

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİROTİK ASİTLİ HASTALARDA SAĞ KALIMI ETKİLEYEN
FAKTÖRLER

Uzmanlık Tezi

Dr.Egemen KONAK

TRABZON-2020

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİROTİK ASİTLİ HASTALARDA SAĞ KALIMI ETKİLEYEN
FAKTÖRLER

Uzmanlık Tezi
Dr.Egemen KONAK

Tez Danışmanı
Dr.Öğr.Üyesi Arif Mansur COŞAR

TRABZON-2020

ÖZET

Sirotik Asitli Hastalarda Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler

Amaç: Sirotik asit tespit edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerini belirlemek ve buna bağlı sağ kalıma etki eden faktörleri tespit etmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 2010-2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji servisinde yeni tanı konulan 93 sirotik asitli hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar değerleri retrospektif olarak belirlendi ve sağ kalım ile olan ilişkileri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 54' ü erkek ve 39'u kadındı. Hastaların genel sağ kalım ortancası 4 aydı ve cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi. Tek değişkenli analiz sonucunda yaş, kan üre azotu, serum kreatinin değeri, serum polimorfonükleer lökositlerin (PNL) lenfositlere oranı, asit lökosit sayısı ve hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunun varlığı ile sağ kalım arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Çok değişkenli cox regresyon analizi yapıldığında da serum kreatinin değeri ve HBV enfeksiyonunun varlığı sağ kalıma etkili bağımsız faktörler olarak tespit edildi.

Sonuç: Siroz ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini hala korumaktadır. Siroz evresi, komorbiditeler ve dekompanzasyon bulguları (asit, varis, ensefalopati, sarılık vb.) prognoz için oldukça önemlidir. Asit gelişen hastalarda yıllık mortalite oranında artış söz konusudur. Bu konuda daha ayrıntılı parametreleri bulma amacıyla yaptığımız çalışmanın sonucunda asit gelişen hastalarda etiyojide HBV enfeksiyonunun olması ve serum kreatinin değerinin yüksek olması sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörler olarak tespit edildi. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldığı dikkate alındığında, sirotik asitli hastalarda sağ kalıma etkili faktörlerin belirlenmesinde yol gösterici olabileceği ve elde edilen sonuçların çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesinin uygun olacağı kanaatine varıldı.

SUMMARY

Factors Affecting Survival in Patients with Cirrhotic Ascites

Aim: This study was planned to determine the clinical and demographic characteristics of patients with cirrhotic acid and to determine the factors affecting survival.

Material and Methods: Ninety-three patients with cirrhotic acid who were newly diagnosed in the Gastroenterology Department of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between 2010 and 2016 were included in the study. The demographic characteristics, laboratory values at the time of diagnosis were determined retrospectively and their relationship with survival was evaluated.

Results: Fifty-four patients were male and 39 were female. The median overall survival was 4 months and no statistically significant difference was found according to gender. As a result of univariate analysis, age, blood urea nitrogen, serum creatine value, ratio of serum polymorphonuclear leukocytes to lymphocytes, acid leukocyte count and presence of HBV infection were found a statistically significant relationship between survival. When multivariate Cox regression analysis was performed, serum creatine value and presence of HBV infection were found to be independent factors affecting survival.

Conclusion: Cirrhosis remains a serious health problem. Cirrhosis stage, comorbidities and decompensation findings (ascites, varicose veins, encephalopathy, jaundice, etc.) are very important for prognosis. There is an increase in the annual mortality rate in patients who develop ascites. As a result of our study to find more detailed parameters on this subject, the presence of HBV infection in the etiology of cirrhosis and high serum creatine value were found to be independent factors affecting survival in the patients with ascites. Considering that our study was performed in a single-center and retrospective manner, it was concluded that it may help determine the factors affecting survival in cirrhotic patients and it would be appropriate to support the results obtained with multicenter and prospective studies.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ-AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Asit Tanımı.....	2
2.2. Asit Etiyoloji	2
2.3. Asit Sıvı Patogenezi	4
2.4. Asit Semptomları.....	5
2.5. Asit Tanı Yöntemleri.....	5
2.5.1. Fizik Muayene Bulguları	5
2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	6
2.5.3. Parasentez	7
2.6. Laboratuvar Bulguları	7
2.6.1 Rutin Asit Sıvı Testleri	9
2.6.2. Asit Sıvı Ek Testleri.....	12
2.7. Asit Sıvı Komplikasyonları	15
2.7.1. Spontan Asit Enfeksiyonu	15
2.7.2. Tens Asit.....	16
2.7.3. Plevral Efüzyon.....	17

2.7.4. Karın Duvarı Hernileri.....	17
2.8. Asit Tedavisi.....	17
2.8.1. Portal Hipertansif Olmayan Asitlerde Tedavi	18
2.8.2. Portal Hipertansif Asitlerde Tedavi	18
2.9. Refrakter Asit	20
2.10. Prognoz.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	25
4.1. Sirotik Asitli Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	25
4.2. Sirotik Asitli Hastaların Genel Sağ Kalımlarını Etkileyen Faktörler.....	27
4.2.1. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları.....	27
4.2.2. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR LİSTESİ

ADH	: Antidiüretik hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BNP	: Beyin natriüretik hormon
BUN	: Kan üre azotu
Hbs Ag	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
INR	: Uluslararası düzeltme oranı
IV	: İntravenöz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
Na	: Sodyum
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
NO	: Nitrik oksit
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PICD	: Parasentezin indüklediği dolaşım bozukluğu
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
PT	: Protrombin zamanı
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
SAAG	: Serum asit albumin gradiyenti
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
SSS	: Sempatik sinir sistemi
TIPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Asit nedenleri	3
Tablo 2. Asit etiopatogenezindeki nedenler	3
Tablo 3. Asitli bir hastada abdominal parasentez endikasyonları	7
Tablo 4. Asitlerin serum asit albumin gradientine göre sınıflaması	10
Tablo 5. Asit sıvı enfeksiyonları	15
Tablo 6. Asit sıvı enfeksiyonlarının tedavisi	16
Tablo 7. Kriptojenik karaciğer sirozu tanısı konulmadan önce yapılan ve negatif ya da normal sınırlar içinde çıkınca kriptojenik karaciğer sirozu tanısını destekleyen parametreler	23
Tablo 8. Sirozlu hastaların etiolojik dağılımı	25
Tablo 9. Hastaların laboratuvar değerleri ve CHILD, MELD, MELD-Na skorları .	26
Tablo 10. Sirotik asitli hastalarda genel sağ kalım üzerine etkili faktörler	36
Tablo 11. Çok değişkenli cox regresyon analizi	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Asit oluşumundaki patogenetik mekanizmalar	4
Şekil 2. Sirotik asitli hastalarda tanı yaşının genel sağ kalım üzerine etkisi	27
Şekil 3. Sirotik asitli hastalarda kan üre azot değerinin genel sağ kalım üzerine etkisi	28
Şekil 4. Sirotik asitli hastalarda kreatinin değerinin genel sağ kalım üzerine etkisi..	29
Şekil 5. Sirotik asitli hastalarda serum PNL/L oranının genel sağ kalım üzerine etkisi	30
Şekil 6. Sirotik asitli hastalarda hepatit B enfeksiyonu varlığının genel sağ kalım üzerine etkisi	33
Şekil 7. Sirotik asitli hastalarda asit lökosit sayısının genel sağ kalım üzerine etkisi	34

RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1. Sirotik hastada fizik muayene bulguları 6



1. GİRİŞ-AMAÇ

Asit, torba-kese anlamına gelen Yunanca kökenli askos kelimesinden türemiş olup Türkçeleştirilerek asit ya da assit şeklinde kullanıma girmiştir(1). Bilimsel literatürde Türkçede asit; sulu çözeltilere hidrojen iyonu veren maddeler olarak da tanımlanır ve literatürde bu ayrımı yapmak için assit ifadesi kullanılmasına rağmen Türkçenin yazıldığı gibi okunur ilkesinden yola çıkarak pek çok diğer kaynaklarda da olduğu gibi biz de asit kelimesini kullanmayı tercih ettik.

Asit, sirozun en sık görülen majör komplikasyonudur ve kompanse karaciğer sirozundan dekompanse siroza geçişin en önemli göstergesidir(2). Kompanse sirozlu hastaların % 50' sinde 10 yıl içinde asit gelişimi görülür ve asit ortaya çıktıktan sonraki 2 yıllık mortalite oranı ortalama % 50 dir (3)(4).

Bu çalışmada; 2010-2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji servisinde sirotik asit tespit edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerini belirlemek ve buna bağlı sağ kalıma etkili olan faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Asit Tanımı

Periton boşluğunda, seröz boşluklarda olduğu gibi normal şartlarda 50 ml'den az ve yüksek proteinli (4g/dl) bir sıvı vardır(1). Kadınlarda peritoneal kavite üreme organları ile devamlılık gösterir ve menstrual evreye bağlı olarak 20 ml'ye kadar sıvı birikebilir, erkeklerde ise peritoneal kavite kapalı olup az miktarda intraperitoneal sıvı bulunur(5).

Periton boşluğunda patolojik miktarda sıvı birikmesine asit, biriken bu sıvıya da asit sıvısı denilmektedir. Asit sıvısı periton boşluğunda serbestçe hareket eder. Bu sebeple abse, kistik-lokalize sıvı birikimleri asit sıvısı olarak tanımlanmaz (1).

2.2. Asit Etiyoloji

Yeni başlangıçlı asiti olan her hastaya parasentez yapılarak asit sıvı örneği alınması gerekmektedir(6). Alınan asit sıvı örneğinde etiyojolojiyi bulmaya yönelik gerekli tetkikler çalışılmalıdır. Bu tetkiklerden serum asit albumin gradientinin (SAAG), asit ayırıcı tanısında protein bazlı transuda eksuda kavramına göre daha doğru sonuç verdiği kanıtlanmıştır. SAAG 1.1 g/dL (11 g/L) veya daha büyükse, hastanın yaklaşık % 97'lik bir doğruluk oranı ile portal hipertansif asidi olduğu düşünülebilir(7).

Asit tespit edilen vakalarda etiyojinin belirlenmesi etkin tedavinin düzenlenmesi açısından çok önemlidir(8). Çünkü asit tedavisi etiyojolojiye yönelik planlanır.

Asitin birçok nedeni bulunmaktadır. En sık görülen asit nedeni karaciğer sirozudur ve asitli vakaların yaklaşık %80 ini oluşturur. Asit oluşumdaki etiyojik nedenler sıklık sırasına göre Tablo-1' de gösterilmiştir(9). Asit etiyojenezindeki nedenler ise Tablo-2 gösterilmiştir(10).

Tablo 1. Asit nedenleri

Asit Nedenleri	Sıklık
Siroz	% 81
Kanser	% 10
Kalp yetmezliği	% 3
Tüberküloz	% 2
Diyaliz	% 1
Pankreatik hastalık	% 1
Diğer	% 2

Tablo 2. Asit etiyoopatogenezindeki nedenler

<u>1. Portal Hipertansiyon</u> -Siroz -Fulminan karaciğer yetmezliği -Konstriktif veya Restriktif kardiyomiyopait -Budd-Chiari sendromu -Veno-okluziv hastalık -Portal ven oklüzyonu	<u>4. Enfeksiyonlar</u> -Bakteriyel peritonit -Tüberküloz peritoniti -Fungal hastalıklar -Kriptokokoz -Kandidiyazis -Histoplazmozis -Şistozomiyazis -Amebiyazis -Paraziter Hastalıklar	<u>7. Akut karaciğer yetmezliği</u> <u>8. Pankreatik asit</u> <u>9. Biliver asit</u> <u>10. Diğer nedenler</u> - FMF - Diyalize bağlı asit - Leiomyomatozis - Sklerozan peritonit - Vaskülit - Whipple hastalığı - Endometriozis - Granulomatoz peritonit - Peritoneal lenfanjiektazi - Melanozis
<u>2. Maligniteler</u> -Mezotelyal hiperplazi -Malign mezotelyoma -Psödomiksoma peritonei -Sekonder tümörler	<u>5. Endokrin Nedenler</u> -Miksödem -Struma ovarii -Meigs sendromu -Ovaryan stimulasyon Sendromu	
<u>3. Hipoalbuminemi</u> -Nefrotik sendrom -Malnutrisyon -Protein kaybettiren enteropati	<u>6. Kollajen doku hastalığı</u>	

2.3.Asit Sıvı Patogenezi

Sirozlu hastalarda görülen en erken hemodinamik değişiklik, sinüzoidal portal hipertansiyon ve bunun şiddetine bağlı olarak oluşan splanknik vasküler yatak vazodilatasyonudur. Splanlık vazodilatasyon kan volümü ve kalp debisindeki artışa rağmen santral ve renal kan akımının azalmasından sorumludur. Splanlık vazodilatasyona yol açan mediatörler arasında en önemlisi nitrik oksitdir (NO). Portal basınç normal eşik değerini üstüne çıktığında nitrik oksit seviyesi artar ve vazodilatasyona yol açar. Santral kan akımının azalması ile basınç ve volüm reseptörleri aracılığıyla renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktive olur. Bu aktivasyon plazma renin aktivitesinin, aldosteron ve nörepinefrin düzeylerinin artmasına ve non-osmotik antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasına yol açar. Sonuçta sirozlu hastalarda bu vazokonstriktör sistemlerin (RAAS,SSS) aktivasyonu ile su ve sodyum geri emilimi daha da belirginleşip asit oluşumu kalıcı hale gelir. Asit oluşumundaki patogenetik mekanizmalar Şekil-1’de gösterilmiştir(1).



Şekil 1. Asit oluşumundaki patogenetik mekanizmalar

2.4. Asit Semptomları

Asitli hastalarda batındaki distansiyona bağlı olarak nefes darlığı, kilo alma ve erken doyma gibi semptomlar görülebilir. Ayrıca altta yatan neden ile ilişkili belirti ve semptomlar da görülebilir. Asitli hastalarda tipik olarak ağrısız veya batında rahatsızlık hissi oluşturan ilerleyici tipte batın distansiyonu görülür. Batın distansiyonunun gelişme süreci, asitin etyolojisine bağlı olarak değişebilir. Örneğin; travmaya bağlı asit günler içinde, malign asit ise aylar içinde gelişebilir(11). Asitli hastalar peritonit gelişmesi durumunda; ateş, batında hassasiyet ve mental durum değişiklikleri gibi semptomlara da sahip olabilirler(12).

