kan sayımı ölçümü: Tüm hastalarda Beckman Coulter DXH 800 cihazı ile yapıldı.

3.2. İstatistik

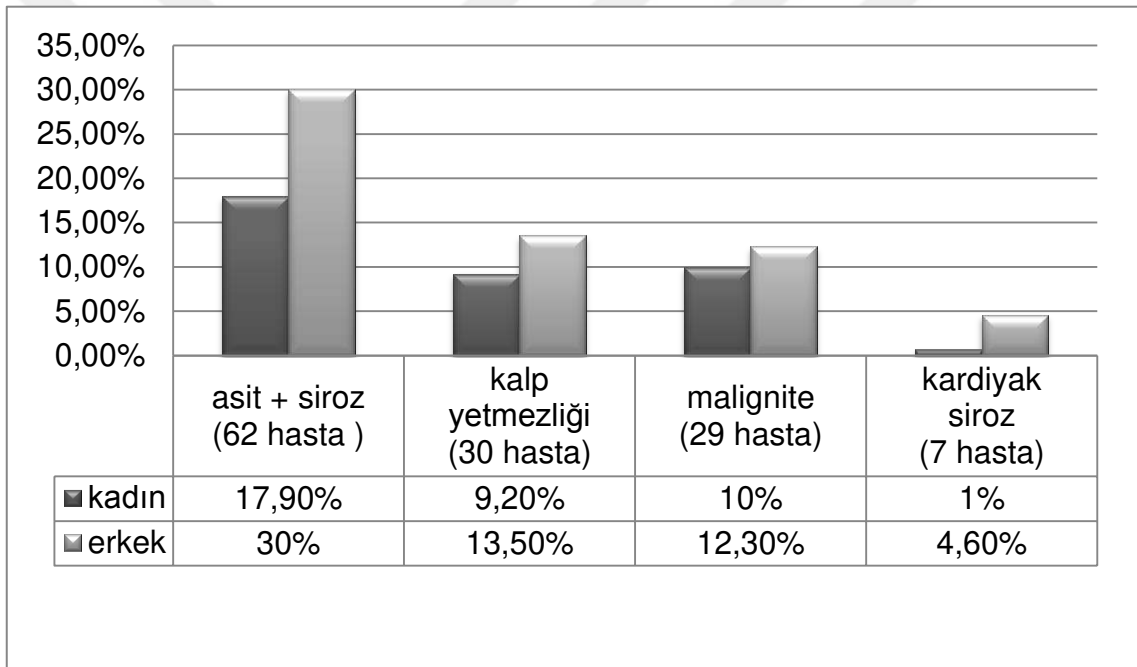
İstatistik analizler SPSS Statistics 20 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyan parametrik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde Student T testi, normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar kategorik değişkenler için sıklık ve yüzdeleri verilerek, sürekli değişkenler için değişken

normal dağılım gösteriyorsa ortalama $\pm$ std. sapma değerleri, normal dağılım göstermiyor ise ortanca (minimum – maximum) değerleri verilerek gösterildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman bağıntı katsayısı kullanıldı. BNP cut-off değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Gruplar arası sağ kalım analizleri için Kaplan Meier Survey analizi ve Log Rank testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

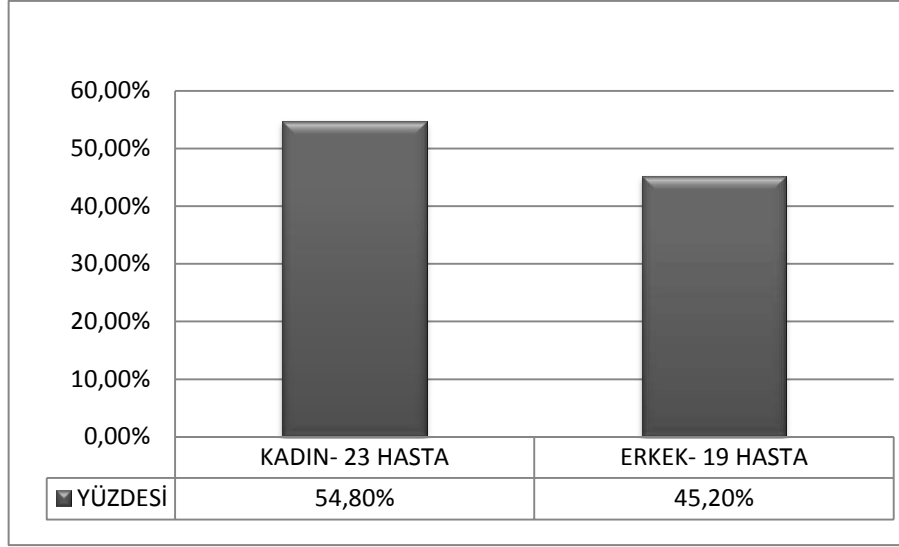


4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 128 hasta alındı. Asit + siroz grubunda olan 62 hastanın 23 ü kadın (%37,1), 39 u erkek (%62,9) ti. Kalp yetmezliği olan 30 hastanın 12'si kadın (%40), 18'i erkek (%60)'ti. Malign asiti olan 29 hastanın 13'ü kadın (%44,8), 16'sı erkek (% 55,2) ti. Kardiyak sirozu olup asiti olan 7 hastanın ise 1'i kadın (%14,2), 6'sı erkek (%85,8)'ti [Şekil 3]. Kontrol grubunda ise 19 erkek (% 45,2), 23 kadın (%54,8) hasta bulunmaktaydı [Şekil 4].

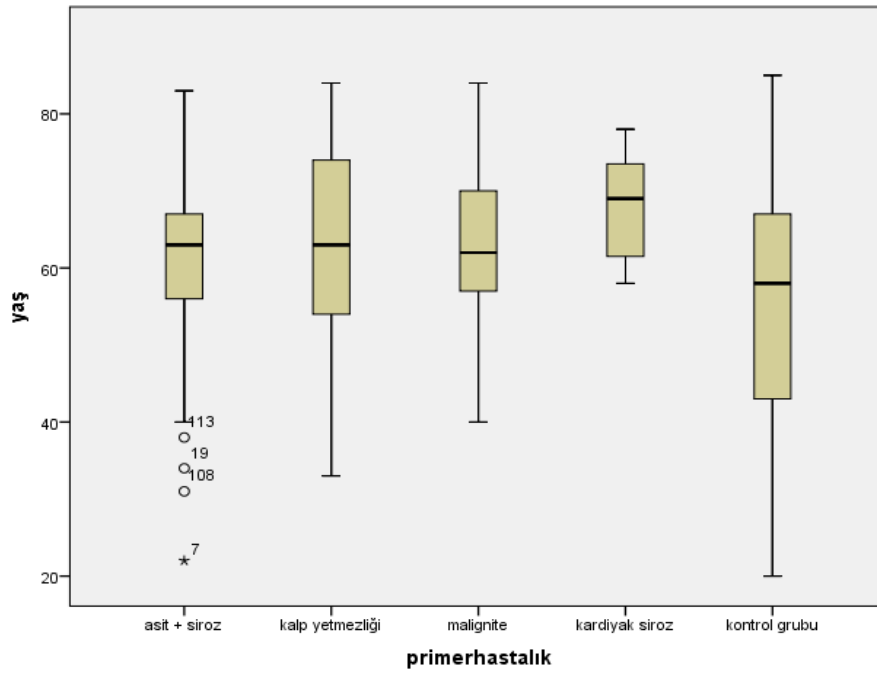


Şekil 3. Hasta Gruplarının Etyoloji ve Cinsiyete Göre Dağılımı



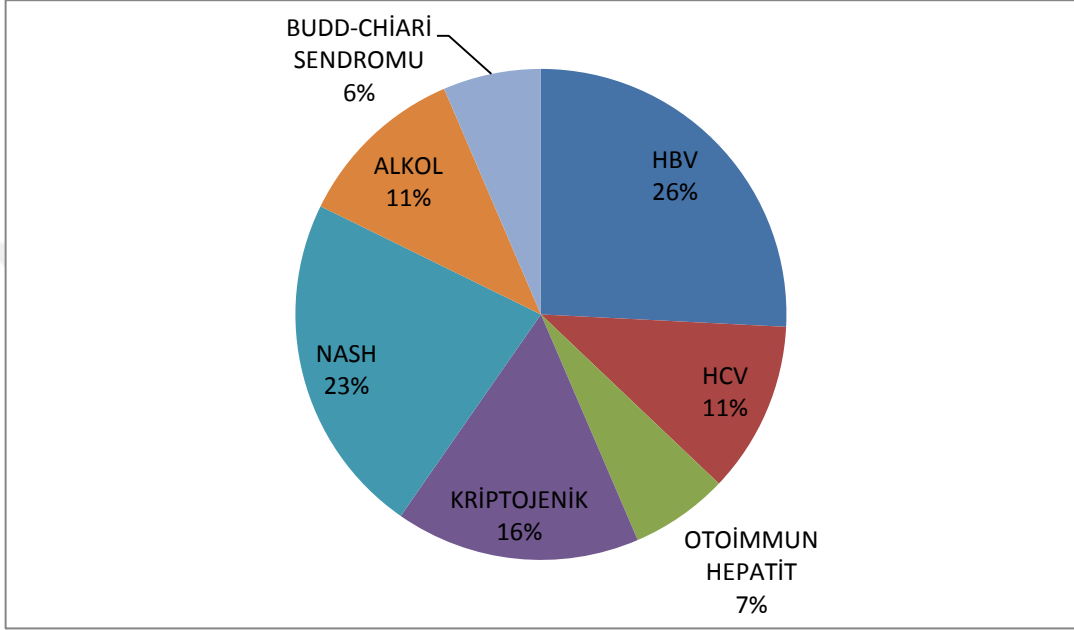
Şekil 4. Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan hastalardan asit + siroz grubunda olan grubun median yaşı 63 (22-83), kalp yetmezliği olan grubun 63 (35-84), malignitesi olan grubun 63 (40-84), kardiyak sirozu olan hastaların 69 (58-78), kontrol grubunun median yaşı ise 58 (20-85) olarak hesaplandı [Şekil 5]. Gruplar arasında yaş ortalamalarında anlamlı farklılık yoktu.



