



T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALILARI ANABİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

ASSİT AYIRICI TANISINDA ASSİT VİSKOZİTESİNİN YERİ

**Dr. Hüseyin Savaş Göktürk**

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**ANKARA**

**2006**



T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALILARI ANABİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

ASSİT AYIRICI TANISINDA ASSİT VİSKOZİTESİNİN YERİ

**Dr. Hüseyin Savaş Göktürk**

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ender Serin**

**ANKARA**

**2006**

## TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde tamamlamış olmamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Başkent Üniversitesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu'na, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e şükranlarımı sunarım.

Üç yıllık Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık eğitimim süresince, yüksek bilgi ve engin tecrübesi ile bundan sonraki meslekî ve günlük yaşantımın şekillenmesinde büyük rolü olan Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz başta olmak üzere Doç Dr. Gürden Gür, Doç Dr. Birol Özer, Yrd. Doç Dr Didem Akkaya, Yrd. Doç Dr. Haldun Selçuk'a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca kısa bir dönem kendisinin bilgi ve tecübesinden yararlanabildiğim Prof. Dr. Sedat Boyacıoğlu'na derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında ve eğitimimde büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Doç Dr. Ender Serin'e teşekkürlerimi sunarım. Tezime yaptıkları katkıdan ötürü Başkent Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'ndan Dr. İlknur Kozanoğlu'na, Başkent Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Sevsen Kulaksızoğlu'na ve üç yıl boyunca aynı zorlukları paylaştığımız başta Dr. Mehmet Demir, Dr. Nevin Akçaer Öztürk, Dr. Gülhan Ünler ve Dr.Muharrem Taşkoparan olmak üzere tüm arkadaşlarıma, sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim eşim Dr. Bahar Göktürk'e teşekkür ederim.

**Dr. Hüseyin Savaş Göktürk**

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Assit periton boşluğunda patolojik miktarlarda sıvı toplanmasıdır. Assit oluşumu yapan sebepler başlıca karaciğer hastalığına bağlı sirotik assit ve nonsirotik assit olarak iki grupta incelenmektedir. Viskozite bir sıvının akışkanlığının nümerik ifadesidir. Plazma viskozitesi plazma protein içeriğindeki değişimlerle büyük paralellik göstermektedir ancak assit sıvısı viskozitesi daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmada daha ucuz ve kolay olan asit sıvı viskozite ölçümünü serum-asit albümin gradyenti ile karşılaştırmak ve assitin iki büyük grubunu tespitteki değerini ortaya koymayı amaçladık.

**Materyal-Metod;** Çalışmaya assit saptanmış toplam 57 hasta alındı. Sepsis veya yaygın damar içi pıhtılaşma tablosunda olan, koagülasyon bozukluğu olan, karaciğer veya böbrek transplantasyonu yapılmış olan, akut ve kronik böbrek yetmezliği olan, tanı almış psikiyatrik hastalığı olan, antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların serumlarında total protein, albumin, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH) ölçümleri ve tam kan sayımı yapıldı. Assit örnekleri otomatik hücre sayımı, biyokimyasal analiz (total protein, albumin, glukoz, LDH), ve kültür için kullanıldı. Viskozite ölçümü otomatik olarak özel bir viskozimetre cihazı ile gerçekleştirildi.

**Bulgular;** Çalışmaya alınan 57 hastanın 19 (% 33)'unda Serum-Assit albumin farkı (S-Aalb) 1,1'in altında iken 38 hastada (%67) S-Aalb 1,1'in üzerinde saptandı. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında serum total proteini, serum albumini, serum glukoz, serum LDH, lökosit sayısı, assit sıvısı glukozu ve assit sıvısı lökosit sayımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Ancak S-Aalb  $>1,1$  olan grupta assit sıvısı total proteini  $1,55 \pm 0,83$  mg/dl, assit sıvısı albumini  $0,98 \pm 0,55$  mg/dl, assit sıvısı LDH  $85,84 \pm 65,58$  IU/L saptanırken S-Aalb  $<1,1$  olan grupta ise assit total proteini  $4,27 \pm 1,24$  mg/dl, assit sıvısı albumini  $2,88 \pm 0,82$  mg/dl, assit sıvısı LDH  $313,36 \pm 199,93$  IU/L saptandı ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Assit sıvısı viskozitesi S-Aalb  $> 1,1$  olan grupta  $0,88 \pm 0,07$  cP (centipouse) iken S-Aalb  $< 1,1$  olan grupta  $1,21 \pm 0,29$  cP saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Çalışmaya alınan 57 hastanın 14'ünde (%24,1) assit enfeksiyonu saptandı ( 8 hastada spontan bakteriyel peritonit, 3 hastada kültür negatif nötroitik assit, 2 hastada sekonder bakteriyel peritonit ve 2 hastada da monomikrobik nonnötroitik bakterassit) ancak assit enfeksiyonunun assit viskozitesi üzerine etkisi olmadığı

saptandı. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde assit sıvısı viskozitesinin sadece assit sıvısı total proteini ile bağımsız ilişkili olduğu saptandı ( $\beta= 0,718$ ,  $p<0,001$ ). ROC curve analizi ile assit sıvısı viskozite ölçümünün S-Aalb'ni tahminde en yüksek sensitivite ve spesifite için cut off değerinin 1,03 olduğu bulundu (sensitivite %98, spesifisite %80, pozitif prediktif değer %79 ve negatif prediktif değer %94).

**Sonuç;** Sonuç olarak, bu çalışma assit sıvısı viskozitesi ölçümünün assit gruplarını saptamada S-Aalb ile anlamlı korrelasyon gösterdiği sonucuna ulaşmıştır. Yaklaşık 0,5-1 mL gibi çok küçük miktarlarla çalışılabilmesi, dondurularak daha sonra çalışılmaya izin verebilmesi, bir dakika içinde sonucun öğrenilebilmesi ve serum ölçümlerine ihtiyaç göstermemesi açısından S-Aalb ölçümüne alternatif veya ilave bir yöntem olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Assit, Viskozite, Serum Assit Albumin farkı

## SUMMARY

**Introduction:** Ascites is defined as the pathological accumulation of fluid in the peritoneal cavity. It is the most common complication of cirrhosis, which is also the most common cause of ascites. Viscosity is a measure of the resistance of a fluid to deform under shear stress. Plasma viscosity is influenced by the concentration of plasma proteins and lipoproteins with the major contribution resulting from fibrinogen but the viscosity of the ascitic fluid has not been studied yet.