2.5. Asit Tanı Yöntemleri

Asit tanısı, fizik muayene ve görüntüleme ile birlikte konulur. Asit tanısı konulduktan sonraki ilk adım etiyolojiyi saptamaktır. Bunun için de parasentez yapılarak asit sıvısının değerlendirilmesi gerekir(11).

2.5.1. Fizik Muayene Bulguları

Asitli hastanın karın görünümünün eski ve yeni hali göz önünde bulundurularak asit tanısından şüphelenilir ve asit genellikle fizik muayene ile kolayca tespit edilebilir(13). Hastalarda etiyolojiden bağımsız olarak karın muayenesinde açıklığı yukarı bakan ve alt kadrarlarda pozisyonla yer değiştiren matitenin olması tipik muayene bulgusudur(14). Hastalar ayrıca asit etiyolojisine bağlı fizik muayene bulgularına da sahip olabilirler(11). Fizik muayenede asitin tespit edilebilmesi için 1.5 litre kadar sıvı toplanması gerekir. Uluslararası Asit Kulübü tarafından asit miktarını belirten bir derecelendirme sistemi önerilmiştir(15):

Grade 1: Fizik muayenede tespit edilemeyen ancak ultrasonografide saptanabilecek miktarda hafif derecede asit,

Grade 2: Batında simetrik şişkinlik olarak fark edilebilen orta derecede asit,

Grade 3: Batında belirgin distansiyona yol açan masif asit.

Asit oluşturacak kadar ileri evre sirozu olan hastalarda fizik muayenede sirozun diğer bulguları da tespit edilebilir. Bu bulgular spider anjiyom, palmar eritem ve abdominal kollateraller vb şeklinde sıralanabilir (Resim 1). Abdominal duvar kollateralleri umblikustan başlayarak yukarı, sefalik bölgeye doğru uzanım gösterirler(16).

Asitli hastalarda umbilikal bölgede, bağırsak veya omentum içermeyen bir umbilikal nodül görülebilir. Bu nodül Sister Mary Joseph nodülü olarak adlandırılır ve kansere ait bir bulgu olarak da değerlendirilir. Mide kanseri, kolon kanseri, hepatosellüler karsinom ve lenfomada da bu nodül görülebilir.

İleri düzeyde karaciğer hastalığı olan birçok hastada sarılık, kas kaybı, jinekomasti, lökonişi ve splenomegali de olabilir.



Resim 1. Sirotik hastada fizik muayene bulguları

2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Öykü ve fizik muayene bulguları sonucunda asitten şüphelenilen hastalarda, asit varlığını doğrulamak ve etyolojiye yönelik kanıtı aramak için görüntüleme yapılmalıdır. Ultrasonografik inceleme görüntülemeye kullanılacak en uygun yöntemdir(17). Ultrasonografik incelemenin bir başka avantajı da radyasyon kullanılmaması ve invaziv girişimin olmaması ayrıca kontrast alerjisi ve nefropati

riskinin bulunmamasıdır. Ultrasonografik inceleme, BT veya MR görüntüleme ile de değerlendirilebilecek olan hepatoselüler karsinomun tespitinde de yardımcı olur(18).

2.5.3. Parasentez

Abdominal parasentez, asit nedeninin belirlenmesinde ve spontan bakteriyel peritonit tanısının konmasında veya dışlanması ana yöntemdir. Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda parasentez işleminin gecikmesi mortalite oranını saatte % 3.3 artırır(19). Yeni başlangıçlı asiti olan tüm hastalara abdominal parasentez yapılma endikasyonu vardır(6). Asitli bir hastada abdominal parasentez yapılma endikasyonları Tablo-3’de gösterilmiştir(20).

Tablo 3. Asitli bir hastada abdominal parasentez endikasyonları

Yeni başlangıçlı asit
Her hastane yatışında
Klinik bozulma
• Ateş
• Karın ağrısı
• Karın hassasiyeti
• Ruhsal durum değişikliği
• Bağırsak obstruksiyonu
• Hipotansiyon
Enfeksiyon lehine laboratuvar anormallikleri
• Periferik lökositoz
• Asidoz
• Böbrek fonksiyonlarında kötüleşme
Gastrointestinal kanama

2.6. Laboratuvar Bulguları

Asit sıvısı örneklerinde yapılan testler klinik bulgulara göre belirlenir. Asitli her hastada cevaplanması gereken iki ana soru mevcuttur:

- 1) Portal hipertansiyon mevcut mu?
- 2) Asit enfekte mi?

Bu soruları cevaplamak için de asitten alınan örnekte öncelikle rutin testler yapılmalıdır. Bu rutin testler şunlardır:

- 1) Görünümün değerlendirilmesi
- 2) Serum asit albumin gradientinin belirlenmesi
- 3) Toplam protein konsantrasyonu
- 4) Hücre sayısı ve tiplendirmesi

Asitli bir hastada tanının doğrulanması için lüzum halinde rutin test sonuçları ile birlikte klinik belirtilere göre ek testler de yapılabilir. Bu ek testler ise şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Aerobik ve anaerobik kan kültürü şişelerinin yatak başı inokülasyonu ile kültür alınması (enfeksiyon, bağırsak perforasyonu açısından)
- 2) Glikoz konsantrasyonu (malignite, enfeksiyon, bağırsak perforasyonu açısından)
- 3) Laktat dehidrogenaz konsantrasyonu (malignite, enfeksiyon, bağırsak perforasyonu açısından)
- 4) Gram boyama (şüpheli bağırsak perforasyonu açısından)
- 5) Amilaz konsantrasyonu (pankreatik asit veya bağırsak perforasyonu açısından)
- 6) Tüberküloz yayma, kültür ve adenoazin deaminaz aktivitesi (tüberküloz peritoniti açısından)
- 7) Sitoloji ve karsinoembriyonik antijen seviyesi (malignite açısından)
- 8) Trigliserit konsantrasyonu (şilöz asit açısından) ve bilirubin konsantrasyonu (bağırsak veya biliyer perforasyon açısından)
- 9) Serum pro-brain natriüretik peptid (pro-BNP) düzeyi (kalp yetmezliği açısından)

Bu ek testler, klinik şüphe varsa ilk parasentez işlemi ile yapılabilir veya rutin testlerin sonuçlarına göre bir sonraki parasentez ile de yapılabilir(11).

2.6.1 Rutin Asit Sıvı Testleri

Görünüm

Asit sıvısının görünümü ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Berrak sıvı tipik olarak sirozda, bulanık sıvı enfeksiyon ortamında, süt renginde sıvı şilöz asit ve kanlı sıvı malignite veya travmatik parasentezde görülebilir.

Komplikasyonsuz sirozda asit sıvı görünümü genellikle saydam sarı renklidir. Bilirubin değeri normal ve protein miktarı çok düşük olduğunda berrak görünümlü olabilir.

Enfekte olmuş asit sıvısının rengi bulanık görünümdeydir. 916 asidik sıvı örneğinin analiz edildiği bir çalışmada örneklerin yüzde 18'i berrak bir görünüme sahipken yüzde 82'sinin görünümü anormal olarak saptanmış. Spontan bakteriyel peritonit saptanmasında anormal sıvı görünümünün duyarlılığı % 98.1 ve özgüllüğü % 22.7 olarak tespit edilmiş(21).

Asit sıvısı genellikle lipit içerir ve lipit asit sıvısının rengini opaklaştırır. Asit sıvısının opasite derecesi hafif opak bir görünümde tamamen opak ve şilöz hale kadar değişir. Opak görünümdeki asit sıvı örnekleri genellikle 1000 mg/dL'den (11.3 mmol/L) daha yüksek bir trigliserit konsantrasyonuna sahiptirler. Bu tür örnekler "şilöz asit" olarak adlandırılırlar(22).

Asit sıvı örnekleri pembe veya kırmızı görünümde olabilirler. Pembe bir görünüm için sıvı içindeki eritrosit sayısının eşik değeri $10.000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{L}$)'dir. Düşük eritrosit konsantrasyonlarında berrak veya bulanık bir sıvı görünümü olur. Eritrosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9/\text{L}$)'den fazla ise asit sıvısı belirgin şekilde kırmızıdır. Birçok asit sıvı örneği, travmatik bir kateter girişimi nedeniyle hemorajik hale gelir. Bu örnekler hücre sayımı için antikoagülan içeren bir tüpe hemen aktarılmazsa sıklıkla pıhtılaşır. Portal hipertansiyonu olan bazı hastalarda yüksek basınç altında olan lenfatiklerin rüptürü nedeniyle hemorajik hepatik lenf sıvısı oluşur, bu da hemorajik asit sıvısı oluşumuna neden olur(13).

Sarılığı olan hastalarda kahverengi görünümde asit sıvısı bulunur ve bu sıvının bilirubin konsantrasyon serum değerinin yaklaşık % 40'ı kadardır. Serumdan

daha yüksek bilirubin konsantrasyonuna sahip koyu kahverengi renkli asit sıvısı ise genellikle biliyer perforasyon sonucu görülür(23).

Serum Asit Albumin Gradienti

Serum asit albumin gradientinin (SAAG), protein bazlı transuda eksuda kavramına ve diğer parametrelere göre asitleri daha iyi kategorize ettiği kanıtlanmıştır. SAAG, aynı gün elde edilen serum albümin değerinden asit sıvı albümin değeri çıkarılarak kolayca hesaplanır. SAAG' nin genellikle ilk ölçümden sonra tekrarlanmasına gerek yoktur. SAAG' i 1.1 g/dL ye eşit veya daha büyükse, hastanın yaklaşık % 97'lik bir doğruluk oranı ile portal hipertansiyon olduğu düşünülebilir. SAAG, sadece siroza özgü olmayıp portal hipertansiyona yol açan bir neden ile de yükselebilir. Bu sebeple sirotik ve sirotik olmayan portal hipertansiyonu ayırt etmek için ek testler gerekebilir. SAAG 1.1 g/dL'den düşük ise, hastanın portal hipertansiyonu olması olası değildir. Asitlerin SAAG' ye göre sınıflaması Tablo 4'de gösterilmiştir(7).

Tablo 4. Asitlerin serum asit albumin gradientine göre sınıflaması

Portal Hipertansif Asit (Yüksek albumin gradienti ≥ 1.1 g/dL)	Portal Hipertansif Olmayan Asit (Düşük albumin gradienti <1.1 g / dL)
Alkolik hepatit	Biliyer asitler
Budd-Chiari sendromu	Bağırsak obstruksiyonu/infarktı
Siroz	Nefrotik sendrom
Gebeliğin yağlı karaciğer	Pankreatik asitler
Fulminan hepatik yetmezlik	Peritoneal karsinomatozis
Masif karaciğer metastazları	Postoperatif lenfatik sızıntı
Sinüzoidal obstruksiyon sendromu	Bağ dokusu hastalıklarında serozit
Miks asitler	Tüberküloz peritoniti
Miksödem	
Portal ven trombozu	
Kardiyak asitler	

Hücre Sayımı

Asit sıvı örneğinde hücre sayımı yapılması enfeksiyonu değerlendirmek için yapılan en kullanışlı testtir. Siroz ve asitli hastalarda asidik sıvı enfeksiyonu geri dönüşümlü bir tablo ve önlenabilir bir ölüm nedenidir. Enfeksiyondan kurtulmanın tek yolu erken teşhis ve tedavidir. Peritonit bulguları olmayan sirotik hastalarda da peritonit gelişebileceği için Tablo 3'te belirtilen her durumda parasentez yapıldığında hücre sayımı da yapılmalıdır(6)(24). Alınan asit örneğinde hücre sayımı bir saat içinde yapılmalı, kültür sonucu ise birkaç gün sürebileceğinden takip edilmelidir(25)(26).

Asit sıvısında inflamatuvar süreçlerde lökosit sayısında artış görülebilir. Bu artışın en sık nedeni spontan bakteriyel peritonittir. Spontan bakteriyel peritonitte lökosit sayısındaki artışa ek olarak nötrofil sayısında da artış saptanır. Artan lökositlerin %70 inden fazlasını nötrofiller oluşturur. Tüberküloz peritoniti ve peritoneal karsinomatoziste de asit sıvısında lökosit sayısında artış görülürken nötrofil yerine lenfositlerin hakimiyeti ön plandadır(27).

Parasentez işlemi sırasında doku travmasına bağlı periton boşluğuna kan sızabilir ve bu durum da asit sıvısındaki lökosit miktarında artışa sebep olabilir. Bu nedenle lökosit ve nötrofil sayımlarının düzeltilmesi gerekir. Her 750 eritrosit hücresi için lökosit sayısından 1 azaltılarak düzeltilmiş lökosit sayısı, her 250 eritrosit hücresi için nötrofil sayısından 1 azaltılarak düzeltilmiş nötrofil sayısı elde edilir. Düzeltilmiş nötrofil sayısı $250/\text{mm}^3$ veya daha büyük ise hastanın enfekte olduğu kabul edilir(28).

Total Protein Konsantrasyonu

Asit sıvısı total protein konsantrasyonuna göre eksuda-transuda olarak sınıflandırılırdı ancak günümüzde portal hipertansiyonun tespitinde daha yararlı olan SAAG ölçümü kullanılmaktadır(7).

Asit sıvısının total protein konsantrasyonunda spontan bakteriyel peritonit durumunda artma veya azalma olmaz, stabil seyredir. Total protein konsantrasyonu 1 g/dl den düşük hastalarda ise spontan bakteriyel peritonit gelişme ve tekrarlama

riski yüksektir. Asit sıvısında total protein konsantrasyonu azaldıkça hastaların spontan bakteriyel peritonit gelişme riski artar(29)(30).

Total protein konsantrasyonu sirotik asitleri kardiyak asitlerden ayırt etmede yardımcı olabilir. Sirotik asitlerde total protein $<2,5\text{g/dL}$, kardiyak asitlerde ise $\geq 2,5\text{g/dL}$ dir(27).