Şekil 5. Hasta Ve Kontrol Gruplarında Yaş Ortalamaları

Asit + siroz grubundaki 62 hasta etyolojilerine göre ayrıldığında ise; 16 hasta Hepatit B (HBV)'ye bağlı, 14 hasta non-alkolik steatohepatite (NASH), 7 hasta Hepatit C (HCV)'ye bağlı, 4 hasta Budd-Chiari sendromuna bağlı, 7 hasta alkole bağlı, 4 hasta otoimmün hepatite bağlı siroz, 10 hasta ise kriptojenik siroz idi [Şekil 6].



Şekil 6. Asit + Siroz Grubunda Etyoloji Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların ortalama albumin düzeylerine bakıldığında; asit + siroz grubunda ortalama $2,32 \pm 0,45$ g/dl, kalp yetmezliği grubunda $2,95 \pm 0,54$ g/dl, malignitesi olan grupta $2,21 \pm 0,74$ g/dl, kontrol grubunda ise $3,63 \pm 0,64$ g/dl idi [Tablo 3]. Kalp yetmezliği ile asit + siroz ve malignite karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p değerleri: $< 0,01$). Asit + siroz ve malignite karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (p değeri: 0,96). Kontrol grubu diğer tüm gruplarla kıyaslandığında ise anlamlı olarak fark mevcuttu (p değerleri: $< 0,01$)

Hasta gruplarında asit total proteinine bakıldığında ise asit + siroz grubunda ortalama değer $1,45 \pm 0,98$ g/dl, kalp yetmezliği grubunda $3,3 \pm 1,61$, malignitesi olan hasta grubunda $2,73 \pm 1,48$, kardiyak sirozu olan grupta ise $2,07 \pm 0,93$ olarak hesaplandı [Tablo 3]. Asit + siroz grubu; kalp yetmezliği ve

malignite ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p değerleri <0,01). Kalp yetmezliği ve malignite için ise anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri 0,468).

Tablo 3. Gruplara Göre Ortalama Serum Albumin ve Asit Protein Değerleri

Primer Hastalık	Serum albümini (g/dl)	Asit total proteini (g/dl)
Asit + siroz grubu	2,32 ± 0,45	1,45 ±0,98
Kalp yetmezliği	2,95 ± 0,54	3,3 ± 1,61
Kardiyak siroz	2,7 ± 0,54	2,07 ±0,93
Malignite	2,21 ± 0,74	2,73 ±1,48
Kontrol grubu	3,63 ± 0,64	

Ölçümsel verilerde mean + standart sapma kullanılmıştır.

Tablo 4. Gruplara Göre Ortalama Trombosit Sayıları ve MPV Değerleri

Primer hastalık	Trombosit sayısı	MPV
Asit + siroz	127206 ± 90845	10,28 ± 1,36
Kalp yetmezliği	207344 ± 102399	9,85 ± 1,54
Malignite	348310 ± 207044	9,68 ± 1,29
Kardiyak siroz	166857 ± 66784	9,54 ± 1,48
Kontrol grubu	130666 ± 89700	10,31 ± 1,33

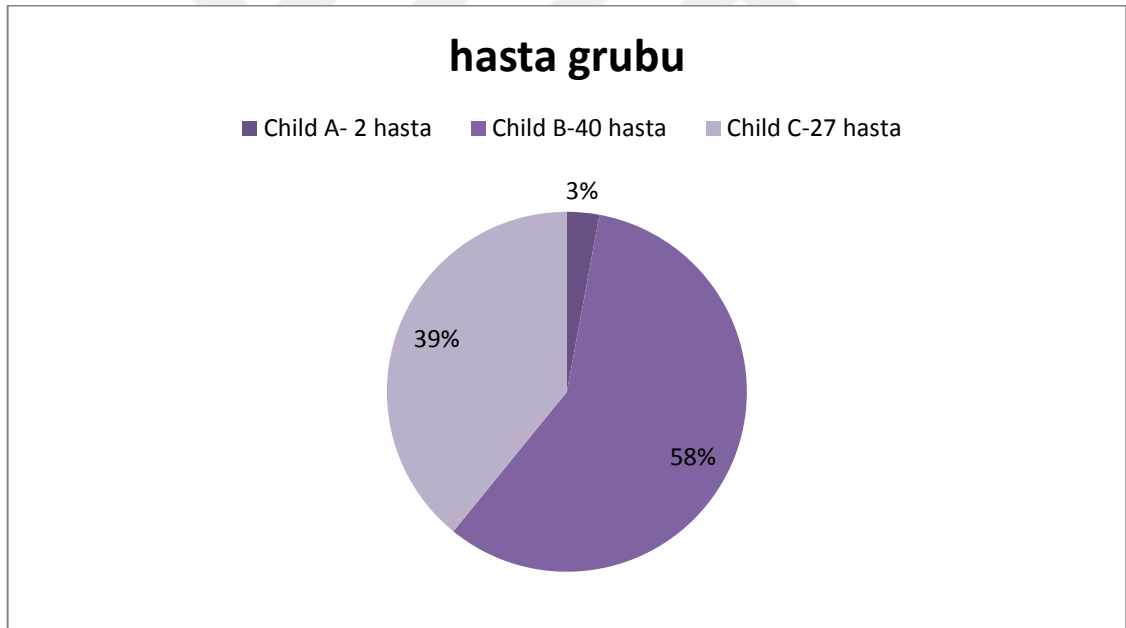
Ölçümsel verilerde mean + standart sapma kullanılmıştır.

Tüm hasta gruplarında bakıldığında trombosit sayılarının ortalama değerleri; asit + siroz olan grupta 127206 ± 90845, kalp yetmezliği olan grupta 207344 ± 102399, malignitesi olan grupta 348310 ± 207044, kardiyak sirozu olan hastalarda 166857 ± 66784, kontrol grubunda ise 130666 ± 89700 olarak hesaplandı [Tablo 4]. İstatistiksel olarak bakıldığında trombosit sayıları asit + siroz olan grup ile; kardiyak siroz ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0,96 ve 1). Fakat asit + siroz grubu, kalp yetmezliği ve malignite grupları arasında trombosit sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark vardı (sırasıyla p: 0,032, < 0,01, < 0,01).

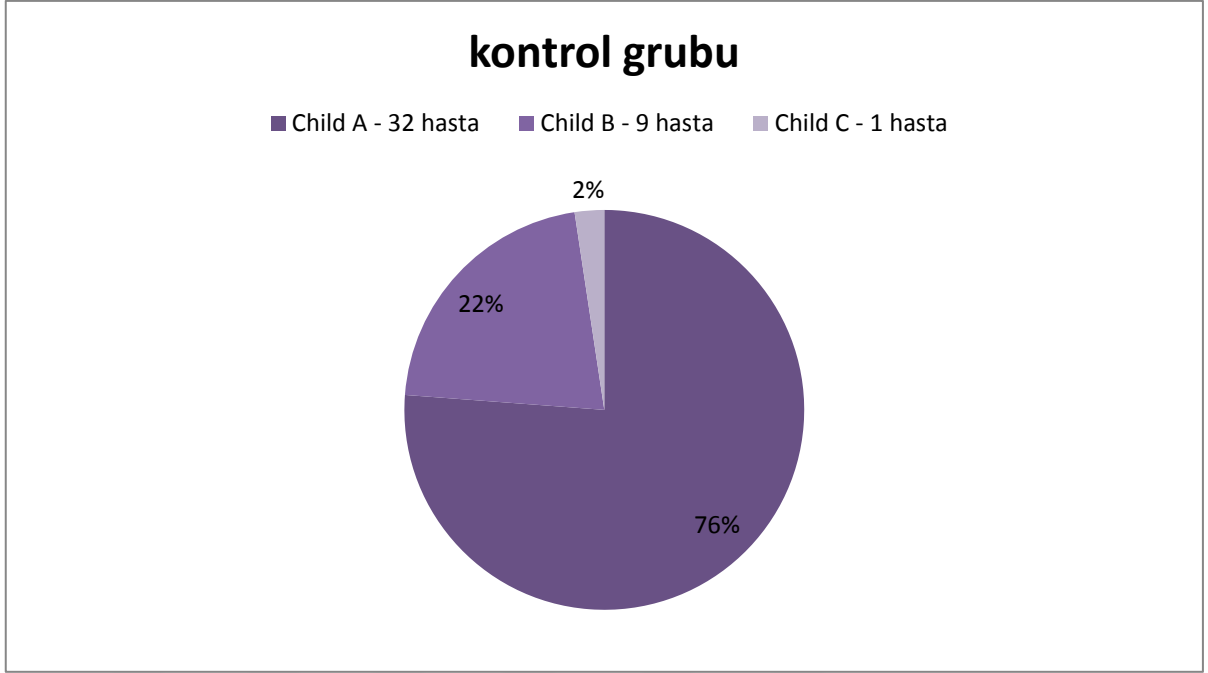
Çalışmaya katılan tüm hastaların MPV (ortalama trombosit hacmi) değerlerine bakıldığında; asit + siroz grubunda ortalama MPV 10,28 ± 1,36, kalp yetmezliğinde 9,85 ± 1,54, malignitesi olan hasta grubuna bakıldığında

9,68 ± 1,29, kardiyak sirozu olan grupta 9,54 ± 1,48, kontrol grubunda ise 10,31 ± 1,33 idi [Tablo 4]. Tüm hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmadı.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki tüm sirotik hastaların Child ve Meld-Na skoruna bakıldı. Hasta grubundaki 69 siroz hastasının 2 si Child A (% 3), 40'si Child B (%58), 27 hasta ise Child C (%39) idi [Şekil 7]. Kontrol grubundaki 42 hastanın ise 32 si Child A (%76), 9 u Child B (%22), 1'i Child C (%2) idi [Şekil 8]. 1 hasta kumadinize olduğu için Child ve Meld-na skoru hesaplanamadı. Asit + siroz grubunda ortalama child değeri 9,1 ± 1,7, kardiyak siroz grubunda 8 ± 1,09, kontrol grubunda ise 5,9 ± 1,35 idi. Meld-Na skoru ise asit + siroz grubunda ortalama 19,02 ± 6,2, kardiyak siroz grubunda 17 ± 7,09, kontrol grubunda ise ortalama 11,8 ± 4,2 idi [Tablo 5].



