

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

**PORTAL HİPERTANSİYONA BAĞLI ASSİTİN
AYIRICI TANISINDA
ASSİT PRO-BNP VE ASSİT KOLESTEROLÜNÜN
ÖNEMİ**

Dr. Selin ÇAKMAK DEMİR

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Filiz AKYÜZ



İstanbul

2020

I. TEŞEKKÜR

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Meliha Nalçacı* olmak üzere *tüm hocalarıma*,

Tez hazırlama sürecim boyunca yanımda olan ve bu sürecin kusursuz bir şekilde işleminde yardımcı olan danışman hocam, *Prof. Dr. Filiz Akyüz'e*,

Cana yakınlığı ve yardımseverliğiyle hep yanımda olan, ne kadar yoğun olursa olsun beni hiçbir zaman geri çevirmeyen *Uzm. Dr. Bilger Çavuş'a*,

Asistanlığımın başından bugüne kadar her zaman yanımda olduğunu hissettiren ve İTF'nin bana bir hediyesi olarak gördüğüm dostum *Dr. Melin Ahmed'e*,

Her türlü ajitasyonumu sakinleştirebilme yeteneğine sahip olan ve yanımda olduğu her an için gurur duyduğum ve şanslı hissettiğim sevgili eşim *Gökhan Demir'e*,

Hayatım boyunca beni destekleyen, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan annem *Nazmiye Çakmak*, babam *Hakkı Çakmak* ve biricik kardeşim *Aylin Çakmak'a*

İç Hastalıkları eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm uzman, hemşire, sekreter ve hastane personeline,

Son olarak, zorlu asistanlık sürecine gerek nöbetlerde gerek vizitlerde birlikte göğüs gerdiğim *tüm asistan arkadaşlarıma*, teşekkürü bir borç bilirim...

Dr. Selin Çakmak Demir

Haziran 2020, İstanbul

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. TEŞEKKÜR.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER	IV
IV. TABLOLAR	VI
V. ŞEKİLLER.....	VIII
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1 KARACİĞERİN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	5
4.1.1 KARACİĞERİN ANATOMİSİ	5
4.1.2 KARACİĞERİN FİZYOLOJİSİ.....	6
4.1.3 KARACİĞERİN FONKSİYONLARI	8
4.2 PORTAL HİPERTANSİYON.....	8
4.2.1 İNTRAHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYON	11
4.2.1.1 İNTRAHEPATİK PRESİNÜZOİDAL PORTAL HİPERTANSİYON	12
4.2.1.2 İNTRAHEPATİK SİNÜZOİDAL PORTAL HİPERTANSİYON	12
4.2.1.2.1 SİROZ.....	12
4.2.1.2.2 SİROZ PATOFİZYOLOJİSİ.....	12
4.2.1.2.3 SİROZ KOMPLİKASYONLARI	13
4.2.1.3 İNTRAHEPATİK POSTSİNÜZOİDAL PORTAL HİPERTANSİYON	14
4.2.2 POSTHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYON.....	15
4.3 ASSİT	17
4.3.1 İNTRAHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYONDA ASSİT	19
4.3.2 POSTHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYONDA ASSİT	20
4.3.3 PERİTONEAL HASTALIK VE MALİGNİTEYE BAĞLI ASSİT (PORTAL HİPERTANSİYONA BAĞLI OLMAYAN ASSİT)	21
4.3.4 ASSİT AYRICI TANISI	22
5. HASTALAR VE YÖNTEM.....	27

5.1	HASTALAR VE TAKİP.....	27
5.2	İSTATİKSEL ANALİZ.....	28
6.	BULGULAR	29
6.1	GENEL BULGULAR	29
6.2	SAAF, ASSİT KOLESTEROL DEĞERLENDİRMESİ	38
7.	TARTIŞMA.....	49
8.	KAYNAKLAR.....	51
VI.	EKLER	56
	EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	56
	EK 2: Parasentez (Karından Sıvı Alma) İçin Aydınlatılmış Onam Formu	57
VII.	ÖZGEÇMİŞ	59

III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER

AF: Atriyal Fibrilasyon

ARB: Aside Dirençli Basil

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

cc: Santimetre Küp

CTP: Child-Turcott-Pugh Skorlaması

dL: Desilitre

DM: Diabetes Mellitus

FHVP: Hepatik Ven Serbest Basıncı

g: Gram

HT: Hipertansiyon

IL: İnterlökin

INR: International Normalized Ratio

İTF: İstanbul Tıp Fakültesi

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MELD: Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli

mg: Miligram

mL: Mililitre

mm: Milimetre

NASH: Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatit

NPR: Negatif Prediktif Değer

NT-pro-BNP (pro-BNP): N-terminal pro- Beyin Natriüretik Peptit

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

pg: Pikogram

PHT: Portal Hipertansiyon

PPD: Pozitif Prediktif Değer

PVT: Portal Ven Trombozu

SAAF: Serum – Assit Albumin Farkı

SOS: Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

SVT: Splenik Ven Trombozu

TGF: Tümör Büyüme Faktörü

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TP: Total Protein

TY: Triküspit Yetersizliği

VKİ: Vena Kava İnferior

WHVP: Hepatik Ven Uç Basıncı

IV. TABLOLAR	Sayfa No
Tablo 1 Child-Turcott-Pugh Skorlaması	14
Tablo 2 Kalp Yetersizliği Klinik Bulguları	16
Tablo 3 Miktarına Göre Assit Sınıflandırması	17
Tablo 4 Patofizyolojiye Göre Assit Sınıflandırması	18
Tablo 5 Assit Analizinde Sıklıkla Kullanılan Parametreler	23
Tablo 6 Makroskopik Görünüme Göre Assit Sınıflandırması	23
Tablo 7 Serum – Assit Albümin Farkına Göre Assit Sınıflandırması	24
Tablo 8 Serum – Assit Albümin Farkına ve Assit Total Proteine Göre Assit Sınıflandırması	25
Tablo 9 Hastaların Demografik Özellikleri	29
Tablo 10 Sirotik Hastaların Etiyolojisi	31
Tablo 11 Non-Sirotik Hastalarda Etiyoloji	32
Tablo 12 Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	34
Tablo 13 SAAF'ye Göre Etiyoloji	35
Tablo 14 SAAF'ye Göre Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	36
Tablo 15 Kardiyak Assiti Olan ve Olmayan Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	37
Tablo 16 Sirotik Hastalarda Assit Kolesterol Eşik Değeri AUC	38
Tablo 17 Assit Kolesterol Güvenilirlik Parametreleri (40 mg/dL)	39
Tablo 18 Assit Kolesterol Güvenilirlik Parametreleri (50mg/dL)	39
Tablo 19 Malignitesi Olan Hastalarda Assit Kolesterol AUC	43
Tablo 20 Assit Kolesterol Eşik Değeri 40 mg/dL Olduğunda (Maligniteye Bağlı Assit)	44
Tablo 21 Assit Kolesterol Eşik Değeri 50 mg/dL Olduğunda (Maligniteye Bağlı Assit)	44

Tablo 22 Hastaların SAAF, Assit Kolesterol ve TP'ye Göre Sınıflandırılması	45
Tablo 23 Assit Pro-BNP Seviyeleri.....	47
Tablo 24 Assit Pro-BNP Eşik Değeri AUC	48
Tablo 25 Kardiyak Assit Pro-BNP Güvenilirlik	48



V. ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1 Karaciğerin Segmentleri.....	5
Şekil 2 Karaciğerin Anatomik Yapısı.....	6
Şekil 3 Karaciğer Histolojisi	7
Şekil 4 Portal Hipertansiyon Etiyolojisi	9
Şekil 5 Portal Hipertansiyon Nedenleri.....	10
Şekil 6 Karaciğer Fibrozu.....	13
Şekil 7 Sıklıklarına Göre Assit Etiyolojisi	18
Şekil 8 Assit Oluşum Mekanizması	20
Şekil 9 Assit Fizyolojisi.....	21
Şekil 10 Cinsiyete Göre Sirotik ve Non-Sirotik Hasta Sayısı	29
Şekil 11 Hastaların CHILD Evreleri	30
Şekil 12 Sirotik ve Non-Sirotik Hastaların Mevcut Hastalıkları.....	33
Şekil 13 Sirotik Hastalarda Komorbid Hastalıklar	33
Şekil 14 SAAF'ye Göre Hasta Sayısı	35
Şekil 15 Sirotik Hastalarda Assit Kolesterol Seviyesi ROC Eğrisi.....	38
Şekil 16 SAAF, Assit Kolesterol ve Assit TP'ye Göre Hasta Sayıları	40
Şekil 17 SAAF'ye Göre Assit Kolesterol Seviyesi.....	40
Şekil 18 Siroz Durumuna Göre Assit Kolesterol (50mg/dL)	41
Şekil 19 Siroz Durumuna Göre Assit Kolesterol Seviyesi (40 mg/dL).....	41
Şekil 20 Malignite Durumuna Göre Assit Kolesterol Seviyesi (40 mg/dL)	42
Şekil 21 Malignite Durumuna Göre Assit Kolesterol Seviyesi (50 mg/dL)	42
Şekil 22 Malignitesi Olan Hastalarda Assit Kolesterol Seviyesi ROC Eğrisi.....	43
Şekil 23 SAAF, Assit Kolesterol ve TP Değerlendirmesi.....	46
Şekil 24 Assit Pro-BNP ROC Eğrisi	47

1. ÖZET

GİRİŞ: Assit batın içerisinde patolojik olarak sıvı birikmesidir. Portal hipertansiyon varlığında gelişebileceği gibi portal hipertansiyon dışı nedenlerle de görülebilmektedir. İki ana grubun ayırıcı tanısında serum – assit albümin farkı (SAAF) en sık kullanılan yöntemidir. SAAF'nin ≥ 1.1 g/dL olduğu durumlar portal tipte assit, SAAF'nin < 1.1 g/dL olduğu durumlar ise non-portal tipte assit olarak sınıflandırılır. Portal hipertansiyona bağlı assit, siroz gelişmeden konjestif kalp yetersizliğine veya vasküler nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Öte yandan kardiyak nedenlere bağlı siroz da gelişebilmektedir. Bu çalışmada assitin ayırıcı tanısında hastalık etiyojisini ve siroz varlığını öngörmeye assit kolesterol ve assit pro-BNP seviyelerinin önemi araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2017 – 2020 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği ve Servisi'nde assit nedeniyle takip edilen 114 hasta incelendi. Siroz tanısı klinik, biyokimya, karaciğer biyopsisi/radyolojik görüntülemeler ile konuldu. Hastaların demografik özellikleri biyokimyasal parametreleri, pro-BNP, assit analizi (glukoz, total protein, albümin, LDH, kolesterol, trigliserit, pro-BNP) incelendi. Serum - assit albümin farkı (SAAF) < 1.1 g/dL ve ≥ 1.1 g/dL olarak hastalar gruplandırıldı. Her iki grup karşılaştırıldı. Ayrıca sirotik ve non-sirotik olarak gruplandırılarak karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular: Hastaların 61'i (% 53.5) erkek ve 53'ü (% 46.5) kadın, 71'i (% 62.2) sirotik ve 43'ü (% 37.8) non-sirotikti. Ortalama SAAF sirotik hastalarda 2.0 ± 0.6 g/dL, non-sirotik hastalarda 1.5 ± 0.7 g/dL ($p=0.000$) idi. Sirotik hastalarda ortalama assit kolesterolü 27.0 ± 24.3 mg/dL ve non-sirotik hastalarda 60.0 ± 31.8 mg/dL ($p=0.000$) olarak saptanmıştır. Sirotik assitte kolesterolünün eşik değeri %79.49 duyarlılık ve %75 özgüllük ile 50 mg/dL'dir. Kardiyak hastalığı olanlarda ortalama assit pro-BNP 2365.9 ± 1903.7 pg/mL, kardiyak dışı portal hipertansiyona bağlı assitte 750.5 ± 3936.2 pg/mL ve portal hipertansiyona bağlı olmayan assitte 810.3 ± 2315.1 pg/mL'dir ($p=0.000$). ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.898 ve eşik değer 720.8 pg/mL olarak hesaplanmıştır (duyarlılık % 85.7 ve özgüllük % 73.3).

Sonuç: Sirotik assiti belirlemede assit kolesterol düzeyi (< 50 mg/dL) ve kardiyak etiyojisini saptamada assit pro-BNP (> 720 mg/dL) değerleri önemlidir. Rutin assit analizinde mutlaka bakılmalıdır.

2. ABSTRACT

Introduction and Aim: Pathological fluid accumulation in the peritoneal cavity is defined as ascites. It can be seen in portal hypertension as well as non-portal causes. Serum – ascites albumin gradient (SAAG) is the most common used formula to differentiate these two groups. $\text{SAAG} \geq 1.1 \text{ mg/dL}$ indicates portal hypertension and $<1.1 \text{ mg/dL}$ indicates non-portal hypertension. Congestive heart failure and vascular pathologies can cause portal hypertensive ascites even before cirrhosis occurs. Congestive heart failure can also lead to cirrhosis. In this study, we aimed to investigate the importance of ascites cholesterol and pro-BNP levels in predicting ascites etiology and the presence of cirrhosis.

Patients and Method: One hundred fourteen patients with ascites followed in Istanbul University Faculty of Medicine Department of Gastroenterology between years 2017-2020 were included in this study. Clinical findings, biochemical values, liver biopsies and radiological findings were used to diagnosed cirrhosis. Patients' demographic characteristics, laboratory findings, pro-BNP, ascites analysis (glucose, total protein, albumin, LDH, cholesterol, triglyceride, pro-BNP) were evaluated. Patients were grouped according to SAAG (as $\geq 1.1 \text{ mg/dL}$ and $<1.1 \text{ g/dL}$) and the presence of cirrhosis and were compared accordingly.

Results: Of these 114 patients, 53.5% (61) were male, 46.5% were female and 62.2% (71) were cirrhotic and 37.8% (43) were non-cirrhotic. Mean serum - ascites albumin gradient was $2.0 \pm 0.6 \text{ g/dL}$ in cirrhotic patients and $1.5 \pm 0.7 \text{ g/dL}$ in non-cirrhotic patients ($p=0.000$). Mean ascites cholesterol was $27.0 \pm 24.3 \text{ mg/dL}$ in cirrhotic and $60.0 \pm 31.8 \text{ mg/dL}$ in non-cirrhotic ($p=0.000$). Ascites cholesterol cut off point 50 mg/dL has a sensitivity of 79.5% and specificity of 75.0%. Mean ascites pro-BNP in patients with cardiac diseases were $2365.9 \pm 1903.7 \text{ pg/mL}$, in patients with portal hypertensive (non-cardiac) ascites were $750.5 \pm 3936.2 \text{ pg/mL}$ and in patients with non-portal hypertension were $810.3 \pm 2315.1 \text{ pg/mL}$ ($p=0.000$). Cut-off value for ascites pro-BNP was calculated as 720.8 pg/mL in ROC analysis area under curve (AUC) as 0.898.

Conclusion: In patients with cirrhosis, cholesterol cut off value was estimated as 50 mg/dL and in patients with malign ascites was also 50 mg/dL . Ascites pro-BNP higher than 720 pg/mL must be investigated for cardiac pathologies. These parameters must be in our routine work-up.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer yaklaşık 1500 gram ağırlığında olup vücudun en büyük metabolik organıdır (1). Karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasında, safra oluşumunda ve toksik maddelerin vücuttan arındırılmasında önemli rol oynayan karaciğer aynı zamanda intrauterin dönemde hematopoezden de sorumludur (2,3). Karaciğerin fonksiyonel ünitesi karaciğer lobülleridir. Hepatosit kordonlarının çevresinde bulunan sinüzoidlerin fenestrasız geniş porlu yapısı sayesinde madde transportu kolaylıkla gerçekleşmektedir (4).

Portal hipertansiyon, portal ven basıncı ile vena kava inferior basıncı arasındaki farkın 10 mmHg'nin üzerinde olmasıdır. Periton boşluğunda sıvı toplanması olarak bilinen assit portal hipertansiyonun en sık komplikasyonudur. Kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, maligniteler, pankreas hastalıkları, tüberküloz gibi portal basıncın normal olduğu durumlarda da assit görülebilmektedir (5,6,7,8).

Assit oluşumunun farklı mekanizmaları mevcuttur. Hepatosit hasarı varlığında mikrovasküler alanda intravasküler basınç artışı, splanknik arteriyollerde genişleme ve plazma onkotik basınçta düşüş nedeni ile sinüzoidlerdeki fenestrasız endotelden, lenf stazı sonucunda assit oluşması bunlardan biridir. Sirotik hastalarda Disse aralığında (presinüzoidal aralık) kollajen birikimi ve endotel hasarı sonucunda sinüzoidal kapillerizasyon meydana gelmesi, gelişen fibrozun portal vasküler direnci arttırması portal hipertansiyona bağlı assitin gelişim mekanizmasıdır (9,10). Budd-Chiari sendromu ve kalp yetmezliği gibi sirozun eşlik etmediği portal hipertansiyon durumlarında assitin nedeni VKİ'deki basınç artışıdır (11). Ayrıca, peritoneal metastazlarda emilim bozukluğu ve peritoneal irritasyon nedeniyle assit oluşabilmektedir (12).

Assit etiyolojisinin tespiti için assit örnekleme yapılmaktadır. Serum assit albümin farkı portal tipte assit ve non-portal tipte assitin ayırıcı tanısında en güvenilir testtir. Non-portal tipte assit SAAF'nin ≥ 1.1 g/dL olduğu, portal tipte assit SAAF'nin < 1.1 g/dL olduğu durumdur (13).

Bu çalışmada 2017 – 2020 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim

Dalı Polikliniği ve Servisi'nde assit nedeniyle takip edilen 114 hasta incelenmiştir. Hastaların karaciğer biyopsisi ve mevcut radyolojik görüntülemelerinin raporları geriye dönük olarak incelenerek, sirotik ve non-sirotik hastalar belirlenmiştir. Sirotik hastalarda eşlik eden siroz komplikasyonları taranmıştır. Hastaların mevcut kronik hastalıkları, diüretik kullanımları not edilmiştir. Hastaların trombosit sayısı, serum kreatinin, glukoz, total protein, albümin, LDH, bilirübin, kolesterol, trigliserit, pro-BNP, INR; assit glukoz, total protein, albümin, LDH, kolesterol, trigliserit ve pro-BNP ölçümleri incelenerek assit etiyolojisi belirlenmiş ve kolesterol ile pro-BNP değerlerinin portal hipertansiyon ayırıcı tanısındaki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

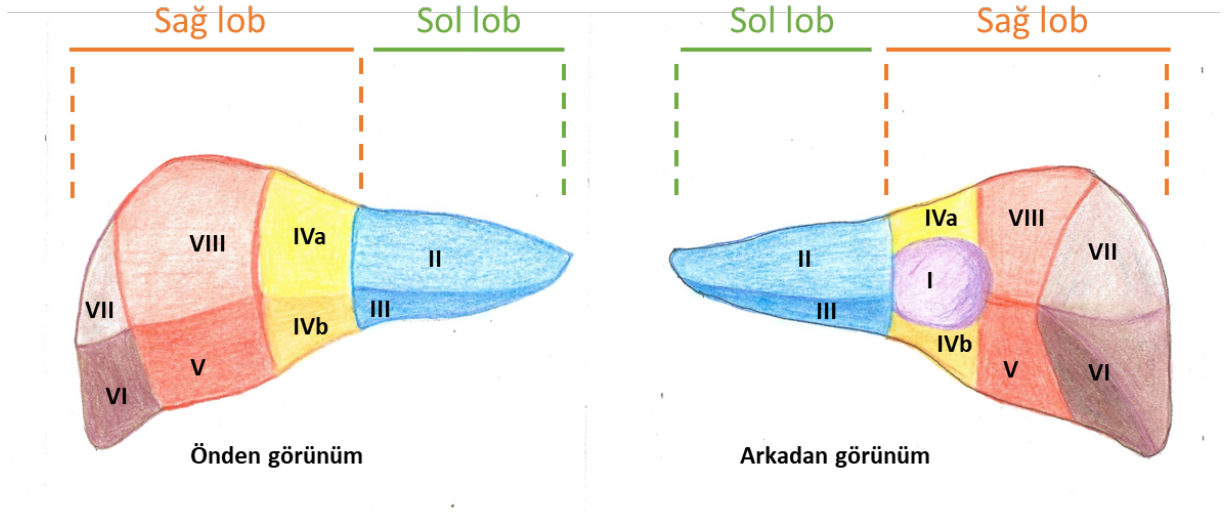
Karaciğerin genel özellikleri, portal hipertansiyonun patofizyolojisi ve portal hipertansiyon nedenleri, siroz ve komplikasyonları, assit oluşumu, assit ayırıcı tanıları aşağıda özetlenmiştir.