**Aim;** In this study, we aimed to evaluate the role of ascitic fluid viscosity in discriminating the ascites due to portal hypertension related and non-portal hypertension related causes and to compare with the serum-to-ascites albumin gradient (SAAG).

**Material and Method:** This study involved 57 patients with ascites presenting with diverse medical problems. Patients with active infection requiring antibiotherapy, history of liver or kidney transplantation, acute or chronic renal failure requiring dialysis, psychiatric diseases, and coagulation abnormalities were not included to the study. Serum total protein, albumin, glucose, lactate dehydrogenase (LDH) levels and complete blood count were obtained in all subjects. Paracentesis were performed routinely on admission and all ascitic fluid samples were evaluated for manual cell count with differential, ascitic fluid culture and biochemistry (total protein, albumin, glucose and LDH). Cultures of ascitic fluid were performed at bedside in all patients using blood culture bottles. Ascitic fluid viscosity was measured in a Brookfield DV-II pro cone and plate viscometer.

**Results:** Of the 57 patients studied, 19 (33%) had SAAG less than 1.1 gr/dL whereas 38 (67%) had SAAG greater than 1.1 gr/dL. Gender and mean age did not differ significantly between the two groups ( $P > 0.05$ ). Serum total protein, albumin, glucose, LDH levels, leukocyte count and ascitic fluid glucose levels and ascitic fluid leukocyte counts were similar in both groups and no statistically significant relation was detected ( $p > 0.05$ ). However, the mean ascitic fluid, total protein ( $1.55 \pm 0.83$  mg/dL vs  $4.27 \pm 1.24$  mg/dL), albumin ( $0.98 \pm 0.55$  mg/dL vs  $2.88 \pm 0.82$  mg/dL) and LDH ( $85.84 \pm 65.58$  IU/L vs  $313.36 \pm 199.93$  IU/L) were found to be lower in patients with SAAG  $< 1.1$  gr/dL than in those SAAG  $> 1.1$  gr/dL and the difference between groups was statistically significant ( $p < 0.001$ ). The mean ascitic fluid viscosities were

0.88 ± 0.07 cP (centipouse) and 1.21 ± 0.29 cP in patients with SAAG>1.1 gr/dL and SAAG <1.1 gr/dL, respectively (p<0.001). Although the ascitic fluid infection was detected in 14 (24.1%) patients (8 patients with spontaneous bacterial peritonitis, 3 patients with culture negative neutrocytic ascites, 2 patients with monobacterial non-neutrocytic bacterascites and 2 patients with secondary bacterial peritonitis), no significant effect on ascitic fluid viscosity was detected. Multiple linear regression analysis disclosed that only the ascitic fluid total protein level was independent predictor of ascitic fluid viscosity ( $\beta= 0.718$ , p<0.001). The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of ascitic fluid viscosity for the discrimination of ascites due to portal hypertension related and non-portal hypertension related causes according to the serum-to-ascites albumin gradient (SAAG) were determined by ROC analysis. Regarding the cutoff value of 1.03cP, ascitic fluid viscosity measurement has a high sensitivity, specificity (98%, 80%, respectively), positive and negative predictive value (79%, 94%, respectively) for the discrimination of ascites.

**Conclusion:** The present study shows that the measurement of ascitic fluid viscosity correlates significantly with SAAG values. Regarding the simplicity, low cost, small sample requirement, allowance for measurement in frozen samples of this measurement, ascites viscosity could be useful in the accurate and fast classification of ascites.

**Key words:** Ascites, Viscosity, Serum ascites albumin gradient

	<b>İÇİNDEKİLER</b>	
		<b>Sayfa No</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<i>i</i>
<b>Özet</b>	.....	<i>ii</i>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<i>iv</i>
<b>İçindekiler dizini</b>	.....	<i>vi</i>
<b>Tablolar dizini</b>	.....	<i>vii</i>
<b>1.GİRİŞ</b>	.....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	.....	3
<b>3.A. ASSİT</b>		
<b>3.A.1. Etiyoloji ve Klinik Özellikleri</b>	.....	3
<b>3.A.2. Patogenez</b>	.....	5
<b>3.A.3.Assit Sıvısı Analizi ve Tanısal Yaklaşım</b>	.....	9
<b>3. B. VİSKOZİTE</b>	.....	14
<b>4.MATERYAL VE METOD</b>	.....	17
<b>5.BULGULAR</b>	.....	19
<b>6.TABLO VE ŞEKİLLER</b>	.....	21
<b>7.TARTIŞMA</b>	.....	27
<b>8.KAYNAKLAR</b>	.....	31



<b>TABLULAR DİZİNİ</b>		
		<b>Sayfa No</b>
Tablo 6,1: Assit miktarının derecelendirmesi,	.....	21
Tablo 6,2 Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri	.....	21
Tablo 6,3. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri	.....	22
Tablo 6,4 Çalışmaya alınan hastaların S-Aalb 'ne göre viskozite ölçüm sonuçları laboratuvar parametreleri	.....	23
Tablo 6,5 Çalışmaya alınan hastaların S-Aalb'ne göre assit enfeksiyonları dağılımı	.....	23
Tablo 6,6 Assit sıvısı enfeksiyonlarına göre viskozite dağılımları	.....	24
Tablo 6,7 Serum ve assit sıvısı laboratuvar parametrelerinin assit viskozitesi ile ilişkisi (Tek değişkenli analiz)	.....	25
Şekil 6,1: Assit ayırıcı tanısında ROC analizi		26

# 1. GİRİŞ

Periton boşluğunda, diğer seröz boşluklarda olduğu gibi az miktarda (<50 mL) ve yüksek protein içerikli (4gr/dL) bir sıvı normalde bulunmaktadır. Periton boşluğunda normalden fazla yani patolojik miktarlarda sıvı toplanmasına assit, bu sıvıya ise assit sıvısı adı verilmektedir. Assit tanımlaması periton boşluğunda serbest, pozisyonla yer değiştiren ve lokalize olmayan sıvı birikimini ifade etmektedir, abseleşmeler ve kistik lokalize sıvı birikimleri bu tanımın dışında tutulmaktadır (1).