Şekil 7. Hasta Grubundaki Sirotik Hastaların Child Skorlarına Göre Dağılımı



Şekil 8. Kontrol Grubundaki Hastaların Child Skorlarına Göre Dağılımı

Tablo 5. Gruplara Göre Ortalama Meld-Na Değerleri

Primer hastalık	Meld-Na
Asit + siroz	19,02 ± 6,2
Kardiyak siroz	17 ± 7,09
Kontrol grubu	11,8 ± 4,2

Çalışmaya alınan hastaların BNP için median değerleri asit + siroz olan grupta 260 (13-1799), kalp yetmezliği olan grupta 7466 (733-35000), malignitesi olan grupta 459 (32-13216), kardiyak sirozu olan hastalarda 5825 (123-21597), kontrol grubunda ise 90 (14-568) idi.

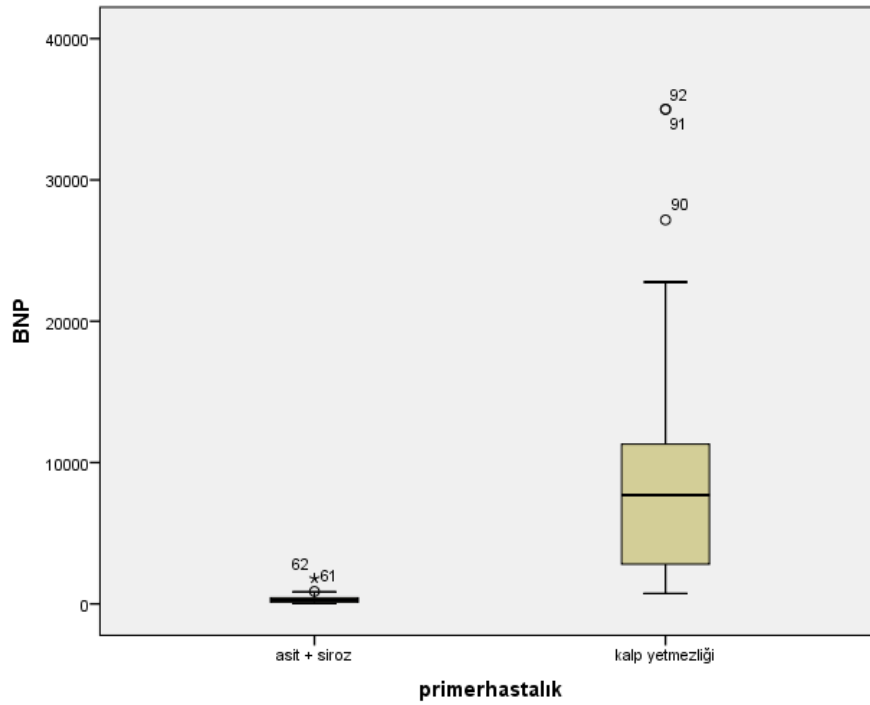
BNP nin ortalama değerlerine bakıldığında ise; asit + siroz olan grupta $323 \pm 283,1$, kalp yetmezliği olan grupta $9340,8 \pm 9359,7$, malignitesi olan grupta $2050,7 \pm 3324,8$, kardiyak sirozu olan hastalarda $7566,7 \pm 8210,7$, kontrol grubunda ise $120,4 \pm 114,9$ idi [Tablo 7].

Buna göre asit + siroz grubu ile kalp yetmezliği ve kardiyak sirozu olan grup karşılaştırıldığında BNP kalp yetmezliği olan grupta anlamlı derecede yüksekken (p değerleri sırasıyla p: <0,01 ve p:0,01), malignite ile istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p: 0,58). Asit + siroz grubu ile, asiti olmayan

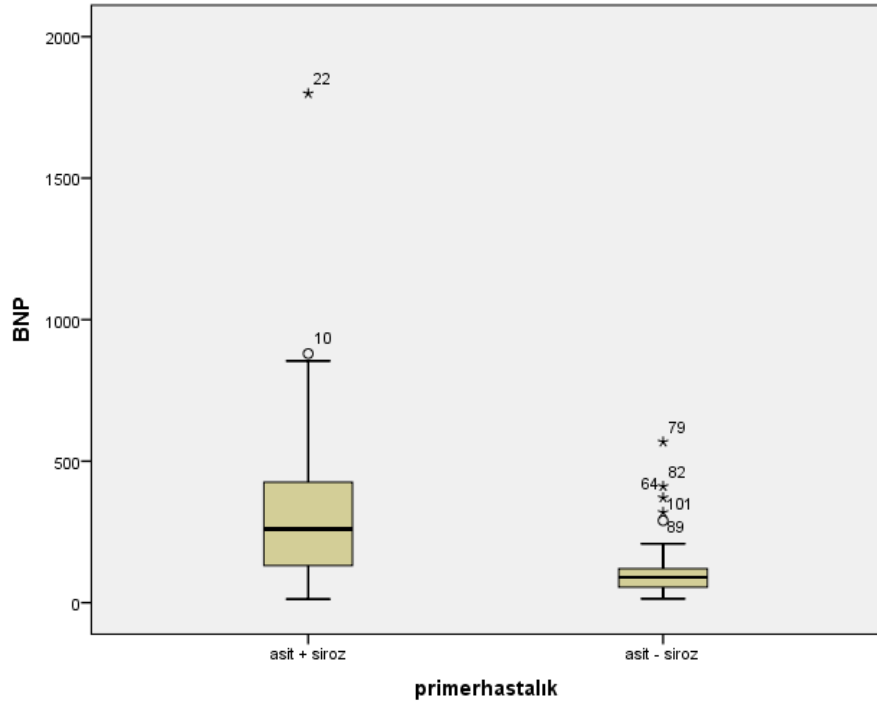
kontrol grubuyla kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p: <0,001$) [Şekil 9-12]. Tanısal anlamda BNP için cut-off 400 olarak belirlendiğinde (kalp yetmezliği olan hastalarda 400 ün altında BNP değeri olmadığı için), %72 duyarlılık, %100 özgüllükle kalp yetmezliği düşünüldü. Cut-off 800 olarak seçildiğinde ise %95 duyarlılık, %96 özgüllük ile kalp yetmezliği düşünüldü [Tablo 6].

Tablo 6. BNP İçin Seçilen Cut-Off Değerlerde Hasta Sayısı

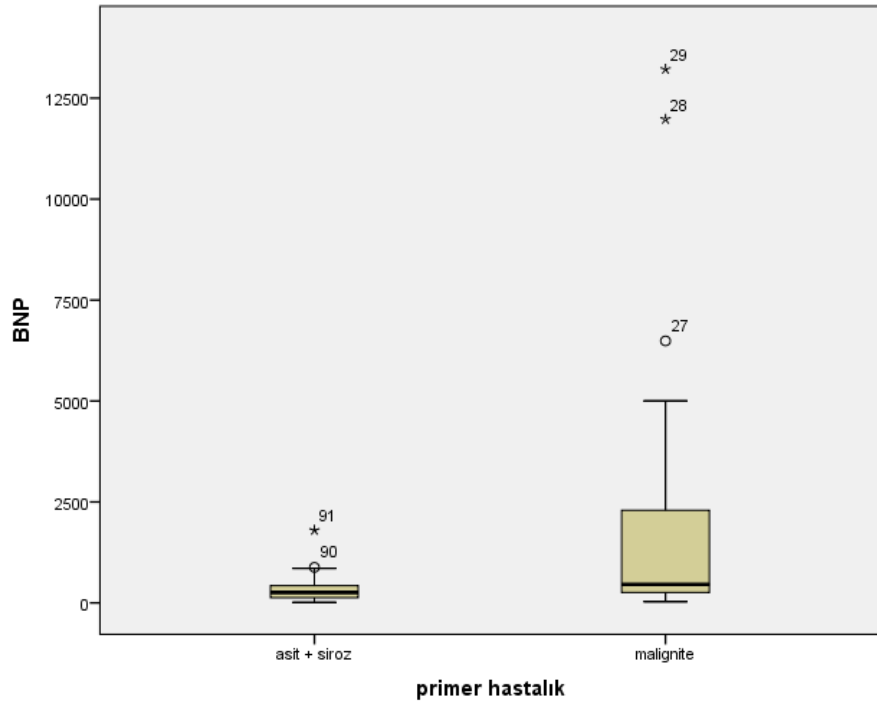
	Siroz (hasta sayısı)	Kalp yetmezliği (hasta sayısı)
BNP < 400	45	0
BNP > 400	17	30
BNP < 800	59	1
BNP > 800	3	29



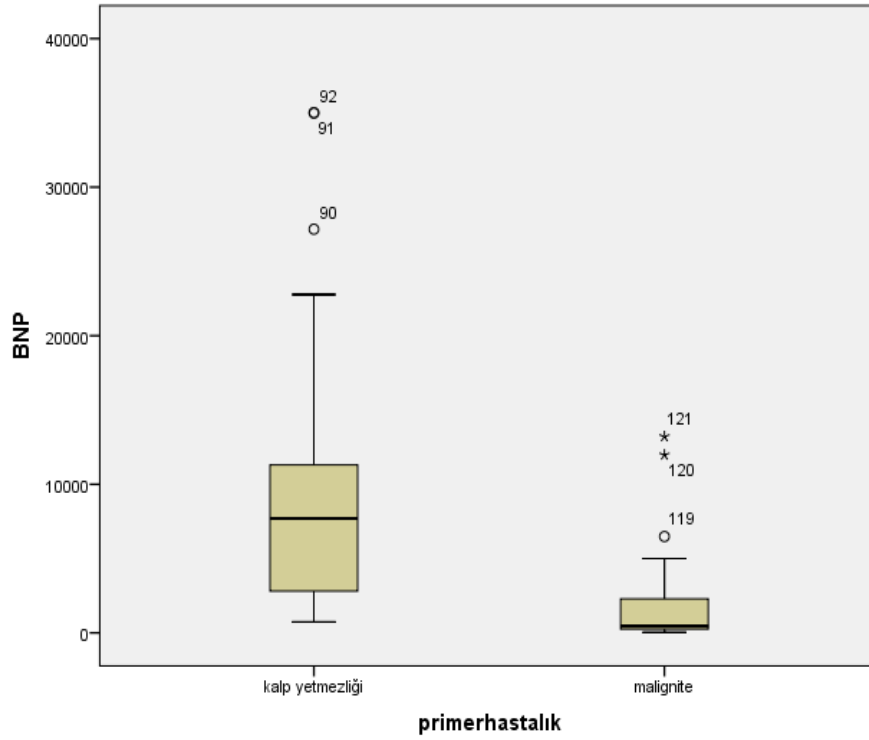
Şekil 9. Asit + Siroz Grubu İle Kalp Yetmezliği Grubunun BNP Dağılımı