4.1 KARACİĞERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

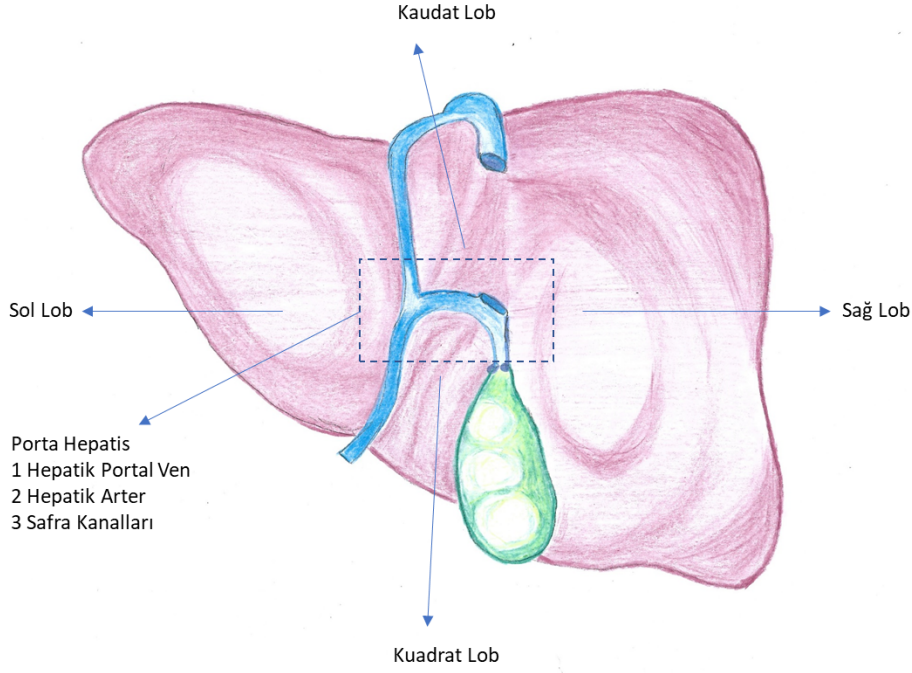
4.1.1 KARACİĞERİN ANATOMİSİ

Karaciğer, yaklaşık 1500 gram ağırlığında olup vücudun en büyük metabolik organıdır, vücut ağırlığının %2.5'ini oluşturmaktadır. İntraperitoneal olarak, sağ üst kadranda, 7-11. kostalar arasında bulunur, epigastriumdan sol ve sağ hipokondriuma uzanmaktadır (1). Uzunluğu kadınlarda 7 cm, erkeklerde 10.5 cm'dir. Çocuklarda ve çok zayıf insanlarda kot altında fizyolojik olarak palpe edilebilmektedir (14).

Anatomik olarak sağ ve sol lob olmak üzere ikiye ayrılır; 8 segmentten meydana gelmektedir (Şekil 1). Porta hepatis, hepatik ven, hepatik arter, lenfatik damarlar, karaciğer sinir pleksusu ve safra kanallarından oluşmaktadır (Şekil 2) (1).



Şekil 1 Karaciğerin Segmentleri



Şekil 2 Karaciğerin Anatomik Yapısı

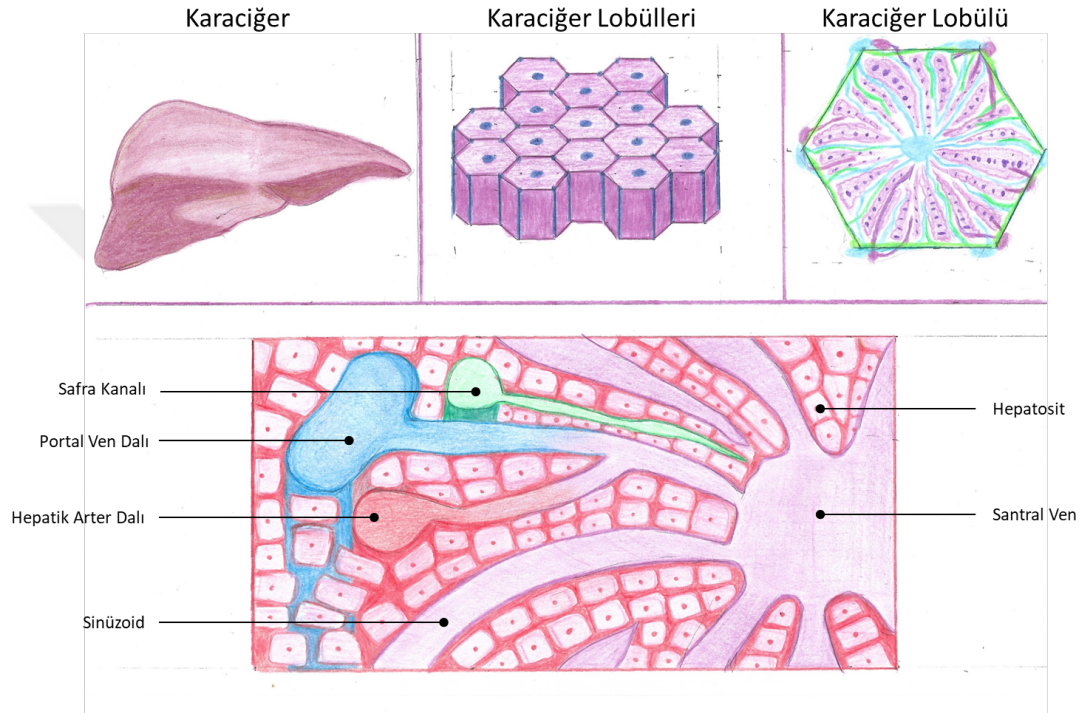
Karaciğer bir dakikada total kalp debisinin %27'sini (1350 cc) almaktadır. Kan akımının %75'i (1050 cc) portal ven, %25'i (300cc) hepatik arter ile olmak üzere, çift kan akımı ile sağlanmaktadır. Portal ven, superior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle oluşur ve daha sonra inferior mezenterik ven, sol gastrik ven ve kısa gastrik venler portal vene katılır. Oksijenden fakir ve besinlerden zengin kan içeren portal ven, parankimal hücrelerin beslenmesini sağlayarak sinüzoidlere dökülür ve santral veni oluşturur. Santral ven, vena kava inferiora (VKİ) hepatik ven aracılığı ile direne olmaktadır. İntrahepatik safra yollarının beslenmesi hepatik arter tarafından sağlanmaktadır (1, 2, 15).

4.1.2 KARACİĞERİN FİZYOLOJİSİ

Karaciğerin fonksiyonel ünitesi, hegzagon şeklinde olan karaciğer lobülleridir. İnsan karaciğerinde yaklaşık 50000 – 100000 adet lobül bulunur. Bir lobülün ortasında santral ven bulunur ve hepatik ven, hepatik hücre plakları, plaklar arasında bulunan safra kanalcıklarından oluşur. Lobüllerin köşelerinde, portal alan adı verilen portal ven, hepatik arter, safra kanalı ve lenfatiklerin oluşturduğu bir yapı bulunur (Şekil 3) (4).

Hepatositlerin santral ven ve portal ven arasında ışınsal tarzda dizilmesine Remarck kordonları ismi verilir ve bu kordonlarının arasında sinüzoidler uzanır. Venöz

sinüzoidler, karaciğer makrofaj hücreleri (Kupffer hücreleri), Pit hücreleri, presinüzoidal (İto hücreleri) hücreler ve karaciğer sinüzoidal hücrelerinden oluşur. Bu sinüzoidal hücrelerde, endotel hücrelerinden farklı olarak organize bir bazal membran bulunmaz aksine ince bir hücre dışı bağ doku bulunur. Hücreler arasında diğer endotel hücrelerinden farklı olarak yoğun miktarda fenestra bulunmaktadır (9).



Şekil 3 Karaciğer Histolojisi

Sinüzoidal hücreler ile hepatositler arasındaki perisinüzoidal aralığa Disse aralığı adı verilir. Fenestralar sayesinde Disse aralığına plazma proteinlerinin rahatça geçişi sağlanır ve bu bölgede bulunan lenfatik damarlar arayıcılığıyla fazla sıvı uzaklaştırılır. Ayrıca, Disse aralığındaki kollajen fibriller hepatositlere destek olan retikülin çatıyı oluşturur. Hepatosit hasarı varlığında, bu çatı bozulur ve iyileşme fibrozun ile gerçekleşir. Portal vendeki ortalama basınç 7-12 mmHg iken, hepatik ven basıncı 1-4 mmHg'dir. Bu aradaki fark sayesinde sinüzoidlerdeki direnç düşüktür (2,16).

4.1.3 KARACİĞERİN FONKSİYONLARI

İntrauterin dönemde hematopoetik organ görevi vardır (2,3).

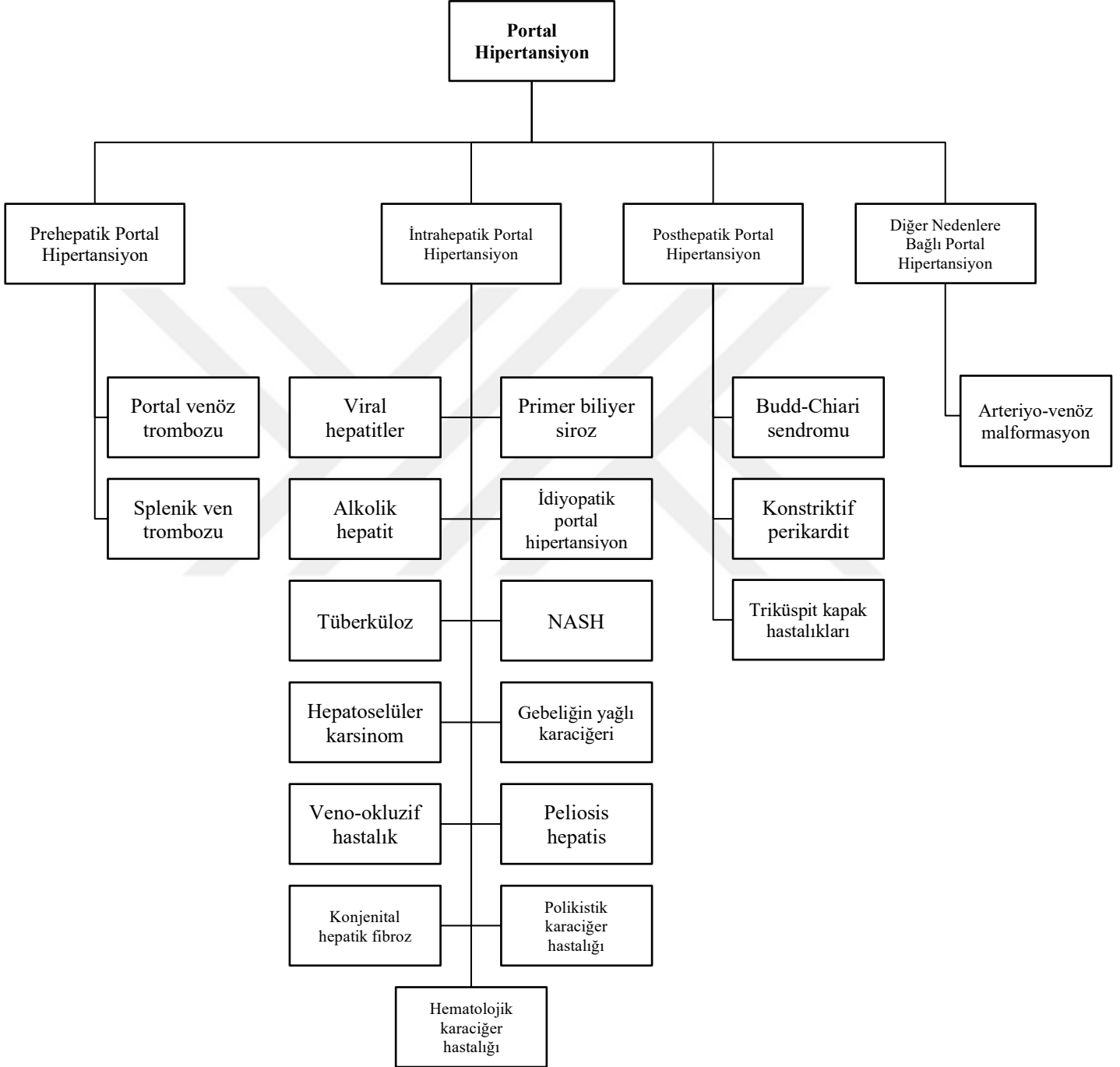
Karaciğerin metabolik fonksiyonları:

- Karbonhidrat metabolizması
 - Glikojen depolama
 - Glikoneojenez
- Yağ metabolizması
 - Yağ asitlerinin oksidasyonu
 - Kolesterol, fosfolipit, lipoprotein sentezi
 - Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi
- Protein metabolizması
 - Aminoasitlerin deaminasyonu
 - Üre oluşumu ile amonyağın vücuttan uzaklaştırılması
 - Plazma proteinlerinin oluşumu (akut faz proteinleri, albümin, pıhtılaşma faktörlerinin [fibrinojen, protrombin, faktör VII, VIII, IX, X] gibi...)
- A, D, B₁₂ vitaminlerinin depolanması
- Ferritin depolanması
- Sellüler ve humoral immünite
- İlaç, alkol ve diğer toksik maddelerin uzaklaştırılması
- Safranin oluşumu ve atılımı

4.2 PORTAL HİPERTANSİYON

Hepatik Venöz Basınç Gradienti (HVPG), portal ven basıncı ile vena kava inferior basıncı arasındaki farktır. Karaciğer kateterizasyonu yapılarak, sinüzoidlerin basıncını yansıtan hepatic ven uç basıncı ölçülür. Sağlıklı bireylerde bu basınç portal ven basıncından düşüktür. İntrasinüzoidal fibroz nedeniyle hepatic ven uç basıncının arttığı durumlarda ise basınç gradienti bozulmaktadır. HVPG'nin normal aralığı 1-5 mmHg'dir. HVPG'nin ≥ 6 mmHg olması portal hipertansiyon olarak tanımlanır. Bu farkın 10 mmHg'nin üzerinde olduğu durumlarda portal hipertansiyonun klinik bulguları ortaya çıkar ve 12mmHg'yi aştığı durumlarda ise varis kanaması ve asit gibi

komplasyonların sıklığında artış görülür (5). HVP, portal hipertansiyonun varlığını ve ciddiyetini gösteren en güvenilir ölçümdür (6,7,8).

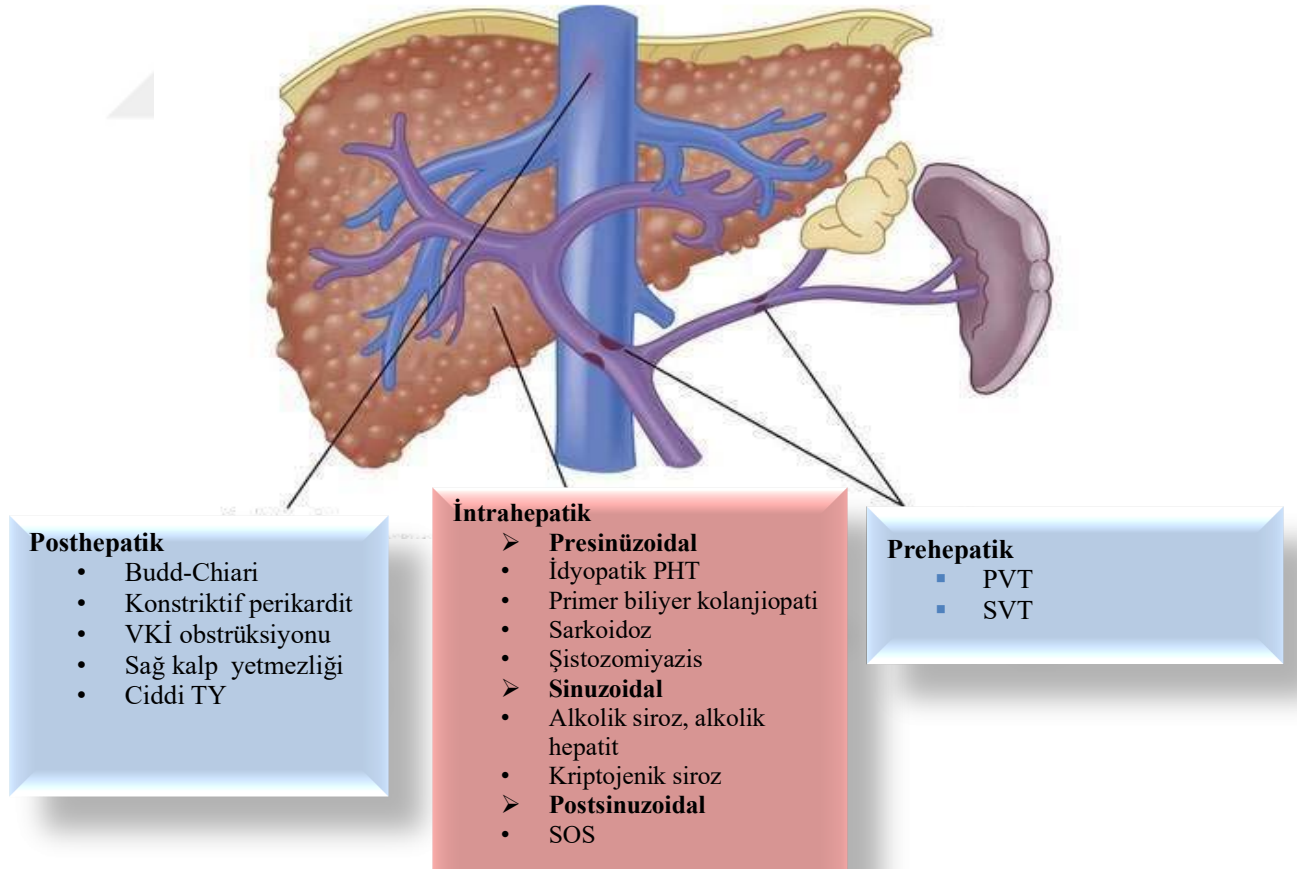


Şekil 4 Portal Hipertansiyon Etiyolojisi

Ohm kanununa göre basınçtaki değişim kan akımı ve direnç ile doğru orantılıdır ($\Delta P = Q \times R$; P: Basınç, Q: Akım, R: Direnç). Portal hipertansiyonun gelişmesi için portal kan akımında artış veya portal dirençte bir artış olması gerekmektedir. Normal koşullar altında karaciğer portal direnci oluşturan en büyük etken iken portal akımını splanknik kan akımı oluşturur (18).

Poiseuille yasasına göre direnç damar uzunluğu ile doğru, damar yarı çapının dördüncü kuvveti ile ters orantılıdır. $R = 8 \eta L / (\pi \times r^4)$ (R: Direnç, L: Damar uzunluğu, r: Damar yarıçapı) formülünde de görüldüğü gibi damar yarı çapındaki en ufak bir değişiklik direnç üzerinde büyük değişikliklere neden olmaktadır. Bu nedenle, gelişen kollaterallerin çaplarının ince olması ve yapılarının kıvrımlı olması vasküler direnci daha da arttırmaktadır (19).

Portal hipertansiyon, direncin arttığı veya kan akımının duraksamasına neden olan anatomik bölgeye göre prehepatik, intrahepatik ve posthepatik portal hipertansiyon olarak üç ana gruba ayrılır (Şekil 4, Şekil 5).



Şekil 5 Portal Hipertansiyon Nedenleri

(PVT: Portal ven trombozu, SVT: Splenik ven trombozu, SOS; Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, TY; Triküspid yetersizliği)

Prehepatik portal hipertansiyon sebepleri portal ven trombozu ve splenik ven trombozu; İntrahepatik portal hipertansiyon sebepleri viral hepatitler, primer biliyer siroz, tüberküloz, idiyopatik portal hipertansiyon, alkole bağlı olmayan steatohepatit, alkolik hepatit, hepatoselüler karsinom, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, veno-oklüzif hastalık, peliosis hepatis, konjenital karaciğer fibrozu, polikistik karaciğer hastalığı ve hematolojik hastalıkların karaciğer tutulumu; Posthepatik portal hipertansiyon sebepleri Budd-Chiari sendromu, VKİ trombozu/daralması, konstriktif perikardit ve triküspit kapak hastalıklarıdır. Nadiren de olsa yapısal olarak arteriyovenöz malformasyonlar portal hipertansiyon sebebi olarak sayılabilir (5).