Assiti başarı ile tedavi etmenin ön koşulu assit gelişimine neden olan durumun doğru bir şekilde ortaya konmasıdır. Gerek ulusal ve gerekse de yabancı kaynaklarda klinik olarak assit tanısı ile değerlendirilen hastaların %75-85'inde assitin oluşumuna etken olarak sırasıyla karaciğer sirozu, peritoneal karsinomatozis ve peritoneal tüberküloz belirtilmektedir. Assitin en sık nedeni karaciğer sirozu olduğu gibi karaciğer sirozunun en sık komplikasyonu da assit oluşumudur. Kompanse karaciğer sirozlu hastaların yaklaşık %50'sinde 10 yıl içinde assit ortaya çıkmaktadır. Karaciğer sirozlu bir hastada assitin ortaya çıkması dekompanasyon belirtisidir ve assiti ortadan kaldıracak herhangi bir girişim olmadıkça devam etmekte ve morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etki göstermektedir. Bu yüzden, assitli her hastanın dikkatlice değerlendirilmesi, assitin etiolojisinin saptanması ve etiyolojiye göre uygun tedavinin başlanması çok önemlidir (2,3).

Assit anatomik, patofizyolojik ve biyokimyasal bir seri değişimlerin sonucu ortaya çıkmaktadır. Assit oluşumu yapan sebepler başlıca, karaciğer hastalığına bağlı sirotik assit (Portal hipertansiyona bağlı) ve non-sirotik assit olarak iki grupta incelenmektedir. Karaciğer sirozunda assit transüstasyon sonucu oluşmaktadır. Transüstasyon ise hidrostatik basınç artışına bağlı olarak damar içi mesafeden interstisyel aralığa veya seröz boşluklara protein ve hücreden fakir sıvı geçişidir. Kapillerlerde hasar söz konusu olmadığı için büyük moleküllü maddeler ve hücrenin geçişi sınırlıdır. Assit ayırıcı tanısında uzun zamandır rutin bir parametre olarak kullanılan Serum-Assit albumin farkı (S-A alb), intravasküler alan ve seröz boşluklar arasındaki onkotik ve hidrostatik basınç dengesine bağlı, oldukça sabit ve fizyolojik esaslara dayanan bir parametredir. S-Aalb 1,1 gr/dl esas alınarak yapılan klinik çalışmalarda, gerek portal hipertansiyon ile birlikte ve gerekse portal hipertansiyon olmaksızın oluşan assit tanısında %95'in üzerinde doğruluk oranı göstermektedir (1,4,5).

Viskozite, bir sıvının akmaya karşı gösterdiği direnç, bir başka deyişle sıvının akışkanlığının nümerik bir ifadesidir. Kan viskozitesi büyük ölçüde içerdiği şekilli hücreler

elemanlara, eritrosit rijiditesi ve deformabilitesine ve plazma viskozitesine bağlyken, plazma viskozitesinin ise plazma protein içeriğindeki değişimlerle büyük paralellik gösterdiği, en çok da fibrinojen, albumin ve  $\alpha$ -2 makroglobulin gibi karaciğer kaynaklı protein yapısındaki maddeler tarafından belirlendiği saptanmıştır (6). Ayrıca, kolay çalışılabilir olması, hemen sonuç vermesi, plazmanın saklanarak daha sonra çalışılmasına izin vermesi, eritrosit gibi kanın şekilli elemanlarından etkilenmemesi ve hastalık aktivitesinin daha iyi bir göstergesi olması nedeniyle eritrosit sedimentasyon hızı yerine bir akut faz reaktanı olarak kullanılmasının daha uygun olacağına dair yayınlar da mevcuttur (7). Yapılan başka bir çalışmada ise plevral effüzyonlu hastalarda transüda/eksuda ayırımında önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (8). Fakat literatürde, portal hipertansiyona bağlı olan ve olmayan assitlerin ayırıcı tanısında assit sıvısı viskozitesi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

## **2. AMAÇ**

Asitli hastalarda, assit sıvısı viskozite ölçümlerinin assit ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini araştırmaktır.

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.A. ASSİT

##### 3.A.1. Etiyoloji ve Klinik Özellikleri

İngilizce literatürde “ascites” şeklinde ifade edilen asit, eski Yunan kökenli bir kelime olan ve torba-kese anlamına gelen “askos” kelime kökünden türetilmiştir. Diğer birçok tıp teriminde olduğu gibi bu kelime de Türkçe literatürde assit ve bazen de asit şeklinde kullanılmaktadır. Periton boşluğunda diğer seröz boşluklarda olduğu gibi az miktarda (<50 mL) ve yüksek protein içerikli (4gr/dL) bir sıvı normalde bulunmaktadır. Periton boşluğunda normalden fazla yani patolojik miktarlarda sıvı toplanmasına assit, bu sıvıya ise assit sıvısı adı verilmektedir. Assit tanımlaması periton boşluğunda serbest, pozisyonla yer değiştiren ve lokalize olmayan sıvı birikimini ifade etmektedir, abseleşmeler ve kistik lokalize sıvı birikimleri bu tanımın dışında tutulmaktadır (1).

Assitin en sık sebebi karaciğer sirozudur. Gerek ulusal ve gerekse de yabancı kaynaklarda klinik olarak assit tanısı ile değerlendirilen hastaların %75-85’inde assitin oluşumuna etken olarak sırasıyla karaciğer sirozu, peritoneal karsinomatozis ve peritoneal tüberküloz belirtilmektedir. Assit, karaciğer sirozunda belli bir dönemde ortaya çıkan ve siroza bağlı portal hipertansiyon veya karaciğer yetmezliğinin ilerlediğini gösteren bir bulgudur. Bu nedenle sirozlu bir hastada asitsin ortaya çıkması bir dekompanasyon işaretidir ve assiti ortadan kaldıracak herhangi bir girişim olmadığı sürece devam etmektedir. Ancak, alkolik karaciğer hastalarında akut alkolik hepatit atakları, kronik viral etiyojili karaciğer hastalıklarının akut alevlenme dönemlerinde, iyileşme ile sonuçlanan akut karaciğer yetmezliği durumlarında veya sirozlu hastada aşırı tuzlu beslenme gibi durumlarda geçici assit oluşumu veya assitin artması görülebilir. Bunun dışında sirozda assit ancak karaciğer transplantasyonu, portal-sistemik şant oluşturulması gibi girişimlerle tam olarak kontrol altına alınabilir. Diğer taraftan, doğal portal-sistemik şant gelişen hastalarda assit azalır hatta kaybolabilir. Diüretik tedavi ve terapötik parasentez uygulamaları assitin geçici olarak azalmasını sağlayabilmektedir (1,5,9).