Şekil 10. Asit + Siroz Grubu İle Asit - Siroz Grubunun BNP Dağılımı



Şekil 11. Asit + Siroz Grubu İle Malignite Grubunun BNP Dağılımı



Şekil 12. Kalp Yetmezliği İle Malignite Grubunun BNP Dağılım

Tablo 7. Gruplara Göre BNP ortalamaları

Primer hastalık	BNP ortalamaları
Asit + siroz grubu	323 ± 283,1
Kalp yetmezliği	9340,8 ± 9359,7
Malignite	2050,7 ± 3324,8
Kardiyak siroz	7566,7 ± 8210,7
Kontrol grubu	120,4 ± 114,9

Ölçümsel verilerde mean + standart sapma kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan 62 asit + siroz hastasının BNP değerleri etyolojilerine göre bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p: 0,60) [Tablo 8]

Tablo 8. Siroz Etiyolojilerinde BNP Düzeyleri

	Etiyoloji	N	Subset for alpha = 0.05
			1
Tukey HSD ^{a,b}	BUDD-CHİARİ	4	153.00
	KRİPTOJENİK	10	203.40
	ALKOL	7	325.00
	NASH	14	331.07
	OTOİMMUN	4	344.00
	HCV	7	346.86
	HBV	16	417.63
	Sig.		.608

BNP'nin sirozun komplikasyonları ile ilişkisine bakıldığında; hepatik ensefalopati (HES), spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendrom (HRS) arasında pozitif korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla: 0,012, < 0,01, 0,039). Fakat BNP ile özofagus varis derecesi ve varis kanaması arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmadı (p değerleri sırasıyla: 0,506, 0,232) [Tablo 9].

Çalışmaya katılan kontrol ve hasta gruplarındaki siroz hastalarında BNP'nin Child ve Meld-Na skoru ile ilişkisine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p değerleri sırasıyla < 0,01 ve 0,004) [Tablo 9].

Tablo 9. BNP Nin Skorlama Ve Komplikasyonlarla Korelasyonu

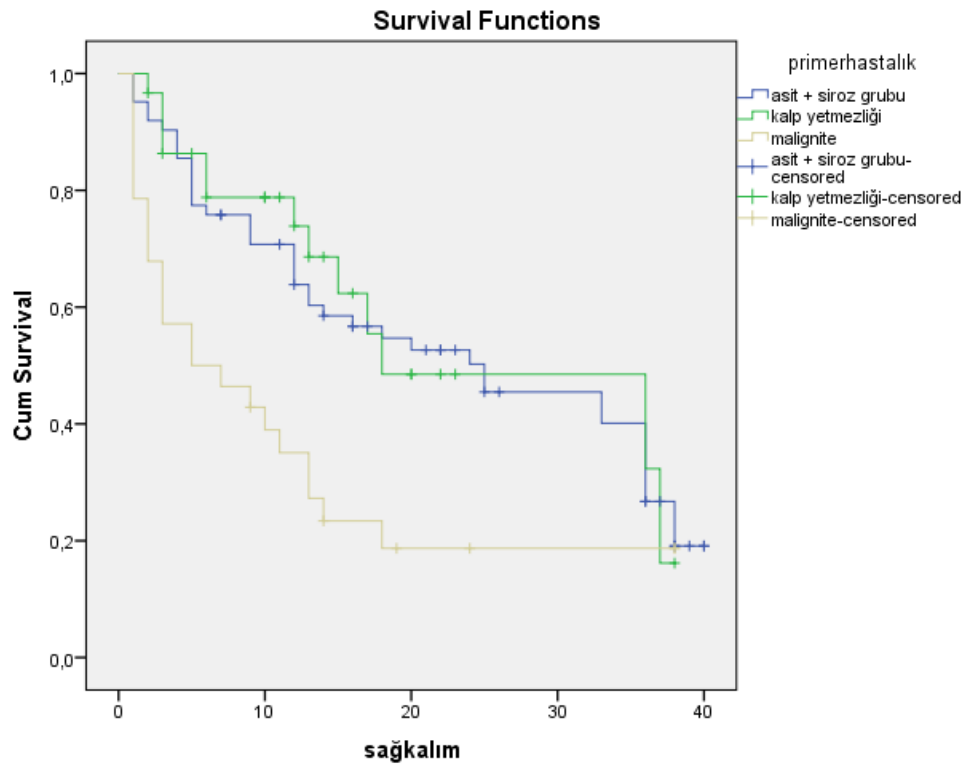
Komplikasyonlar	P değerleri
HES	0,012
SBP	<0,01
HRS	0,039
Özofagus varis derecesi	0,506
Özofagus varis kanaması	0,232
Child skoru	<0,01
Meld-Na skoru	0,004

BNP'nin tüm gruplarda serum albumin, trombosit sayısı ve MPV ile ilişkisine bakıldığında ise; serum albümin ve trombosit sayısı ile negatif koreleydi (sırasıyla p: 0,16 ve 0,001). MPV ile ise istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmadı (p:0,292).

Hasta gruplarının sağkalımlarına bakıldığında ise; takiplerde asit + siroz grubunda 37 hasta kaybedilirken 25 hasta yaşamakta, kalp yetmezliği grubunda 13 hasta kaybedilirken 17 hasta yaşamakta, malignite grubunda 22 hasta

kaybedilirken 7 hasta yaşamakta, kardiyak siroz grubunda ise 2 hasta kaybedilirken 5 hasta yaşamaktaydı. Kontrol grubunda kaybedilen hasta olmadı. Hastaların ortalama sağkalımları ise asit + siroz grubunda 25 ay, kalp yetmezliğinde 36 ay, malignitesi olan grupta 7 ay, kardiyak sirozu olanlarda 31 aydı [Şekil 13]. Karşılaştırıldığında asit + siroz ve kalp yetmezliği grubunda anlamlı fark yoktu ($p: 0,93$). Malignite grubu ise hem asit + siroz grubu ($p: 0,002$), hem de kalp yetmezliği grubundan ($p: 0,009$) istatistiksel olarak farklıydı.

Sirotik hasta grubunda kaybedilen ve yaşayan hastaların BNP düzeylerine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,09$).

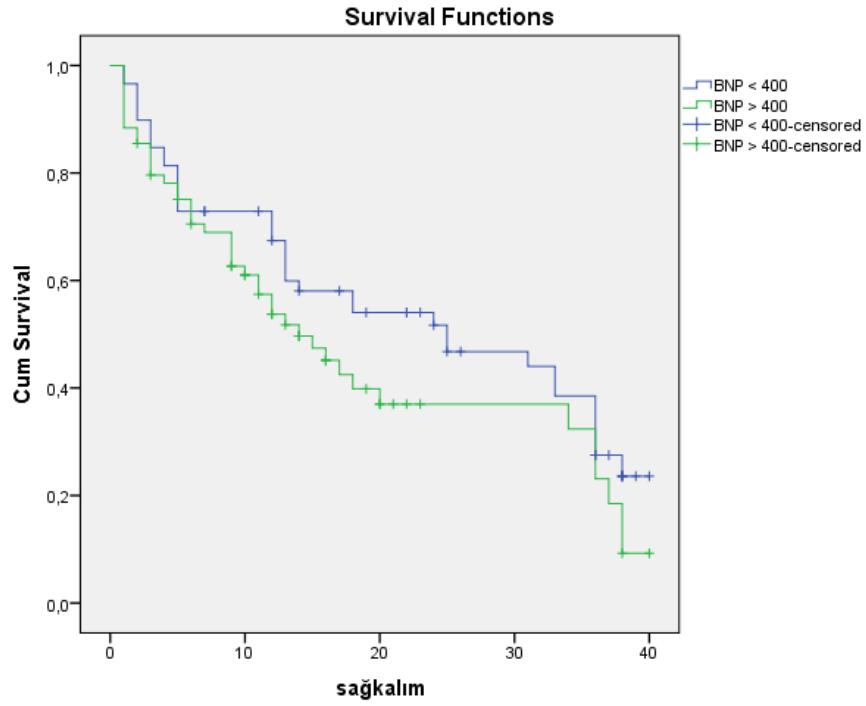


Şekil 13. Hasta Gruplarında Sağkalım Eğrisi

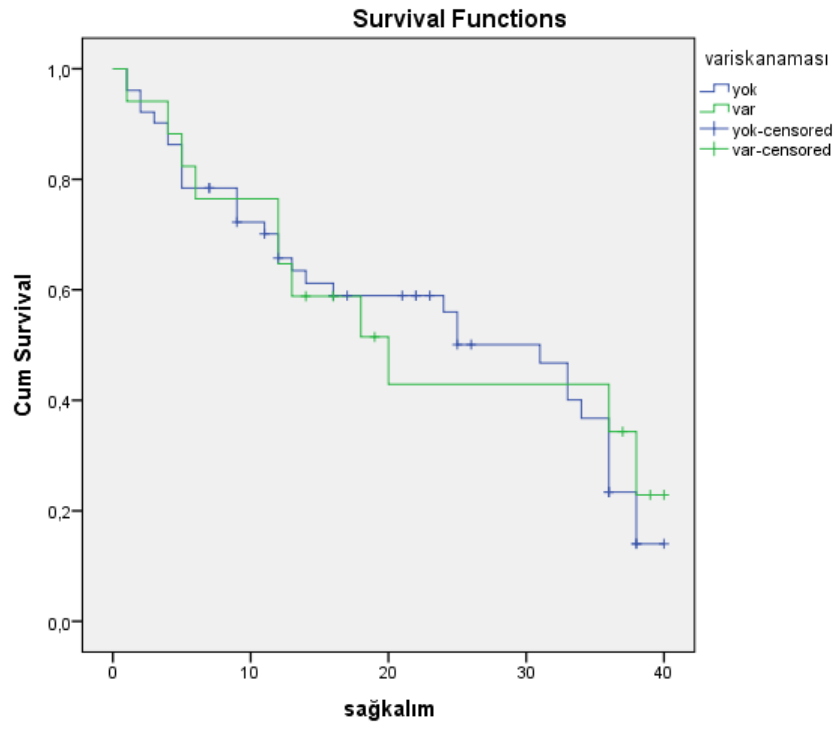
Siroz hastalarında sağkalım için roc analizi yapıldı. Cut-off 287 olarak belirlendiğinde; BNP 287 üstü median sağ kalım 24 ay, BNP 287 altı median sağ kalım 33 ay olarak hesaplandı. Cut-off 400 olarak belirlendiğinde ise BNP 400 üstü median sağ kalım 14 ay, BNP 400 altı median sağ kalım 25 ay olarak

hesaplandı. Her iki durumda da daha düşük BNP ye sahip olan hastalar daha uzun yaşamakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı (p sırasıyla: 0,595 ve 0,11) [Şekil 14].