Karaciğer parankiminde oluşan fibrotik doku, rejenerasyon nodülleri ve inflamatuvar hücrelerin artışı intrahepatik portal hipertansiyon oluşumunda rol oynamaktadır. Karaciğer içerisinde vasküler yapıların ve sinüzoidal porların daralması vasküler dirençte artışa neden olur. Portal hipertansiyonun derecesi vasküler direnç ve portal venöz kan akımının şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, splanknik vazodilatasyon sonucu portal kan akımında gelişen artış portal hipertansiyonun daha da artmasına neden olur (19,20,21).

Klinik olarak her üç tipte de splenomegali/hipersplenizm ve kollateral oluşumu görülebilmektedir. İntrahepatik ve posthepatik portal hipertansiyon varlığında assit görülürken prehepatik portal hipertansiyonda görülmez. İntrahepatik portal hipertansiyonda altta yatan karaciğer hastalığına bağlı bulgular görülürken, posthepatik portal hipertansiyonda ağırlı hepatomegali gelişmesi tipiktir (17,18).

4.2.1 İNTRAHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYON

İntrahepatik portal hipertansiyon, hepatik ven kateterizasyonu yapılarak hepatik ven uç basıncı (WHVP) ve hepatik ven (FHVP) basınçlarına göre 3'e ayrılmaktadır: Presinüzoidal (normal WHVP ve FHVP) portal hipertansiyon, sinüzoidal (artmış WHVP ve normal FHVP) ve post sinüzoidal (artmış WHVP ve FHVP) (22).

4.2.1.1 İNTRAHEPATİK PRESİNÜZOİDAL PORTAL HİPERTANSİYON

Konjenital hepatik fibroz, erken dönemde primer biliyer siroz ve şistozomiyaz intrahepatik presinüzoidal portal hipertansiyon sebeplerindendir. Terminal portal venüllerde fibroza neden olarak portal hipertansiyona yol açarlar ve bu durumlarda genel olarak karaciğer fonksiyonları korunmuştur (21).

4.2.1.2 İNTRAHEPATİK SİNÜZOİDAL PORTAL HİPERTANSİYON

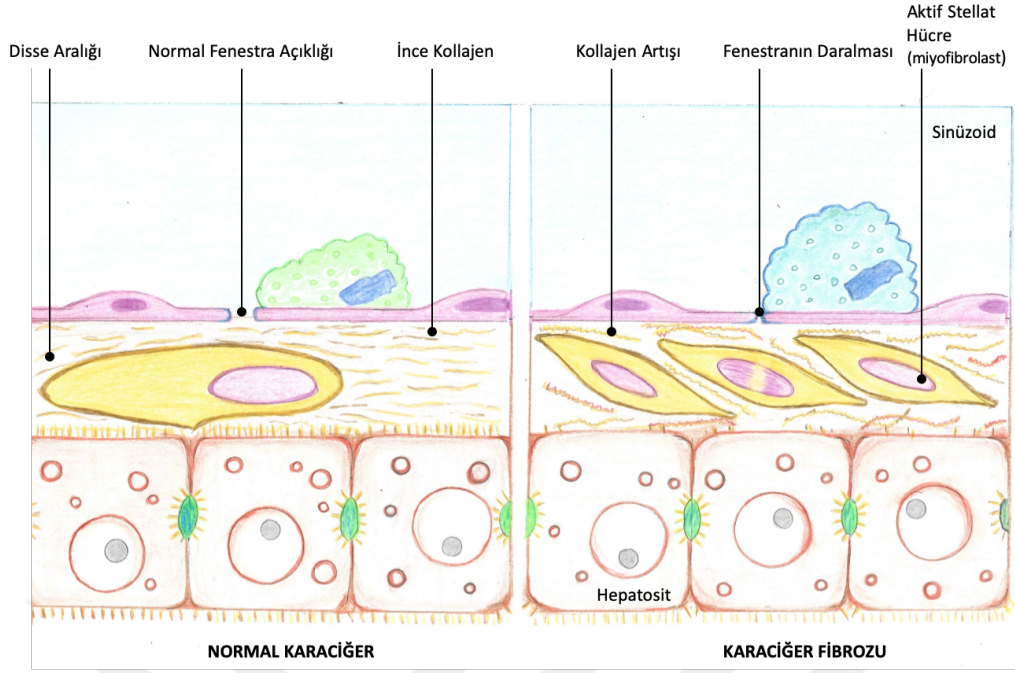
Siroz, hemokromatoz, Wilson Hastalığı, primer sklerozan kolanjit ve ileri dönem primer biliyer siroz intrahepatik sinüzoidal portal hipertansiyona neden olmaktadır. Siroz portal hipertansiyonun en sık sebeplerinden biridir (5, 21).

4.2.1.2.1 SİROZ

Siroz, ilk olarak Laennec tarafından, otopsilerde karaciğerin portakal kabuğu (sarı-turuncu renk) görünümünü andırdığı için Yunanca bir terim olan *kirrhões* kelimesinden esinlenilerek kullanılmıştır (23).

4.2.1.2.2 SİROZ PATOFİZYOLOJİSİ

Siroz, normal karaciğer mimarisinin nodüler hale gelmesi ve fibroz doku ile yer değiştirmesidir. Lobüller etrafında gelişen fibröz bantlar nedeniyle parankimal rejenerasyon nodülleri gelişir. Reaktif oksijen ürünleri, zedelenen hepatosit ve Kupffer hücrelerinden kaynaklanan Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ve Interlökin-1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinler nedeniyle, presinüzoidal stellat hücreler (İto hücreler) aktive miyofibroblastlara dönüşür ve Tümör Büyüme Faktörü Beta (TGF- β) sentezlenir (Şekil 6). Normal koşullarda, Tip I, III ve V kollajen karaciğer kapsülünde bulunurken Disse aralığında sadece Tip IV kollajen ve diğer hücre dışı matriks proteinleri bulunur. Siroz durumunda ise, Disse aralığında bulunan aktive İto hücrelerinden aşırı miktarda Tip I ve III kollajen üretimi göze çarpar (20).



Şekil 6 Karaciğer Fibrozu

Fibroza ek olarak madde alışverişi için gerekli olan sinüzoidlerin yerini kapillerlerin alması ve bazal membran gelişimi ile fenestra açıklıklarının kaybolması anlamına gelen kapillerizasyon da siroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Şekil 6). Kapillerizasyon hepatositlerin oksijenasyonu için de önemlidir fakat sebebi net olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca iskemi, hepatositlerde atrofiye ve fibrojenazda artışa neden olmaktadır (9,10).

4.2.1.2.3 SİROZ KOMPLİKASYONLARI

Portal hipertansiyon, siroz komplikasyonlarının temelinde yatmaktadır. Gastroözefageal varis kanamaları, portal hipertansif gastropati, asit oluşumu, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatik hidrotoraks, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, sirotik kardiyomiyopati, hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinom ve portal ven trombozu portal sistemdeki basınç artışı nedeniyle gelişebilecek komplikasyonlardır (24).

Komplikasyon varlığında hastaların morbiditesi ve mortalitesi artmaktadır (25, 26, 27). Bu nedenle yüksek riskli hastaların saptanması, prognoz tayini, karaciğer rezervinin ve siroz ciddiyetinin belirlenmesi amacıyla Child-Turcotte-Pugh (CTP) ve MELD-Na

skorlama sistemleri kullanılmaktadır (28, 29). CTP skorlama sisteminin bileşenleri assit ve ensefalopati varlığı, albümin ve bilirübin seviyeleri ve protrombin zamanında uzamadan oluşmaktadır. Tablo 1’de görüldüğü gibi kategori A, B ve C’den oluşan bu sistemde, CTP kategori B ve üzeri dekompanse sirozu belirtmektedir. MELD-Na INR, serum sodyum, kreatinin ve bilirübin seviyelerinin matematiksel olarak hesaplanması ile elde edilen, 6 – 40 puan arasında değişen bir skorlama sistemidir. Puan arttıkça mortalitede artış olduğu gösterilmiştir. MELD XI ise vitamin K antagonisti kullanan ve INR’si bu nedenle uzun hastalarda kullanılmaktadır (30, 31, 32).

Tablo 1 Child-Turcott-Pugh Skorlaması

	1	2	3
Assit	Yok	Hafif	Şiddetli
Bilirübin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	< 2.8
Protrombin zamanında uzama (INR) (s)	<4 (<1.7)	4-6 (1.7-2.3)	>6 (>2.3)
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

Kategori A: 5-6 puan (hafif derece karaciğer hastalığı)

Kategori B: 7-9 puan (orta derece karaciğer hastalığı)

Kategori C: 10-15 puan (ileri derece karaciğer hastalığı)

4.2.1.3 İNTRAHEPATİK POSTSİNÜZOİDAL PORTAL HİPERTANSİYON

Nadir görülen bir durumdur. Karaciğer venöz kan çıkışının bozulduğu durumdur. Veno-okluzif hastalıklar, intrahepatik postsinüzodial portal hipertansiyonun en sık sebebidir. Terminal portal venüllerde fibrozun artması sonucu oluşur (21).

4.2.2 POSTHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYON

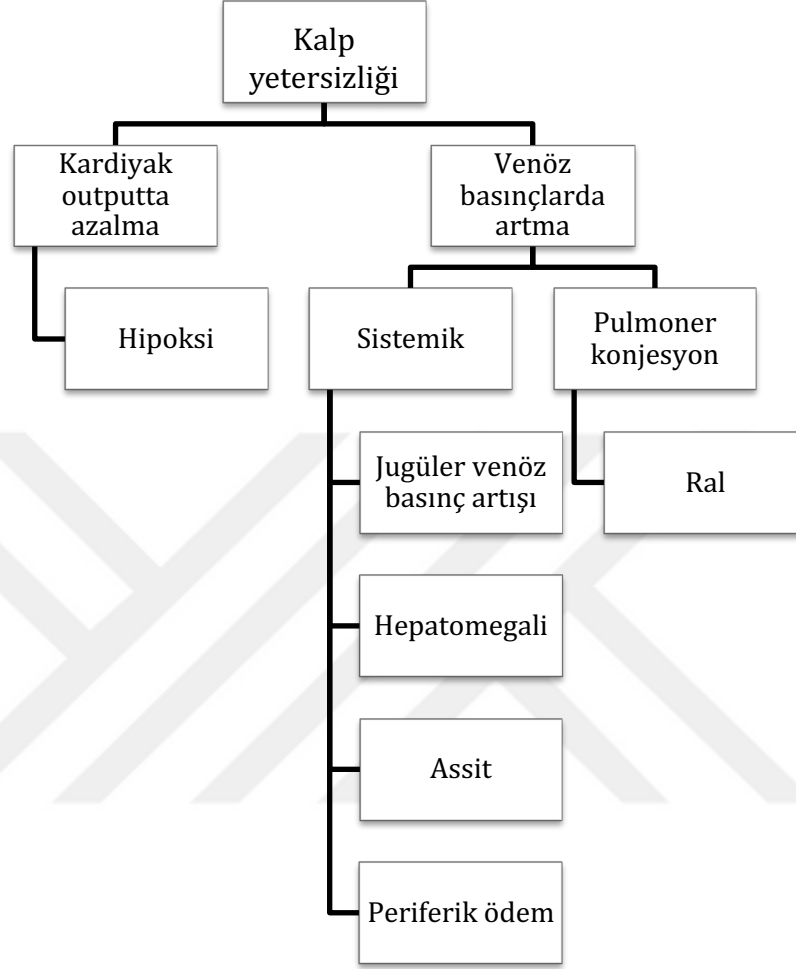
Posthepatik portal hipertansiyonun en sık sebebi Budd-Chiari sendromudur. Hiperkoagülabilité veya miyeloproliferatif hastalık nedeniyle hepatik vende veya VKİ'nin sağ atriyumuna kadar olan herhangi bir seviyesinde gelişen trombozu ifade eder. Klinik olarak karaciğer hasarı değişken olsa da portal hipertansiyona bağlı olarak assit ve gastroözefageal varis kanamaları sıklıkla eşlik etmektedir (11).

Konjestif kalp yetersizliği kardiyak outputta azalma ve/veya intrakardiyak basınçların artışına bağlı olarak nefes darlığı, halsizlik gibi şikayetlere ek olarak juguler venöz basınç artışı, periferik ve pulmoner ödem bulgularının görüldüğü bir durumdur. Sıklıkla, akut koroner sendrom sonrası sistolik fonksiyon bozukluğu ile birlikte görülür. Ayrıca diyastolik fonksiyon bozukluğu, iletim sistemindeki bozukluklar, perikard ve endotel hasarı sonucu da kalp yetersizliği görülebilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonuna göre düşük ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olarak ikiye ayrılır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun $\leq 40\%$ olduğu durumlar düşük ejeksiyon fraksiyonlu, $40-49\%$ olduğu durumlar korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olarak adlandırılmaktadır (33).

Kalp yetersizliğinde bulgular su ve sodyum tutulumuna bağlıdır. Volüm yükünün artması nedeniyle görülen bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir. Juguler venöz dolgunluk, periferik ve pulmoner ödem daha sık görülürken assit nadiren görülür. Bu bulgular kalp yetersizliğinin tanısı için spesifik değildir ve tanının kesinleştirilmesi için birçok parametre kullanılmaktadır. En sık kullanılan biyokimyasal parametre N-terminal pro B tipi natriüretik peptit (pro-BNP). Kalp yetersizliği durumunda serumda ve plevral sıvıda pro-BNP arttığı saptanmıştır (34). Kalp yetersizliği için serum pro-BNP eşik değeri Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından 125 pg/mL olarak belirtilmiştir (35).

Sirotik kardiyomiyopati, altta yatan bir kalp hastalığı olmadan gelişen kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğudur. Kalp hücrelerinin lipit membranda gelişen hasar ve hücre içinde sinyal mekanizmalarının aktive olması ile negatif inotropi gelişir. EKG'de QTc uzaması, EKO'da EF düşüklüğü, sol atriyumda genişleme ve pro-BNP ve troponin T seviyesinde artış görülür. Yüksek pro-BNP seviyeleri (>391 pg/mL) yüksek mortalite ile koreledir (36, 37, 38).

Tablo 2 Kalp Yetersizliği Klinik Bulguları



Kardiyak siroz, kalp hastalıklarına bağlı olarak gelişen kardiyak konjesyonun (konjestif hepatopati) uzun sürmesi nedeniyle gelişen karaciğer hasarı olarak tanımlanmaktadır. Sağ kalp yetersizliğine bağlı durumlarda VKİ ve hepatik vendeki önyük artışı nedeniyle karaciğer hasarı meydana gelirken sol kalp yetersizliğine bağlı iskemi gelişir. Sinüzoidlerdeki basınç artışı nedeniyle gelişen kollajen birikimi santral venden başlayarak tüm lobüle ilerler ve hepatositlerde atrofiye ve siroza neden olur. Kalp kapak hastalıkları, ciddi pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, perikardiyal hastalıklar ve restriktif perikardit kardiyak siroza neden olabilmektedir. Assiti olan bir hastada splenomegali olmaması ve buna eşlik eden Tablo 2'deki bulguların bulunması kardiyak konjesyonu veya kardiyak sirozu düşündürmelidir. Bu hastalarda mortalite sebebi genellikle kalp yetmezliğinden kaynaklandığı için kardiyak konjesyon, kardiyak siroz

geliştirene kadar tanınmamakta veya göz ardı edilmektedir. Tedavide amaç altta yatan kalp hastalığının tedavisi ve siroz komplikasyonlarının önlenmesidir (39).

4.3 ASSİT

Karın boşluğunda normalde yaklaşık 10-20 cc sıvı bulunur. Bu sıvının 25 cc'yi geçmesi assit olarak adlandırılır (40). Sıvının miktarına göre assit 3 gruba ayrılmaktadır. Tablo 3'te ayrıntılı olarak bu grupların özellikleri verilmiştir. Grade 1'de tedavi seçeneği takip iken, grade 2 ve 3'te etiyolojiye göre diüretik tedavi veya boşaltıcı parasentez tercih edilmektedir (Tablo 3) (41).

Tablo 3 Miktarına Göre Assit Sınıflandırması

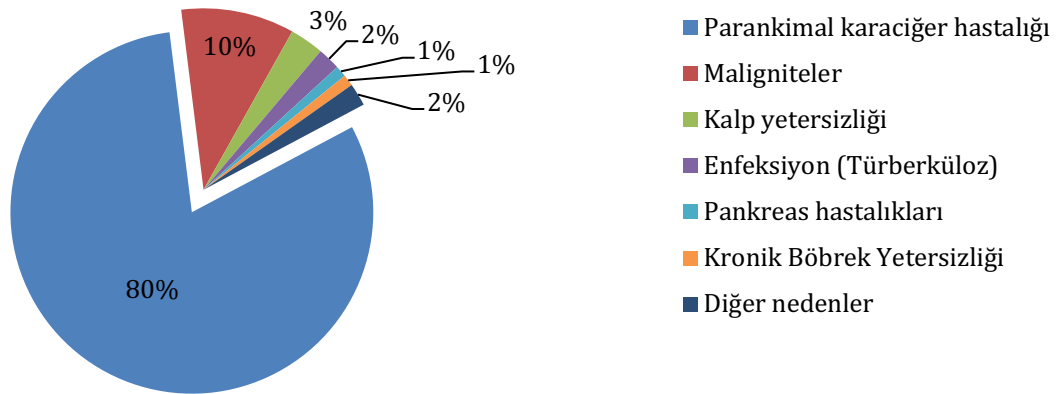
Grade 1 Assit	Fizik muayenede belirlenmeyen ve ancak ultrasonografiyle saptanabilen miktarda assit
Grade 2 Assit	Karında simetrik şişkinlik olarak fark edilebilen miktarda assit
Grade 3 Assit	Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan assit

Assit etiyolojisi patofizyolojik olarak portal hipertansiyon, kardiyovasküler nedenler, peritoneal hastalıklar ve inflamatuvar nedenler olarak gruplandırılabilir (Tablo 4) (42).

Tablo 4 Patofizyolojiye Göre Assit Sınıflandırması

Portal hipertansiyona bağlı assit	Siroz Alkolik hepatit Akut viral hepatit Budd-Chiari sendromu VKİ trombozu
Kardiyovasküler nedenlere bağlı assit	Kalp yetersizliği Konstriktif perikardit
Maligniteye bağlı assit	Peritoneal karsinomatozis Batin içi tümörler Yaygın karaciğer metastazları Lenfoma
İnflamatuvar assit	Tüberküloz Bakteriyel peritonit Akut pankreatit Kollajen vasküler hastalıklar FMF

Assit nedenleri ve sıklıkları Şekil 7’de görülmektedir. Sırasıyla siroz, maligniteler, kalp yetersizliği, tüberküloz ve pankreas hastalıkları en sık assit nedenleridir (43). Assit patofizyolojisinin anlaşılması ayırıcı tanı açısından önemlidir, bu nedenle öncelikle assit oluşum mekanizmalarından bahsedilecektir.