Karaciğer sirozunda assit transüstasyon sonucu oluşmaktadır. Transüstasyon, hidrostatik basınç artışına bağlı olarak damar içi mesafeden interstisyel aralığa veya seröz boşluklara proteinden ve hücreden fakir sıvı geçişidir. Bunun sonucunda assit, plevral effüzyon, perikardial effüzyon ve ödem gelişebilir. Kapillerlerde bir hasar olmadığı için de

büyük molekülü maddeler ve hücrelerin geçişi sınırlıdır. Bu şekilde oluşan sıvıya transüda denir. Post-sinüzoidal ve sinüzoidal portal hipertansiyon sonucu başta sinüzoidler olmak üzere tüm splanknik dolaşımında hidrostatik basınç artmıştır ve periton boşluğuna transüstasyon söz konusudur. Sağ kalpten karaciğerdeki sinüzoidlere kadar olan patolojilerde de (sağ kalp yetmezliği, hepatik venler veya inferior vena kavada tromboz veya tıkanma vs) benzer mekanizma söz konusudur. Diğer taraftan, ağır hipoalbuminemi sonucu damar içi onkotik basıncın çok azalması, hidrostatik basınç artışı olmamasına rağmen transüstasyon ve transüda karakterinde asit oluşumuna sebep olur (1,10,11).

Assit oluşumunda diğer mekanizma ise periton veya intraperitoneal organları tutan inflamasyon, tümör infiltrasyonu veya travmatik hasar sonucu artmış damar geçirgenliğine bağlı olarak dokular veya seröz boşluklarda protein ve hücreden zengin sıvı birikmesi olan eksudasyondur ve bu şekilde biriken assit sıvısına eksuda denmektedir. En sık nedenleri arasında peritoneal karsinomatoz, tüberküloz peritonit, karın içi organ perforasyonu veya akut batın sonucu gelişen sekonder peritonit, pankreatik assit, serözit yapan bağ dokusu hastalıkları sayılabilir (1,10,12,13).

Aynı hastada hem transüstasyon hem de eksudasyon yolu ile assit gelişimine sebep olan hastalıkların bir arada bulunması da seyrek olarak görülebilmektedir ve bu durum mikst assit olarak adlandırılmaktadır. Bu duruma en iyi örnek sirozlu bir hastada tüberküloz peritonit, peritoneal karsinomatoz veya sekonder peritonit gelişmesidir (5,13).

Karın şişliği, belirgin derecede assiti olan bir hastada en önemli belirtidir. Günümüzde bir epidemi olan obezite assitin fizik muayene ile saptanmasında güçlüklereden olabilmektedir. Hastalar, assite neden olan hastalığın belirti ve bulguları ile başvurabildikleri gibi önceden bilinen ve assite sebep olabilecek bir hastalığın seyri sırasında gelişen karın şişliği nedeniyle de başvurabilmektedirler. Assit birikimi genellikle hızlı olmakta ve hastanın birkaç hafta içinde hekime başvurmasına neden olabilecek belirti ve bulgulara neden olmaktadır. Normal karın muayenesinde perküsyon ile sağ veya sol alt karın kadrantlarında matite saptanması ve bu matitenin hastanın pozisyonuna göre yer değiştirmesi assit varlığı için en önemli fizik muayene bulgusudur. Ancak, bunun saptanabilmesi için en az 1,5 litre sıvı birikimi olması gerekmektedir. Supin pozisyonda perküsyon ile yer değiştiren matite saptanamayan bir hastada assit olması ihtimali %10'un altındadır. Daha az miktarda assiti saptamaya yönelik olarak hastanın diz-dirsek pozisyonunda bir süre tutulması ve sonrasında perküsyon ile veya steteskop kullanılarak yapılan ancak sık kullanılmayan yöntemler de mevcuttur ve bu yöntemlerle 120 mL'ye kadar olan assitlerin saptanabileceği ifade edilmektedir. Gergin"tense" assit, klinik olarak hastanın solunum güçlüğüne sebep olacak

derecede çok miktarda, diyafragmaları yukarı iten, mideye bası sonucu yeterli beslenmeyi engelleyen assit olarak tanımlanmaktadır. Bu tabloda assitin miktarının yanı sıra assitin birikme hızı ve hastanın kas ve vücut yapısı da önemli rol oynamaktadır. Fizik muayene bulgularına göre assit miktarı yarı kantitatif şekilde derecelendirilebilmektedir (1,10,14,15).

Assitli hastada altta yatan hastalığa ait bulgular açısından dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Belirgin assiti olan bir hastada karın şişliğinin yanı sıra sulkusların silinmesi, ksifoid-göbek mesafesinde artma, kurbağa karnı görünümü, portal hipertansiyona bağlı asitlerde kollateral olması veya splenomegali saptanması, palpasyon ile dalgalanma hissinin alınması gibi fizik muayene bulguları mevcut olabilmektedir ancak bu bulgular assit sıvısının miktarına ve gelişme hızına göre değişmektedir. Az miktarda assitin saptanması ve assitin etiolojisinin saptanmasında ultrasonografi son derece yararlı bir görüntüleme aracıdır ve 100 ml'ye kadar assitin saptanmasına olanak sağlamaktadır. Aynı şekilde bilgisayarlı tomografi de son derece yararlı bir yöntemdir (16). International Ascites Club tarafından assit miktarının derecelendirilmesi amacıyla bir derecelendirme sistemi önerilmiş ancak özellikle evre I'de assitin doğal seyri net olmadığı için sık kullanım alanı bulamamıştır (Tablo 6,1)(17). Daha eski bir sistem olarak assit miktarı fizik muayene bulgularına göre de 1+ ile 4+ arasında derecelendirilebilmektedir. Buna göre 1+; fizik muayene ile tespit edilebilen yer değiştiren matite, 2+; kolaylıkla tesbit edilebilen ve açıklığı yukarı bakan matite, 3; yoğun ancak gergin "tense" olmayan assit, 4; gergin "tense" assit (18).