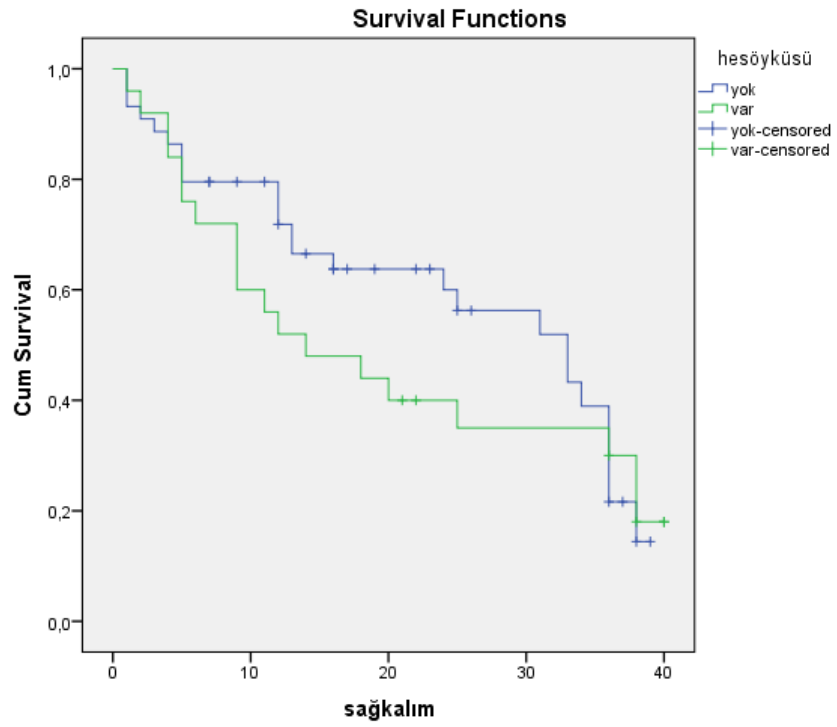
Çalışmaya alınan siroz hastalarında, komplikasyonlar ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında ise hes öyküsü, varis kanaması ve sbp nin sağkalımla ilişkisiz olduğu; hrs ile sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p: 0,003) [Şekil 14-17].



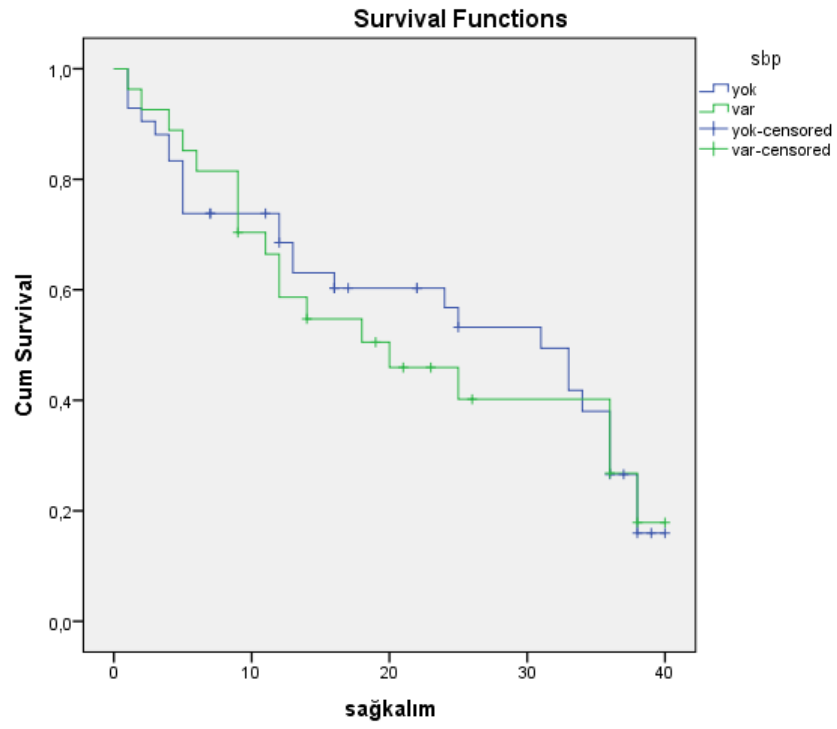
Şekil 14. BNP 400 Üstü Ve Altı Siroz Hastalarında Sağkalım Eğrisi



Şekil 15. Özofagus Varis Kanaması Olan Ve Olmayan Hastalarda Sağkalım



Şekil 16. HES Öyküsü Olan Ve Olmayan Hastalarda Sağkalım



Şekil 17. SBP Öyküsü Olan Ve Olmayan Hastalarda Sağkalım

5. TARTIŞMA

Asit nedeni olarak dünyada en çok karaciğer sirozu görülmekle birlikte (ABD de yaklaşık %80 neden); kalp yetmezliği, malignite, tüberküloz, nefrotik sendrom gibi nedenlerle de asit gelişebilir. Genel olarak asit nedenleri, portal hipertansiyon varlığına göre ikiye ayrılabilir.²¹ Portal hipertansiyon, venöz sistemde vasküler direncin artması, buna bağlı olarak da splanknik kan akımında artışla karakterizedir. Portal hipertansiyon gelişim basamakları; portal kan akımında artmış vasküler direnç, portosistemik kollateral dolaşım gelişmesi, splanknik vazodilatasyon ve hiperdinamik sistemik dolaşım gelişmesi olarak özetlenebilir.¹⁰⁷ Sirotik hastalarda hiperdinamik dolaşımı kompanse etmeye çalışan kalbin belirli bir noktadan sonra kompensasyon kapasitesi aşılar. Bu noktada göreceli kalp yetmezliği geliştiğini düşünmekteyiz. BNP nin de bu nedenlerle sirotik hastalarda komplikasyonlarla paralel olarak yükselebileceğini düşündük. Çalışmamızda da asit + karaciğer sirozu grubu ile asiti olmayan karaciğer siroz grubunun (kontrol grubu) BNP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık (p: <0,001). Takipler sırasında HES e giren 9 hastada BNP seviyeleri (189→1463, 535 → 1547, 250 →1303, 602 →2624, 614 →3269, 330→980, 190 → 760, 330 → 1307) yaklaşık 3-4 kat, SBP geçiren 4 hastanın BNP seviyeleri (602 → 2593, 614 → 3269, 190 → 760, 530 → 3345) yaklaşık 4-6 kat, HRS ye giren 7 hastanın BNP seviyeleri (250 → 4583, 170 → 2350, 270 →6280, 218 → 587, 370 → 12687, 250 → 1303, 196 →8656) yaklaşık 5 – 10 kat artmış olarak tespit edildi. Bu bulgular, BNP'nin hastaların klinik ilerlemesini takip etmek için bir tahmin aracı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca BNP verilen tedaviye yanıtları takip etmek için de kullanılabilir. Takipler sırasında tedaviyle saptanabilir asiti kalmayan 2 hastanın BNP seviyelerine bakıldığında (291 → 65, 243 → 53) 4-5 kat azaldığını gördük.

Kalp yetmezliği tanısı anamnez, fizik muayene ve rutin testlerin bütünüyle birlikte klinik olarak konulmasına rağmen kesin tanıyı koymak oldukça zordur. Mevcut kılavuzlar tanının tipik bulgular ve işaretlerle kombine bir şekilde değerlendirilmesini söyler.^{108,109} Ekokardiyografi ve serum BNP düzeyleri tanıda

ilk kullanılacak testlerdir.¹¹⁰ 20 çalışmanın incelendiği bir review de BNP'nin kalp yetmezliği tanısında yüksek duyarlılıkta fakat değişken spesifitede olduğu gösterilmiştir. Buna göre yüksek BNP değerleri klinik olarak düşünülen kalp yetmezliği tanısını doğrulamaz fakat normal BNP düzeyleri kalp yetmezliği tanısını dışlar.¹¹¹

Asit ayırıcı tanısında ise parasentez örnekleri oldukça faydalıdır. SAAG nin yüksek olduğu durumda, asit protein seviyesinin de yüksek olması kalp yetmezliğinden yanadır. Fakat SAAG yüksekken asit protein seviyesinin düşük olması karaciğer sirozunu düşündürür. Oysa ki peritoneal hastalıklarda SAAG düşükken (portal hipertansiyon olmadığı için), asit protein seviyesi yüksek beklenir. Fakat tanıda arada kalınan hastalarda kesin tanı için hepatik venöz basınç gradienti (HVPG) ölçümü gerekir. Sirotik hastalarda HVPG artarken, kalp yetmezliği olan hastalarda hepatik venöz basınç artmasına rağmen sistemik vasküler basınç da arttığı için gradient normal beklenir. Peritoneal hastalıklarda ise hem basınç hem de gradient normaldir.¹¹² Biz bu çalışmamızda ayırıcı tanıda daha az invaziv işlem olarak BNP nin kullanılabileceğini varsaydık.