Şekil 7 Sıklıklarına Göre Assit Etiyolojisi

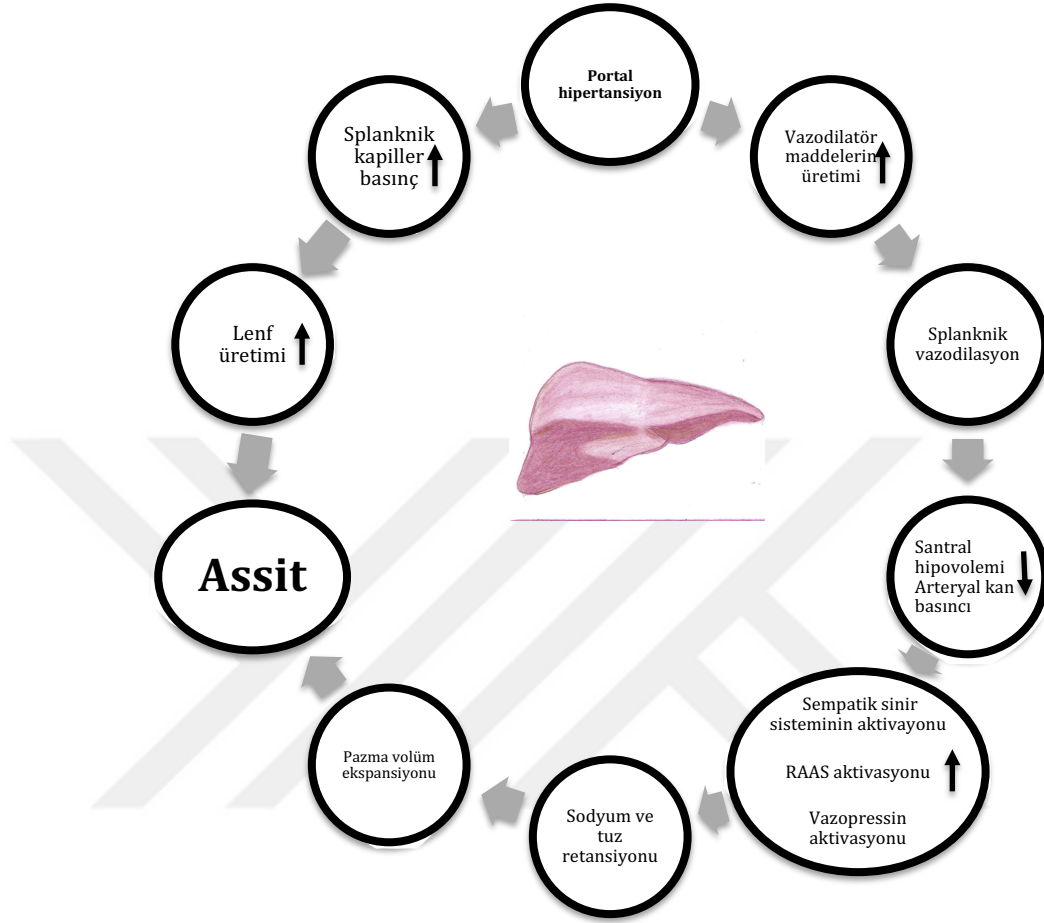
4.3.1 İNTRAHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYONDA ASSİT

Karaciğer parankimindeki fibroz nedeniyle gelişen portal hipertansiyon, hepatik sinüzoidlerde gelişen hidrostatik basınç artışı, assit oluşumunun temel nedenini oluşturmaktadır. HPVG>12 mmHg olduğu durumlarda assit gelişmektedir, genellikle farkın daha düşük olduğu durumlarda assit görülmez (40).

Şekil 8’de portal hipertansiyon gelişiminden sonra assit oluşumunun mekanizması detaylı olarak anlatılmıştır. İntrahepatik portal hipertansiyon varlığında vazodilatör mediyatörlere (nitrik oksit, glukagon ve lokal vazodilatörler) karşı yanıtın artması, vazokonstriktör mediyatörlere karşı direnç gelişmesi ve anjiyogenez splanknik kan akımında artışa neden olmaktadır. Gelişen splanknik vazodilatasyon sonrasında azalan efektif arteriyel kan hacmi nedeniyle ortalama kan basıncında düşme meydana gelir. Böbrek fonksiyonlarının korunması ve glomerüler filtrasyon hızının tekrar arttırılması amacıyla birçok nörohumoral mekanizma devreye girer (Şekil 8) (44, 45). Sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktive olur ve vazopressin konsantrasyonu artar. Bu üç mekanizmanın sonucunda sodyum geri emilimi artar ve hücre dışı sıvı volümünde artış meydana gelir. Bu duruma “overflow” hipotezi adı verilmektedir (46).

Ayrıca, portal hipertansiyonun yarattığı splanknik kapillerlerdeki hidrostatik basınç artışı nedeniyle batın içerisine geçen sıvı miktarı artar. Starling yasasına göre sıvı hidrostatik basıncın yüksek olduğu yerden düşük olduğu yere geçer ve basınç yüksekliği ile gelişen assit miktarı doğru orantılıdır. Lenfatik sistemin emme kapasitesinin üzerindeki bu üretim nedeniyle fazla sıvı batın içerisinde kalır. Üretim ve emilim arasındaki bu dengesizlik damar içerisindeki sıvının azalmasına ve biraz önce bahsedilen kompensatuvar mekanizmaların tetiklenmesine neden olur. Buna “volüm açığı” hipotezi denilmektedir (Şekil 9) (47).

Karaciğer hücre yetersizliği durumunda albümin ve diğer proteinlerin üretiminde azalma meydana gelir ve damar içi onkotik basınçta azalma da assit gelişiminde rol oynamaktadır (38).

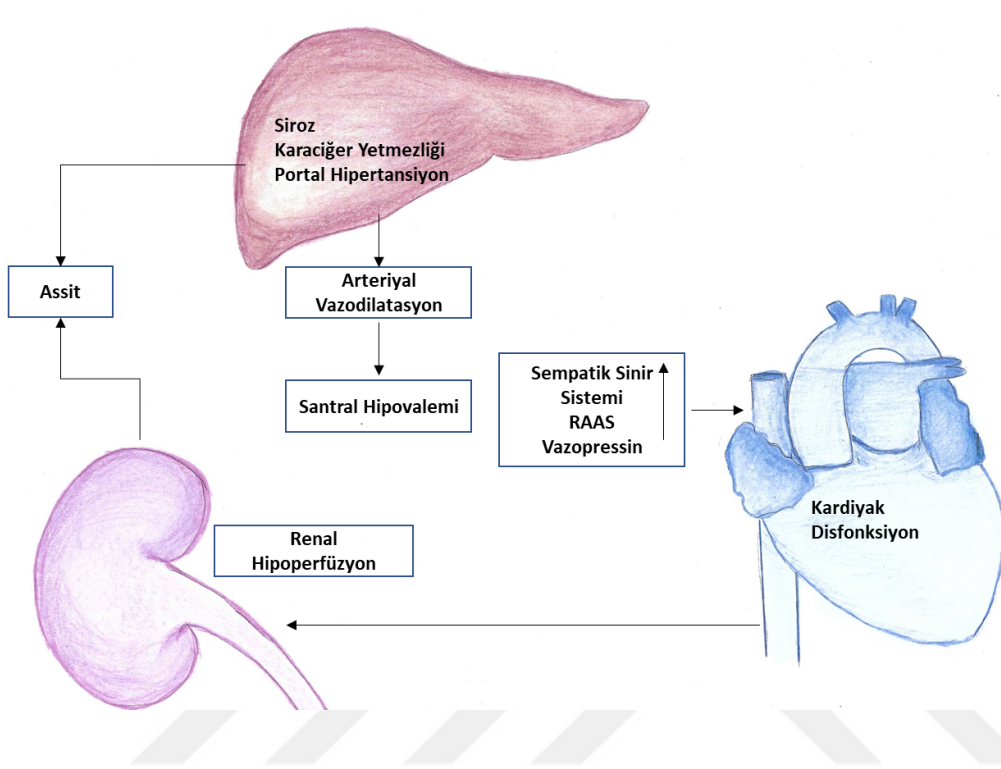


Şekil 8 Assit Oluşum Mekanizması

4.3.2 POSTHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYONDA ASSİT

Konjestif kalp yetersizliği, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve triküspit kapak hastalığı varlığında karaciğerde, geriye dönük, venöz basınç artışı sonucu pasif konjesyon meydana gelir. Bu durum konjestif kardiyopati olarak adlandırılmaktadır. Gelişen perfüzyon bozukluğu nedeniyle hepatoselüler hipoksi, karaciğer mikrosirkülasyonundaki vasküler yapıların damar bütünlüğünde bozulmaya yol açar. Ayrıca endotel bütünlüğü ve fonksiyon bozukluğu nedeniyle protein kaçağı da meydana gelmektedir. Konjestif hepatopati olarak adlandırılan bu durumda, geriye dönük basınç artışı devam ettiği sürece sinüzoidler ve hepatik ven kanalikülleri içerisinde gelişen tromboz nedeniyle portal basınç artışı görülmektedir. Posthepatik

portal hipertansiyon varlığında hepatik ven ve portal ven arasındaki basınç farkı, hepatik vendeki basınç artışından dolayı normaldir (48). Artan volüm yükü nedeniyle de hepatik ven ve peritoneal venlerden sıvı kaçağı meydana gelmektedir (49).



Şekil 9 Assit Fizyolojisi

Budd-Chiari sendromunda da konjestif kalp yetersizliğine benzer şekilde, hepatik ven veya VKİ'deki tıkanmaya bağlı olarak geriye dönük basınç artışı görülmektedir. Artan sıvı miktarı lenfatik direnaja kapasitesini aştığında sıvı karaciğer kapsülünden batın içi alana yayılmaktadır (11).

4.3.3 PERİTONEAL HASTALIK VE MALİGNİTEYE BAĞLI ASSİT (PORTAL HİPERTANSİYONA BAĞLI OLMAYAN ASSİT)

Malig nitelerde, birçok nedene bağlı assit gelişmektedir. Kötü prognostik bir gösterge olan bu durum, assit hastalarının %10'unda görülmektedir.

Over ve gastrointestinal sistem tümörleri daha çok peritoneal metastaza (peritoneal karsinomatozis) bağlı olarak assite yol açar. Gastrointestinal tümöral hücrelerinin ürettikleri sıvı, portal vene olan bası ve karaciğer metastazları da portal direnç artışı yaratarak assit gelişimine katkıda bulunur.

Sağlıklı bireylerde, periton içerisindeki sıvı ve düşük molekül ağırlıklı maddeler hematojen olarak geri emilirken, büyük molekül ağırlıklı maddeler lenfatik yolla emilmektedir (47). Peritoneal irritasyon varlığında vasküler geçirgenlik artışı ve lenfatik drenajın tıkanması sonucunda da assit gelişmektedir (12).

4.3.4 ASSİT AYRICI TANISI

Yukarıda da ayrıntılı olarak açıklandığı gibi assit birçok neden ile ortaya çıkmaktadır. Altta yatan etiyolojiyi bulmak amacıyla öncelikle iyi bir anamnez, fizik muayene, batin görüntülemesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve assit örnekleme yapılmalıdır.

Assit örnekleme (parasentez) bir enjektör yardımıyla karın içerisinde sıvı alınma işlemidir ve tanı ve/veya tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Parasentez umblikusun lateralinden, sol ön iliak çıkıntının 1/3 ön çaprazından yapılır. Periton iğne yardımı ile geçilerek batin içerisindeki sıvıdan örnek alınır. Nadir de olsa enfeksiyon, barsak perforasyonu, kanama gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (50).

Assit örneklemeinde, mutlaka makroskopik olarak incelenmeli ve hücre sayımı, total protein ve albümin seviyelerine bakılmalıdır. Enfeksiyon varlığından şüphelenildiği durumda kültür ekilmeli, gram boyama yapılmalı ve laktat dehidrogenaz (LDH) ve glukoz seviyelerine bakılmalıdır (Tablo 5) (51). Malignite için sitoloji, tüberküloz için adenoazin deaminaz, Aside Dirençli Basil (ARB) ve tüberküloz PCR, pankreatit için amilaz, şilöz karakterdeki assit için trigliserit bakılabilmektedir (42).

Tablo 5 Assit Analizinde Sıklıkla Kullanılan Parametreler

Mutlaka incelenmesi gereken parametreler	Enfeksiyon varlığında/gerekli görüldüğünde istenmesi gereken parametreler
Makroskopik görünüm	Non-spesifik kültür
Hücre sayımı	Gram boyama
Albümin	Laktat dehidrogenaz
Total protein	Glukoz

Makroskopik görünüm: Seröz, hemorajik, bulanık ve beyaz/şilöz karakterde olabilir. Tablo 6’da detaylı olarak anlatılmıştır (47).

Tablo 6 Makroskopik Görünüme Göre Assit Sınıflandırması

Seröz	Portal hipertansif Malignite Pankreas hastalıkları
Hemorajik (kırmızı)	Malignite Travma Pankreas hastalıkları
Bulanık	Enfeksiyöz nedenler Malignite
Şilöz	Malignite

Hücre sayımı: Enfeksiyon olmadığı durumda, assit lökosit sayısı yaklaşık 280-500 hücre/mm³’tür. Assit polimorfonükleer lökosit sayısının 250 hücre/mm³’ün üzerinde olması bakteriyel peritonit olarak adlandırılır. Malignite ve tüberküloz peritoniti varlığında lenfosit artışı saptanmaktadır (52).

Serum-assit albümin farkı (SAAF):

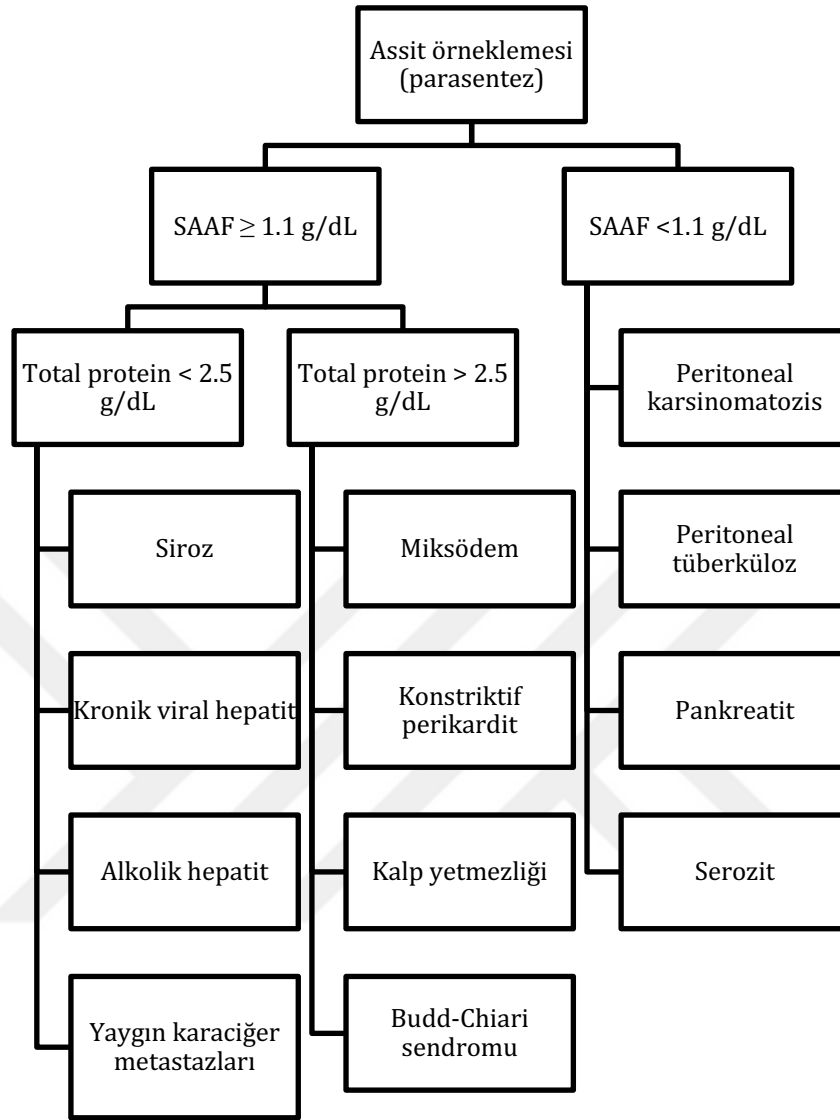
Eş zamanlı bakılan serum albümin ile assit albümin seviyelerinin farkını ifade etmektedir. SAAF, onkotik basınç farkını ve dolaylı olarak da portal hidrostatik basınç artışını göstermektedir. Assit ayırıcı tanısında en sensitif göstergedir (53). Assit etiyolojisinin portal hipertansiyona bağlı olan ve olmayan assit olarak iki gruba ayrılmasında kullanılmaktadır. Portal hipertansiyonda oluşan transuda vasküldeki, proteinden fakir olan sıvı, sıvının albümin değeri düşük olacağından $SAAF \geq 1.1$ g/dL olarak saptanacaktır. Portal basınç artışına bağlı olmayan assitlerde ise $SAAF < 1.1$ g/dL'dir (13). Tablo 7'de SAAF'ye göre assit etiyolojileri sınıflandırılmıştır.

Tablo 7 Serum – Assit Albümin Farkına Göre Assit Sınıflandırması

SAAF ≥ 1.1 g/dL	SAAF < 1.1 g/dL
Siroz	Peritoneal karsinomatozis
Alkolik hepatit	Peritoneal tüberküloz
Kalp yetmezliği	Pankreatit
Yaygın karaciğer metastazları	Serozit – Bağ doku hastalıkları
Konstriktif perikardit	Nefrotik sendrom
Budd-Chiari sendromu	
Portal ven trombozu	
İdiyopatik portal fibrozis	

Assit total protein (TP) seviyesi: Assit, total protein seviyesine göre bakıldığında iki farklı grupta incelenebilmektedir. Transuda sıvıların total proteini < 2.5 g/dL, eksuda sıvıların > 2.5 g/dL'dir. SAAF'nin ≥ 1.1 g/dL olduğu fakat total proteinin > 2.5 g/dL olduğu durumlar posthepatik portal hipertansif assitlerde görülmektedir (54). Tablo 8'de de görüldüğü gibi karaciğerin parankimal hastalıklarında assit total proteini < 2.5 g/dL iken konjestif kalp yetersizliği, konstriktif perikardit, Budd-Chiari sendromu gibi hastalıklarda $SAAF \geq 1.1$ g/dL olup TP 2.5 g/dL'nin üzerindedir. Peritoneal karsinomatozis, pankreatit ve tüberküloz pankreatit durumlarında da total protein 2.5 g/dL'nin üzerindedir (53).

Tablo 8 Serum – Assit Albümin Farkına ve Assit Total Proteine Göre Assit Sınıflandırması



Assit kolesterol seviyesi: Maligniteye bağlı assitlerin ayırıcı tanısında assit kolesterol seviyesinin kullanılması önerilmektedir. Yapılan güncel çalışmalarda, maligniteye bağlı assitte kolesterol seviyesi, tüberküloz ve siroza bağlı assitlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (13, 55). Sirotik hastalarda assit kolesterol seviyesi adına yapılmış çalışma sayısı azdır ve her çalışma kendi eşik değerini belirlemiştir. Güncel çalışmalar doğrultusunda maligniteye bağlı assitlerde kolesterol seviyesinin ortalama değeri > 1.2 mmol/L (48 mg/dL) olarak kabul edilmektedir (56, 57, 58) .

Assit Pro-BNP seviyesi: Pro-BNP 108 aminoasitten oluşan bir polipeptittir (59). Kalp kaynaklı bir vazoaktif peptit olan pro-BNP, iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliğinde serumda yükselmektedir. Sirotik kardiyomiyopati varlığında da serum pro-BNP değerinde yükseklik beklenmektedir. Transuda karakterdeki plevral sıvılarda

pro-BNP yüksekliği kalp yetersizliği ile doğru orantılıdır. Kalp yetersizliği tanısı için eşik değer olarak serum pro-BNP seviyesi 125 pg/mL iken plevral pro-BNP eşik değer 1500 pg/mL olarak belirlenmiştir (34, 60, 61).

Kardiyak konjesyona bağlı assit ve kardiyak siroza bağlı assitte kolesterol seviyesini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Sirotik kardiyomiyopati veya iskemik kalp hastalığı varlığında serum pro-BNP seviyesi yüksek saptanan hastalarda, eş zamanlı assit pro-BNP seviyelerinin de yüksek olacağı öngörülmektedir. Fakat serum pro-BNP yüksekliği olan hastalarda, karaciğerde fibroz veya sinüzoidal kapillerizasyon eşlik etmediği durumlarda, assit pro-BNP seviyelerinin görece olarak düşük olması beklenmektedir.



5. HASTALAR VE YÖNTEM

5.1 HASTALAR VE TAKİP

Bu çalışmada 2017 – 2020 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği ve Servisi'nde assit nedeniyle takip edilen 114 hastanın verileri elde edilmiştir. Retrospektif olarak hastaların dosyalarından ve cinsiyet, doğum tarihi, hastalık etiyolojisi, portal hipertansiyon olup olmadığı, hastalık süresi, karaciğer biyopsisi, siroz komplikasyonu varlığı, eşlik eden ek hastalık varlığı, diüretik kullanımı incelenmiştir. İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmış eş zamanlı serum ve assit analizi bilgilerine ulaşılmıştır. Trombosit sayısı, kreatinin, total protein, albümin, LDH, bilirübin, INR, kolesterol, trigliserit; assit, total protein, albümin, LDH, kolesterol ve trigliserit değerleri not edilmiştir. Prospektif olarak dahil edilen hastaların serum pro-BNP ve assit pro-BNP değerleri incelenmiştir.