### **3.A.2. Patogenez**

Sirozlu bir hastada sıvı retansiyonu gelişmesinin ilk basamağı portal hipertansiyon gelişimidir. Portal hipertansiyon gelişmemiş sirozlu hastalarda assit ve ödem gelişmemektedir ve portal basınç için eşik değer olarak 12 mmHg ifade edilmektedir. Sıvı retansiyonu ve ödem gelişimi için portal basıncın 12 mmHg'yi geçmesi yeterli olurken asitli bir hastada portal basıncın cerrahi ve radyolojik girişimlerle 12 mmHg'nin altına çekilmesi assitin gerilemesine ve hatta kaybolmasına neden olabilmektedir (19,20).

Sirozlu hastada assit gelişiminin en önemli mekanizması daha önce de ifade edildiği gibi sinüzoidal-post sinüzoidal intrahepatik yerleşimli portal hipertansiyondur. Anahtar yapı sinüzoidler olup, assit gelişiminde ana mekanizma sinüzoidal basıncın artmasıdır. Bu nedenle, siroz dışı patolojilere bağlı intrahepatik veya ekstrahepatik post-sinüzoidal portal hipertansiyonda sinüzoidal basınç artışı nedeniyle assit oluşurken, presinüzoidal intra veya ekstrahepatik portal hipertansiyon yapan patolojilerde normal şartlarda ya asit oluşmamakta

ya da hastalığın çok geç dönemlerinde asit oluşmaktadır. Sinüzoidler, portal ven ve hepatik arterden gelen kanın Disse mesafesi aracılığı ile hepatositlerle temasını sağlayan anatomik ve fonksiyonel olarak özelleşmiş yapılardır. Normal kapillerlerden farklı olarak, endotel hücreleri arasında büyük açıklıklar (fenestrasyonlar) bulunur ve bazal membranları yoktur ve başta proteinler olmak üzere büyük molekülü maddelerin interstisyel aralığa kolayca geçmesine izin verirler. Disse mesafesini drene eden lenfatikler ise interstisyel sıvıyı torasik kanala ulaştırırlar. Sinüzoidal basınçtaki her 1 mmHg artış lenfatik drenajda %60 artışa neden olmaktadır. Torasik kanala olan lenfatik akım kapasitesi aşılnca periton boşluğuna proteinden zengin sıvı geçişi ve assit oluşumu başlar. Sinüzoidler ile Disse mesafesi arasında onkotik basınç farkı olmadığından, lenfatik akım artışı ve assit oluşumundan sorumlu ana etmen sinüzoidal portal hipertansiyondur (1, 3,11).

Periton boşluğuna sıvı geçişinin ikinci yeri splanknik (portal dolaşım) kapillerlerdir. Bazal membranları ve endotel hücreleri arasındaki küçük açıklıklar gibi anatomik ve post kapiller kas tonüsünü düzenleyen fizyolojik mekanizmalarla artmış hidrostatik basıncı (portal hipertansiyon) tolere etmeye çalışırlar. Buna rağmen, gerek giderek artan hidrostatik basınç ve gerekse karaciğerden periton boşluğuna geçen yüksek proteinli sıvıya bağlı intraperitoneal artmış onkotik basınç nedeniyle splanknik kapillerlerden periton boşluğuna proteinden fakir bir sıvı geçişi olur. Assit dilüe (proteinden fakir) hale gelir. Transintestinal efektif onkotik basınç (plazma-interstisyel onkotik basınç farkı) artar. Siroza bağlı hipoalbuminemiye rağmen, dilüe olmuş assit sıvısı nedeniyle efektif onkotik basıncın yüksek olması sanıldığı gibi aksine sirozlu bir hastada hipoalbumineminin assit oluşumuna önemli bir etkisi olmadığını gösterir. Plazma albuminin  $< 1,5$  gr/dL olunca efektif onkotik basınç azalır ve hipoalbuminemi assit oluşumuna katkıda bulunur. Bunun dışında splanknik alandaki efektif onkotik basınç kendisini oluşturan portal hipertansiyona karşı kompensatuar (peritona sıvı geçişini önleyici ) bir güç gibidir. Etkif onkotik basıncı (serum albumini-assit albumini) tayin eden ana faktörün portal hipertansiyon olduğu, portal hipertansiyonlu hastalarda bu nedenle efektif onkotik basıncın yani serum-assit albumin (S-Aalb) farkının yüksek ve hemen daima  $>1,1$  gr/dL olduğu gösterilmiştir. Bu değer, daha sonra klasik assit ayırıcı tanısı ve assit etiyojisinin sınıflanmasında değişikliklere yol açan önemli bir bulgu olmuştur. Ayrıca, sirozlu hastalarda yüksek portal basınca maruz kalan sinüzoidlerde meydana gelen kapillerizasyon portal hipertansiyona ve hepatoselüler yetersizliğe katkıda bulunan bir değişimdir. Kapillerize olmuş sinüzoidler normal kapillerler gibi proteinden fakir sıvı geçişine izin verir hale gelerek ve lenfatik drenaj yolu ile portal basıncı kompanse etme fonksiyonlarını

yitirerek efektif portal basıncın dolayısı ile efektif onkotik basıncın yüksek olmasına katkıda bulunurlar (1,3,11).

Sirozlu hastalarda gelişen bir takım vasküler, fonksiyonel ve biyokimyasal değişiklikler de assit gelişimde önemli olan sıvı retansiyonunun patogeneğinde rol oynamaktadır. Diğer taraftan, sirozlu hastalarda gözlenen önemli splanknik, sistemik ve renal hemodinamik değişiklikler ve buna paralel nörohumoral mekanizmaların aktivasyonu asit oluşumu ve devamındaki kaskadın diğer elemanlarını teşkil eder. Henüz assit gelişmemiş, kompanse sirozlu hastalarda mekanizması tam bilinmeyen bir sodyum retansiyonu söz konusudur ve buna primer sodyum retansiyonu denir. Bu durumun, sirozdaki ilk fonksiyonel renal bozukluk olduğu düşünülmektedir. Sodyum ve su retansiyonu plazma volümünde bir artışa neden olmaktadır. Eğer bu artış intravasküler alanda yeterli bir dolum sağlayabilseydi muhtemelen endojen vazokonstrikör sistemlerin aktivitesinde bir azalmaya ve sonuçta sodyum ve su ekskresyonunun normal düzeye gelmesine neden olabilecekti. Ancak, henüz assit gelişmemiş sirozlu hastalarda sodyum ekskresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu erken sodyum retansiyonu assitli sirotik hastalardaki sodyum retansiyonundan sorumlu iki en önemli mekanizmanın renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu olmaksızın meydana gelir. Bu aşamada, plazma aldosteron ve norepinefrin düzeyleri normaldir. Ayrıca, plazma atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyleri normal veya yüksektir ve sodyum retansiyonunu açıklamaz (1, 19, 21, 22).