Akkız ve arkadaşlarının 2018 de ülkemizde yaptıkları çok merkezli çalışmada hepatoselüler karsinomun karakteristiğini etkileyecek faktörler incelenmiş. Çalışmaya alınan 1383 siroz hasta etyolojiye göre bakıldığında % 48,3 HBV, % 16,4 HCV, % 7,5 NASH, %2,3 kronik alkol kullanımı, % 8,1 HDV, % 3,1 HBV + HCV, % 12,8 kriptojenik, % 1,4 diğer nedenler olarak saptanmış.¹¹³ Bizim çalışmamızda ise 62 hastanın 16'sı HBV (%26), 14 hasta NASH (%23), 7 hasta HCV (%11), 4 hasta Budd-Chiari sendromu (%6), 7 hasta kronik alkol kullanımına bağlı siroz (%11), 4 hasta otoimmün hepatite bağlı siroz (%7), 10 hasta ise kriptojenik siroz (%16) idi. Kronik alkol kullanımı ve NASH e bağlı karaciğer sirozu hasta sayısının artması, günümüzde artan obezite ve kötü beslenme alışkanlığı ile ilişkilendirildi.

Karaciğer sirozunda prognoz tahmini; gerek hastanın yaşam süresini belirlemede gerekse transplantant ihtiyacının ne zaman olacağını tahmin etmede değerlidir. Bunun için de en çok Child-Pugh, Meld ve Meld-Na gibi skorlama sistemleri kullanılır. Meld skoru aynı zamanda birçok ülkede donör tahsisi için de kullanılmaktadır.¹¹⁴ Bizim çalışmamıza alınan toplam 69 asit+

siroz hastasının 2 si Child A (%3), 40 ı Child B (%58), 27 si Child C (%39); asiti olmayan sirotik kontrol grubundaki 42 hastanın ise 32 si Child A (%76), 9 u Child B (%22), 1 i Child C (%2) idi. Padillo ve arkadaşlarının 2010 yılında European Journal of Gastroenterology & Hepatology dergisinde yayınlanan çalışmasında 30 tane siroz hastası Child-Pugh ve Meld-Na skorları ile bunların BNP ile olan ilişkisine bakılmış.¹¹⁵ Buna göre BNP nin Child-Pugh skoruyla anlamlı ilişkisi yokken (p: 0,02),Meld skoruyla önemli bir korelasyonunun olduğu (p: 0,005) saptanmış. Bizim çalışmamıza bakıldığında ise BNP hem Child-Pugh (p <0,01), hem de Meld-Na skoruyla (p: 0,004) anlamlı bir şekilde korele idi.

Henriksen ve arkadaşlarının 2003 yılında Danimarka'da yaptıkları bir çalışmada sirozlu hastaların kanlarında artan BNP ve proBNP nin ciddi hastalıklarla ve kardivasküler bozukluklarla ilişkisi incelenmişti.¹⁶ Çalışmaya alınan 51 siroz hastasının 15 i Child-Pugh A, 23 tanesi Child-Pugh B, 13 ü ise Child-Pugh C olarak hesaplanmış. Çalışmaya eş zamanlı 13 tane karaciğer hastalığı olmayan kontrol hastası dahil edilmişti. Tüm hastalara hepatik ven kataterizasyonu yapılarak serum BNP ve proBNP düzeyleri ölçülmüş. Sonuçta serum BNP seviyesinin siroz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıktığı görülmüş (p: 0,001). Bu bize BNP'nin sirozun erken bir göstergesi olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda BNP seviyelerinin Child-Pugh skorlamasıyla da korele bir şekilde arttığı saptanmış (p: < 0,005). Ayrıca serum BNP düzeylerinin hepatik venöz basınç gradienti ile korele bir şekilde arttığı (p: < 0,006); serum albumin düzeyi ile ise ters korelasyonda olduğu (p: 0,003) görülmüş.

Shi ve arkadaşlarının 2015 te Çin'de yaptıkları bir çalışmada, 94 siroz hastası alınarak BNP'nin siroz komplikasyonları ve prognozu incelenmiştir.¹¹⁶ Bu çalışmaya benzer yaş gruplarından 81 tane karaciğer hastalığı olmayan kontrol grubu seçilmiş. Hasta grubuyla kontrol grubunun karşılaştırılmasında BNP ile Child-Pugh skorlaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş (p:0,001). Aynı zamanda sirozlu hastalarda da BNP; Child C grubunda Child A ve B grubuna göre anlamlı yüksek hesaplanmış (p sırasıyla: 0,04 ve 0,03). Aynı çalışmada özofagus varis veya asiti olan,SBP veya HES öyküsü olan hastalarda BNP düzeyi bu komplikasyonu olmayanlara göre yüksek bulunmuş

(p: <0,05). Bunun yanında özofagus varis kanama öyküsü olan hastaların da BNP seviyeleri kanama olmayan hastalara göre yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiş (p: 0,08).

Pimenta ve arkadaşlarının 2010'da Portekiz'de yaptığı bir çalışmada; BNP'nin dekompanze sirozlu hastalarda prognoz ve kardiyak disfonksiyon ile ilişkisine bakılmıştı.¹¹⁷ Çalışmaya 91 siroz hastası ile 13 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiş. Hastalar prospektif olarak takip edilirken 8 hastada BNP yüksekliğine neden olabilecek ek patoloji (kalp yetmezliği gibi) geliştiği için hastalar çalışma dışı bırakılmış. Çalışmaya katılan siroz hastalarının laboratuvar ve klinik özelliklerine bakıldığında; Child-Pugh skorlamasının ve trombosit sayısının BNP ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olmadığı (p sırasıyla: 0,068 ve 0,229), serum albumin düzeyinin BNP ile ters korelasyonunun olduğu görülmüştü (p: 0,02). 6 ay boyunca takip edilen hastalardan kaybedilen 13 tanesinin serum BNP düzeyleri [213.0 (92.7–553.6)] yaşayanlara göre [122.9 (56.1–277.3)] daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştı (p: 0,069).

Yıldız ve arkadaşlarının 2005'te Malatya'da yaptıkları bir çalışmada non – alkolik siroz hastalarında BNP'nin hastalık şiddetiyle ilişkisi incelenmiş.¹¹⁸ Çalışmaya periyodik olarak takip edilen 36'sı erkek, 16'sı kadın olmak üzere 52 tane siroz hastası dahil edilmişti. Bu hastaların 18 tanesi Child-Pugh A, 20 tanesi Child-Pugh B, 14 tanesi ise Child-Pugh C grubunda idi. 21 hastada asit mevcuttu. Hastaların BNP düzeylerinin asit varlığında, SBP öyküsü olanlarda ve HES öyküsü olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştı (p sırasıyla: 0,033, <0,001, 0,014). Child B ve C sınıfı, Child A ile karşılaştırıldığında ise BNP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (p: <0,05). Aynı zamanda BNP düzeylerinin; hemoglobin (p:0,021), bun (p:0,039), sodyum (p:0,016), aspartat aminotransferaz (AST) (p: 0,008) ve LDH (p: 0,001) ile korele olduğu; INR ve bilirubin ile korelasyonunun olmadığı saptanmış (p > 0,05).

Metwaly ve arkadaşlarının 2016 yılında Mısırda yaptıkları bir çalışmada amaç HCV ye bağlı siroz hastaları ile yağlı karaciğerin olan hastaların BNP seviyelerinin hastalığın ciddiyeti ve kardiyak performansla ilişkisine bakmaktır.¹¹⁹

Çalışmaya toplam 140 hasta alınmıştı. Bu hastaların 60 ı HCV ilişkili karaciğer sirozu, 60 ı NASH, 20 si ise sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuydu. Bakılan BNP düzeyleri karaciğer sirozu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p: < 0,01$). Yine siroz hasta grubu içinde Child-Pugh B grubunda A ya göre ($p: < 0,01$), Child-Pugh C grubunda B ye göre ($p: < 0,01$) anlamlı bir şekilde BNP yüksekliği mevcuttu. Siroz grubunda dekompanzasyon bileşenlerine sahip olan (SBP öyküsü, HES öyküsü, özofagus varis kanaması öyküsü, asit varlığı) hastaların BNP düzeyleri olmayanlara göre anlamlı yüksek çıkmıştı ($p: < 0,01$).

Farias ve arkadaşlarının 2013 te Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada ise yeni başlangıçlı asiti olan hastalarda BNP'nin tanısal rolüne bakılmıştır.¹²⁰ Çalışmaya toplam 218 tane yeni başlangıçlı asit hastası alınmış. Bu hastaların asit nedeni olarak; 44 tanesinde kalp yetmezliği, 162 tanesinde karaciğer sirozu, 10 tanesinde peritoneal hastalık, 2 tanesinde ise konstriktif perikardit saptanmış. Siroz hastalarının etyolojileri ise; HCV (n:56), HBV (n: 6), kronik alkol kullanımı (n: 48), NASH (n: 7), otoimmün hepatit (n: 5), biliyer hastalık (n: 2), diğerleri (n: 38) olarak belirlenmişti. Tüm hastaların asit örnekleri yapılarak asit albumini, asit proteini ve SAAG hesaplanmış. Çalışma sonucunda kalp yetmezliğine bağlı gelişen asitleri, diğer asit etyolojilerinden ayırmada en iyi sonuç BNP ile sağlanmış (SAAG + asit proteini kombinasyonuna kıyasla). Bu çalışmaya göre $BNP > 364 \text{ pg / ml}$ ise; % 98 sensitivite ve % 99 spesifite ile tanı kalp yetmezliği olarak bulunmuş. Aksine $BNP < 182 \text{ pg / ml}$ olması ise kalp yetmezliğine bağlı asitlerin dışlanmasını sağlayan çok önemli bir parametre olarak düşünülmüş. Bizim çalışmamızda ise BNP için cut-off 400 olarak belirlendiğinde (kalp yetmezliği olan hastalarda 400 ün altında BNP değeri olmadığı için), %72 duyarlılık, %100 özgüllükle kalp yetmezliği düşünüldü. Cut-off 800 olarak seçildiğinde ise %95 duyarlılık, %96 özgüllük ile kalp yetmezliği düşünüldü. Cut-off olarak seçilen değer farklı olmasında hasta sayı ve dağılımının farklı olmasının rolü olduğunu düşündük.