Sirotik ve non-sirotik hastalık ayrımı için karaciğer biyopsi verileri, biyopsi yapılamayan hastalarda görüntüleme yöntemleri (Manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi) kullanılmıştır. Tüm sirotik hastaların Child-Turcott-Pugh ve MELD-Na/MELD XI skorları hesaplanmıştır.

Prospektif olarak çalışmaya dahil edilen hastalardan bu çalışmaya özgü hazırlanmış bilgilendirmiş onam formu ve parasentez onam formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18 yaşın üzerinde olma, örnekleyici parasentez için yeterli assitin olması, parasentez için kontraendikasyon oluşturmayan durumlar olarak belirlenmiş diğer hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Parasentez kesin ve rölatif kontrendikasyonları; yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu, primer fibrinoliz, ileri derecede barsak distansiyonu olarak belirlenmiştir.

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay no: 2020/206).

5.2 İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek değerler, frekans ve oran kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, Wilcoxon testi kullanılmıştır. Üçlü grup analizi ANOVA ile yapılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer testi uygulanmıştır. p^o değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Eşik değer hesaplanmasında ROC analizi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS v21.0 programı kullanılmıştır.



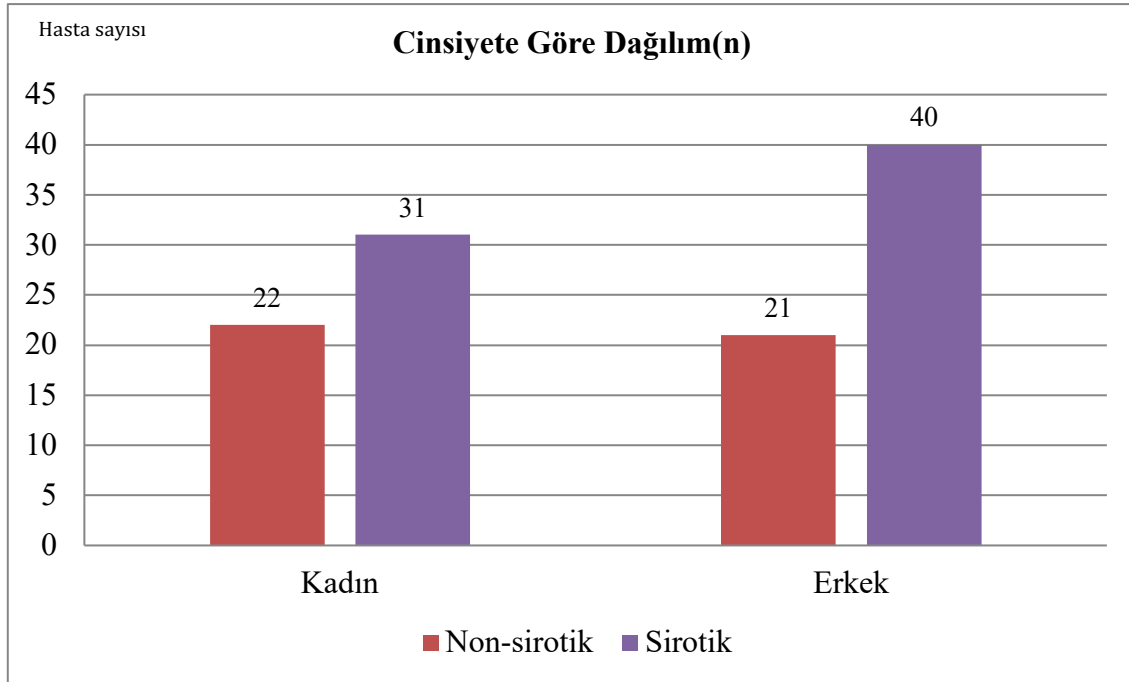
6. BULGULAR

6.1 GENEL BULGULAR

Çalışmamıza 61 (%53.5) erkek ve 53 (% 46.5) kadın olmak üzere toplam olarak 114 assiti olan hasta dahil edilmiştir. Tablo 9’da hastaların demografik özellikleri verilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması 58.5 ± 14.2 yıl, sirotik hastaların 61.8 ± 12.2 yıl ve non-sirotik hastaların 53.1 ± 15.8 yıl olarak saptanmıştır ($p=0.01$). Hastalık süresi ortalama 9.3 ± 7.8 yıldır. Bu hastaların 71’i (%62.2) sirotik ve 43’ü (%37.8) non-sirotik hastalardan oluşmaktadır (Şekil 10).

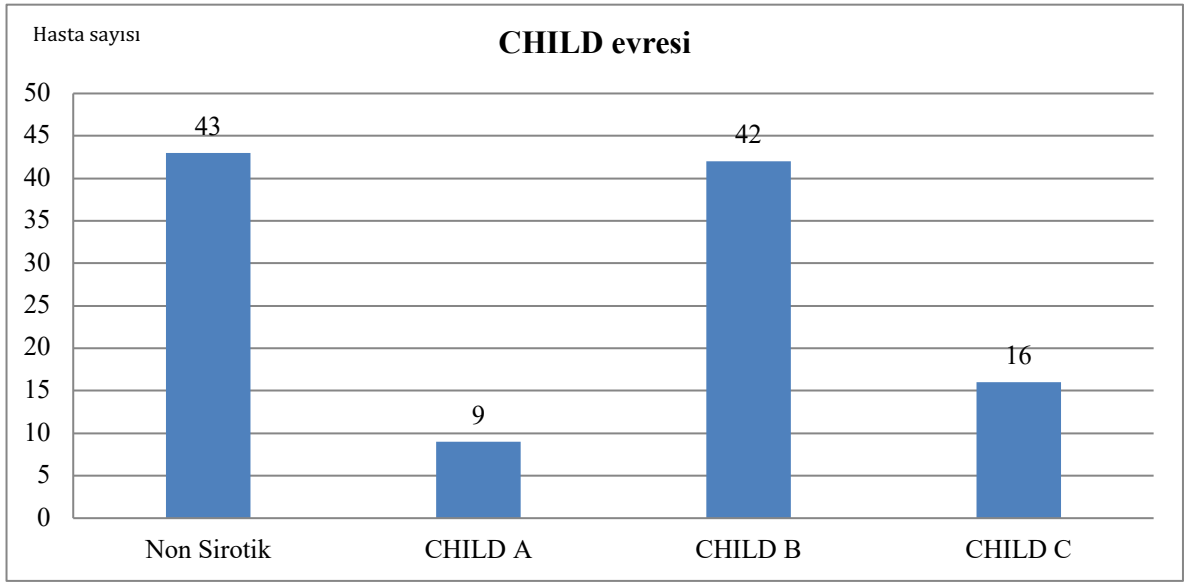
Tablo 9 Hastaların Demografik Özellikleri

	Tüm hastalar (n=114)	Sirotik (n=71)	Non-Sirotik (n=43)	p° değeri
Ortalama $\pm$ SS				
Yaş, yıl	58.5 ± 14.2	61.8 ± 12.2	53.1 ± 15.8	.001
Cinsiyet, n (%)				>0.05
Erkek	61 (53.5)	40 (35.1)	21 (18.4)	
Kadın	53 (46.5)	31 (27.2)	22 (19.3)	
Hastalık süresi, yıl	9.3 ± 7.8	10.8 ± 8.1	6.8 ± 6.7	>0.05



Şekil 10 Cinsiyete Göre Sirotik ve Non-Sirotik Hasta Sayısı

Şekil 11’de hastaların CHILD evreleri gösterilmiştir. 71 sirotik hastanın, 9’u (% 12.7) CHILD evre A, 42’si (% 59.2) CHILD evre B, 16’sı (% 22.5) CHILD evre C olarak saptandı. 4 (% 5.6) hastanın, assit örneklendiği dönemde INR değerleri vitamin K antagonisti kullanımına bağlı olarak uzun olduğu için CHILD evreleri hesaplanamamıştır. Bu hastaların MELD XI skorları 26, 13, 9, 9’dur.



Şekil 11 Hastaların CHILD Evreleri

Sirotik hastalarda etiyolojiye bakıldığında, siroza yol açan en sık nedenlerin kriptojenik (%16.9), hepatit C (%14.1) ve hepatit B (%12.7) olduğu görülmüştür. Tablo 10'da tüm hastaların siroz sebepleri ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 10 Sirotik Hastaların Etiyolojisi

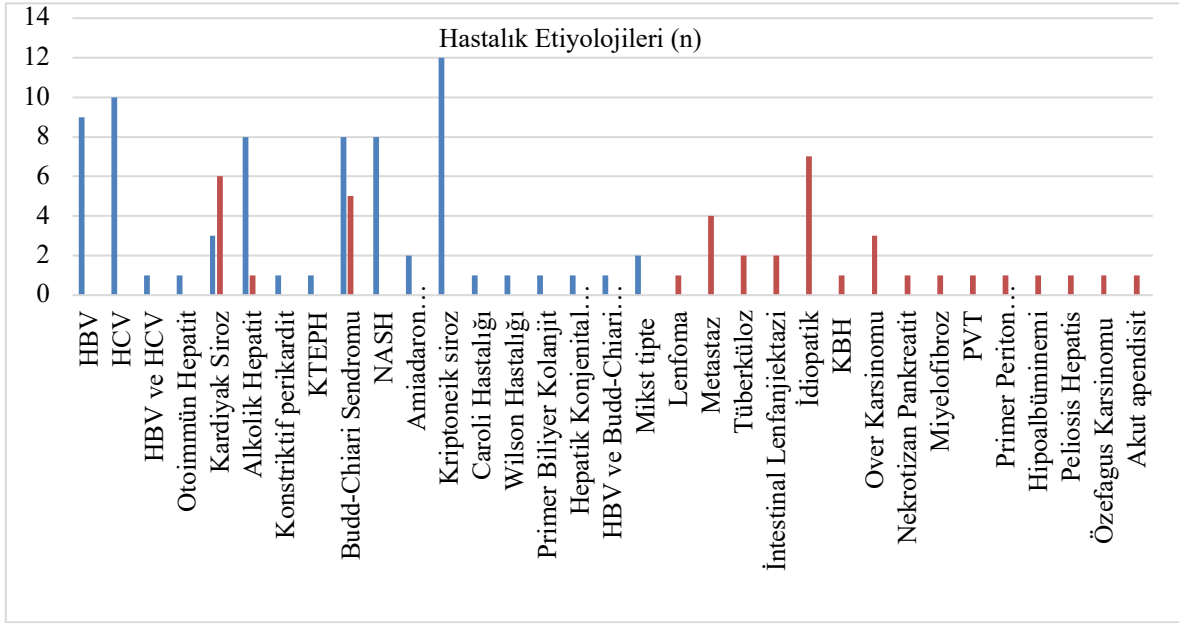
Sirotik Hastalarda Etiyoloji	Hasta Sayısı (%)
Kriptojenik siroz	12 (16.9)
HCV	10 (14.1)
HBV	9 (12.7)
Alkolik Hepatit	8 (11.3)
Budd-Chiari Sendromu	8 (11.3)
NASH	8 (11.3)
Kardiyak	3 (4.2)
Amiadaron kullanımına bağlı siroz	2 (2.8)
Mikst tipte (Siroz ve malignite)	2 (2.8)
HBV ve HCV	1 (1.4)
Otoimmün Hepatit	1 (1.4)
Konstriktif perikardit	1 (1.4)
KTEPH	1 (1.4)
Caroli Hastalığı	1 (1.4)
Wilson Hastalığı	1 (1.4)
Primer Biliyer Kolanjit	1 (1.4)
Hepatik Konjenital Fibrozis	1 (1.4)
HBV ve Budd-Chiari Sendromu	1 (1.4)

Non-sirotik hastalarda assit nedenlerine bakıldığında, assit 7 (%16.3) hastada idiyopatik olarak saptanmış olup kardiyak konjesyon (%14) ve Budd-Chiari Sendromu (%11.6) en sık görülen nedenlerdir (Tablo 11).

Tablo 11 Non-Sirotik Hastalarda Etiyoloji

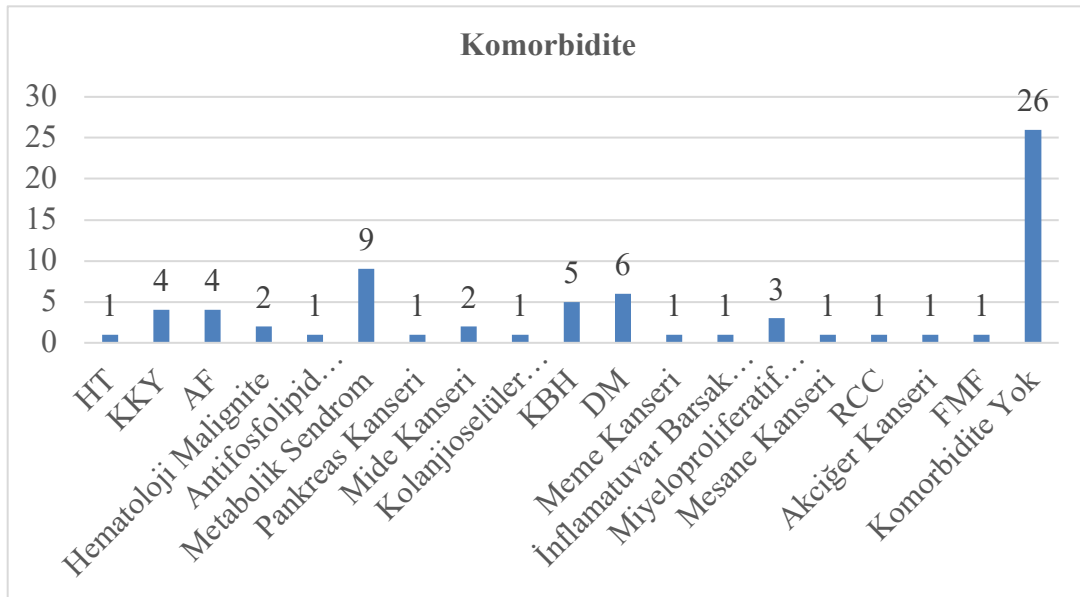
Non-Sirotik Hastalarda Etiyoloji	Hasta Sayısı (%)
İdiyopatik	7 (16.3)
Kardiyak Konjesyon	6 (14)
Budd-Chiari Sendromu	5 (11.6)
Metastaz	4 (9.3)
Over Karsinomu	3 (7.0)
Tüberküloz	2 (4.7)
İntestinal Lenfanjektazi	2 (4.7)
Pankreas Karsinomu	2 (4.7)
Alkolik Hepatit	1 (2.3)
Lenfoma	1 (2.3)
KBH	1 (2.3)
Nekrotizan Pankreatit	1 (2.3)
Miyelofibroz	1 (2.3)
PVT	1 (2.3)
Primer Periton Karsinomu	1 (2.3)
Hipoalbüminemi	1 (2.3)
Peliosis Hepatis	1 (2.3)
Özefagus Karsinomu	1 (2.3)
Akut apandisit (Perfore)	1 (2.3)
Byler Hastalığı	1 (2.3)

Şekil 12’de sirotik ve non-sirotik hastaların mevcut hastalıkları gösterilmektedir.



Şekil 12 Sirotik ve Non-Sirotik Hastaların Mevcut Hastalıkları

Sirotik hastaların 26’sında (%36.6) eşlik eden bir hastalık bulunmamaktadır. En sık görülen komorbid durumlar metabolik sendrom, Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) ve kronik böbrek hastalığıdır, sırasıyla 9 (%12.6), 6 (%8.5), 5 (%7.0) hastada saptanmıştır. Solid organ malignitesi 8 (%11.2) hastada mevcuttur. Şekil 13’te eşlik eden hastalık sıklığı detaylı olarak belirtilmiştir



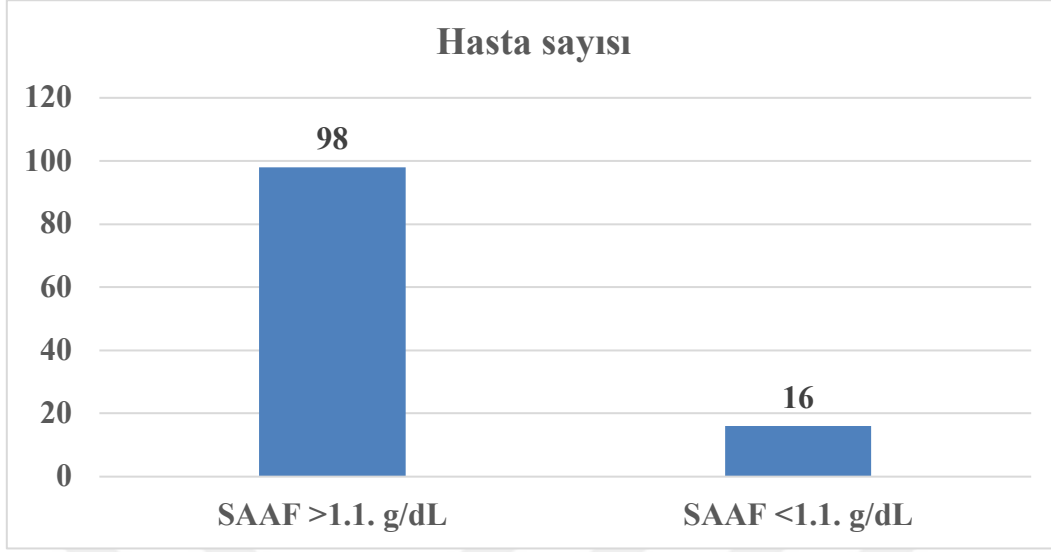
Şekil 13 Sirotik Hastalarda Komorbid Hastalıklar

Tüm hastaların, sirotik ve non-sirotik hastaların trombosit sayısı, serum total protein, albümin, kolesterol, trigliserit, pro-BNP ve assit total protein, albümin, LDH, kolesterol, trigliserit, pro-BNP seviyeleri Tablo 12’de verilmiştir. Sirotik ve non-sirotik gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında trombosit değeri, serum albümin, assit TP, albümin ve kolesterol seviyeleri anlamlı olarak sirotik grupta daha düşük saptanmıştır ($p<0.05$). Sirotik grupta SAAF ortalama olarak 2.1 ± 0.6 g/dL ve non-sirotik grupta 1.5 ± 0.7 g/dL olarak saptanmıştır ($p=0.000$).

Sirotik hasta grubunda ortalama assit pro-BNP 432.8 ± 1159.0 pg/mL iken non-sirotik hasta grubunda 1680.1 ± 5563.9 pg/mL olarak saptanmıştır. Matematiksel olarak fark gözükse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$)

Tablo 12 Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

	Tüm hastalar (n=114)	Sirotik (n=71)	Non-Sirotik (n=43)	p° değeri
Ortalama $\pm$ SS				
Serum Trombosit Sayısı ($10^3/\mu\text{l}$)	257.1 ± 297.1	192.2 ± 243.2	364.1 ± 346.4	.002
Serum TP (g/dL)	6.5 ± 1.0	6.5 ± 1.0	6.4 ± 1.0	>0.05
Serum Albümin (g/dL)	3.2 ± 0.7	3.0 ± 0.7	3.4 ± 0.8	.004
Serum Kolesterol (mg/dL)	134.1 ± 50.0	129.3 ± 52.9	142.2 ± 44.4	>0.05
Serum Trigliserit (mg/dL)	102.9 ± 50.0	99.2 ± 51.7	109.3 ± 46.9	>0.05
Serum Pro-BNP (pg/mL)	1113.0 ± 716.6	741.4 ± 1877.4	1726.6 ± 5538.0	>0.05
Assit TP (g/dL)	2.5 ± 1.5	1.9 ± 1.3	3.4 ± 1.5	.000
Assit Albümin (g/dL)	1.3 ± 0.9	1.0 ± 0.7	1.9 ± 0.9	.000
Assit LDH(U/L)	333.7 ± 1668.1	109.8 ± 117.7	703.3 ± 2690.4	>0.05
Assit Kolesterol (mg/dL)	39.4 ± 31.6	27.0 ± 24.3	60.0 ± 31.8	.000
Assit Trigliserit (mg/dL)	59.6 ± 90.2	55.9 ± 87.0	65.6 ± 96.3	>0.05
Assit Pro-BNP (pg/mL)	903.3 ± 3564.7	$432.8 \pm 115.,0$	1680.1 ± 5563.9	.070
SAAF (g/dL)	1.9 ± 0.7	2.1 ± 0.6	1.5 ± 0.7	.000



Şekil 14 SAAF'ye Göre Hasta Sayısı

Hastaların 98'inin (%85.9) SAAF ≥ 1.1 g/dL, 16'sının (%14.1) SAAF <1.1 g/dL olarak saptanmıştır (Şekil 14).