Sirozlu hastalarda genellikle sistemik vasküler rezistansta ve ortalama arteriyel basınçta azalma ve kalp debisinde artma saptanmaktadır. Bu değişiklikler assit gelişimi olmadan önce sirozlu hastalarda hiperdinamik bir dolaşıma neden olmaktadır. Sonuç olarak sirozlu hastada total intravasküler volüm ve kalp debisi artmıştır ancak renal fonksiyonların idamesi için önemli olan efektif intravasküler volüm ve dolayısı ile renal kan akımı azalmaktadır. Bu durum, periferik vasküler dirençte azalma “periferik arteriyel vazodilatasyon teorisi” ile açıklanmıştır. Sirozlu hastalarda saptanan en erken hemodinamik değişiklik sinüzoidal portal hipertansiyonun şiddetine paralel olarak splanknik vasküler yatakta oluşan vazodilatasyondur. Splanknik vazodilatasyon o kadar belirgindir ki diğer organlar ve periferdeki organlarda gözlenen vazokonstriksiyona rağmen net etki periferik arteriyel vasküler dirençte azalma ile karakterize hipotansiyondur. Splanknik vazodilatasyon en önemli ve ilk hemodinamik değişikliktir ve artmış kalp debisi ve kan volümüne rağmen azalmış santral ve renal kan akımından sorumludur (23,24).

Henüz assit gelişmemiş evrede sirozlu hastalarda hiperdinamik dolaşım vardır ve bunun sebebi splanknik ve sistemik arteriyel vazodilatasyondur. Bu hiperdinamik dolaşım



kompanseuar bir mekanizmadır ve renal kan akımının ve glomerüler filtrasyonun idamesini sağlar. Bu nedenle erken dönemde belirgin bir RAAS ve SSS aktivasyonu yoktur veya saptanamayacak kadar azdır. Ancak diğer taraftan sodyum retansiyonu başlamıştır. Bu durumu açıklamaya yönelik olarak intrarenal hemodinamik değişiklikler, aldosterona renal duyarlılıkta artma, hepatorenal refleks ve RAAS in intrarenal aktivasyonu gibi olası mekanizmalar öne sürülmüştür (1, 25).

Santral kan akımının azalması santral yerleşimli basınç ve volüm reseptörleri aracılığı ile RAAS ve SSS aktivasyonuna, SSS aktivasyonu aracılığı ile non ozmotik ADH salgılanmasına yol açar. Vazokonstriktör sistemlerin (RAAS ve SSS) aktivasyonu ile sirozlu hastalardaki sodyum ve su retansiyonu daha belirgin ve sabit hale gelir. Assit devamlı hal alır. Bu dönemde renal perfüzyon ve GFR prostaglandinler ve muhtemelen nitrik oksid gibi vazodilatörler nedeniyle yeterli düzeydedir ve belirgin azotemi yoktur. Bununla beraber karaciğer hastalığının progresyon göstermesiyle koruyucu mekanizmalar yetersiz kalabilmekte renal perfüzyonda ve glomerüler filtrasyon oranında ilerleyici bir azalmaya ve sonuçta bazı hastalarda hepatorenal sendrom gelişimine neden olabilmektedir. Renal iskemi oluşumunda splanknik vazodilatasyonun önemi antidiüretik hormon analogları olan ornipressin ve terlipressinin sağladığı etkileri le dolaylı olarak ortaya konulabilmektedir. İleri evre sirozlu hastalarda ornipressin ve terlipressin uygulaması ile ortalama arteriyel basınçta, renal kan akımında, glomerüler filtrasyon hızında, üriner sodyum eksresyonunda artış olmaktadır (26, 27,28).

Bu bilgiler ışığında portal hipertansiyona bağlı gelişen asit başlangıç itibari ile proteinden zengin gibi görünse de zamanla sıvı geçişi ile içerik olarak farklılaşmaktadır. Enfeksiyon ya da kanama gibi bir sebeple komplike olmamış assitin akışkanlığı veya viskozitesi nasıl bir özellik kazanmaktadır? Bu nokta ile ilgili netlik yoktur.

Assit oluşumunda diğer mekanizma ise periton veya intraperitoneal organları tutan inflamasyon, tümör infiltrasyonu veya travmatik hasar sonucu artmış damar geçirgenliğine bağlı olarak dokular veya seröz boşluklarda protein ve hücreden zengin sıvı birikmesi olan eksudasyondur. Peritoneal karsinomatozis olgularında assit oluşumundan birden çok faktöre bağlıdır. Başlıca peritonu infiltre eden tümör hücrelerinden mikrovasküler geçirgenliğin artması nedeniyle proteince zengin eksudasyon oluşması ve ekstraselüler sıvının onkotik dengeyi sağlayabilmek amacıyla peritona geçmesi sorumlu tutulmaktadır. Patogeneizde önemli rol oynayan bir diğer etken de tümör hücrelerince yeni damar ağı oluşturulmasıdır ve assit miktarının yeni damar oluşumu ile korrelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, diyafragmatik lenfatik kanalların tümör invazyonu nedeniyle obstrüksiyonu da bazı malignite

olgularında assit oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Benzer şekilde tüberküloz peritonit olgularında da peritonda yerleşen tüberküllerden proteince zengin sıvı eksudasyonu ve artan onkotik basıncı dengeleyebilmek amacıyla ekstraselüler sıvının periton boşluğuna geçmesi sorumlu mekanizma olarak kabul edilmektedir (3,4,5).