Bizim çalışmamızda ise; gruplar arasında BNP düzeylerine baktığımızda asit + karaciğer sirozu olanlarda ortalama $323 \pm 283,1$, kalp yetmezliği grubunda ortalama $9340,8 \pm 9359,7$, malignitesi olan grupta ortalama $2050,7 \pm$

3324,8, kontrol grubunda ise ortalama $120,4 \pm 114,9$ idi. Farias ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi; kalp yetmezliği olan grupta BNP diğerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.. BNP nin siroz dekompanzasyon bişenleri ile ilişkisinde de, Shi ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi; hepatik ensefalopati (HES), spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendrom (HRS) arasında pozitif korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla: 0,012, < 0,01, 0,039). Fakat BNP ile özofagus varis derecesi ve varis kanaması arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmadı (p değerleri sırasıyla: 0,506, 0,232). BNP ve sağkalım ilişkisine bakıldığında ise; siroz grubunda Pimento ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, BNP'nin kaybedilen hastalarda seviyesinin daha yüksek olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık. Ancak, BNP ve komplikasyonların arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için daha fazla hasta sayısına sahip çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 62 asit + siroz, 30 kalp yetmezliği, 29 malignite, 7 kardiyak siroz ve 42 tane de asit – siroz (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Asit + siroz grubunun 23 ü kadın 39 u erkek, kalp yetmezliği grubunun 12 si kadın 18'i erkek, malignite grubunun 13 ü kadın, 16'sı erkek, kardiyak siroz grubunun 1'i kadın 6'sı erkek, kontrol grubunun ise 23'ü kadın 16'sı erkek hastaydı. Yaş ortalamaları ise; asit + siroz, kalp yetmezliği ve malignite grubunda 63, kardiyak siroz grubunda 69, kontrol grubunda ise 58 idi. Demografik verileri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

2. Çalışmaya alınan siroz hastalarında hastalık ciddiyetine bakıldığında; hasta grubunda (asit+ siroz) 2 hasta Child A, 40 hasta Child B, 27 hasta ise Child C iken; kontrol grubunda (asit+ siroz) 32 hasta Child A, 9 hasta Child B, 1 hasta Child C idi. Meld skorları ise; asit+ siroz grubunda $9,1 \pm 1,7$, kardiyak siroz grubunda $8 \pm 1,09$, kontrol grubunda $11,8 \pm 4,2$ idi.

3. Serum albumin düzeylerine bakıldığında kontrol grubunda; diğer tüm hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p: < 0,01$). Hasta grupları içinde de kalp yetmezliği grubunda diğerlerinden anlamlı yüksek bulundu ($p: < 0,01$).

4. Hasta gruplarında asit sıvısındaki total proteine bakıldığında; asit+ siroz grubunda diğer gruplara göre anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,01$).

5. Gruplar arasında BNP düzeylerinde bakıldığında, asit+ siroz grubu ile asit- siroz grubu arasında anlamlı farklılık vardı ($p: < 0,001$). Hasta grupları içindeyse kalp yetmezliği ve kardiyak sirozu olan hastalarda anlamlı olarak BNP daha yüksekti. Tanısal anlamda BNP için cut-off 400 olarak belirlendiğinde (kalp yetmezliği olan hastalarda 400 ün altında BNP değeri olmadığı için), %72 duyarlılık, %100 özgüllükle kalp yetmezliği düşünüldü. Cut-off 800 olarak seçildiğinde ise %95 duyarlılık, %96 özgüllük ile kalp yetmezliği düşünüldü.

6. Çalışmaya alınan asit+ siroz grubu etyolojilerine göre ayrıldığında gruplar arasında BNP seviyeleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p: 0,6$).

7. BNP'nin siroz komplikasyonları ile ilişkisine bakıldığında ise; HES, SBP ve HRS ile arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p sırasıyla: 0,012, < 0,01, 0,039). Fakat özofagus varis derecesi ve kanması ile BNP arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p sırasıyla: 0,506, 0,232).

8. Çalışmaya katılan sirotik hastaların ise BNP ile Child-Pugh ve Meld-Na skorlarına bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p sırasıyla: <0,01, 0,004).

9. Siroz hastalarında sağkalım ve BNP ilişkisine bakıldığında ise; BNP si yüksek olan hastaların daha kısa yaşadığı fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

10. Sirozlu hastaların sağkalım ve komplikasyonlarının ilişkisine bakıldığında ise; HRS ile sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p: 0,03); HES öyküsü, varis kanaması ve SBP nin sağkalımla ilişkisiz olduğu görüldü.

11. Sonuç olarak; yeni tanı asitle başvuran hastalarda etyoloji araştırılırken SAAG ve asit sıvısında total protein ilk bakılacak tetkiklerdir. Fakat arada kalınan durumlarda kullanılacak yeni markerlara ihtiyaç vardır. Yaptığımız çalışmada, BNP nin kalp yetmezliğine bağlı asit ayırıcı tanısında oldukça iyi bir gösterge olduğunu gördük. Aynı zamanda sirotik hastalarda BNP yüksekliğinin hastalık ciddiyeti ve komplikasyon riskini belirlemede önemli bir rol oynadığını saptadık. Bununla birlikte sirozlu hastalarda BNP nin prognoz üzerindeki etkileri için daha fazla hasta sayılı çalışmalarla incelenmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Çakaloğlu Y.** Asit Etiyopatogenezi, Tanı ve Klinik Özellikleri, Ed. Atilla Ökten, Klinik Pratikte Asitli Hasta, İstanbul Medikal Yayıncılık. **2005**, 7-35.
2. **Runyon BA**, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* **2009**; 49:2087.
3. **Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al.** The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* **1992**; 117:215.
4. **Henriksen JH, Horn T, Christoffersen P.** The blood-lymph barrier in the liver. A review based on morphological and functional concepts of normal and cirrhotic liver. *Liver* **1984**;4:221-232.
5. **Christou L, Economou M, Economou G, Kolettis M, Tsianos EV.** Characteristics of ascitic fluid in cardiac ascites. *Scand J Gastroenterol* **2007**;42:1102-1105.
6. **Stevenson LW, Perloff JK.** The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* **1989**;261:884-888.
7. **Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörala K.** Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* **1991**;12:315-321.
8. **de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH.** B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* **2003**;362:316-322.
9. **Suttner SW, Boldt J.** Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* **2004**;10:336-341.
10. **Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al.** Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* **2002**;347:161-7.
11. **Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al.** Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* **2003**;41:2010-2017.
12. **Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al.** State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* **2008**;10:824-839.

13. **Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al.** Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *New Engl J Med* **2004**;350:647-654.
14. **Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, et al.** Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **2010**;56:539-549.
15. **Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F.** Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* **2005**;20:1115-1120.
16. **Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Muller S.** Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* **2003**;52:1511-1517.
17. **Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cao G, Bielsa S, Sopena A, Esquerda A.** Biomarkers of heart failure in pleural fluid. *Chest* **2009**;136:671-677.
18. **Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G.** High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur Respir J* **2006**;28:144-150.
19. **Tomcsányi J, Nagy E, Somló M, Moldvay J, Bezzegh A, Bózsik B, et al.** NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. *Eur J Heart Fail* **2004**;6:753-756.
20. **Jessup M, Abraham W, Casey DE, Feldman A, Francis GS, Ganiats TG, et al.** 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* **2009**;119:1977-2016.
21. **Runyon BA.** Care of patients with ascites. *N Engl J Med* **1994**; 330:337.
22. **Norton J.** Greenberger. Ascites & spontaneous bacterial peritonitis. In: *Current diagnosis & treatment: Gastroenterology, hepatology, & endoscopy*, Second Edition, Norton J. Greenberger (Ed), McGraw-Hill, New York **2012**. p.515.
23. **Vallerie AM, Lerner JP, Wright JD, Baxi LV.** Peritoneal inclusion cysts: a review. *Obstet Gynecol Surv* **2009**; 64:321.
24. **Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J.** Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* **1997**; 17:175.

25. **Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, et al.** Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol* **1992**; 16:249.
26. **Runyon BA.** Approach to the patient with ascites. In "Textbook of Gastroenterology". T Yamada, DH Alpers, N Kaplowitz, L Laine, C Owyang, DW Powel (Eds). LWW, Philadelphia, Volume1, **2003**; 948-72.
27. **Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ.** Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* **1984**; 87:1120.
28. **Cardenas A, Gines P.** Pathobiology, Evaluation, and Treatment. In: Portal Hypertension, Sanyal AJ, Shah VH (Eds), Humana Press, **2005**. p.65.
29. **Abelmann WH.** Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* **1994**; 20:1356.
30. **Iwakiri Y, Groszmann RJ.** Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* **2007**; 46:927.
31. **Kowalski Hj, Abelmann Wh.** The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* **1953**; 32:1025.
32. **Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al.** Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* **1989**; 97:1304.
33. **Bosch J, Arroyo V, Betriu A, et al.** Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* **1980**; 78:92.
34. **Vallance P, Moncada S.** Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* **1991**; 337:776.
35. **Iwakiri Y, Groszmann RJ.** The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* **2006**; 43:S121.
36. **Ros J, Jiménez W, Lamas S, et al.** Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats. *Hepatology* **1995**; 21:554.
37. **Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al.** Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* **1993**; 18:1139.
38. **Clària J, Jiménez W, Ros J, et al.** Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* **1992**; 15:343.

39. **Sieber CC, Lopez-Talavera JC, Groszmann RJ.** Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology* **1993**; 104:1750.
40. **Sieber CC, Groszmann RJ.** Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* **1992**; 103:235.
41. **Wiest R, Das S, Cadelina G, et al.** Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* **1999**; 104:1223.
42. **Francés R, Muñoz C, Zapater P, et al.** Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut* **2004**; 53:860.
43. **Úbeda M, Muñoz L, Borrero MJ, et al.** Critical role of the liver in the induction of systemic inflammation in rats with preascitic cirrhosis. *Hepatology* **2010**; 52:2086.
44. **Asbert M, Ginès A, Ginès P, et al.** Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* **1993**; 104:1485.
45. **Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, et al.** Estimated central blood volume in cirrhosis: relationship to sympathetic nervous activity, beta-adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* **1992**; 16:1163.
46. **Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltrán J, et al.** Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* **1981**; 94:198.
47. **Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F.** Renal response to a saline load in well-compensated alcoholic cirrhosis. *Hepatology* **1994**; 20:873.
48. **Wong F, Liu P, Tobe S, et al.** Central blood volume in cirrhosis: measurement with radionuclide angiography. *Hepatology* **1994**; 19:312.
49. **Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W.** Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* **1994**; 14:44.
50. **Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI.** Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med* **1990**; 76:675.
51. **Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al.** Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* **2004**; 40:802.