Asit sıvısında total protein, glikoz ve laktat dehidrogenaz (LDH) ölçümü, spontan bakteriyel peritoniti; asit sıvısı içine olan bağırsak perforasyonundan ayırmada kullanılabilir. Düzeltilmiş nötrofil sayısı ≥ 250 hücre/mm³ olan ve total protein >1 g/dL, glikoz <50 mg/dL (2.8 mmol/L), LDH değeri serum için normal değerlerin üst sınırından büyük olan bu üç kriterden ikisini karşılayan asit sıvısı olan hastalarda cerrahi peritonit ve muhtemelen intestinal perforasyon olup olmadığını belirlemek için acil radyolojik değerlendirme yapılması gerekir(31)(32).

2.6.2. Asit Sıvı Ek Testleri

Ek testler, klinik şüphe mevcutsa başlangıç parasentezi ile veya başlangıç testlerinin sonuçlarına göre bir sonraki parasentez ile yapılabilir(11).

Kültür

Asit nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda ateş, karın ağrısı, azotemi, asidoz veya konfüzyon bulguları mevcutsa alınan örneklerden kültür yapılması gerekir(6). Enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda terapötik amaçlı yapılan her parasentezde kültür yapılması gerekmez(33).

Parasentez işlemi ile alınan asit sıvı örneği aerobik ve anaerobik kan kültür şişelerine yatak başında yeterli miktarda inoküle edilmelidir. Asit sıvısında bakteriyel çoğalmanın saptanması için yatakbaşı ekim konvansiyonel kültür yöntemlerinden daha duyarlıdır(25).

Glukoz Konsantrasyonu

Lökosit hücreleri veya bakteriler tarafından periton boşluğunda glikoz tüketilmediği sürece, asit sıvı glikoz konsantrasyonu serumdaki ile benzerdir(29).

Malign hücrelerde glikoz kullanımını mevcuttur. Bu sebeple peritoneal karsinomatozisi olan hastaların asit sıvı glikoz konsantrasyonu düşük olabilir(27).

Laktat Dehidrogenaz Konsantrasyonu

Laktat dehidrogenaz molekülü glikozdan daha büyük bir molekül olduğundan asit sıvısına daha az geçer(34). Komplike olmayan sirozlarda asit sıvısının LDH seviyesi serum LDH seviyesinin yarısından daha azdır. Spontan bakteriyel peritonitte nötrofillerden LDH salınımı nedeni ile asit sıvısındaki LDH konsantrasyonu serum konsantrasyonundan daha yüksektir(32).

Gram Boyama

Vücut sıvılarından yapılan gram boyamalarda pozitif tespit için yaklaşık 10,000 bakteri / mL gerekirken, spontan bakteriyel peritonit (SBP) 'deki bakterilerin ortalama konsantrasyonu ise sadece bir organizma/mL'dir. Bu nedenle asit sıvısının gram boyaması rutin olarak önerilmemektedir. Gram boyama, asit sıvı içine olan bağırsak perforasyonlarının tespitinde en yararlı yöntemdir. Böyle bir durumda gram boyamada çoklu bakteri formları görülebilir(25).

Amilaz Konsantrasyonu

Komplikasyonsuz sirotik asitlerde amilaz konsantrasyonu yaklaşık 50 U/L'dir, bu da genellikle serum amilaz değerinin yaklaşık yarısı kadardır. Akut pankreatit veya intestinal perforasyonlu hastalarda asit sıvı amilaz konsantrasyonu belirgin olarak yükselir ve genellikle 2000 U/L'den büyük olup eş zamanlı serum değerinden yaklaşık 5 kat daha yüksektir(32)(35)(36).

Tüberküloz Peritoniti İçin Testler

Tüberküloz peritonit sıklığının ve asit sıvıdaki mikobakter miktarının az olması nedeni ile asit sıvıdan doğrudan yayma yapılması tanı için yararlı bir yöntem değildir(37).

Tüberküloz peritonitinde hücre sayım sonucu spontan bakteriyel peritonitin kültür negatif formunu taklit edebilir. Ancak tüberküloz peritonitinde genellikle mononükleer hücre hakimiyeti vardır(38).

Asit sıvısındaki adenozin deaminaz aktivitesinin ölçümü tüberküloz peritonit tanısının konulması açısından yararlı bir yöntem olabilir. Ancak sirozlu tüberküloz peritoniti olan hastalarda yanlış düşük değerler tespit edilebilir(37).

Asit sıvısından mikobakter kültürü yapıldığında 1 litre asit sıvısı ekimi sonucu duyarlılığın ancak yüzde 62 ile 83'e ulaştığı tespit edilmiştir(39)(40). Peritonoskopi ile alınan biyopsi örneğinin kültürü, tüberküloz peritoniti tanısı için yüzde 100'e yakın bir duyarlılığa sahiptir. Peritonoskopi ile tüberküloz polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) için sıvı ve doku örneği de elde edilebilir(37)(41).

Sitoloji

Peritoneal karsinomatozisli hastalarda asit sıvısındaki malign hücrelerin lizisi sonucu asit sıvı sitolojisi pozitif olarak saptanır. Malignite ile ilişkili asitlerin sadece üçte ikisinde peritoneal karsinomatozis görülür. Masif karaciğer metastazları, lenfomalar ve hepatosellüler karsinomlar da kalan kısmı oluştururlar. Bu malignitelerde de görülen asit sıvısının sitolojisi genellikle negatiftir(27). Sitolojinin sonuç olarak malign asitlerin tespitindeki duyarlılığı yüzde 58 ile 75 arasındadır(42).

Bilirubin Konsantrasyonu

Asit sıvısı kahverengi görünümde olan hastalarda bilirubin düzeyi bakılmadığıdır. Hastanın asit sıvısının bilirubin değeri serum bilirubin değerinden daha yüksek ise intestinal veya biliyer perforasyon açısından araştırılmalıdır(23).

2.7. Asit Sıvı Komplikasyonları

2.7.1. Spontan Asit Enfeksiyonu

Portal hipertansiyona bağlı asidi olan sirotik hastalarda spontan bakteriyel peritonit, batın içi cerrahi olarak tedavi edilebilir bir kaynak olmaksızın asit sıvı enfeksiyonu olarak tanımlanır(6)(32). Tanı, yükselmiş asit sıvı mutlak polimorfonükleer lökosit sayısı (≥ 250 hücre/ mm³), pozitif asit sıvı bakteri kültürü ve cerrahi olarak tedavi edilebilir bir kaynağın olmaması ile konur(38).

SBP, asitli hastaların % 30'unda görülen bir komplikasyondur ve %20 mortalite oranına sahiptir(24). Asit sıvı enfeksiyonları, mutlak polimorfonükleer lökosit sayısı, kültür sonucu ve enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın kaynağına göre 5 gruba ayrılırlar (Tablo 5)(24)(43).

Tablo 5. Asit sıvı enfeksiyonları

Tanı	PNL (sayı/mm ³)	Kültür
Spontan bakteriyel peritonit	≥ 250	Monomikrobiyal
Kültür-negatif nötroitik asit	≥ 250	Negatif
Monomikrobiyal nonnötroitik bakteriasit	< 250	Monomikrobiyal
Sekonder bakteriyel peritonit	≥ 250	Polimikrobiyal
Polimikrobiyal bakteriasit	< 250	Polimikrobiyal

Asit sıvı örneğindeki PNL sayısı 250/mm³ veya daha yüksek ise kültür sonucu beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Eğer kültür sonucunun çıkması beklenirse geçen zamanda mortalite artışı görülür.

Antibiyoterapinin 48.saatinde hastalara kontrol parasentez yapılıp tedavi yanıtı değerlendirilmelidir. Asit sıvı enfeksiyonlarının tedavileri Tablo 6'da gösterilmiştir(13).

Tablo 6. Asit sıvı enfeksiyonlarının tedavisi

TEŞHİS	TEDAVİ
Spontan bakteriyel peritonit	Organizmanın yüksek derecede duyarlı olduğu 5 günlük intravenöz (IV) antibiyotik tedavisi verilir (örneğin, her 8 saatte bir 2 gr sefotaksim). Kültür antibiyotik duyarlılık sonuçları çıkınca daha duyarlı bir antibiyotiğe geçilir.
Monomikrobiyal nonnötroitik bakterasitler	Bakterasitli tüm hastalar tedavi gerektirmez. Hastanın semptomatik veya inatçı kültür pozitifliği olması durumunda, organizmanın duyarlı olduğu antibiyotik ile 5 günlük IV tedavi verilir.
Kültür negatif nötroitik asitler	IV üçüncü kuşak sefalosporin ile 5 günlük tedavi verilir (örneğin, her 8 saatte bir 2 gr sefotaksim).
Sekonder bakteriyel peritonit	Cerrahi müdahale + 2 hafta IV sefalosporin (örneğin, her 8 saatte bir 2 gr sefotaksim) + metronidazol gibi bir anaerobik etkili ilaç (IV metronidazol dozu 15mg /kg x 1, daha sonra 6 saatte bir 7,5 mg/kg'dır)
Polimikrobiyal bakterasitler	IV üçüncü kuşak sefalosporin (örneğin, her 8 saatte bir 2 gr sefotaksim) + metronidazol gibi bir anaerobik etkili ilaç(IV metronidazol dozu 15 mg/kg x 1, daha sonra 6 saatte bir 7,5 mg/kg'dır) Tedavi süresi, klinik yanıt ve kontrol parasentezdeki asit sıvısındaki PNL sayısı ve kültür sonucuna göre belirlenir.

2.7.2. Tens Asit

Bazı hastalarda asit nedeni ile intraabdominal basınç artışı ve buna bağlı diyafram basısı olup nefes darlığı ve yemek yemede zorluklar görülür. Tens asitler,

acil terapötik parasentez gerektirirler. Tans asitler, hemodinamik bozukluk olmadan boşaltılabilirler(44).

2.7.3. Plevral Efüzyon

Asiti olan sirozlu hastalarda sıklıkla tek ve sağ taraflı plevral efüzyon görülebilir. Bazen efüzyon sağ tarafta soldan daha fazla olup çift taraflı olabilir. Sirotik asitli hastalarda aşırı miktardaki plevral efüzyon hepatik hidrotoraks olarak adlandırılır(45). Hepatik hidrotoraks olan hastalarda buna bağlı görülen en yaygın semptom nefes darlığıdır. Asit sıvı enfeksiyonunda bakterilerin diyafram boyunca geçmesinden dolayı plevral sıvının enfeksiyonu görülebilir(46). Hepatik hidrotoraksın tedavisinde sodyum kısıtlaması, diüretik kullanımı ve aralıklı torasentez en etkili ve güvenilir ilk seçenek tedavidir. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) yapılması başarılı ve ikinci basamak tedavi olarak uygulanabilir(45).

2.7.4. Karın Duvarı Hernileri

Asitli hastalarda karın duvarı hernileri yaygın olarak görülür. Genellikle umbilikal, insizyonel ve bazen inguinal herni olarak görülürler. Sirotik asitli hastaların % 20'sinde umbilikal herni görülür(47). Bu hernilerde inkanserasyon veya perforasyon görülebilir. Asitli hastalarda bu komplikasyonlardan dolayı herni tespit edildiğinde elektif cerrahi tedavi düşünülmelidir(48).

2.8. Asit Tedavisi

Asit tedavisinde ilk adım etiyojinin belirlenmesidir. Bu nedenle tanı ve tedaviye yönelik karar vermede öncelikle SAAG'i tespit edilmelidir(6). Portal hipertansif aside sahip hastalar diyetle tuz kısıtlanmasına ve diüretiklere genellikle iyi yanıt verirler. Portal hipertansif olmayan aside sahip hastalarda ise diyetle tuz kısıtlanmasına ve diüretiklere yanıt alınamaz; bu hastalarda etiyojiye yönelik tedavi yapılmalıdır(49).

2.8.1. Portal Hipertansif Olmayan Asitlerde Tedavi

Portal hipertansif olmayan asite sahip hastalarda asit tedavisi etiyolojiye yönelik yapılmalıdır(49). Peritoneal karsinomatozis portal hipertansif olmayan asitlerin en sık nedenidir(27). Peritoneal karsinomatozis sonucu gelişen asitlerde tekrarlayıcı terapötik paracentezler yapılır. Malignitenin primerine yönelik kemoterapi veya cerrahi ile yanıt alınabilir(13). Pankreatik asitler, pankreas kanalına stent takılması, somatostatin uygulanması ile veya spontan olarak gerileyebilirler (50). Lupus serozitine bağlı gelişen asitlerde glukokortikoid tedavi ile yanıt alınabilir(51).

2.8.2. Portal Hipertansif Asitlerde Tedavi

Yatak İstirahati

Asit tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Diüretik tedavi yanıtı iyi olmayan hastalarda yanıtın artırılması ve böbrek fonksiyonlarının korunması amacı ile uygulanabilir. Aldosteronun salınımı, vücut pozisyonuna bağlı olup yatar pozisyonda en az düzeydedir. Bu nedenle yatak istirahatinin, aldosteron salınımındaki postural değişikliklerden kaynaklanan artışı ortadan kaldırarak asit tedavisine yardımcı olabileceği düşünülmektedir(52).

Sodyum Kısıtlaması

Sirotik asit tedavisinde ilk basamak tedavi; farmakolojik olmayan bir yaklaşım olan diyetdeki tuz miktarının kısıtlanmasıdır. Asiti olmayan hastalarda profilaktik amaçla sodyum kısıtlamasına gerek yoktur. Şiddetli sodyum kısıtlaması, hastalar tarafından genellikle tolere edilemez; tedavi uyumsuzluğu, iştahsızlık ve malnütrisyon sebebi olabilir(53).

Yeni tespit edilen ya da grade 1-2 asidi olan tüm sirotik hastalarda renal sodyum atılımının normal aralıkta olması için günlük 80-120 mmol sodyum (ortalama 2 gram) yani 4.6-6.9 gr tuz (NaCl) tüketimine izin verilebilir(54)(55).

Uluslararası Asit Kulübü, sirotik asitli hastalarda günlük sodyum alımını 88 mmol olarak önermektedir(15).

Sirotik asitli hastalardan normal tuzlu diyetle beslenenlerde ve özellikle idrar sodyum atılımı >78 mmol/gün olanlarda; sodyumdan kısıtlı diyetle asit miktarı azaltılabilir. Sirotik asitli hastalarda, su kısıtlaması sadece dilüsyonel hiponatremi ($\text{Na} < 120-125$ mmol/L) durumunda önerilir. Ancak dilüsyonel hiponatremide de su kısıtlamasının etkisi net değildir(6).