Tablo 13'te SAAF <1.1 g/dL olan 16 hastada, asit etiolojisinin en sık solid organ malignitesi ve kardiyak konjesyon olduğu gösterilmiştir, sırasıyla 7 (%43.8) ve 2 (%12.5).

Tablo 13 SAAF'ye Göre Etiyoloji

SAAF <1.1 (g/dL)	Hasta Sayısı (%)
Kardiyak Konjesyon	2 (12.5)
Lenfoma	1 (6.3)
Tüberküloz	1 (6.3)
Alkolik Hepatit	1 (6.3)
Budd-Chiari Sendromu	1 (6.3)
NASH	1 (6.3)
İdiyopatik	1 (6.3)
HBV ve Budd-Chiari Sendromu	1 (6.3)
Malignite	7 (43.8)
Over Karsinomu	3 (18.8)
Metastaz	1 (6.3)
Pankreas Karsinomu	1 (6.3)
Periton Kanseri	1 (6.3)
Özefagus Karsinomu	1 (6.3)

SAAF'ye göre hastaların biyokimyasal parametreleri Tablo 14'te gösterilmiştir. SAAF ≥ 1.1 olan grupta ortalama SAAF 2.0 ± 0.6 g/dL ve SAAF <1.1 'de 0.8 ± 0.2 g/dL olarak saptanmıştır. Trombosit sayısı, serum TP, albümin ve pro-BNP; assit LDH, trigliserit ve pro-BNP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. SAAF ≥ 1.1 olan grupta ortalama assit kolesterol seviyesi 32.8 ± 26.2 mg/dL ve SAAF <1.1 80.0 ± 32.2 mg/dL olarak saptanmıştır ($p=0.000$).

Tablo 14 SAAF'ye Göre Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

	SAAF <1.1 (n=16)	SAAF ≥ 1.1 (n=98)	p° değeri
Ortalama $\pm$ SS			
Trombosit Sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	334.8 ± 188.65	244.4 ± 310.1	>0.05
Serum TP (g/dL)	6.2 ± 0.9	6.6 ± 1.0	>0.05
Serum Albümin (g/dL)	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.7	>0.05
Serum Kolesterol (mg/dL)	142.5 ± 41.2	132.8 ± 51.4	>0.05
Serum Trigliserit (mg/dL)	141.1 ± 55.6	97.0 ± 46.6	.001
Serum pro-BNP (pg/mL)	560.1 ± 1231.7	1203.3 ± 3974.7	>0.05
Assit TP (g/dL)	4.3 ± 1.1	2.2 ± 1.4	.000
Assit Albümin (g/dL)	2.4 ± 0.8	1.2 ± 0.8	.000
Assit LDH (U/L)	352.7 ± 403.2	330.6 ± 1793.4	>0.05
Assit Kolesterol (mg/dL)	80.0 ± 32.2	32.8 ± 26.2	.000
Assit Trigliserit (mg/dL)	53.5 ± 21.7	60.5 ± 96.7	>0.05
Assit pro-BNP (pg/mL)	603.7 ± 1222.5	952.2 ± 3815.1	>0.05
SAAF (g/dL)	0.8 ± 0.2	2.0 ± 0.6	

Assit etiolojisinde İKH, KKY, konstriktif perikardit ve pulmoner HT gibi kardiyovasküler nedenlerin rol oynadığı 10 hasta bulunmaktadır. Kardiyak assiti olan hastaların kardiyak dışı nedenlerle gelişen portal hipertansiyona bağlı olan ($n=83$) ve olmayan ($n=21$) hastalar ile karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir. Kardiyak assiti olan hastaların ortalama serum pro-BNP seviyesi 3022.0 ± 1994.8 pg/mL, kardiyak dışı nedenlerle gelişen portal hipertansiyona bağlı assiti olan hastaların 983.2 ± 4153.5 pg/mL ve portal hipertansiyona bağlı assiti olmayan hastaların ise 716.8 ± 1860.5 pg/mL olarak saptanmıştır ($p=0.000$). Bu üç grubun ortalama assit kolesterol seviyeleri sırasıyla 60.5 ± 26.1 mg/dL, 30.2 ± 26.6 mg/dL ve 65.6 ± 33.9 mg/dL saptanmıştır ($p=0.001$ ve $p=0.000$). Assit pro-BNP seviyesi kardiyak hastalığı olan grupta kardiyak

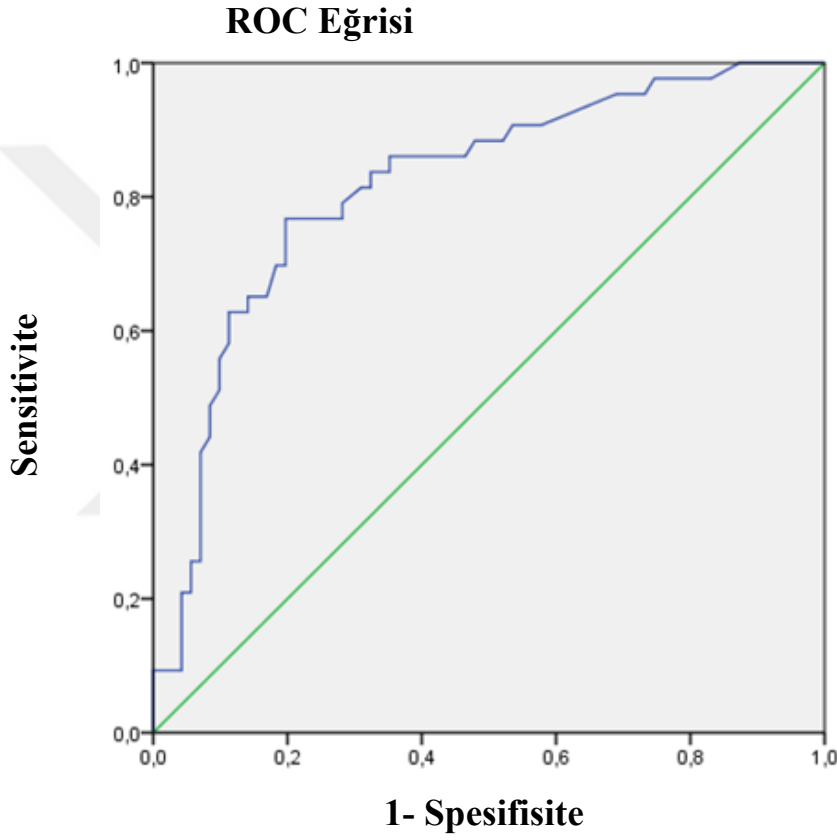
dışı portal hipertansif tip assit ve portal hipertansif tip olmayan assitli 2 gruba göre belirgin daha yüksek olarak saptanmıştır (2365.9 ± 1903.7 pg/mL ve 750.5 ± 3936.2 pg/mL ve 810.3 ± 2315.1 pg/mL ($p=0.003$ ve $p=0.005$). Assit trigliserit seviyesi, kardiyak hastalığı olan ve portal hipertansiyona bağlı olmayan assiti olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük ($p=0.008$) saptanmışken portal hipertansiyona bağlı olmayan assiti olan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (>0.05) (Tablo 15).

Tablo 15 Kardiyak Assiti Olan ve Olmayan Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

	Kardiyak Hastalık	Portal Hipertansiyona Bağlı Olan Assit (kardiyak dışı)	p° değeri	Portal Hipertansiyona Bağlı Olmayan Assit	p° değeri
Yaş, yıl	61.0 ± 11.9	58.9 ± 14.0	>0.05	55.5 ± 16.1	>0.05
Hastalık süresi, yıl	6.9 ± 8.6	10.9 ± 7.7		4.0 ± 4.8	
Trombosit Sayısı ($10^3/\mu\text{l}$)	229.4 ± 92.9	212.5 ± 248.4	>0.05	446.2 ± 442.2	.000
Serum TP (g/dL)	6.9 ± 0.8	6.5 ± 0.9	>0.05	6.1 ± 1.0	>0.05
Serum Albümin (g/dL)	3.5 ± 0.6	3.1 ± 0.7	>0.05	3.2 ± 0.8	>0.05
Serum Kolesterol (mg/dL)	130.4 ± 29.5	130.8 ± 53.8	>0.05	148.9 ± 39.9	>0.05
Serum Trigliserit (mg/dL)	124.9 ± 70.2	99.7 ± 50.5	>0.05	104.9 ± 31.8	>0.05
Serum Pro-BNP (pg/mL)	3022.0 ± 1994.8	983.2 ± 4153.5	.000	716.8 ± 1860.5	.000
Assit TP (g/dL)	3.8 ± 1.0	2.1 ± 1.4	.001	3.5 ± 1.2	.000
Assit Albümin (g/dL)	2.0 ± 0.7	1.1 ± 0.8	.001	1.9 ± 1.0	.000
Assit LDH (U/L)	172.4 ± 140.3	138.1 ± 234.6	>0.05	1183.4 ± 3815.3	.003
Assit Kolesterol (mg/dL)	60.5 ± 26.1	30.2 ± 26.6	.001	65.6 ± 33.9	.000
Assit Trigliserit (mg/dL)	170.3 ± 221.9	45.0 ± 35.8	.008	68.2 ± 118.4	.027
Assit Pro-BNP (pg/mL)	2365.9 ± 1903.7	750.5 ± 3936.2	.003	810.3 ± 2315.1	.005
SAAF (g/dL)	1.5 ± 0.4	2.1 ± 0.6	.003	1.3 ± 0.7	.000

6.2 SAAF, ASSİT KOLESTEROL DEĞERLENDİRMESİ

Şekil 15'te sirotik hastalarda assit kolesterol seviyesi ROC analizi gösterilmiştir. Çalışmamızda kolesterol eşik değeri 50 mg/dL ve AUC 0.817 olarak hesaplanmıştır (Tablo 16).



Şekil 15 Sirotik Hastalarda Assit Kolesterol Seviyesi ROC Eğrisi

Tablo 16 Sirotik Hastalarda Assit Kolesterol Eşik Değeri AUC

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Aseptomatik Güven Aralığı %95	
			Alt Limit	Üst Limit
.817	.042	.000	.735	.898

Tablo 17’de de görüldüğü gibi sirotik hastalar için, assit kolesterolünün eşik değeri 40 mg/dL olarak alındığında duyarlılık % 81.4, özgüllük % 68.1, pozitif prediktif değer % 80.3, negatif prediktif değer % 69.8 ve doğruluk payı % 76.3 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 17 Assit Kolesterol Güvenilirlik Parametreleri (40 mg/dL)

Assit Kolesterol eşik değeri <40 mg/dL:

Parametre	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	%81.4	%70.3 - %89.7
Özgüllük (spesifisite)	%68.2	%52.4 - %81.4
Pozitif Prediktif Değer (PPD)	%80.3	%72.3 - %86.4
Negatif Prediktif Değer (NPD)	%69.8	%57.6 - %79.7
Doğruluk	%76.3	%67.4 - %83.8

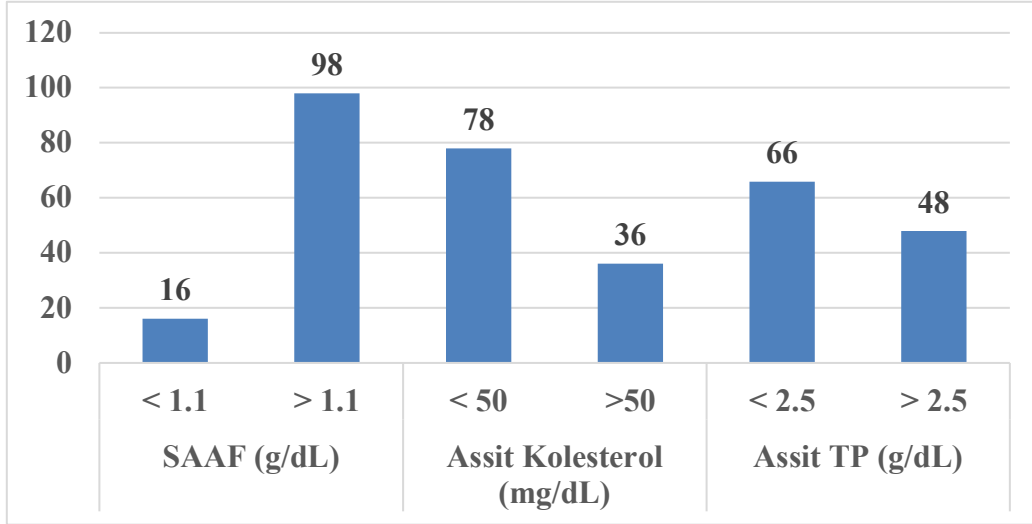
Tablo 18’de ise sirotik hastaların assit kolesterolünün eşik değeri 50 mg/dL olarak alındığında duyarlılık % 79.5, özgüllük % 75.0, pozitif prediktif değer % 87.3, negatif prediktif değer % 62.8 ve doğruluk payı %78.1 olarak saptanmıştır.

Tablo 18 Assit Kolesterol Güvenilirlik Parametreleri (50mg/dL)

Assit Kolesterol eşik değeri <50 mg/dL:

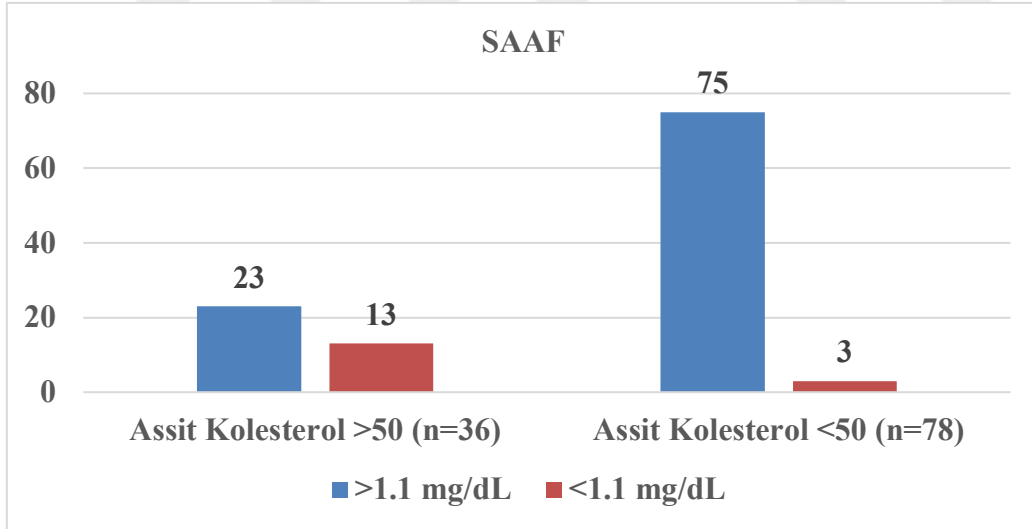
Parametre	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	%79.5	%68.8 - %87.8
Özgüllük (spesifisite)	%75.0	%57.8 - %87.9
Pozitif Prediktif Değer (PPD)	%87.3	%79.5 - %92.5
Negatif Prediktif Değer (NPD)	%62.8	%51.2 - %73.1
Doğruluk	%78.1	%69.4 - %85.2

Hastalarımızın 16’sında (%18.9) SAAF <1.1 g/dL, 98’inde (%85.9) $\geq$ 1.1 g/dL; 78’inde (%68.4) assit kolesterol <50 mg/dL, 36’sında (%31.6) > 50 mg/dL ve 66’sında (%57.9) assit TP <2.5 g/dL, 48’inde (%42.1) >2.5 g/dL olarak saptanmıştır (Şekil 16)



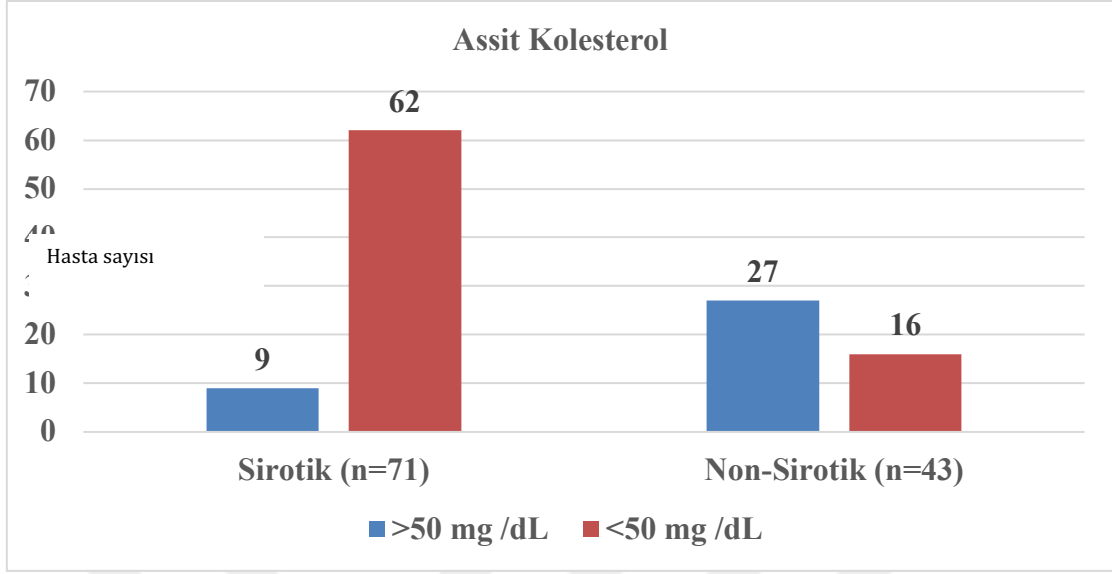
Şekil 16 SAAF, Assit Kolesterol ve Assit TP'ye Göre Hasta Sayıları (p<0.005)

SAAF ≥ 1.1 g/dL olan hastaların 23'ünde assit kolesterol >50 mg/dL, 75'inde <50 mg/dL olarak saptanmıştır (p=.000). Şekil 17'de de görüldüğü gibi SAAF <1.1 g/dL olan hastaların 13'ünde assit kolesterol >50 mg/dL, 3'ünde <50 mg/dL olarak saptanmıştır (p=.000).



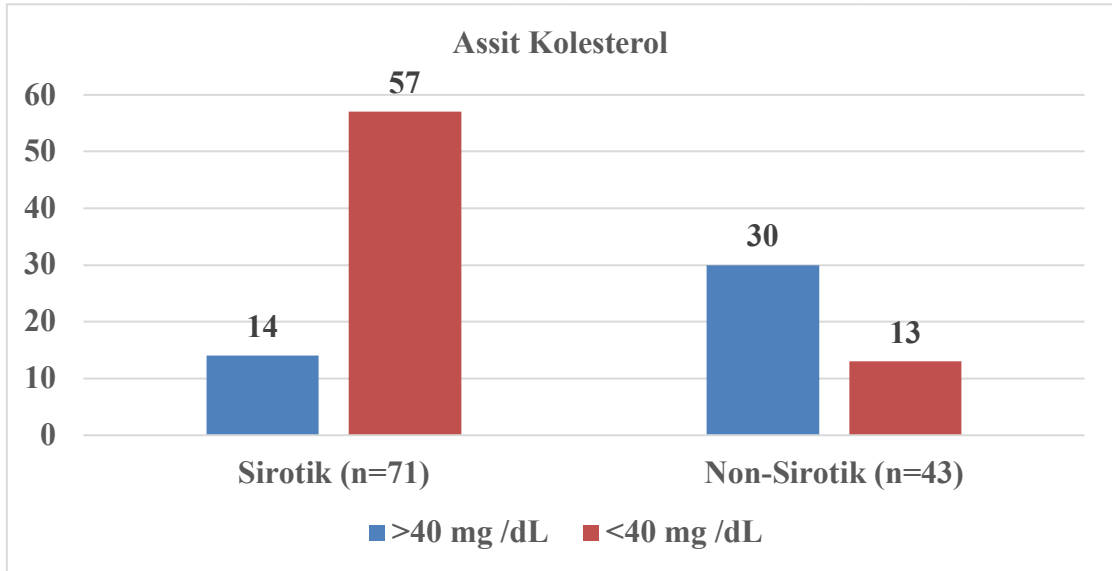
Şekil 17 SAAF'ye Göre Assit Kolesterol Seviyesi (p<0.005)

Assit kolesterol eşik değeri 50 mg/dL olarak alındığında, sirotik hastaların 62'sinde 50 mg/dL'nin altında ve 9'unda 50 mg/dL'nin üzerinde; non-sirotik hastaların ise 16'sında assit kolesterol 50 mg/dL'nin altında ve 27'sinde 50 mg/dL'nin üzerinde saptanmıştır (p=0.000) (Şekil 18).