52. **Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al.** Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* **2005**; 41:32.
53. **Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al.** Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* **2005**; 11:336.
54. **Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, et al.** Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* **1993**; 17:219.
55. **Baldus Wp, Feichter Rn, Summerskill Wh.** The Kidney In Cirrhosis. I. Clinical And Biochemical Features Of Azotemia In Hepatic Failure. *Ann Intern Med* **1964**; 60:353.
56. **Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR.** Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* **1988**; 8:1104.
57. **Press OW, Press NO, Kaufman SD.** Evaluation and management of chylous ascites. *Ann Intern Med* **1982**; 96:358.
58. **Asrani SK, Asrani NS, Freese DK, et al.** Congenital heart disease and the liver. *Hepatology* **2012**; 56:1160.
59. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-adults-with-ascites?csi=298c7313-d74e-4c12-adbf-c25cd345061b&source=contentShare>
60. **Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO.** The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* **1982**; 247:1164.
61. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* **2010** vol. 53 j 397–417
62. **Rudralingam V, Footitt C, Layton B.** Ascites matters. *Ultrasound* **2017**; 25:69.
63. **Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, et al.** Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers* **2011**; 31:129.
64. **Aagaard J, Jensen LI, Sørensen TI, et al.** Recanalized umbilical vein in portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol* **1982**; 139:1107.
65. **Hoefs JC.** Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* **1983**; 102:260.

66. **Gines P, Cardenas A.** Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* **2004**;350:1646-54
67. **Such J, Runyon BA.** Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* **1998**; 27:669.
68. **Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA.** Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* **1988**; 95:1351.
69. **Runyon BA, Antillon MR.** Ascitic fluid pH and lactate: insensitive and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology* **1991**; 13:929
70. **Hoefs JC.** Increase in ascites white blood cell and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* **1981**; 1:249.
71. **Runyon BA, Hoefs JC.** Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* **1985**; 5:257.
72. **Runyon BA.** Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* **1986**; 91:1343.
73. **Soriano G, Guarner C, Teixidó M, et al.** Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* **1991**; 100:477.
74. **Runyon BA, Hoefs JC.** Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology* **1984**; 4:447.
75. **Akriviadis EA, Runyon BA.** Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98:127.
76. **Kolle L, Ortiz J, Ricart E, et al.** Ascitic fluid culture is not necessary in asymptomatic cirrhotic outpatients undergoing repeated therapeutic paracentesis (abstract). *Hepatology* **1996**; 24:445A.
77. **Jeffries MA, Stern MA, Gunaratnam NT, Fontana RJ.** Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing therapeutic paracentesis. *Am J Gastroenterol* **1999**; 94:2972.
78. **Wilson JA, Suguitan EA, Cassidy WA, et al.** Characteristics of ascitic fluid in the alcoholic cirrhotic. *Dig Dis Sci* **1979**; 24:645.
79. **Chinnock B, Fox C, Hendey GW.** Gram's stain of peritoneal fluid is rarely helpful in the evaluation of the ascites patient. *Ann Emerg Med* **2009**; 54:78.

80. **Runyon BA.** Amylase levels in ascitic fluid. J Clin Gastroenterol **1987**; 9:172.
81. **Runyon BA.** Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to choleperitoneum. J Clin Gastroenterol **1987**; 9:543.
82. **Cardenas A, Chopra S.** Chylous ascites. Am J. Gastroenterol 2002; 97: **1896**
83. **Chetty R, Learmonth GM, Taylor DA.** Giant cell hepatocellular carcinoma. Cytopathology **1990**; 1:233.
84. **Matsukuma S, Sato K.** Peritoneal seeding of hepatocellular carcinoma: clinicopathological characteristics of 17 autopsy cases. Pathol Int **2011**; 61:356.
85. **Han B, Hasin Y.** Cardiovascular Effect of Natriuretic Peptides and Their Interrelation with Endothelin 1. Cardiovascular Drugs and Therapy; **2003**: 17: 41-52.
86. **Henry JP, Gauer OH, Reeves JL.** Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. Circ Res **1956**;4:85-90.
87. **Sudoh T, Kangawa K, Minamino M, Matsuo H.** A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature **1988**; 332:78-81.
88. **Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al.** Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. Endocrinology **1992**; 130:229-39.
89. **Yandle T:** Biochemistry of natriuretic peptides. Intern Medi **1994**; 135:561- 576.
90. **Yasue H, Yashimura M, Sumida H, et al.** Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation **1994**; 90:195-203.
91. **Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al.** Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. Circulation **1993**; 87:464-9.
92. **Hama H, Itoh H, Shirakami G, et al.** Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Circulation **1995**; 92:1558-64.
93. **Wei CM, Heublein DM, Perella MA, et al.** Natriuretic peptide system in human heart failure. Circulation **1993**; 88:1004-9.

94. **Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, ve ark.** Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system: atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* **1991**; 87:1402-12.
95. **Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, ve ark.** Clearance receptors and endopeptidase 24.11: Equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* **1996**; 271:R373-R380.
96. **Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie Zaluski MC, Beaumont A.** Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* **1993**; 45:87-146.
97. **Marin Grez M, Fleming JT, Stenhausen M.** Atrial natriuretic peptide causes pre glomerular vasodilatation and post glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* **1986**; 324:473-6
98. **Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, ve ark.** Atrial natriuretic hormone has biological effect in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* **1988**; 67:1134-9.
99. **Tonolo G, Richards AM, Manunta P, ve ark.** Low dose infusion of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. *Circulation* **1989**; 80:893- 902.
100. **Floras JS,** Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* **1990**; 81:1860-73.
101. **Brunner La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD.** Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 37: 1221-27.
102. **Atarashi K, Mulrow PJ, Franco Saenz R.** Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* **1985**; 76:1807-11.
103. **Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ.** Effect of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* **1984**; 247:F863-66.
104. **Cao L, Gardner DG.** Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* **1995**; 25:227-34. 85
105. **Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG.** Bioactivity and metabolism of C type natriuretic in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* **1994**; 78:1428-35.

106. **Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks Deborah, Wynne J, Apple F.S. et al.** Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *The N Eng J of Med.* **2008.** 358: 2117-26.
107. **Henderson JM.** Portal hypertension. *Cur Prob in Surg* **1998;** 35: 271-8.
108. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al.** ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **2008;**29:2388-2442.
109. **McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB.** The natural history of congestive heart failure. The Framingham Study. *N Engl J Med* **1971;**285:1441-1446.
110. **Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD.** Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* **1993;**86:17-23.
111. **Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al.** Systematic review and individual patients data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modeling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* **2009;**13:1-20
112. **Garcia-Tsao G.** Ascites. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, eds. *Zakim and Boyer's Hepatology. A Textbook of Liver Disease.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; **2012;**283-295.
113. **Akkiz H, Carr BI, Yalçın K K, Guerra V, Kuran S, Altıntaş E, Üsküdar O, Karaoğullarından Ü, Özakyol A, Tokmak S, Yücesoy M, Bahçeci Hİ, Ülkü A, Akçam T, Yalçın Polat K, Ekinci N, Şimşek H, Örmeci N, Sonsuz A, Demir M, Kılıç M, Uygun A, Ballı T, Demir A, Arslan B, Doran F.** Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Aggressiveness Factors in Turkish Patients. *Oncology.* **2018;**94(2):116-124.
114. **Kaiser T, Kinny-Köster B, Gnewuch C, Karailieva D, Kiehntopf M, Kessler A, Ritter-Sket C, Schmidt M, Brand K, Thiery J, Lichtinghagen R.** Limited comparability of creatinine assays in patients with liver cirrhosis and their impact on the MELD score. *Pract Lab Med.* **2017** Apr 14;8:41-48.
115. **Padillo J, Rioja P, Muñoz-Villanueva MC, Vallejo JA, Ciria R, Muntane J, Sitges-Serra A, Solórzano G, De la Mata M.** BNP as marker of heart dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **2010** Nov;22(11):1331-6.
116. **Shi LY, Jin R, Lin CJ, Wu JS, Chen XW, Yu Z, Zhang PC.** B-type natriuretic peptide and cirrhosis progression. *Genet Mol Res.* **2015** May 18;14(2):5188-96.

117. **Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Gonçalves F, Bettencourt P.** B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int.* **2010** Aug;30(7):1059-66
118. **Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F.** Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol.* **2005** Jul;20(7):1115-20.
119. **Metwaly A, Khalik AA, Nasr FM, Sabry AI, Gouda MF, Hassan M.** Brain Natriuretic Peptide in Liver Cirrhosis and Fatty Liver: Correlation with Cardiac Performance. *Electron Physician.* **2016** Feb 8(2): 1984-1993.
120. **Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, da Costa Seguro LF, de Campos Mazo DF, Bacal F, Andrade JL, Gonçalves LL, Strunz C, Ramos DS, Polli D, Pugliese V, Rodrigues AC, Furtado MS, Carrilho FJ, D'Albuquerque LA.** Serum B-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: a diagnostic accuracy study. *Hepatology.* **2014** Mar;59(3):1043-51.

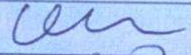
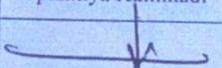
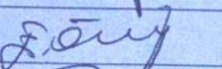
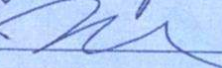
EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
86	8 Mart 2019

KARAR NO 86- Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Oğuz Üsküdar yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Burcu Arslan Benli tarafından yürütülmesi öngörülen, "Karaciğer İlişkili ve Karaciğer Dışı Nedenli Asiti Olan Hastalarda BNP'nin Ayırıcı Tanı ve Klinik Seyirdeki Önemi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
ÜYELER	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Burcu ARSLAN BENLİ

Doğum Tarih ve Yeri : 25.05.1989 / NİĞDE

Medeni Durumu : Evli

Adres : Yurt Mahallesi 71361 sokak no: 5 Park
apartmanı Kat: 2 Daire: 2
Çukurova / ADANA

Telefon : 0 506 923 54 35

E.posta : brcarsln51@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi İç
Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil(ler) : İngilizce