Diüretik Tedavisi

Böbreklerde sodyum tutulmasında majör hormon aldosteron olup başlangıç diüretik tedavisinde seçilecek ajan bir aldosteron antagonisti olan spironolaktondur(54)(56). Spironolaktunun tedaviye başlangıç dozu 100 mg/gün olup klinik yanıtı göre doz ayarlaması yapılır. Spironolaktunun, sirotik hastalarda yavaşlayan metabolizma nedeni ile diüretik etkisi 48 saat içinde başlar ve maksimum etki ancak iki hafta içinde görülür(15)(52). Bundan dolayı spironolaktun dozu haftalık periyotlarla 100 mg ve katları şeklinde artırılır. Spironolaktunun maksimum dozu 400 mg/gün' dür(53).

Diüretik tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılırken periferik ödeme olmayan hastalarda 500 g/gün, olanlarda 1000 g/gün kilo kaybı yanıt açısından ideal kabul edilir. Diüretik tedavi yanıtı yetersiz ise tedaviye günlük 40 mg furosemid (loop diüretiği) ilave edilmelidir. Furosemid dozu da 40 mg ve katları şeklinde artırılabilir. Maksimum dozu 160 mg'a kadar çıkarılabilir. Furosemid daha yüksek dozlarda özellikle periferik ödeme olmayan hastalarda, hiponatremi ve azotemi gibi komplikasyonlara neden olabilir(53).

Tedaviye yanıtın yetersiz olduğu veya tekrarlayan asiti olan hastalarda başlangıçtan itibaren 100 mg/gün spironolaktun ve 40 mg/gün furosemid ya da sabit katları şeklinde kombine diüretik tedavi kullanılmalıdır(54)(57).

Diüretik tedavisinin en sık görülen yan etkileri; böbrek yetmezliği, hepatik ensefalopati, elektrolit imbalansı ve kas kramplarıdır. Spironolaktona bağlı olarak metabolik asidoz, hiperkalemi (>6 mmol/L) ve jinekomasti, furosemide bağlı olarak da hipokalemi (< 3 mmol/L) görülebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu (serum

kreatinin >1.75 mg/dL), şiddetli hiponatremi (serum sodyumu <120 mmol/L), şiddetli hepatik ensefalopati ve bakteriyel enfeksiyon durumlarında diüretik tedavisi sonlandırılmalıdır(52)(54).

Boşaltıcı Parasentez

Diüretik tedaviye rağmen yeterli yanıt alınamayan hastalarda boşaltıcı parasentez önerilmektedir. Boşaltıcı parasentez sonucunda sistemik vasküler dirençte azalma, kardiyak outputta artma ve kan basıncında düşme olur. 5 lt üzerindeki volüme sahip parasetezlere yüksek volümlü parasetez denir. Yüksek volümlü parasetez esnasında volüm ekspansiyonu yapılması paraseteze bağlı sirkülatuar disfonksiyon (paracentesis-induced circulatory dysfunction; PICD) gelişimini önleyebilir. Volüm ekspansiyonu için albumin ve dekstran solüsyonları kullanılabilir. Boşaltılan her 1 lt asit sıvısı için 5-8 gr albumin, 8 gr dekstran 70 verilir (6)(44)(52)(58).

Yüksek volümlü veya total boşaltıcı parasetez yapılması, sirotik asitin altta yatan nedenine etki etmeyip sadece semptomatik rahatlamayı sağlar. Bundan dolayı parasetez sonrası diyetle tuz kısıtlamasına ve diüretik tedavisine devam edilmelidir(53).

2.9. Refrakter Asit

Yüksek doz diüretik tedavisine ve sodyum kısıtlı diyete rağmen yanıt vermeyen asit, refrakter asit olarak tanımlanır(59). Refrakter asitli hastalarda medikal tedavinin yanı sıra tekrarlayan boşaltıcı parasetez, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS), peritoneovenöz şantlar ve karaciğer transplantasyonu tedavi seçenekleri arasında bulunur(6).

2.10. Prognoz

Sirozlu hastalarda asit gelişimi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Kompanse sirozlu hastaların %50' sinde 10 yıl içinde asit gelişimi görülür(3). Asit ortaya çıktıktan sonra 2 yıllık mortalite oranı ortalama % 50' dir(4).

Hastaneye yatırılan sirotik asitli hastaların %10-30 'unda spontan bakteriyel peritonit görülür. Peritonite bağlı 1 ve 2 yıllık mortalite sırası ile %30-50 ve %25-30 oranında görülür. Peritonit geçiren hastaların 1 yıl içinde %69' unda peritonit tekrarlar ve mortalitesi %50 oranında görülür(24)(60).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan, 11.09.2017 tarih ve 3 nolu karar ile izin alınarak retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanmıştır.

Araştırmaya 18 yaş ve üzerinde olan, Ocak 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji servisine yatırılarak takip edilen, radyolojik veya fizik muayene ile asit tespit edilip parasentez yapılan hastalardan sirotik asiti olan ve verilerine ulaşılabilen toplam 93 hasta dahil edildi.

Hastaların dosyaları hastane veri tabanından taranarak; yaş, cinsiyet, tanı, tanı yaşı, ölüm yaşı, hastalık süresi, tanı anındaki kan ve asit sıvısı laboratuvar bulguları, spontan bakteriyel peritonit ve ensefalopati varlığı açısından incelendi. Böylece bu çalışmada sağ kalıma etkili olan faktörlerin tespit edilmesi amaçlandı.

Hastaların kan tetkiklerinde tanı anındaki serum kreatinin, total bilirubin, total protein, albumin, kan üre azotu (BUN), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), protrombin zamanı (PT), uluslararası düzeltme oranı (INR), amonyak, trombosit, lökosit, PNL ve lenfosit değerlerine bakıldı. Serum PNL/Lenfosit oranı (PNL/L); nötrofil sayısının (n/ μ l) lenfosit sayısına (n/ μ l) bölünmesi ile elde edildi. Hastaların laboratuvar verileri kullanılarak CHILD, MELD, MELD-Na skorları hesaplandı.

Hastaların tanı anında yapılan parasentez ile asit tetkiklerinde protein, albumin, lökosit, PNL ve lenfosit değerlerine bakıldı. Serum asit albumin gradientleri hesaplandı. Asit PNL/L oranı; nötrofil sayısının (n/ μ l) lenfosit sayısına (n/ μ l) bölünmesi ile elde edildi.

Kriptojenik karaciğer sirozu bir ekartasyon tanısı olup; etiyolojisi tespit edilemeyen olgular için kullanılır. Çalışmamızdaki kriptojenik karaciğer sirozu tanı hastalar; siroz etiyolojilerine yönelik anamnez, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Tablo 7'de bu amaçla yapılan incelemeler ve negatif ya da normal sınırlar içinde çıkınca kriptojenik karaciğer sirozu tanısını destekleyen yöntem ve parametreler sıralanmıştır.

Tablo 7. Kriptojenik karaciğer sirozu tanısı konulmadan önce yapılan ve negatif ya da normal sınırlar içinde çıkınca kriptojenik karaciğer sirozu tanısını destekleyen parametreler

İnceleme yöntemi	Ekarte edilecek etiyoloji	Ekartasyonda kullanılan parametreler
Öykü	Alkolik Hepatit, Toksik Hepatit	Alkol, Hepatotoksik İlaç ve Bitkisel Ürün Kullanımı
Biyokimya / Seroloji	Viral Hepatit	HBsAg, Anti HCV
	Otoimmün Hepatitler	AMA, Anti SMA, LKM-1, AMA
	Nonalkolik Steatohepatit (NASH)	Lipid paneli, HOMA, HbA1c
	Hemokromatozis	Serum Demir ve Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin düzeyi, Serum Transferrin Satürasyonu
	Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	α 1-antitripsin düzeyi
	Wilson Hastalığı	Seruloplazmin, Serum ve İdrar Bakır düzeyleri
Görüntüleme	Vasküler Hastalıklar (Budd-Chiari Sendromu)	Portal ve Hepatik Ven Doppler Ultrasonografi
Karaciğer Biyopsi		Spesifik etiyolojik bulgu

Verilerin analiz aşamasında, SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılımları One – Sample Kolmogorov Smirnov Testi ile incelenmiştir. Ölçümsel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (minimum – maksimum) olarak verilmiştir. Kan üre azotu, total bilirubin, serum alanin aminotransferaz, serum aspartat aminotransferaz, protrombin zamanı, trombosit ve lökosit sayıları, asit sıvı lökosit ve polimorfonükleer lökosit sayıları için Karadeniz Teknik Üniversitesi biyokimya laboratuvarının referans değerleri kategorizasyonda kullanılmıştır. Karşılaştırmalı analizlerde ölçümsel değişkenler kategorize edilirken ortanca değerler esas alınmıştır. Hastaların genel sağ kalım süreleri ortanca ve %95 CI ile ifade edilmiştir. Sağ kalım süresini etkileyen faktörleri değerlendirirken Log rank testi kullanılmıştır. Sağ kalım hızları Kaplan Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplanmış, grafiklerle gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde; tek değişkenli

analizlerle belirlenen olası risk faktörleri ($p<0,200$), enter metodu ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden klinik açıdan anlamlı olanlar modele seçildi. Yaş ve cinsiyet değişkenleri genel karıştırıcı faktör olarak modele eklendi. Bu yöntemle modelde tanı aldığı yaş, cinsiyet, Hepatit B enfeksiyonu varlığı, serum kreatinin, Child Pugh Skoru, ALT, PNL/Lenfosit oranı değişkenleri yer aldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız retrospektif veri taraması şeklinde olduğundan bütçe kullanılmamıştır.



4. BULGULAR

4.1. Sirotik Asitli Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya alınan 93 hastanın 54' ü (%58.1) erkek ve 39'u (%41.9) kadındı. Hastaların tanı yaşları minimum 20 yıl ve maksimum 90 yıl olup tanı yaşı ortanca değeri 65 (20-90) yıl idi. Beklenildiği üzere hastaların 54'ü (%58.1) Child-Pugh C, 39'u (%41.9) Child-Pugh B evresindeydi. Asitli hastalar çalışmaya alındığı için Child-Pugh A evresinde hastamız yoktu. Hastaların MELD skoru ortanca değeri 17 (6-40) ve MELD-Na skoru ortanca değeri 20 (8-40) idi.

Hastalar siroz etiyolojilerine göre incelendiğinde; 40'ında (%43) kriptojenik karaciğer hastalığı, 17'sinde (%18.3) Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu, 16'sında (% 17.2) Hepatit B virüs enfeksiyonu, 7'sinde (% 7.5) alkolik karaciğer hastalığı, 5'inde (% 5.4) kardiyak siroz, 4'ünde (%4.3) Budd Chiari sendromu, 2'sinde (%2.2) Wilson hastalığı, 1'inde (%1.1) otoimmün hepatit ve 1'inde (%1) nonalkolik steatohepatit siroz nedeni olarak tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Sirozlu hastaların etiyolojik dağılımı

Etyoloji	n	%
Kriptojenik KC Hastalığı	40	43
Hepatit C Enfeksiyonu	17	18.3
Hepatit B Enfeksiyonu	16	17.2
Alkolik KC Hastalığı	7	7.5
Kardiyak Siroz	5	5.4
Budd Chiari Sendromu	4	4.3
Wilson Hastalığı	2	2.2
Otoimmün Hepatit	1	1.1
Nonalkolik Steatohepatit	1	1.1
Toplam	93	100.0

Hastaların sağ kalım ilişkisini araştırdığımız ilk tanı anındaki bazal laboratuvar değerlerinin ve CHILD, MELD, MELD-Na skorlarının ortancaları Tablo 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların laboratuvar değerleri ve CHILD, MELD, MELD-Na skorları

Laboratuvar Testleri	Ortanca (min-maks)
Serum Üre Azotu (mg/dl)	23 (3-88)
Serum Kreatinin (mg/dl)	1.0 (0.3-4.3)
Serum Total Bilirubin (mg/dl)	2.6 (0.3-34.1)
Serum Total Protein (g/dl)	6.4 (0.2-8.6)
Serum Albumin (g/dl)	2.6 (1.7-4.8)
Serum ALT (U/L)	33 (4-338)
Serum AST (U/L)	56 (8-467)
Serum LDH (U/L)	253 (120-955)
Serum PT (sn)	17.5 (12.4-34)
Serum INR	1.5 (1-3.9)
CHILD Skoru (puan)	10 (7-15)
MELD Skoru (puan)	17 (6-40)
MELD-Na Skoru (puan)	20 (8-40)
Periferik Kanda Trombosit Sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	116000 (101-596000)
Periferik Kanda Lökosit Sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	6890 (1100-24470)
Periferik Kanda PNL Sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	4300 (800-21130)
Periferik Kanda Lenfosit Sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	1040 (100-4120)
Periferik Kan PNL/L Oranı	3.9 (0.5-30.7)
Asit Sıvı Proteini (g/dL)	1.4 (0.4-6)
Asit Sıvı Albumin (g/dL)	0.5 (0.1-2.6)
Asit Sıvı Lökosit Sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	400 (50-13220)
Asit Sıvı PNL Sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	100 (0-10400)
Asit Sıvı Lenfosit Sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	100 (0-1300)
Asit Sıvı PNL/L Oranı	1 (0-15)
Asit Sıvı SAAG (g/dL)	2 (1.1-4.4)

4.2.Sirotik Asitli Hastaların Genel Sağ Kalımlarını Etkileyen Faktörler

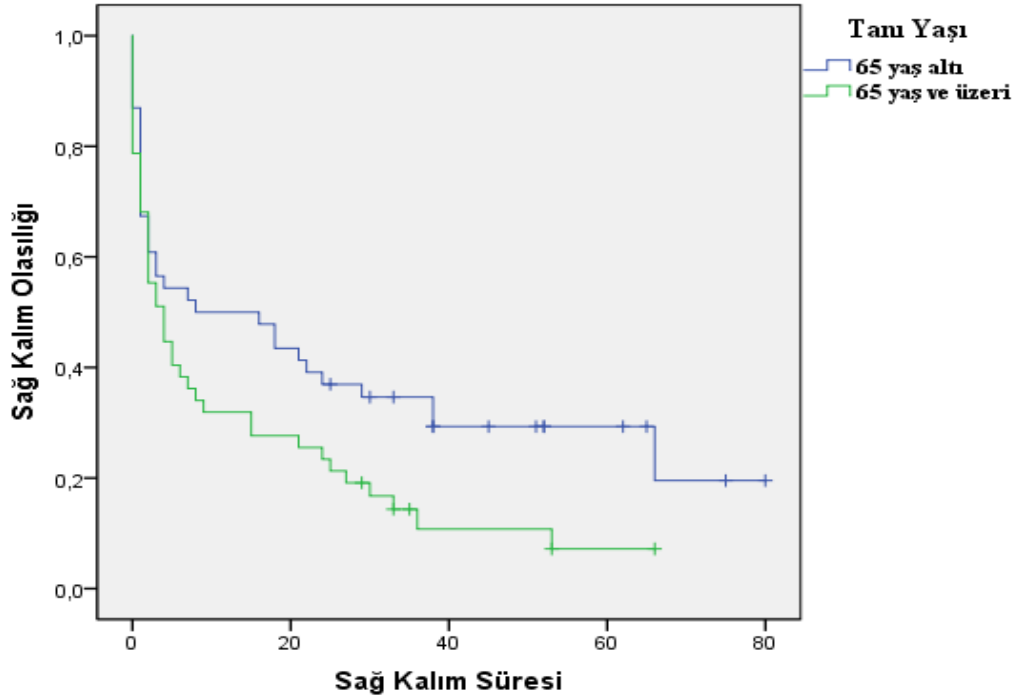
4.2.1. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Asit gelişen sirotik hastaların sağ kalım süresi ile ilişkisi araştırılan faktörlerinin istatistiksel açıdan tek değişkenli analiz değerlendirmesine göre sonuçları şu şekilde sıralanabilir;

Sirotik asit tespit edilen hastaların genel sağ kalım ortancası 4 aydı (%95 CI: 0.4 – 7.6).