Şekil 18 Siroz Durumuna Göre Assit Kolesterol (50mg/dL) ($p<0.005$)

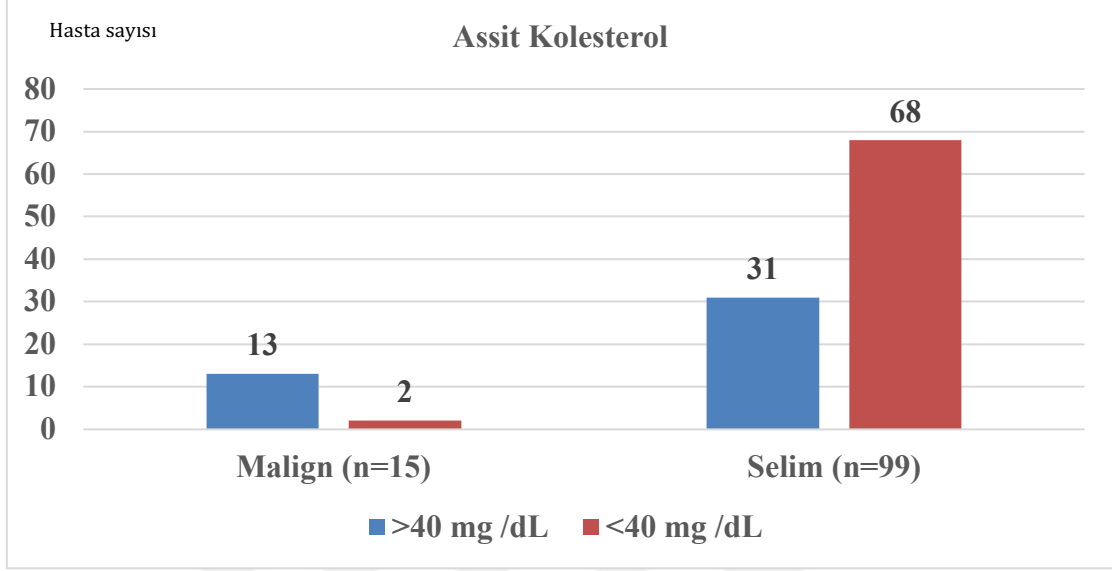
Hastaların kolesterol eşik değeri 40 mg/dL olarak alındığında sirotik hastaların 57'sinde 40 mg/dL'nin altında ve 14'ünde 40 mg/dL'nin üzerinde; non-sirotik hastaların ise 13'ünde assit kolesterol 40 mg/dL'nin altında ve 30'unda 40 mg/dL'nin üzerinde saptanmıştır ($p=0.000$) (Şekil 19).



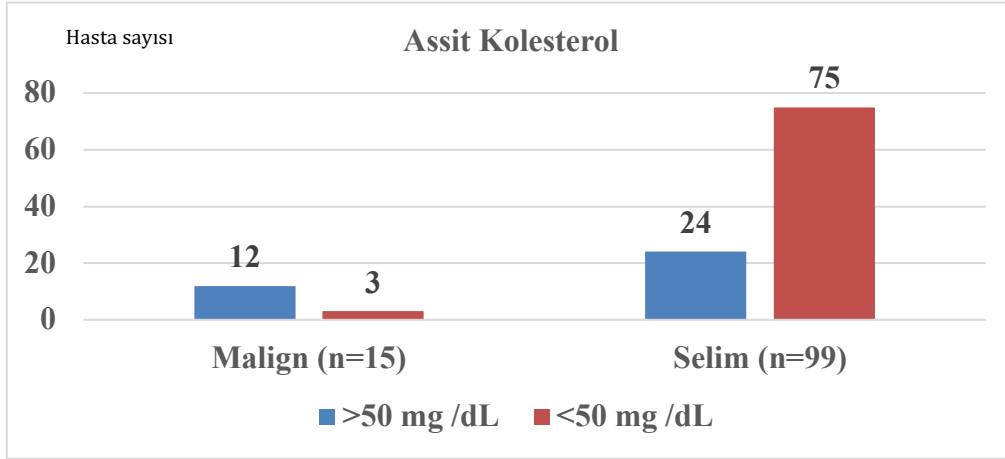
Şekil 19 Siroz Durumuna Göre Assit Kolesterol Seviyesi (40 mg/dL) ($p<0.005$)

Hastaların 15'inde assit etiyojisi solid organ malignitelerine bağlıdır. Şekil 20 ve 21'de hastaların malign ve selim hastalıklara göre, assit kolesterol eşik değerleri açısından sınıflandırmaları görülmektedir. Eşik değeri 40 mg/dL olarak alındığında

hastaların 13'ünde assit kolesterolü 40 mg/dL'nin üzerinde, 2'sinde 50 mg/dL'nin altında saptanmıştır. Eşik değer 50 mg/dL olarak alındığında hastaların 12'sinde assit kolesterolü 50 mg/dL'nin üzerinde, 3'ünde 50 mg/dL'nin altında saptanmıştır.

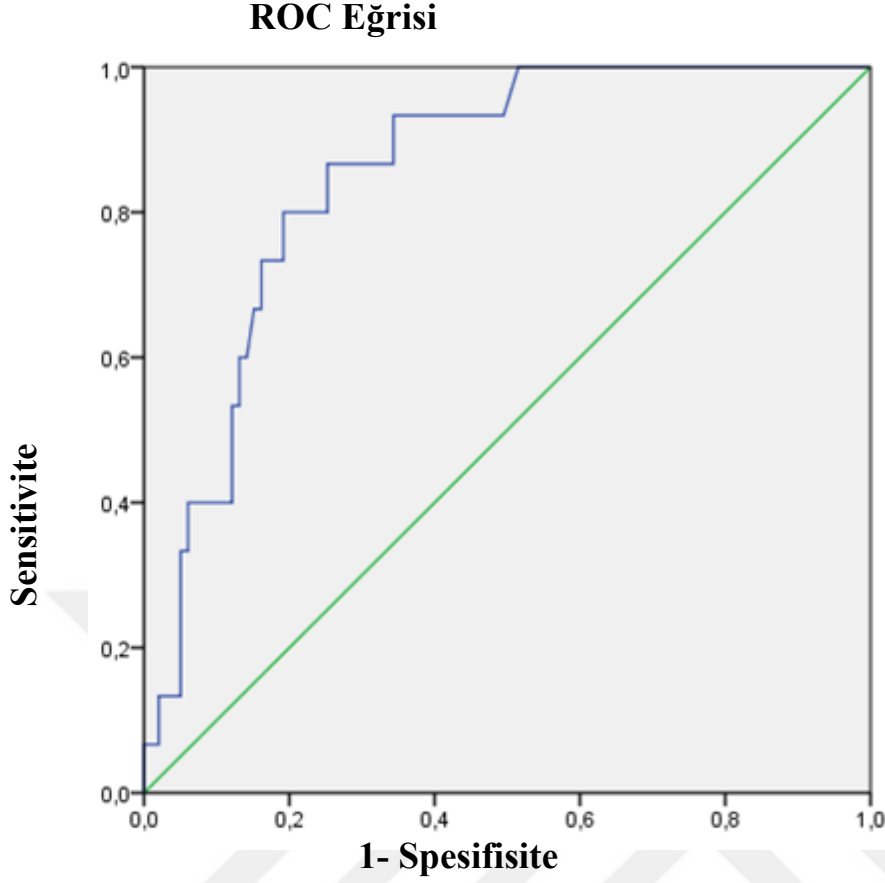


Şekil 20 Malignite Durumuna Göre Assit Kolesterol Seviyesi (40 mg/dL)



Şekil 21 Malignite Durumuna Göre Assit Kolesterol Seviyesi (50 mg/dL)

Şekil 22'de malignitesi olan hastalarda assit kolesterol seviyesinin eşik değerinin incelendiği ROC eğrisi gösterilmiştir. Çalışmamızda ROC analizinde AUC 0.853 saptanmış olup eşik değer 50 mg/dL olarak saptanmıştır (Tablo 19).



Şekil 22 Malignitesi Olan Hastalarda Assit Kolesterol Seviyesi ROC Eğrisi

Tablo 19 Malignitesi Olan Hastalarda Assit Kolesterol AUC

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Aseptomatik %95 Güven Aralığı	
			Alt Limit	Üst Limit
.853	.042	.000	.771	.935

Tablo 20’de görüldüğü gibi malign assitte assit kolesterolü eşik değeri alındığında duyarlılık % 29.6, özgüllük % 97.1 ve doğrululuk % 71.5 saptanmıştır. Eşik değeri 50 mg/dL alındığında duyarlılık % 80.0, özgüllük % 75.8 ve doğrululuk % 76.32 olarak saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 20 Assit Kolesterol Eşik Değeri 40 mg/dL Olduğunda (Maligniteye Bağlı Assit)

İstatistik	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	%29.6	%16.8 - %45.2
Özgüllük (spesifisite)	%97.1	%90.1- %99.7
Pozitif Prediktif Değer	%86.7	%60.6 - %96.5
Negatif Prediktif Değer	%68.7	%64.3 - %72.7
Doğruluk	%71.1	%61.8 - %79.2

Tablo 21 Assit Kolesterol Eşik Değeri 50 mg/dL Olduğunda (Maligniteye Bağlı Assit)

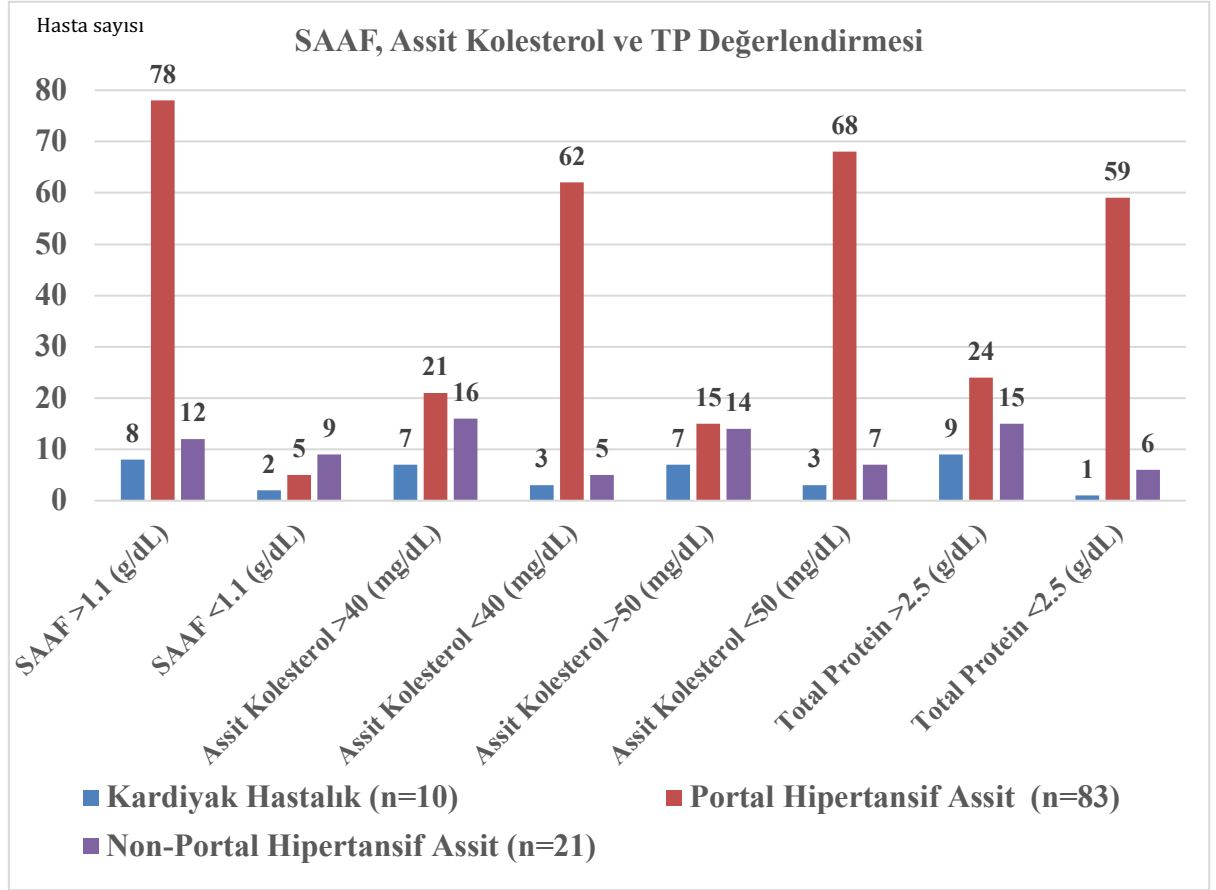
İstatistik	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	%80.0	%51.9 - %95.7
Özgüllük (spesifisite)	%75.8	%66.1- %83.8
Pozitif Prediktif Değer	%33.3	%24.5 - %43.5
Negatif Prediktif Değer	%96.2	%90.0 - %98.6
Doğruluk	%76.3	%67.4 - %83.8

Tablo 22 ve Şekil 23'te assit etiyojisinde kardiyak hastalık, kardiyak dışı nedenlere bağlı portal hipertansiyona bağlı olan ve olmayan hastaların sıklıkları verilmiştir. Kardiyak hastalığı olan hasta grubunda 8 hastada SAAF ≥ 1.1 g/dL, 2 hastada SAAF <1.1 g/dL olarak saptandı. Portal hipertansif tipte assiti olan hasta grubunda ise 78 hastada SAAF ≥ 1.1 g/dL, 5 hastada SAAF <1.1 g/dL olarak saptandı ($p>0.05$). Non-portal tipteki assiti olan 12 hastada SAAF ≥ 1.1 g/dL ve 9 hastada <1.1 g/dL olarak saptandı ($p=0.000$).

Tablo 15'te grupların assit TP ve kolesterol değerleri gösterilmiştir, Tablo 20'de de görüldüğü gibi portal hipertansif assiti olan hastalarda diğer iki gruba göre assit TP ve kolesterol anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Assit kolesterol eşik değerinin 40 mg/dL veya 50 mg/dL olarak alınması bu üç grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamış olup her iki değerinde de anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.000$).

Tablo 22 Hastaların SAAF, Assit Kolesterol ve TP'ye Göre Sınıflandırılması

	Kardiyak Hastalık (n=10)	Portal Hipertansif Assit (kardiyak dışı nedenler) (n=83)	p° değeri	Non-Portal Hipertansif Assit (n=21)	p° değeri
SAAF ≥1.1 (g/dL)	8	78	>0.05	12	.000
SAAF <1.1 (g/dL)	2	5		9	
Assit Kolesterol >40 (mg/dL)	7	21	.004	16	.000
Assit Kolesterol <40 (mg/dL)	3	62		5	
Assit Kolesterol >50 (mg/dL)	7	15	.000	14	.000
Assit Kolesterol <50 (mg/dL)	3	68		7	
Total Protein>2.5 (g/dL)	9	24	.000	15	.000
Total Protein <2.5 (g/dL)	1	59		6	



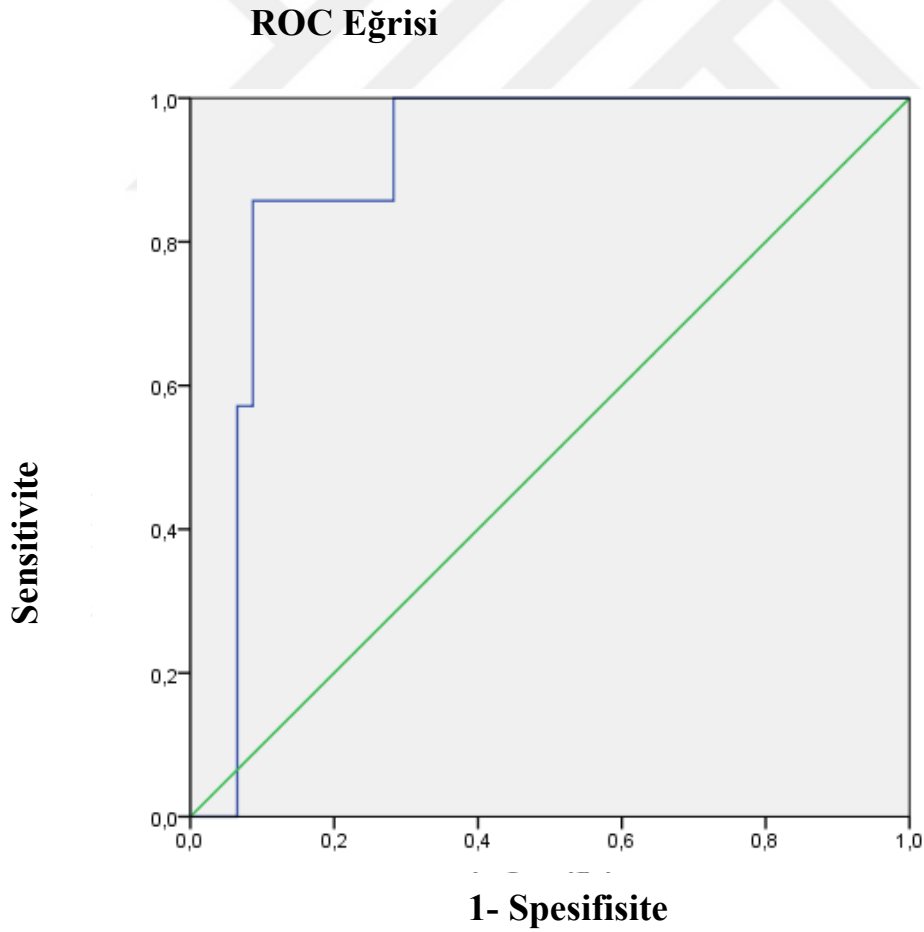
Şekil 23 SAAF, Assit Kolesterol ve TP Değerlendirmesi

Tablo 23'te kardiyak hastalığa bağlı olan assit, portal hipertansiyona bağlı olan ve olmayan assit durumlarda assit pro-BNP seviyeleri gösterilmiştir. Kardiyak hastalığı olanlarda assit pro-BNP ortalama değeri 3379.8 ± 1336.5 pg/mL, portal hipertansiyon varlığında 1832.0 ± 6038.0 pg/mL ve portal hipertansiyona bağlı olmayan durumlarda 1417.9 ± 2967.4 pg/mL olarak saptanmıştır. Assit pro-BNP değerleri karşılaştırıldığında, kardiyak hastalık nedeniyle gelişen assitlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 23 Assit Pro-BNP Seviyeleri

	Hasta sayısı	Assit pro-BNP (pg/mL)		
		Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SS
Kardiyak Hastalık	7	711.9	5086.0	3379.8 $\pm$ 1336.5
Portal Hipertansiyona Bağlı Olan Assit (kardiyak hastalık dışı)	34	20.3	35000.0	1832.0 $\pm$ 6038.0
Portal Hipertansiyona Bağlı Olmayan Assit	12	153.7	10712.0	1417.9 $\pm$ 2967.4
p° değeri = .005 (ANOVA)				

Şekil 24’de assit pro-BNP seviyesi ROC eğrisi gösterilmiştir. ROC analizinde AUC 0.898 ve eşik değer 720.8 pg/mL olarak hesaplanmıştır (Tablo 24). Tablo 25’te de görüldüğü üzere bu değer in özgüllüğü % 73.3 ve duyarlılığı %85.7’dir.