Ender görülen bir assit sebebi de pankreatik assittir. Ciddi akut pankreatitin bir parçası olarak veya pankreatik kanal rüptürü veya psödokistten sızma yolu ile kronik pankreatitin bir komplikasyonu olarak da karşılaşılabilmektedir. Bu durumlarda assit oluşumu ya pankreatik sıvının peritona sızması şeklinde ya da peritonun kimyasal yanığı nedeniyle olmaktadır. Her iki durumda da peritona geçen sıvı proteinden zengindir ve artan onkotik basıncın dengelenebilmesi amacıyla ekstraselüler sıvının peritona geçmesi ve sonuçta assit gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. Kollajen doku hastalıklarında özellikle de Sistemik Lupus Eritematozis olgularında serozit sonrası assit gelişimi görülebilmektedir. Patogeneizde peritonun inflamasyonu ve buna bağlı olarak da proteince zengin sıvının periton boşluğuna eksudasyonu sorumlu tutulmaktadır (10).

### **3.A.3.Assit Sıvısı Analizi ve Tanısal Yaklaşım**

Parasentez, steril koşullarda uygun bir iğne ile karın duvarından girilerek periton boşluğundan sıvı alınmasıdır ve gerek assit varlığının ortaya konması ve gerekse de assitin etiyojisinin saptanmasında en etkin yöntemdir. Bu işlem sadece assit sıvısının analizi veya tanısı ile yapılmışsa diagnostik parasentez, aynı zamanda veya sadece assit sıvısının boşaltılması amacıyla yapılmışsa terapötik parasentez denir. Sol alt kadrandan yapılan parasentez abdomen duvarının daha ince olması ve sıvı derinliğinin bu bölgede daha fazla olması nedeniyle orta hattan yapılan parasenteze göre daha etkindir. Genel görüşün aksine sirozlu hastalarda görülen koagülopatiye rağmen parasentez güvenli bir işlemdir. Parasentez için sözü edilebilecek tek kontrendikasyon koagülopatidir. Dekompanse sirozlu hastalarda hemen daima hafif bir koagülopati ve protrombin zamanında uzama vardır. Ancak klinik pratikte, sirozlu hastalarda parasentezin ciddi bir kanama komplikasyonuna yol açmadığı görülmektedir. Özellikle kollateral damarlara dikkate dilerek yapılacak bir parasentezde kanama riski yok denecek kadar azdır. Transfüzyon gerektiren kanama sıklığı %1'den azdır. Parasentezin kontrendike olarak kabul edilebileceği bir koagülasyon parametresi ve bu parametre için bir üst sınır saptanmış değildir. Ancak, belirgin tüketim koagülopatisi veya primer fibrinoliz gibi ciddi ancak çok seyrek olarak kanama diyatezi hallerinde parasentez kontrendikedir (1, 2, 29,30).

Paresentez ile alınan assit sıvısının makroskopik görünümünden onlarca değişik laboratuvar teste kadar uzanan inceleme listesi ile etiyolojik tanı konulmaya çalışılır. Burada hekime düşen görev, en gerekli ve en az sayıda test ile doğru tanıya gitmektir. Assit etiyolojisini saptamaya yönelik olarak geçmişte ve günümüzde çok sayıda test ortaya atılmış olmasına rağmen bu testlerin bir kısmı yorumda zorluklara neden olması nedeniyle yeterince kullanım alanı bulamamıştır. Mevcut bilgi birikimi, klinik bulgular ve altta yatabilecek hastalığa ait klinik bulgular bu konuda yardımcı olmalıdır. Hastaların %80’den fazlasında assit sebebi karaciğer sirozu olduğuna göre rutin assit analizi sirotik assit zeminine oturtulmalıdır. Aslında assit analizinde ilk amaç seyrek durumlar dışında spesifik etyolojiyi ortaya koymaktan çok assitin oluşum mekanizması ile ilgili genel bir ayırım yapmaktır. Yakın zamana kadar uygulanmakta olan klasik transüda-eksuda ayırımı assitin makroskopik görünümün yanı sıra asit total proteini(Atp), lökosit sayımı ve formülü, ve Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyine dayanmaktadır (1,2, 4).

Rutin analiz için yaklaşık 50 mL assit sıvısı yeterlidir. Bunun 5 mL’si otomatik hücre sayımı, 10 mL’si biyokimyasal analiz ve kalan kısmı gerekli ise sitolojik inceleme ve kültür için kullanılmalıdır. Bazen alınan assit miktarı çok az olabilir ve manüel lökosit sayımı için birkaç damla assit bile yeterli olabilmektedir. Geçmişte assit total proteini(Atp) ve bunun serum total proteine (Stp) oranı (Atp/Stp) LDH ve lökosit sayımı ile beraber veya tek başına asit analizinde transüda-eksuda ayırımının en önemli göstergesi olarak kullanılmıştır. Transüda/eksuda ayırımı patogenetik olarak son derece doğru olmasına rağmen klinik olarak bunun tespitinde kullanılan Atp yeterince duyarlı ve özgül değildir ve yorumlamada birtakım zorluklara neden olabilmektedir. Klasik olarak transüda asitlerde “cut-off” değer olarak  $Atp < 2,5$  gr/dl ve eksuda assitlerde  $Atp > 2,5$  gr/dl olarak belirlenmektedir. Siroza bağlı gelişen assit durumunda assit sıvısı protein miktarı hemen tamamen serum total proteinine ve portal basınca bağlı olmaktadır. Bu durumda, serum total proteini yüksek olan sirozlu bir hastada assit total proteini de yüksek saptanacaktır. Bu kriterlerlere göre en sık transüda assit nedeni olan siroz aynı zamanda en sık eksuda assit sebebi de olacaktır. Kriter olarak Atp 3,0 gr /dl alındığı zaman da bu yanlış oranı pek değişmemektedir. Atp/Stp oranları da (eksuda için  $>$  ve transüda için  $< 0,5$ ) benzer duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahiptir. Diğer taraftan transüda assit olan kardiyak assitler ve Budd-Chiari Sendromunda Atp düzeyleri hemen daima 2,5 gr/dl’nin üzerindedir. Ayrıca,  $Atp > 2,5$  gr/dl olması beklenen eksuda assitlerde de seyrek olmayarak düşük Atp düzeyleri söz konusudur. Bir diğer önemli sorun mikst vakalardaki assit analizidir ve bunlarda bulunan yüksek Atp düzeyleri tanı yanlışlarına sebep olmaktadır. Tüm bu problemlere rağmen, spontan bakteriyel peritonit profilaksisine alınması gereken hastaların

belirlenmesinde ve sekonder bakteriyel peritonit tanısında önemli bir parametredir (1, 2, 10 31).