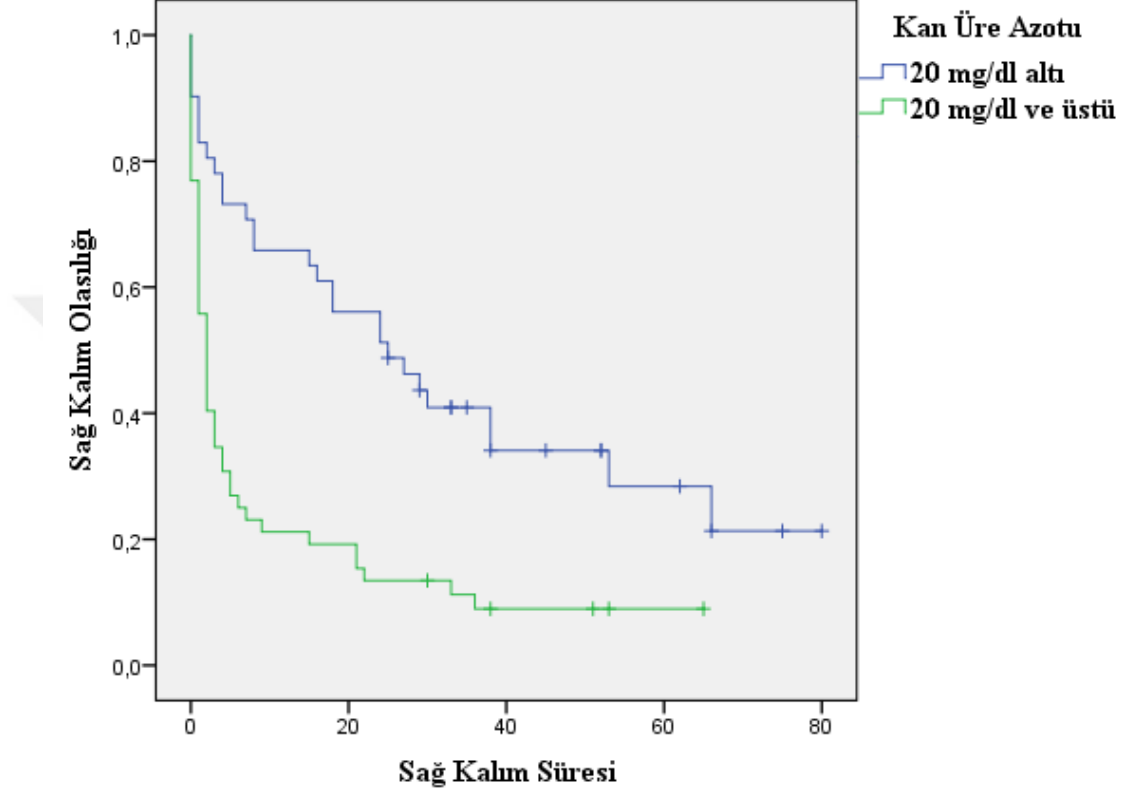
Hastaların cinsiyete göre genel sağ kalımları incelendiğinde; kadınların genel sağ kalım ortancası 7 ay (%95 CI: 1.8-12.2), erkeklerin genel sağ kalım ortancası 3 ay (%95 CI: 0-6.2) olarak bulundu. Buna rağmen cinsiyete göre değerlendirildiklerinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.509$).

Hastaların tanı yaşı ortanca değerinin altında ($yaş < 65$) olanların genel sağ kalım ortancası 8 ay (%95 CI: 0-24.6) iken ortanca değerinin üzerinde ($yaş \geq 65$ ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 1.3-6.7) idi. Bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi ($p=0.037$) (Şekil 2).



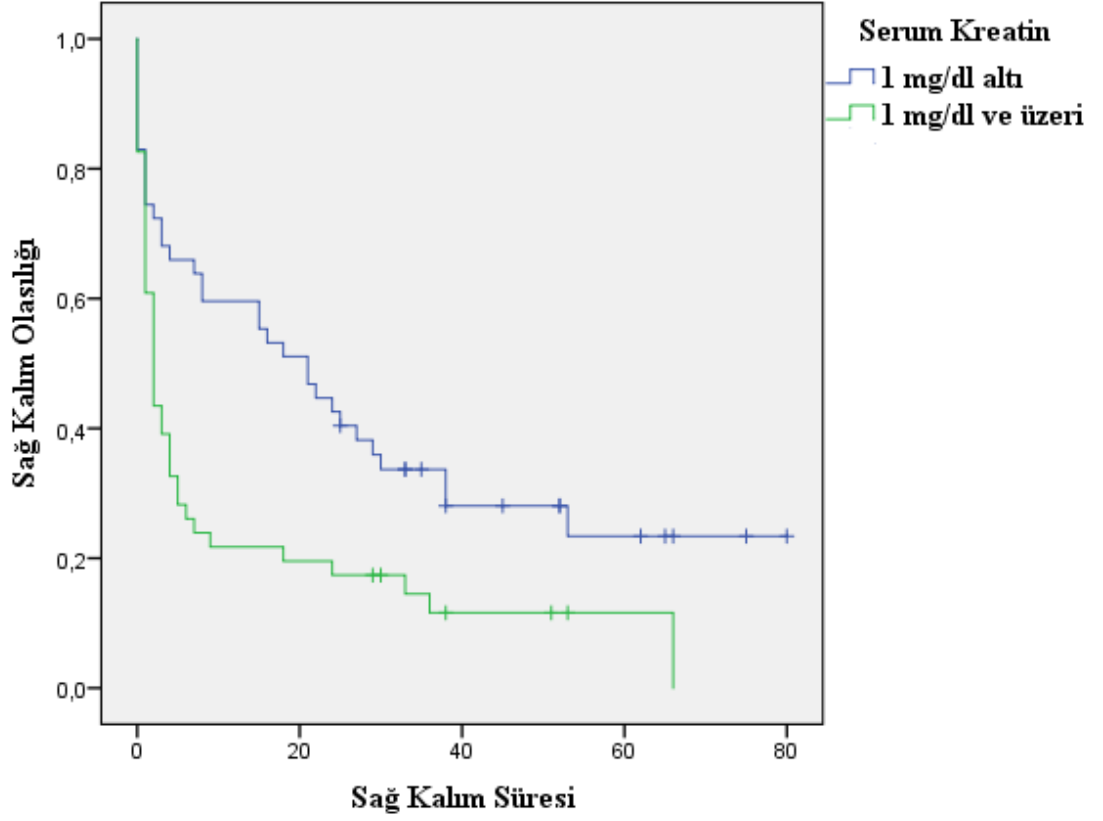
Şekil 2. Sirotik asitli hastalarda tanı yaşının genel sağ kalım üzerine etkisi

Kan üre azotu değeri 20 mg/dl altında olan hastaların genel sağ kalım ortancası 25 ay (%95 CI: 11.4-38.5) iken 20 mg/dl ve üzeri olanların genel sağ kalım ortancası 2 ay (%95 CI: 1.1-2.8) olarak bulundu. Genel sağ kalımda iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$)(Şekil 3).



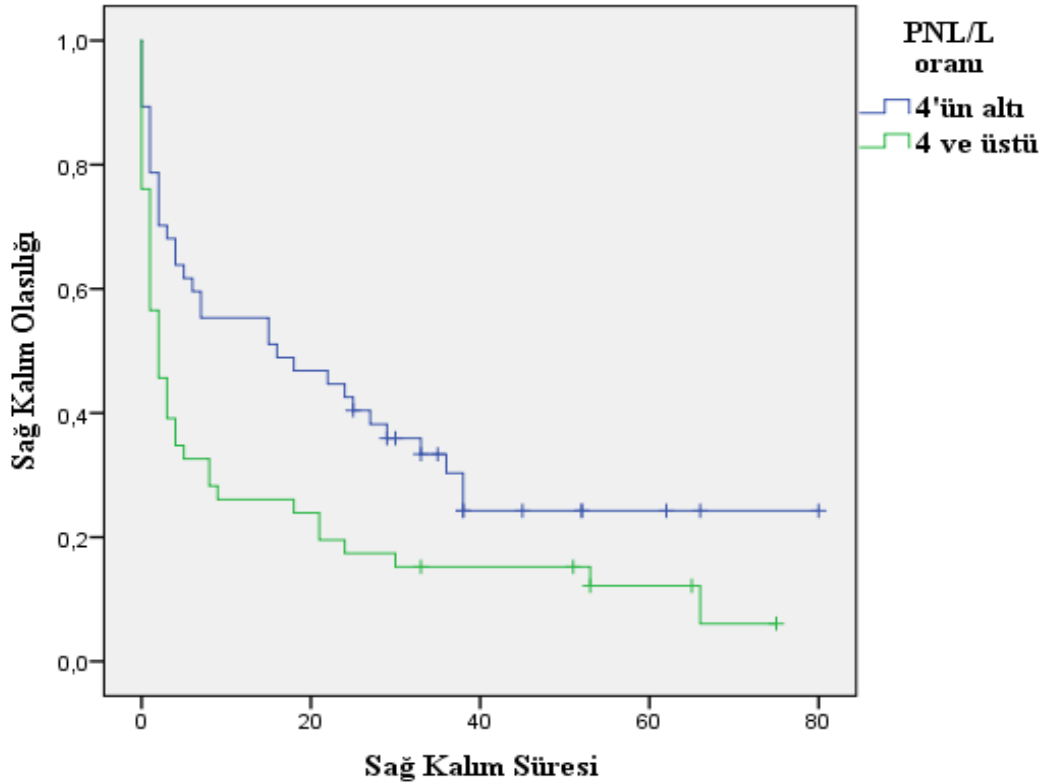
Şekil 3. Sirotik asitli hastalarda kan üre azot değerinin genel sağ kalım üzerine etkisi

Kreatinin değeri ortanca değerinin altında (<1 mg/dl) olanların genel sağ kalım ortancası 21 ay (%95 CI: 11.6-30.4) iken ortanca değerinin üzerinde (1 mg/dl ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 2 ay (%95 CI: 1.2-2.8) olarak bulundu. Genel sağ kalımda iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.004$)(Şekil 4).



Şekil 4. Sirotik asitli hastalarda kreatinin değerinin genel sağ kalım üzerine etkisi

Serum polimorfonükleer lökositlerin serum lenfositlerine oranı ortanca değerinin altında (PNL/L<4) olanların genel sağ kalım ortancası 16 ay (%95 CI: 0-36.2) iken ortanca değerinin üzerinde (PNL/L 4 ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 2 ay (%95 CI: 0.3-3.7) olarak bulundu. Genel sağ kalım da iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi (**p=0.011**)(Şekil 5).



Şekil 5. Sirotik asitli hastalarda serum PNL/L oranının genel sağ kalım üzerine etkisi

Total bilirubin normal değeri olan 1.2 mg/dl altında olanların genel sağ kalım ortancası 7 ay (%95 CI: 2.6-11.3) iken 1.2 mg/dl ve üzerinde olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 1.6-6.3) olarak bulundu. Genel sağ kalımda iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.495$). Child Pugh sınıflamasında olduğu gibi klinik olarak anlamlı bilirubin yüksekliğinin göstergesi olan 2 mg/dl'yi referans değer olarak da aldığımızda istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0.396$).

Total protein değeri ortanca değerinin altında (T.protein <6.4 g/dl) olanların genel sağ kalım ortancası 3 ay (%95 CI: 0.4-5.6) iken ortanca değerinin üzerinde (T.protein 6.4 g/dl ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 7 ay (%95 CI: 0.1-13.9) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.362$).

Albumin değeri ortanca değerinin altında (albumin < 2.6 g/dl) olanların genel sağ kalım ortancası 5 ay (%95 CI: 0-11.1) iken ortanca değerinin üzerinde (albumin

2.6g/dl ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0-8.5) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.667).

Alanin aminotransferaz değeri 45 U/L altında olanların genel sağ kalım ortancası 8 ay (%95 CI: 0-18.9) iken 45 U/L ve üzerinde olanların genel sağ kalım ortancası 2 ay (%95 CI: 1.1-2.8) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.273).

Aspartat aminotransferaz değeri 35 U/L altında olanların genel sağ kalım ortancası 8 ay (%95 CI: 0-25) iken 35 U/L ve üzerinde olanların genel sağ kalım ortancası 3 ay (%95 CI: 0.5-5.4) olarak bulundu. Genel sağ kalım da iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.355).