Şekil 24 Assit pro-BNP ROC Eğrisi

Tablo 24 Assit Pro-BNP Eşik Değeri AUC

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Aseptomatik %95 Güven Aralığı	
			Alt Limit	Üst Limit
.898	.047	.001	.805	.990

Tablo 25 Kardiyak Assit Pro-BNP Güvenilirlik

İstatistik	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	% 85.7	% 42.1 - % 99.6
Özgüllük (spesifisite)	% 73.5	% 55.6 - % 87.1
Pozitif Prediktif Değer	% 40.0	% 26.1 - % 55.8
Negatif Prediktif Değer	% 96.2	% 80.1 - % 99.4
Doğruluk	% 75.6	% 59.7 - % 87.6

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada, assit kolesterol düzeyinin siroz varlığını belirlemede yararı ve assit pro-BNP düzeyinin ise portal hipertansif tip assit etiyolojisinde kardiyak nedenleri ön görmede anlamlı olduğu ilk kez gösterilmiştir. Çalışmamızın sonucunda, assit kolesterolü için 50 mg/dL eşik değerinin %75 özgüllük ve % 79.5 duyarlılık ile siroz varlığını belirlemede anlamlı olduğu saptandı. Malignite hastalarında ise assit kolesterolünün diğer hastalarda göre daha yüksek olduğu ve bu yüzden eşik değerin 50 mg/dL (ROC eğrisinde AUC 0.853, p=0.000) olarak hesaplandı.

Literatürde assit kolesterol düzeyi ile ilgili ilk çalışma 1993 yılındaki Garg ve arkadaşlarının malignite hastalarında yaptığı araştırmadır (56). Bu çalışmada assit kolesterol eşik değerinin 48 mg/dL’de %96.5 duyarlılık ve %96.6 özgüllük ile malign assit ayırımında yararlı olduğu gösterilmiştir.

Sirotik hastaların ayırımında yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bununla ilgili ilk veri bilim dalımıza ait olan Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. 244 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, postsinüzoidal portal hipertansiyonu olan hastalarda ortalama assit kolesterol seviyeleri 45.5 ± 3.7 mg/dL ve sirotik hastalarda 25 ± 3.6 mg/dL olarak saptanmıştır (p<0.05) (62). Bu çalışmada da çalışmamıza benzer olarak sirotik hastalarda assit kolesterol düzeyinin <40 mg/dL olmasının yüksek özgüllük ve duyarlılıkta siroz varlığını gösterdiği bildirilmiştir.

Prabhu ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları araştırmada assit kolesterol seviyesini hem malign assitlerde hem de sirotik assitlerde incelemiştir. Sirotik hastalarda assit kolesterol düzeyi için eşik değeri 69 mg/dL olarak alındığında duyarlılık %75, malign hastalarda 82 mg/dL olarak alındığında duyarlılık %75 olduğu gösterilmiştir.

Sastry ve arkadaşları ise assit kolesterol düzeyinin >70 mg/dL olmasının malign assit varlığını %88 duyarlılık ve %96 özgüllük ile saptayabileceğini bildirilmişlerdir (13).

Rana ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise malign assitlerde ortalama kolesterol değeri 117 ± 19 mg/dL, malign olmayan assitlerde 40.56 ± 2.97 mg/dL saptanmıştır (63). Assit kolesterol eşik değeri bu çalışmada da 70 mg/dL olarak alındığında pozitif

prediktif değeri 100 olarak bulunmuştur. Malignite hastalarında assit kolesterolünün yüksek olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir. Bu nedenle kolesterol eşik değeri yükseldikçe duyarlılığın yükseleceği öngörülmektedir. Çalışmamızda eşik değer 40 mg/dL alındığında duyarlılık %29.5, eşik değer 50 mg/dL olduğunda ise %80.0 olarak hesaplanmıştır.

Literatürde assit pro-BNP'nin kardiyak konjesyona bağlı veya kardiyak siroza bağlı assitin ayırımında kullanımını ön gören bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamız assit pro-BNP düzeyinin önemini değerlendiren ilk çalışmadır. Kalp yetmezliği nedeniyle gelişen plevral effüzyonda pro-BNP'nin ayırıcı tanıda kullanılabilmesinden yola çıktığımız bu araştırmada assit pro-BNP ortalama değerinin kardiyak hastalarda daha yüksek olduğunu saptandı (3379 ± 1336.5 pg/mL ve 1832.0 ± 6038.0 pg/mL ve 1417.9 ± 2967.4 p=0.05). ROC analizi ile eşik değer 720 pg/mL olarak hesaplanmış olup, bu değer üzerindeki seviyelerde kardiyak hastalıktan şüphelenilmelidir. Fakat hasta sayısının azlığından dolayı kardiyak konjesyon ve kardiyak sirozda assit ayırımı için net bir eşik değer belirlenememiştir. Assit pro-BNP ilişkisini incelemek ve eşik değer belirlemek adına daha çok hasta sayılı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması vakalardaki etiyolojilerin dağılımının heterojen olması, kardiyak vaka sayısının nispeten az olmasıdır. Bu bağlamda kardiyak siroz hasta sayımızın az olması neden ile alt grup analizleri yapılamamıştır.

Sonuç olarak, portal hipertansif assiti olan hastada assit kolesterol düzeyinin 50 mg/dL'nin altında olması sirozun varlığını gösterir. Kardiyak kökenli assitten şüphe edilen durumlarda assit pro-BNP düzeyinin >720 pg/mL olması da etiyolojide kardiyak nedenlerin dışlanması gerektiğini işaret etmektedir.

Bu nedenle, bu çalışma ile assit örnekleme yapılırken rutin incelemede kolesterol seviyesinin bakılması ve kardiyak hastalığın dışlanamadığı durumlarda da assit pro-BNP'nin mutlaka istenmesi gerektiği düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Moore, Keith L, and Arthur F. Dalley. Clinically Oriented Anatomy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 268-289.
2. Hall, John E. Guyton, Arthur C, Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, 2013.; 2013:859-864.
3. Shuai Z, Leung MWY, He X, et al. Adaptive immunity in the liver. Cell Mol Immunol. 2016;13(3):354–368.
4. Ramadori G, Saile B. Portal tract fibrogenesis in the liver. Lab Investig. 2004;84(2):153–159.
5. Bosch, J., Garcia-Pagán, J. C., Feu, et al.. Portal Hypertension. Hepatobiliary Diseases. Springer, Berlin, Heidelberg; 1992:429–463.
6. Jindal, Ankur MD; Bhardwaj, Ankit BAMS et al. Clinical Decompensation and Outcomes in Patients With Compensated Cirrhosis and a Hepatic Venous Pressure Gradient ≥ 20 mm Hg, The American Journal of Gastroenterology: May 21, 2020
7. Korkmaz Murat, Ünal Hakan. Portal Hipertansiyon Patofizyolojisi ve Güncel Yenilikler, Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Eylül 2009; 163-167.
8. Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. Clin Mol Hepatol. 2014;20(1):6-14. doi:10.3350/cmh.2014.20.1.6
9. Xu B, Broome U, Uzunel M, et al. Capillarization of Hepatic Sinusoid by Liver Endothelial Cell-Reactive Autoantibodies in Patients with Cirrhosis and Chronic Hepatitis. 2003;163(4):1275–1289.
10. Bhunchet E, Fujieda K. Capillarization and venularization of hepatic sinusoids in porcine serum-induced rat liver fibrosis: A mechanism to maintain liver blood flow. Hepatology. 1993;18(6):1450–1458.
11. Aydinli M, Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. World J Gastroenterol. 2007;13(19):2693–2696.
12. Sangisetty SL. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. World J Gastrointest Surg. 2012;4(4):87.
13. Sastry AS, Mahapatra SC, Dumpula V. Ascitic fluid analysis with special reference to serum ascites cholesterol gradient and serum ascites albumin gradient. Int J Res Med Sci. 2017;5(2):429.
14. Wolf DC. Evaluation of the Size, Shape, and Consistency of the Liver. Clin

- Methods Hist Phys Lab Exam. 1990;62(6):478–481.
15. Robbins, Stanley L., eds. Robbins Basic Pathology. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2013. Print:631-637.
 16. Kaya S, Erkilin G. Review Karaciğer İğne Biyopsilerine Yaklaşım , Evreleme Ve Gradeleme, Approach To Liver Biopsy Needle , Staging And Grading:169–178.
 17. Jaime Bosch, M.D., R. Mastai, M.D., D. Kravetz, et al. Hemodynamic Evaluation of the Patient with Portal Hypertension. Semin Liver Dis. 1986;6(4):309–317.
 18. Okuda K, Benhamou J-P, et al. Portal Hypertension: Clinical and Physiological Aspects.; 1991.
 19. Sonsuz A, Rahmano D. Portal Hipertansiyon. Hepatobiliyer ve Pankreas Hastalıkları, Sempozyum Dizisi No:28, 2002:101–110.
 20. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2019;94(4):714–726.
 21. Li JC, Henderson JM. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001.
 22. Buob S, Johnston AN., Webster C.R.L. Portal Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Journal of Veterinary Internal Medicine Volume 25, Issue 2, 2011.
 23. Sherlock Shiela. Diseases of the Liver and Biliary system. 2002;(Hepatic cirrhosis):365-380.
 24. Goldberg Eric, Chopra Sanjiv, MACP. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general managements and prognosis. In UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 08, 2020).
 25. Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, et al. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. Scand J Gastroenterol. 1989;24(8):999–1006.
 26. Bajaj JS, O’Leary JG, Tandon P et al. Hepatic Encephalopathy Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis Independent of Other Extrahepatic Organ Failures. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(4):565-574.e4.
 27. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Relationship with the

- development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998;27(5):1227–1232.
28. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Med (United States)*. 2016;95(8):1–29.
 29. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–231.
 30. Samuel D. MELD-Na as a prognostic score for cirrhotic patients: Hyponatremia and ascites are back in the game. *J Hepatol*. 2009;50(4):836–838.
 31. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018–1026.
 32. Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, et al. Model for End-stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170987. Published 2017 Feb 2.
 33. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
 34. Porcel JM, Chorda J, Cao G, et al. Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural-to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light’s criteria. *Respirology*. 2007;12(5):654–659.
 35. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tani ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzu. *Türk Kardiyol Derneği arşivi Türk Kardiyol Derneğinin yayın organıdır*. 2012;40:77–137.
 36. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(3):177-186.
 37. Møller S, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2018;69(4):958-960.
 38. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*.

- 2018;69(2):406-460.
39. Rodriguez Ziccardi M, Pendela VS, Singhal M. Cardiac Cirrhosis. [Updated 2020 May 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan
 40. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):124–137.
 41. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of The International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258–266.
 42. Oey RC, van Buuren HR, de Man RA. The diagnostic work-up in patients with ascites: Current guidelines and future prospects. *Neth J Med*. 2016;74(8):330–335.
 43. Chiejina M, Kudaravalli P, Samant H. Ascites. [Updated 2020 Feb 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
 44. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3738-3752.
 45. Pedersen, Julie Steen et al. “Management of cirrhotic ascites.” *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 6 (2015): 124 - 137.
 46. Ginès P, Angeli P, Lenz K, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010.
 47. Dancygier H. Clinical hepatology: Principles and practice of hepatobiliary diseases. *Clin Hepatol Princ Pract Hepatobiliary Dis*. 2010:1-538.
 48. Wang Y, Attar BM, Gandhi S, et al. Characterization of ascites in cardiac cirrhosis: the value of ascitic fluid protein to screen for concurrent cardiac cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(8):898-903.
 49. Aisenberg G pdf. M. Peritoneal catheter for massive cardiac ascites. *BMJ Case Rep*. 2013:1-2.
 50. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087–2107.
 51. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651–1653.
 52. Bar-Meir S, Lerner E, Conn HO. Analysis of ascitic fluid in cirrhosis. *Dig Dis*

- Sci. 1979;24(2):136–144.
53. McHutchison JG. Differential diagnosis of ascites. *Semin Liver Dis.* 1997;17(3):191–202.
 54. Runyon Bruce A. Cardiac Ascites: A Characterization. *J Clin Gastroenterol* 1988;10(4):410-2
 55. Du L, Zhu S, Lu Z, et al. Ascitic cholesterol is superior to serum-ascites albumin gradient in the detection of non-portal hypertensive ascites and the diagnosis of mixed ascites. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(1):91-98.
 56. Garg R, Sood A, Arora S, et al. Ascitic fluid cholesterol in differential diagnosis of ascites. *J Assoc Physicians India.* 1993;41(10):644-646.
 57. Mortensen PB, Kristensen SD, Bloch A, Jacobsen BA, Rasmussen SN. Diagnostic value of ascitic fluid cholesterol levels in the prediction of malignancy. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23(9):1085-1088.
 58. Prabhu M, Gangula RS, Stanley W. Diagnostic Utility of Serum Ascites Lipid and Protein Gradients in Differentiation of Ascites. *Int J Hepatol.* 2019;2019:8546010. Published 2019 Jun 2.
 59. Gorenjak M. Natriuretic Peptides In Assessment Of Ventricular Dysfunction Maksimiljan Gorenjak, MSc. 14:89–91.
 60. Yorgancioğlu A, Özgen Alpaydin A, Yaman N, et al. Serum and pleural fluid N-Terminal-Pro-B-Type natriuretic peptide concentrations in the differential diagnosis of pleural effusions. *Tuberk Toraks.* 2011;59(1):1–7.
 61. Han CH, Choi JE, Chung JH. Clinical utility of pleural fluid NT-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with pleural effusions. *Intern Med.* 2008;47(19):1669–1674.
 62. Demir K., Kaymakoglu S., Özdil S. et al. Ascitic Fluid Cholesterol Level In The Diagnosis Of Postsinusoidal Portal Hypertension. *Journal of hepatology* 34:230-230
 63. Rana S V., Venkatesh Babu SG, Kocchar R. Usefulness of ascitic fluid cholesterol as a marker for malignant ascites. *Med Sci Monit.* 2005;11(3):136-142.

VI. EKLER

EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



Sayın Gönüllü,

“Portal Hipertansiyona Bağlı Assittin Ayırıcı Tanısında Assit Pro-BNP ve Assit Kolesterolünün Önemi” adlı araştırmamızda, polikliniğimizde portal hipertansiyon nedeni ile yapılmış tetkikler kullanılacak ve assit analizi için örnekleyici parasentez yapılacaktır. Araştırma kapsamında herhangi bir maddi yükümlülüğünüz olmayacaktır. Araştırma ile bağlantılı olarak hastalığınızın tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz ya da sonradan vazgeçmeniz halinde tedavinizde herhangi bir değişiklik ya da aksaklık olmayacaktır. Kişisel bilgileriniz (ad soyad vs.) hiçbir yerde yayınlanmayacaktır.

Araştırma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’ndan Doktor Selin Çakmak Demir ile 05394730804 numaralı telefondan 24 saat bağlantı kurabilirsiniz.

Yukarıda ayrıntıları geçen çalışma hakkında yeterince bilgilendirildim. Çalışmaya katılmakla hiçbir maddi yükümlülüğe girmeyeceğimi, mahremiyetimin korunacağını, tedavi ya da takibimde olumsuz bir değişiklik olmayacağını ve bedenim bana zararlı olabilecek herhangi bir uygulamaya maruz kalmayacağımı biliyorum. **“Portal Hipertansiyona Bağlı Assittin Ayırıcı Tanısında Assit Pro-BNP ve Assit Kolesterolünün Önemi”** adlı araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı

İmza

Tarih

Araştırmacının Adı Soyadı

İmza

Tarih

EK 2: Parasentez (Karından Sıvı Alma) İçin Aydınlatılmış Onam Formu



PARASENTEZ (KARINDAN SIVI ALMA) İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU



Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Bu onam formu size/hastanıza anlatılan işlemin (parasentez – karından sıvı alma) neden ve nasıl yapılacağını anlatmak, işlemin olası yan etkileri hakkında sizi bilgilendirmek üzere hazırlanmıştır. Formu okuyup, imzalayarak işlem konusunda aydınlatıldığınızı ve işlemin yapılmasına rıza gösterdiğinizi beyan etmektesiniz.

PARASENTEZ NEDİR VE NEDEN YAPILIR?

Tanı veya tedavi amaçlı, özel bir iğneyle karın duvarında girilerek karın içindeki sıvıdan örnek alınması veya sıvının boşaltılması işlemidir. Bu işlem, hem sıvı birikimine sebep olan hastalığın belirlenmesinde kullanılmaktadır hem de fazla sıvı biriktiğinde oluşan nefes darlığı, şişkinlik hissi ve ağrı sıvının boşaltılması ile azalabilmektedir.

Alınan sıvı biyokimyasal, mikrobiyolojik ve gerektiğinde patolojik olarak değerlendirilmektedir.

BU İŞLEM NASIL YAPILIR?

Doktorunuz tarafından yapılan ve yaklaşık 15-30 dakika süren bir işlemidir. Sıvının boşaltılması planlanmışsa, boşaltılacak sıvının miktarına göre parasentez süresi bir saate kadar uzayabilmektedir.

1. Hasta sırtüstü pozisyonda yatar. İşlem sırasında hastanın mutlaka hareketsiz durması gerekir.
2. İşlemin yapılacağı bölge mikrop arındırıcı maddelerle silinir.
3. İşlemin yapılacağı bölgenin uyuşturulmasına sıklıkla gerek olmaz, bu durumda hasta iğnenin geçişi sırasında hafif bir ağrı duyabilir.
4. Özel bir iğne ile karın duvarından girilerek karın içinde biriken sıvıdan örnek alınır veya sıvı boşaltılır, işlem bitince iğne çıkarılır.
5. Girişimin yapıldığı yere steril gazlı bez ile 2-3 dakika bası uygulanır, kanama

ve sızma kontrolü yapılır, daha sonra steril gazlı bez ile kapatılır ve üzerine sabitlemek amaçlı bant yapıştırılır. Hasta eve gittiğinde bantı ve gazlı bezi kendisi çıkarıp atar ve normal günlük yaşamına devam eder.

İSTENMEYEN ETKİLER NELERDİR?

1. Bazen ilk işlemde sıvı alınamayabilir ve tekrarlanması gerekebilir.
2. Karın içinde sıvı toplanması, asıl hastalık düzeltilene kadar devam edebilir.
3. Fazla miktarda sıvı boşaltılırsa hastanın tansiyonu düşebilir ve baş dönmesi olabilir.

İŞLEMİN RİSKLERİ NELERDİR?

Bu işlem genellikle güvenilir bir işlem olup nadiren aşağıdaki komplikasyonlar görülebilmektedir.

1. Nadiren girişim yapılan yerden kanama veya karın içinden sıvı sızması olabilir. Kan sulandırıcı bir ilaç kullanıyorsanız doktorunuz işlem öncesinde bilgilendirmeniz gerekmektedir.
2. Girişim yerinde kızarıklık, sıcaklık artışı ve ağrı ile kendini gösteren enfeksiyon görülebilir.
3. Nadiren bağırsak, mesane duvarı veya karın içindeki damar delinebilir. Bu durum karın içi enfeksiyona ya da kanamaya yol açabilir. Bu durum erkenden fark edilse bile hastanın durumunu ağırlaştırıp ölüme sebep olabilir.

Tüm risklere rağmen, doktorunuz bu girişimin sizin/hastanızın yararın (12)a olacağını bu yüzden girişimin yapılması gerektiğini düşünmektedir

Karın ağrısı, ateş, yüksekliği, fenalaşma, parasentez yerinden kanama ya da sıvı sızıntısı gelişecek olursa hemen bir sağlık kuruluşuna başvurmanız gerekmektedir.

Bu bilgilendirme ve rıza formunu okudum / yakınım bana okudu. Doktorum, önerilen işlemi, işlemin risklerini ve işlemi yaptırmadığım takdirde karşılaşacağım riskleri; ayrıca bu işlemin sonuçlarının başarılı olamayabileceğini bana anlattı. Tüm anlatılanları anladım. Bu tıbbi işlem konusunda soru sorabilmem ve karar verebilmem için yeterli süre tanındı ve bana iş bu hasta onam formundan bir nüsha verildi. Bu bilgiler ışığında bana / yakınıma bu tedavinin / işlemin uygulanmasını hiçbir baskı altında kalmadan kendi irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Hasta / Hasta Yakını:

Tarih:

İlgili Doktor:

VII. ÖZGEÇMİŞ

Unvan, Ad Soyad: Dr. Selin Çakmak Demir
Doğum Tarihi ve Yeri: 17.09.1990/İskenderun
e-mail: selincakmak90@hotmail.com
Tel: 05394730804
Bölümü: İç Hastalıkları
Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim:

- Özel Üsküdar SEV İlköğretim Okulu, 2004
- Özel Amerikan Robert Lisesi, 2009
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015

Çalıştığı Kurumlar:

- İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2016-

Tez Başlığı: Portal Hipertansiyona Bağlı Assitin Ayırıcı Tanısında Assit Pro-BNP ve Assit Kolesterolünün Önemi

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 2020

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Akyüz