Laktat dehidrogenaz değeri ortanca değerinin altında (LDH< 253 U/L) olanların genel sağ kalım ortancası 6 ay (%95 CI: 0-12.6) iken; LDH değeri ortanca değerinin üzerinde (LDH 253 U/L ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 1.3-6.7) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.516).

Protrombin zamanı 15 sn altında olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0-9.5) ve 15 sn ve üzerinde olanların genel sağ kalım ortancası da 4 ay (%95 CI: 0-8.3) olarak bulundu. Bu nedenle iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.862).

Beklendiği üzere INR değeri ortanca değerinin altında (INR<1.5) olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0-8.4) iken ortanca değerinin üzerinde (INR 1.5 ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 5 ay (%95 CI: 0-10.7) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan da anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.937).

Beklendiği gibi CHILD skoru ortanca değerinin altında (CHILD<10) olanların genel sağ kalım ortancası 8 ay (%95 CI: 0-28.8) iken ortanca değerinin üzerinde (CHILD 10 ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 2 ay (%95 CI: 0-4.4) olarak bulundu. Fakat genel sağ kalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.145).

Beklendiği üzere MELD skoru ortanca değerinin altında (MELD<17) olanların genel sağ kalım ortancası 15 ay (%95 CI: 0.8-29.2) iken ortanca değerinin üzerinde (MELD 17 ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 2 ay (%95 CI: 0.5-

3.5) olarak bulundu. Fakat genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.061$).

MELD-Na skoru ortanca değerinin altında ($MELD-Na < 20$) olanların genel sağ kalım ortancası 15 ay (%95 CI: 0-30.5) iken ortanca değerinin üzerinde ($MELD-Na \geq 20$ ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 2 ay (%95 CI: 1-3) olarak bulundu. Genel sağ kalım da iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.163$).

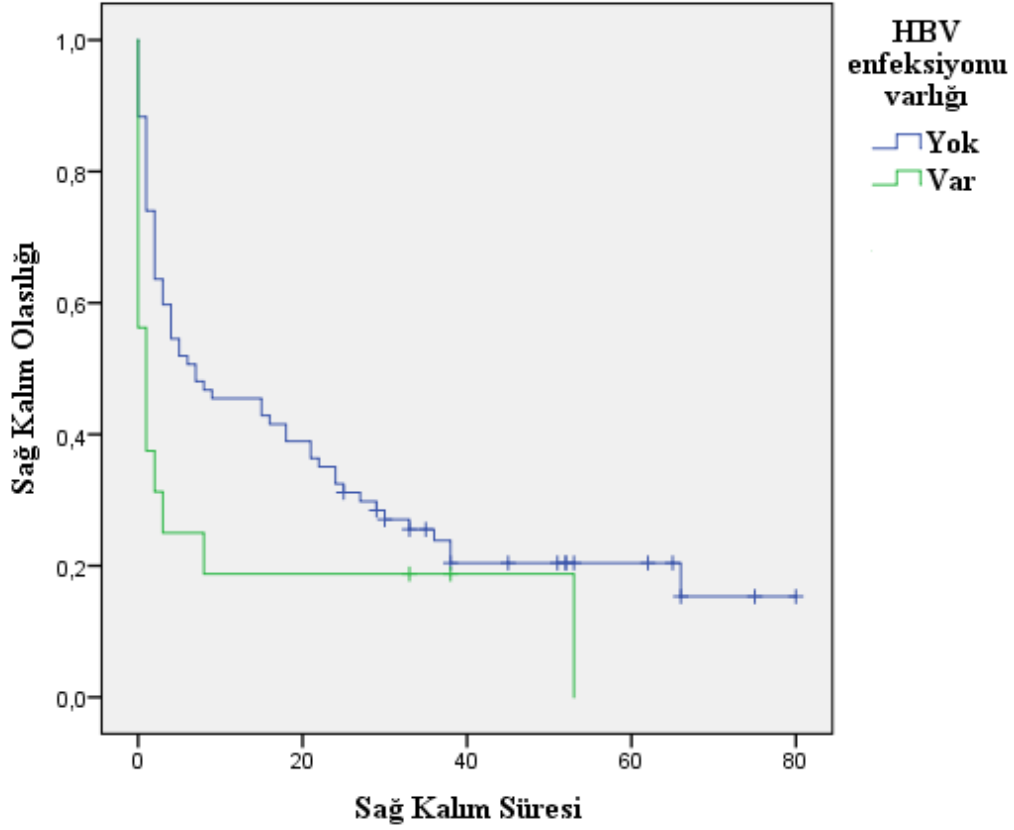
Hastaların trombosit sayıları $130 \times 10^3/\mu L$ altında olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 1.2-6.7) ve $130 \times 10^3/\mu L$ ve üzerinde olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0-11.5) olarak bulundu. Fakat bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.267$).

Serum lökosit sayıları $10 \times 10^3/\mu L$ altında olanların genel sağ kalım ortancası 7 ay (%95 CI: 0-17) iken $10 \times 10^3/\mu L$ ve üzerinde olanların genel sağ kalım ortancası 1 ay (%95 CI: 0-2.3) olarak bulundu. Buna rağmen iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.082$).

Hastaların serum polimorfonükleer lökosit sayıları ortanca değerinin altında ($PNL \text{ sayısı} < 4300/\mu L$) olanların genel sağ kalım ortancası 7 ay (%95 CI: 0-20) iken ortanca değerinin üzerinde ($PNL \geq 4300/\mu L$ ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 3 ay (%95 CI: 0.9-5) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.450$).

Hastaların serum lenfosit sayıları ortanca değerinin altında (lenfosit sayısı $< 1040/\mu L$) olanların genel sağ kalım ortancası 3 ay (%95 CI: 0-6) iken ortanca değerinin üzerinde (lenfosit sayısı $\geq 1040/\mu L$ ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 5 ay (%95 CI: 0-16.5) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.184$).

Sirotik asitli hastaların etiyojisi incelendiğinde; 16 hastada (%17.2) Hepatit B virüs enfeksiyonu tespit edildi. HBV enfeksiyonu olan asitli hastalarda genel sağ kalım ortancası 1 ay (%95 CI: 0-2.3) iken HBV enfeksiyonu olmayan hastalarda genel sağ kalım ortancası 7 ay (%95 CI: 0-14.9) idi. HBV enfeksiyonu olmayanların sağ kalım süresinin daha uzun olduğu anlamlı bulunmuştur ($p=0.040$)(Şekil 6).



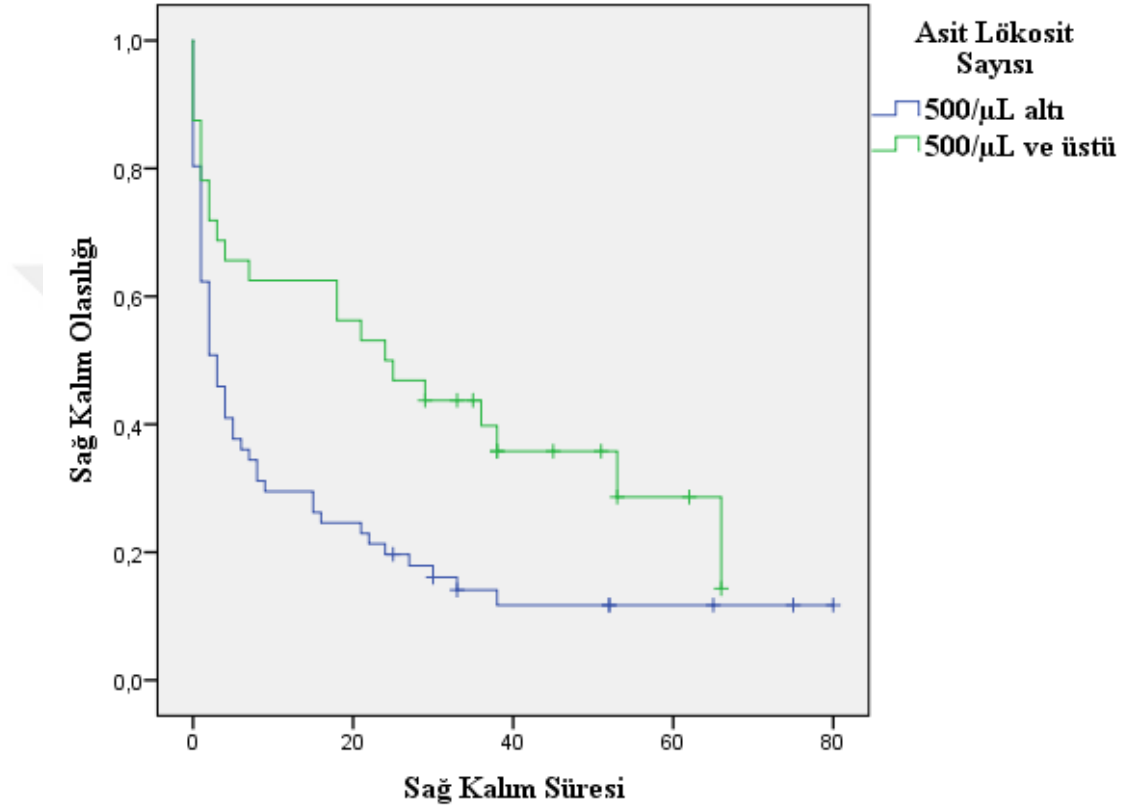
Şekil 6. Sirotik asitli hastalarda hepatit B enfeksiyonu varlığının genel sağ kalım üzerine etkisi

Hastaların 17'sinde (%18.3) etiolojide Hepatit C virüs enfeksiyonu tespit edildi. HCV enfeksiyonu olan asitli hastalarda genel sağ kalım ortancası 8 ay (%95 CI: 0-20.1) iken HCV enfeksiyonu olmayan asitli hastalarda genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 1.4-6.6) idi. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.664$).

Hastaların 15'inde (%16.1) başvuru anında ensefalopati tablosu tespit edildi. Ensefalopati tablosu gelişen hastalarda genel sağ kalım ortancası 5 ay (%95 CI: 0-11.6) iken ensefalopati tablosu gelişmemiş hastalarda genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0.4-7.6) idi. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.946$).

Hastaların asit parasentez mayilerindeki parametrelerle sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde bulunan sonuçlar şu şekilde sıralanabilir;

Asit lökosit sayısı 500/μL altında olanların genel sağ kalım ortancası 3 ay (%95 CI: 1.2-4.7) iken 500/μL ve üzerinde olanların genel sağ kalım ortancası 24 ay (%95 CI: 8.7-39.2) olarak bulundu. Genel sağ kalım da iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi (**p=0.006**)(Şekil 7).



Şekil 7. Sirotik asitli hastalarda asit lökosit sayısının genel sağ kalım üzerine etkisi

Asit protein değerleri ortanca değerinin altında (asit protein <1.4g/dl) olanların genel sağ kalım ortancası 3 ay (%95 CI: 0-7.1) iken ortanca değerinin üzerinde (asit protein 1.4 g/dl ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0-13.6) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.181$).

Hastaların asit albumin değerleri ortanca değerinin altında (asit albumin <0.5 g/dl) olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0.2-7.8) iken ortanca değerinin üzerinde (asit albumin 0.5 g/dl ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 6 ay (%95 CI: 0-17.8) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.274$).

Hastaların asit polimorfonükleer lökosit sayıları 250/ μ L altında olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0.7-7.3) iken 250/ μ L ve üzerinde olanların genel sağ kalım ortancası 7 ay (%95 CI: 0-33.4) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.245).

Asit lenfosit sayısı ortanca değerin altında (asit lenfosit sayısı<100/ μ L) olanların genel sağ kalım ortancası 1 ay (%95 CI: 0-2.3) iken ortanca değerin üzerinde (asit lenfosit sayısı 100/ μ L ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 9 ay (%95 CI: 0-20.5) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.941).

Hastaların asit polimorfonükleer lökositlerinin lenfositlerine oranı ortanca değerin altında (asit PNL/L<1) olanların genel sağ kalım ortancası 18 ay (%95 CI: 0-45) iken ortanca değerin üzerinde (asit PNL/L 1 ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 8 ay (%95 CI: 0-20.2) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.498).

Serum asit albumin gradienti ortanca değerin altında (SAAG<2) olan hastaların genel sağ kalım ortancası 3 ay (%95 CI: 0.1-5.9) iken ortanca değerin üzerinde (SAAG 2 ve üzeri) olanların genel sağ kalım ortancası 5 ay (%95 CI: 0.7-9.3) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.998).

Hastaların 22'sinde (%23.7) peritonit tablosu tespit edildi.Peritonit tablosu gelişen asitli hastalarda genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0.7-7.3) iken peritonit tablosu gelişmemiş asitli hastalarda genel sağ kalım ortancası 7 ay (%95 CI: 0-33.4) idi. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.245).

Hastaların asit sıvı kültüründe üreme olanların genel sağ kalım ortancası 4 ay (%95 CI: 0.6-7.4) iken asit sıvı kültüründe üreme olmayanların genel sağ kalım ortancası 2 ay (%95 CI: 0-30.9) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.404).

Tablo 10.Sirotik asitli hastalarda genel sağ kalım üzerine etkili faktörler

		Sağ kalım süresi (ay) ortanca (%95 CI)	P değeri
Cinsiyet	Kadın	7 ay (%95 CI: 1.8-12.2)	0.509
	Erkek	3 ay (%95 CI: 0-6.2)	
Tam yaş	65 altı	8 ay (%95 CI: 0-24.6)	0.037
	65 ve üzeri	4 ay (%95 CI: 1.3-6.7)	
Kan üre azotu (mg/dl)	20 altı	25 ay (%95 CI: 11.4-38.5)	<0.001
	20 ve üzeri	2 ay (%95 CI: 1.1-2.8)	
Kreatinin (mg/dl)	1 altı	21 ay (%95 CI: 11.6-30.4)	0.004
	1 ve üzeri	2 ay (%95 CI: 1.2-2.8)	
Total bilirubin (mg/dl)	1.2 altı	7 ay (%95 CI: 2.6-11.3)	0.495
	1.2 ve üzeri	4 ay (%95 CI: 1.6-6.3)	
Total protein (g/dl)	6.4 altı	3 ay (%95 CI: 0.4-5.6)	0.362
	6.4 ve üzeri	7 ay (%95 CI: 0.1-13.9)	
Albumin (g/dl)	2.6 altı	5 ay (%95 CI: 0-11.1)	0.667
	2.6 ve üzeri	4 ay (%95 CI: 0-8.5)	
ALT (U/L)	45 altı	8 ay (%95 CI: 0-18.9)	0.273
	45 ve üzeri	2 ay (%95 CI: 1.1-2.8)	
AST (U/L)	35 altı	8 ay (%95 CI: 0-25)	0.355
	35 ve üzeri	3 ay (%95 CI: 0.5-5.4)	
LDH (U/L)	253 altı	6 ay (%95 CI: 0-12.6)	0.516
	253 ve üzeri	4 ay (%95 CI: 1.3-6.7)	
PT (sn)	15 altı	4 ay (%95 CI: 0-9.5)	0.862
	15 ve üzeri	4 ay (%95 CI: 0-8.3)	
INR	1.5 altı	4 ay (%95 CI: 0-8.4)	0.937
	1.5 ve üzeri	5 ay (%95 CI: 0-10.7)	
Child skoru (puan)	10 altı	8 ay (%95 CI: 0-28.8)	0.145
	10 ve üzeri	2 ay (%95 CI: 0-4.4)	
Meld skoru (puan)	17 altı	15 ay (%95 CI: 0.8-29.2)	0.061
	17 ve üzeri	2 ay (%95 CI: 0.5-3.5)	

Meld-Na (puan)	20 altı	15 ay (%95 CI: 0-30.5)	0.163
	20 ve üzeri	2 ay (%95 CI: 1-3)	
Plazma trombosit sayısı(10³/μL)	130000 altı	4 ay (%95 CI: 1.2-6.7)	0.267
	130000 ve üzeri	4 ay (%95 CI: 0-11.5)	
Plazma lökosit sayısı(10³/μL)	10000 altı	7 ay (%95 CI: 0-17)	0.082
	10000 ve üzeri	1 ay (%95 CI: 0-2.3)	
Plazma PNL sayısı(10³/μL)	4300 altı	7 ay (%95 CI: 0-20)	0.450
	4300 ve üzeri	3 ay (%95 CI: 0.9-5)	
Plazma lenfosit sayısı(10³/μL)	1040 altı	3 ay (%95 CI: 0-6)	0.184
	1040 ve üzeri	5 ay (%95 CI: 0-16.5)	
Plazma PNL/L oranı	4 altı	16 ay (%95 CI: 0-36.2)	0.011
	4 ve üzeri	2 ay (%95 CI: 0.3-3.7)	
Asit protein Miktarı (g/dl)	1.4 altı	3 ay (%95 CI: 0-7.1)	0.181
	1.4 ve üzeri	4 ay (%95 CI: 0-13.6)	
Asit albumin Miktarı (g/dl)	0.5 altı	4 ay (%95 CI: 0.2-7.8)	0.274
	0.5 ve üzeri	6 ay (%95 CI: 0-17.8)	
Asit lökosit sayısı (10³/μL)	500 altı	3 ay (%95 CI: 1.2-4.7)	0.006
	500 ve üzeri	24 ay (%95 CI: 8.7-39.2)	
Asit PNL sayısı (10³/μL)	250 altı	4 ay (%95 CI: 0.7-7.3)	0.245
	250 ve üzeri	7 ay (%95 CI: 0-33.4)	
Asit lenfosit sayısı (10³/μL)	100 altı	1 ay (%95 CI: 0-2.3)	0.941
	100 ve üzeri	9 ay (%95 CI: 0-20.5)	
Asit PNL/L oranı	1 altı	18 ay (%95 CI: 0-45)	0.498
	1 ve üzeri	8 ay (%95 CI: 0-20.2)	
SAAG(g/dl)	2 altı	3 ay (%95 CI: 0.1-5.9)	0.998
	2 ve üzeri	5 ay (%95 CI: 0.7-9.3)	
Asit sıvı kültürü	Üreme var	4 ay (%95 CI: 0.6-7.4)	0.404
	Üreme yok	2 ay (%95 CI: 0-30.9)	
Peritonit	Var	4 ay (%95 CI: 0.7-7.3)	0.245
	Yok	7 ay (%95 CI: 0-33.4)	
HBV enfeksiyonu	Var	1 ay (%95 CI: 0-2.3)	0.040

	Yok	7 ay (%95 CI: 0-14.9)	
HCV enfeksiyonu	Var	8 ay (%95 CI: 0-20.1)	0.664
	Yok	4 ay (%95 CI: 1.4-6.6)	
Ensefalopati	Var	5 ay (%95 CI: 0-11.6)	0.946
	Yok	4 ay (%95 CI: 0.4-7.6)	

4.2.2. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Hastaların sağ kalımlarına etkili olması beklenen faktörlerle (tanı yaşı, cinsiyet, HBV enfeksiyonu, Child Pugh skoru, ALT, serum kreatinin değerleri ve serum PNL/L oranları) çok değişkenli cox regresyon analizi yapıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Çok değişkenli cox regresyon analizi

		HR	%95 GA	p
Tanı yaşı	65 yaş altı	1		
	65 yaş ve üzeri	1.429	0.889-2.299	0.141
Cinsiyet	Erkek	1		
	Kadın	1.537	0.932-2.534	0.092
Hepatit B	Yok	1		
	Var	2.166	1.098-4.271	0.026
ALT	45 U/L altı	1		
	45 U/L ve üzeri	1.295	0.775-2.163	0.323
Kreatinin	1 mg/dl altı	1		
	1 mg/dl ve üzeri	1.989	1.209-3.273	0.007
CHILD	10 puan altı	1		
	10 puan ve üzeri	1.132	0.665-1.926	0.648
Serum PNL/L	4 altı	1		
	4 ve üzeri	1.559	0.963-2.525	0.071

Cox regresyon analiz sonuçlarına göre;

Hepatit B virüs enfeksiyonu olanların HBV enfeksiyonu olmayanlara göre gösterdiği 2.166 (%95 GA: 1.098-4.271) katlık artmış ölüm riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.026**).

Kreatinin değeri 1 mg/dl ve üzeri olanların kreatinin değeri 1 mg/dl altında olanlara göre gösterdiği 1.989 (%95 GA: 1.209-3.273) katlık artmış ölüm riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.007**).

Tanı yaşı 65 yaş ve üzerinde olanların tanı yaşı 65 yaş altında olanlara göre gösterdiği 1.429 (% 95 GA: 0.889-2.299) katlık artmış ölüm riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.141).

Kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre gösterdiği 1.537 (% 95 GA:0.932-2.534) katlık artmış ölüm riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.092).

Alanin aminotransferaz değeri 45 U/L ve üzeri olanların ALT değeri 45 U/L altında olanlara göre gösterdiği 1.295 (%95 GA:0.775-2.163) katlık artmış ölüm riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.323).

Child skoru 10 puan ve üzeri olanların Child skoru 10 puan altında olanlara göre gösterdiği 1.132 (%95 GA:0.665-1.926) katlık artmış ölüm riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.648).

Serum polimorfonükleer lökosit sayısının lenfosit sayısına oranı 4 ve üzeri olanların PNL/L oranı 4 ün altında olanlara göre gösterdiği 1.559 (%95 GA: 0.963-2.525) katlık artmış ölüm riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.071).

5. TARTIŞMA

Asit, sirozun en sık görülen majör komplikasyonudur ve kompanse karaciğer sirozundan dekompanse siroza geçişin en önemli göstergesidir(2). Kompanse sirozlu hastaların % 50' sinde 10 yıl içinde asit gelişimi görülür ve asit ortaya çıktıktan sonraki 2 yıllık mortalite oranı ortalama % 50 dir(3)(4).

Asit gelişen hastalar arasında sağ kalım açısından bir fark var mı ve bu farkı belirleyen faktörler neler olabilir sorularına cevap bulmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda 2010-2016 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji servisinde sirotik asit tespit edilen hastaların sağ kalımına etki eden faktörleri belirlemek için prognozunu belirleyen skorlama sistemlerini ve hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini retrospektif olarak inceledik.

Michitaka K. ve arkadaşlarının Japonya'da ülke genelinde 58 hastaneden 33.379 hastanın katılarak yaptıkları bir çalışmada siroz etiyojisinde %60.9'unda HCV enfeksiyonu, %13.9'unda HBV enfeksiyonu, %13.6'sında alkolik karaciğer hastalığı, %2.4'ünde primer biliyer siroz, %2.1'inde NASH ve %1.9'unda otoimmün hepatit tespit edilmiştir(61). Sanchez M. ve arkadaşlarının Meksika'da ülke genelinde 8 hastaneden 1486 hastanın katılarak yaptıkları bir çalışmada siroz etiyojisinde %39.5 alkolik karaciğer hastalığı, %36.6 HCV enfeksiyonu, %10.4 kriptojenik karaciğer hastalığı, %5.7 primer biliyer siroz, %5 HBV enfeksiyonu tespit edilmiştir.(62). Ülkemizde Çelik F. ve arkadaşlarının Ege bölgesinde 225 hastanın katılarak yaptıkları bir çalışmada siroz etiyojisinde %28.4 HBV enfeksiyonu, %21.3 HCV enfeksiyonu, %20 kriptojenik karaciğer hastalığı, %18.2 alkolik karaciğer hastalığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 93 hasta siroz etiyojilerine göre incelendiğinde 40'ında (%43) kriptojenik karaciğer hastalığı, 17'sinde (%18.3) Hepatit C virüs enfeksiyonu, 16'sında (% 17.2) Hepatit B virüs enfeksiyonu, 7'sinde (% 7.5) alkolik karaciğer hastalığı, 5'inde (% 5.4) kardiyak siroz, 4'ünde (%4.3) Budd Chiari sendromu, 2'sinde (%2.2) Wilson hastalığı, 1'inde (%1.1) otoimmün hepatit ve 1'inde (%1) nonalkolik steatohepatit siroz nedeni olarak tespit edildi. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak etiyojideki en sık neden kriptojenik karaciğer hastalığı sonrasında sırasıyla viral hepatitler ve

alkolik karaciğer hastalığı olarak tespit edildi. Bunun sebebinin, siroz etiyojisinin toplumlar arasındaki sosyoekonomik ve kültürel faktörlere göre değişkenlik gösterebilmesinden kaynaklı olabileceği düşünüldü. Ayrıca bizim incelediğimiz hastaların hepsi asit gelişmiş, dekompanze sirotik hastalardı. Siroz tablosu oturduktan sonra etiyojijiye yönelik ayırıcı tanıda bulunmanın zorluğu da herkes tarafından kabul edilir.

Planas R. ve arkadaşlarının 263 sirotik asitli hastada yaptıkları bir çalışmada yaşın sağ kalımda etkili bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada 62 yaş altındaki hastalarda sağ kalımın daha uzun olduğu bulunmuştur(63). Bizim çalışmamızda da populasyonun ortanca değeri olan 65 yaş altındaki hastalarda sağ kalımın daha uzun olduğu bulundu. Böylece literatürle uyumlu olarak yaşın asitli sirotik hastalarda sağ kalımda etkili bir faktör olduğu tespit edildi ($p=0.037$). Hastalarımızın büyük çoğunluğunun ileri yaş olması nedeni ile ortanca değerimizin daha yüksek olduğu düşünüldü.

Fede G. ve arkadaşlarının 74 çalışma ve toplamda 8088 hastanın incelediği bir derlemede renal yetmezlik gelişen sirotik hastalarda sağkalımın azaldığı ve renal yetmezliğin mortaliteyi 7 kat arttırdığı tespit edilmiştir(64). Botta F. ve arkadaşlarının 129 sirotik hastayı retrospektif olarak inceledikleri bir diğer çalışmada serum kreatinin, albumin, bilirubin ve INR değerinin sağ kalımda etkili faktörler olduğu bulunmuştur(65). Bizim çalışmamızda da serum kreatinin değerinin ve kan üre azotunun sağ kalımla istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkisi olduğu tespit edildi (Tablo.10). Renal fonksiyonların sağ kalım üzerindeki etkisi burada bir kere daha gösterildi. Bu sebeple tüm hastaların özellikle asidi olan sirotik hastaların nefrotoksik ajanlardan sakınılması ve hemodinamik açıdan yakın takip edilmesi gereği buradan ortaya çıkıyor.

Bizim çalışmamızda serum albumin, bilirubin ve INR değerleri ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi, bunun sebebinin hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Polimorfonükleer lökosit lenfosit oranı , sistemik enflamasyonu gösteren bir parametredir. PNL/L'nın kardiyak ve malign hastalıkları olan hastalarda sağ kalımı ve prognozu öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir(66). Çalışmamızda PNL/L'nın sirotik asitli hastalarda sağ kalımı gösterebileceği düşünülerek

hastalarımızın PNL/L oranları hesaplandı. Rice M. ve arkadaşlarının 844 sirotik hasta ile yaptıkları bir çalışmada PNL/L'nın sağ kalımda etkili bir faktör olduğu bulunmuştur(67). Bıyık M. ve arkadaşlarının 145 sirotik hasta ile yaptıkları bir çalışmada da PNL/L'nın sağ kalımda etkili bir faktör olduğu bulunmuştur(66). Bizim çalışmamızda da PNL/L oranı 4'ün altında olan hastalarda sağ kalımın daha uzun olduğu bulundu. Böylece literatür ile uyumlu olarak PNL/L oranının sirotik asitli hastalarda sağ kalımda etkili bir faktör olduğu tespit edildi($p=0.011$).

D'Amico G. ve arkadaşlarının 1155 sirotik hasta ile yaptıkları bir çalışmada hepatit B yüzey antijeni pozitif olan hastaların sağ kalımının daha kötü olduğu bulunmuştur(4). Bizim çalışmamızda da hepatit B yüzey antijeni pozitif olan hastaların sağ kalım ortancası 1 ay iken bu antijeni negatif olan hastaların ortancası 7 ay olarak bulundu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hepatit B virüs enfeksiyonunun sirotik asitli hastalarda sağ kalımda etkili bir faktör olduğu tespit edildi($p=0.040$). Bunun sebebi olarak da hepatit B virüs replikasyonunun neden olduğu inflamasyon sürecinin devam etmesi ve bunun da karaciğer hastalığının ilerlemesine yol açtığı düşünülmektedir.

Almdal T.P. ve arkadaşlarının 342 sirotik hasta ile yaptıkları bir çalışmada peritonit tablosu gelişen hastalarda sağ kalımın daha düşük olduğu bulunmuştur(68). Bizim çalışmamızda ise peritonit ile sağ kalım arasında istatistiksel açıdan anlam bulunmamıştır. Bu sonucun çalışmamızdaki peritonit olan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda asit lökosit sayısı 500 ve üzerinde olan hastaların sağ kalımının daha uzun tespit edildi($p=0.006$). Bu sonuç literatürdeki peritonit ile sağ kalım arasındaki ilişki ile uyumlu değildir(68). Lökosit sayısı 500'ün üzerinde olan hastaların yüzde 43'ünde nötrofil sayısı 250'nin altındaydı. Peritonit tanısı için nötrofil sayısının 250'nin üzerinde olması daha önemli bir kriter olduğu için bu hastalarda lökosit sayısının 500'ün üzerinde olması enfeksiyonu düşündürmedi. Bu yüksekliğin inflamasyona bağlı olduğu ve hastanın bu inflamasyonu oluşturacak lökosit sayısı üretebilmesi de immunitésinin güçlü olduğu şeklinde yorumlandı. Bu gruptaki hastaların sağ kalım süresinin daha uzun olması da bununla açıklandı.

Child Pugh, MELD ve MELD-Na skorları, sirotik hastaların prognozunu, hastalığın derecesini ve sağ kalımını belirlemede kullanılan skorlama sistemleridir.

Child Pugh skoru; asit, ensefalopati, serum albumin, serum bilirubin ve INR değerinden oluşan hastaların prognozunu değerlendirilmesinde en sık kullanılan skorlama sistemidir(69). MELD skoru, üç aylık sağ kalımı öngörmek için hastanın serum bilirubin, serum kreatinin ve INR değerlerini kullanarak hesaplanan kronik karaciğer hastalığı şiddetini gösteren bir skorlama sistemidir. Sirozlu hastalarda artmış bir MELD skoru, karaciğer yetmezliğinin derecesinin ve üç aylık mortalite riskinin artması ile ilişkilidir(70). D'Amico G. ve arkadaşlarının yaptığı 118 çalışmanın incelendiği bir metanalizde Child Pugh skoru arttıkça sağ kalımın azaldığı gösterilmiştir(69). Benedeto-Stojanov D. ve arkadaşlarının 100 sirotik hasta ile yaptıkları bir çalışmada Child Pugh ve MELD skoru arttıkça sağ kalımın azaldığı gösterilmiştir(71). Çalışmamızda yer alan hastalar Child Pugh B ve C evresinde iken A evresine sahip hastamız bulunmamaktadır. Bu nedenle hastaların tümü dekompanse hasta olduğu için Child-Pugh ve Meld skorunun sağ kalımda bunlar içerisinde bir farklılık göstermemiş olması beklenen bir sonuç olarak kabul edildi. Sirotik olmayan ve Child A gibi sağ kalım süresinin daha uzun olmasını beklediğimiz hasta sayısının olmaması tam tersine hastalarımızın hepsinin dekompanse ve ileri evre hasta olması nedeni ile bizim değerlendirmemizde Child-Pugh ve Meld skoruna göre sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi(Tablo.10). Bu sonuç; Child-Pugh ve Meld skorunun sağ kalımı göstermediği anlamına gelmez, mukayese için uygun bir hasta popülasyonumuzun olmadığını gösterir.

Hastaların sağ kalımlarında etkili olması beklenen faktörlerle (tanı yaşı, cinsiyet, HBV enfeksiyonu, Child Pugh skoru, ALT, serum kreatinin değerleri ve serum PNL/L oranı) yapılan çok değişkenli cox regresyon analizinde çalışmamızda bakılan parametrelerden serum kreatinin değeri ve HBV enfeksiyonunun varlığı bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi. Sağ kalımda etkili olması beklenen diğer faktörlerin çalışmamızda anlamlı olamamasını hasta sayımızın azlığına, hastaların hastalığın tüm evrelerinde eşit ve homojen olarak dağılmamış olmasına bağladık.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Asit gelişmiş sirotik 93 hastanın retrospektif olarak araştırıldığı bu çalışmada;

- Tek değişkenli analiz sonucunda; yaş, kan üre azotu, serum kreatinin değeri, serum polimorfonükleer lökositlerin lenfositlere oranı, asit lökosit sayısı ve HBV enfeksiyonunun varlığı sirotik asitli hastalarda sağ kalıma etkili faktörler olarak tespit edildi.
- Sirotik asitli hastalarda çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında sağ kalıma etkili bağımsız faktör olarak serum kreatinin değeri ve HBV enfeksiyonunun varlığı tespit edildi.

Siroz ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini hala korumaktadır. Siroz evresi, komorbiditeler ve dekompanzasyon bulguları (asit,varis, ensefalopati, sarılık vb.) prognoz için oldukça önemlidir. Asit gelişen hastalarda yıllık mortalite oranında artış söz konusudur. Bu konuda daha ayrıntılı parametreleri bulma amacıyla yaptığımız çalışmanın sonucunda asit gelişen hastalarda etiyojide HBV enfeksiyonunun olması ve serum kreatinin değerinin yüksek olması sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörler olarak tespit edildi.

Son dönem karaciğer yetmezliği bulgusu olan asit gelişen hastaların hepsinin nakil adayı olduğu genel kabul gören bir durumdur. Buna rağmen özellikle ülkemizdeki verici sayısındaki azlığa bağlı olarak bu hastaların nakil sırasındaki bekleme süreleri sorun oluşturmaktadır. Asit gelişen hastalar arasında sağ kalım açısından genel kabul gören Child-Pugh ve Meld skoru dışında kreatinin yüksekliği olan ve etiyojide HBV enfeksiyonu olan hastalara da nakil açısından öncelik verilmesi konusunda çalışmamız bir ışık yakmıştır.

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldığı dikkate alındığında, sirotik asitli hastalarda sağ kalıma etkili faktörlerin belirlenmesinde yol gösterici olabileceği ve elde edilen sonuçların çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesinin uygun olacağı kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Çakaloğlu Y. Klinik Pratikte Asitli Hasta. In:Ökten A. editor. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. p. 7-36.
2. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*, 2003; 38(3): 599-612.
3. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, vd. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122–8.
4. D'amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):468–75.
5. Julien TY. Miscellaneous diseases of the peritoneum and mesentery, In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, editors. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2 nd ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2003.p.166-76.
6. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087–107.
7. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Annals of internal medicine*. 1992;117(3):215-20.
8. Yösem Ö, Arslan S, Aydınlı M, Ersoy O. Asitli Hastaya Klinik Yaklaşım. *Güncel Gastroenteroloji*. 2004;8(4):275-78
9. Runyon BA. Care of patients with ascites. *The New England journal of medicine*. 1994;330(5):337-42.
10. Çakaloğlu Y, Asit: Tanı-Ayırıcı Tanı, Klinik Özellikler. In: Ökten A, editör. *Gastroenterohepatoloji*. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001.p.345-68.
11. Runyon BA. Evaluation of adults with ascites [İnternet]. 2018 [son güncelleme nisan 2019;12 kasım 2019 erişildi]. Erişim adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30000000>

//www.uptodate.com/contents/evaluation-of-adults-with-ascites

12. Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis in adults: Clinical manifestations [İnternet]. 2013 [son güncelleme aralık 2018;12 kasım 2019 erişildi]. Erişim adresi:<https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-bacterial-peritonitis-in-adults-clinical-manifestations>
13. Runyon BA. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Mark Feldman LSF, Lawrence J. Brandt, editor. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 2015. p. 1553-76.
14. Cattau EL, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. JAMA. 1982;247(8):1164–6.
15. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology (Baltimore, Md). 2003;38(1):258-66.
16. Golbberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. [İnternet]. 2015 [son güncelleme eylül 2018;12 kasım 2019 erişildi]. Erişim adresi:<https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiological-clinical-manifestations-and-diagnosis>
17. Rudralingam V, Footitt C, Layton B. Ascites matters [İnternet]. 2017 [son güncelleme eylül 2019;15 kasım 2019 erişildi]. erişim adresi:<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1742271X16680653>
18. Schwartz JM, Kruskal JB. Solid liver lesions: Differential diagnosis and evaluation [İnternet]. 2014 [son güncelleme mart 2018;15 kasım 2019 erişildi]. Erişim adresi:<https://www.uptodate.com/contents/solid-liver-lesions-differential-diagnosis-and-evaluation>.
19. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. The American journal of gastroenterology. 2014;109(9):1436-42.
20. 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):1651–3.

21. Chinnock B, Hendey GW. Can clear ascitic fluid appearance rule out spontaneous bacterial peritonitis? *The American journal of emergency medicine.* 2007;25(8):934-7.
22. Press OW, Press NO, Kaufman SD. Evaluation and management of chylous ascites. *Annals of internal medicine.* 1982;96(3):358-64.
23. Runyon BA. Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to choleperitoneum. *Journal of clinical gastroenterology.* 1987;9(5):543-5.
24. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1998;27(4):669-74; quiz 75-6.
25. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology.* 1988;95(5):1351-5.
26. Runyon BA, Antillon MR. Ascitic fluid pH and lactate: insensitive and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology.* 1991;13(5):929-35.
27. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology.* 1988;8(5):1104-9.
28. Hoefs JC. Increase in ascites white blood cell and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 1981;1(3):249-54.
29. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1985;5(2):257-9.
30. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1986;91(6):1343-6.
31. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology.* 1984;4(3):447-50.
32. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1990;98(1):127-33.
33. Jeffries MA, Stern MA, Gunaratnam NT, Fontana RJ. Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing

- therapeutic paracentesis. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(10):2972-6.
34. Wilson JP, Chan CH, Suguitan E, Parker R, Cassidy W. Characteristics of ascitic fluid in the alcoholic cirrhotic. *Gastroenterology*. 1978;74(5):1165.
 35. Runyon B. Amylase levels in ascitic fluid. *Journal of clinical gastroenterology*. 1987;9(2):172-4.
 36. Haas LS, Gates Jr LK. The ascites to serum amylase ratio identifies two distinct populations in acute pancreatitis with ascites. *Pancreatology*. 2002;2(2):100-3.
 37. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology*. 1996;24(6):1408-12.
 38. Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis variants [Internet]. 2014 [son güncelleme ekim 2018;20 kasım 2019 erişildi]. Erişim adresi:<https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-bacterial-peritonitis-variants>
 39. Al Karawi MA, Mohamed AE, Yasawy MI, Graham DY, Shariq S, Ahmed AM, et al. Protean manifestation of gastrointestinal tuberculosis: report on 130 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 1995;20(3):225-32.
 40. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis. An evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *The New England journal of medicine*. 1969;281(20):1091-4.
 41. Anand BS, Schneider FE, El-Zaatari FA, Shawar RM, Clarridge JE, Graham DY. Diagnosis of intestinal tuberculosis by polymerase chain reaction on endoscopic biopsy specimens. *The American journal of gastroenterology*. 1994;89(12):2248-9.
 42. DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. The positive peritoneal effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta cytologica*. 1993;37(4):483-8.
 43. Sheer TA, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Digestive diseases*. 2005;23(1):39-46.
 44. Titó L, Ginès P, Arroyo V, Planas R, Panés J, Rimola A, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with

- cirrhosis and ascites. *Gastroenterology*. 1990;98(1):146–51.
45. Tapper EB, Cárdenas A. Contemporary perspectives on the pathophysiology and management of hepatic hydrothorax. *Current Hepatology Reports*. 2015;14(3):212–8.
 46. Xiol X, Castellote J, Baliellas C, Ariza J, Roca AG, Guardiola J, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: analysis of eleven cases. *Hepatology*. 1990;11(3):365–70.
 47. Fagan SP, Awad SS, Berger DH. Management of complicated umbilical hernias in patients with end-stage liver disease and refractory ascites. *Surgery*. 2004;135(6):679–82.
 48. Runyon BA, Juler GL. Natural history of repaired umbilical hernias in patients with and without ascites. *American Journal of Gastroenterology*. 1985;80(1).
 49. Amer MO, Elsiey H. Ascites: Causes, Diagnosis, and Treatment. In: Tsoulfas G. *Liver Cirrhosis: Update and Current Challenges*. 1st ed. Croatia: Intechopen; 2017; 117-38.
 50. Oktedalen O, Nygaard K, Osnes M. Somatostatin in the treatment of pancreatic ascites. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1520-1.
 51. Weinstein PJ, Noyer CM. Rapid onset of massive ascites as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(1):302.
 52. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(1):11-20.
 53. Coşar AM. Karaciğer Sirozlu Hastada Asit Gelişimi ve Tedavisi. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2011;18(3):145-51.
 54. Madan K, Mehta A. Management of renal failure and ascites in patients with cirrhosis. *International journal of hepatology*. 2011;2011.
 55. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. *Hepatology*. 1991;14(2):231–6.
 56. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone

- in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion*. 1985;31(4):189–93.
57. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut*. 2010;59(01):10–1.
 58. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113(2):579–86.
 59. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164–76.
 60. Titó L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology*. 1988;8(1):27–31.
 61. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *Journal of Gastroenterology*. 2010;45(1):86–94.
 62. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology*. 2004;3(1):30–3.
 63. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(11):1385–94.
 64. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2012;56(4):810–8.
 65. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut*. 2003;52(1):134–9.
 66. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;25(4):435–41.

67. Rice J, Dodge JL, Bambha KM, Bajaj JS, Reddy KR, Gralla J, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associates Independently With Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(11):1786–91.
68. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, diagnosis, and prognosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1987;22(3):295–300.
69. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006;44(1):217–31.
70. Freeman Jr RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid S V, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transplantation*. 2002;8(9):851–8.
71. Benedeto-Stojanov D, Nagorni A, Bjelaković G, Stojanov D, Mladenović B, Djeniđ N. The model for the end-stage liver disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding. *Vojnosanit Pregled*. 2009;66(9):724–8.