Serum assit albumin farkı (S-Aalb), oldukça sabit ve fizyolojik esaslara dayalı bir parametredir ve assitin sınıflanmasında total proteinden çok daha önemlidir. Bu fark basitçe serum albumin düzeyinden assit sıvısı albumininin çıkartılmasıyla hesaplanabilmektedir. Doğru sonuca ulaşabilmek için örnekler aynı gün içinde ideal olarak ise birkaç dakika veya bir saat içinde alınmalıdır. S-Aalb kullanımının temelini intravasküler alan ve interstisyel doku veya seröz boşluklar arasındaki onkotik-hidrostatik basınç dengeleri oluşturur. Portal hipertansiyonun yüksek olduğu durumlarda onkotik basınç farkının da yüksek olması beklenen bir bulgudur. Burada total protein yerine sadece albumin kullanılması onkotik basıncı tayin eden ana unsurun albumin olması ve diğer proteinlerin katkısının ihmal edilebilecek derecede az olmasındandır. Ancak, serum globulin konsantrasyonunun  $<3,0$  gr/dl veya  $>5,0$  gr/dl olduğu durumlarda globulin düzeyleri hesaba katılarak tayin edilen S-Aalb farkı (düzeltmiş S-Aalb= $0,16 \times (\text{serum globulin} + 2,5) \times \text{S-A alb}$ ) özellikle S-Aalb farkı  $0,9-1,3$  gr/dl arasında değişen hastalarda assit analizinin duyarlılığını artırmaktadır. S-Aalb farkı  $1,1$  gr/dl esas alınıp yapılan klinik çalışmalar gerek portal hipertansiyon ile birlikte olan assit ve gerekse portal hipertansiyon olmaksızın oluşan assit tanısında yaklaşık olarak %97 gibi bir doğruluk oranını göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında yüksek S-Aalb ve düşük S-Aalb tanımlamalarının transüda ve eksüda yerine kullanılması önerilmektedir (10, 32).

S-Aalb farkı kusursuz bir parametre değildir. Bazı hallerde yanıltıcı olabilmektedir. Her şeyden önce S-Aalb farkının assitin spesifik etiyolojisini göstermek için kullanılmadığı bilinmelidir. Ender olarak, özellikle de serum albumin düzeyinin  $1,1$  gr/dL'den düşük olduğu durumlarda S-Aalb yanlış olarak düşük saptanabilmektedir. Şok tablosunda portal basıncın düşmesine bağlı olarak yine S-Aalb düşük saptanabilmektedir. Ayrıca, birçok laboratuarda albumin ölçümü serum lipidleri ile etkileşebilmekte ve özellikle şilöz asitle birlikte olan durumlarda yanlış olarak S-Aalb yüksek saptanabilmektedir. Malignite ilişkili asitlerde S-Aalb yorumlanmasında daha dikkatli olunmalıdır. Hepatoselüler karsinoma ve masif karaciğer metastazı gibi portal hipertansiyonla birlikte olan durumlarda S-Aalb farkı  $>1,1$  gr/dl olacaktır. Eğer gerçek bir peritoneal karsinomatozis söz konusu ise S-Aalb farkı hemen daima  $<1,1$  gr/dl bulunacaktır. Assitli bir hastada malign bir tümör varsa assitin bu tümöre bağlı olduğu ancak periton metastazı varsa söylenebilir. Aslında assitli ve maligniteli hastaların yaklaşık  $1/3$ 'ünde portal hipertansiyon da söz konusudur. Bunun en sık nedenleri, masif karaciğer metastazları, hepatoselüler karsinoma ve hepatik venler veya portal sistemde trombüstür. Benzer durum mikst vakalar için de geçerlidir ve S-Aalb farkı yanıltıcı sonuçlar

verebilmektedir. S-Aalb farkından en iyi yaralanmak için serum ve assit örneklerinin eş zamanlı (aynı saat en azından aynı gün) olarak alınmalıdır. İlk parasentezde S-Aalb farkı 1,0-1,2 gr/dl gibi sınır değerler genellikle örneklerin eş zamanlı olarak alınmaması nedeniyle karşılaşılmaktadır ancak bu durumda dahi tekrarlanan parasentez hemen daima daha doğru sonuç vermektedir. Buna rağmen ilk ölçüm sonrası genellikle S-Aalb tekrarlanması önerilmemektedir (1, 10).

Bakteriyel infeksiyonlar, akut veya kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde konak savunma mekanizmalarının çeşitli bileşenlerindeki zayıflamalar nedeniyle oldukça sık görülmektedir. Assit sıvısı infeksiyonları kültür, PMNL sayımı ve infeksiyonun cerrahi sebebinin olup olmaması durumuna göre beş sınıfa ayrılmaktadır. Genel anlamda karın içinde cerrahi olarak tedavi edilebilir bir infeksiyon odağının yokluğunda meydana gelen assit infeksiyonları spontan assit infeksiyonu (SAİ) olarak isimlendirilmektedir. SAİ, kolesistit, pankreatit gibi inflamatuvar odağın ve intraabdominal abse, intestinal perforasyon gibi komşu infeksiyon odağının yokluğunda sirotik hastaların assitinde meydana gelen bir infeksiyondur. SAİ'nun üç subtipi bulunmaktadır. Bunlar; spontan bakteriyel peritonit (SBP), kültür-negatif nötroitik assit (KNNa) ve monomikrobik nonnötroitik bakterassit (MNB)dir. Assitin diğer infeksiyonları ise sekonder bakteriyel peritonit ve polimikrobiyal bakterassitdir. (1,3,5)

Assit infeksiyonlarının tanısı için ilk yapılması gereken işlem parasentezdir ve tanıda en önemli kriter ise assit sıvısı nötrofil sayısıdır. Komplikasyonsuz sirotik asitlerde lökosit sayısı genellikle  $300/ \text{mm}^3$  den azdır. Ancak, hücreler sıvıya göre daha yavaş kompartman değiştirdiği için diüretik tedavi sırasında assit lökosit sayısı  $1000/\text{mm}^3$  ün üzerine çıkabilmektedir. Diürez esnasında sayıları yükselen hücreler lenfositlerdir ve ömürlerinin saatlerle sınırlı olması PMNL sayısının nispeten sabit kalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle assitte  $250/ \text{mm}^3$  den fazla PMNL saptanması, PMNL sayısını artıran diğer durumlar dışlanmış ise SAI tanısı koydurmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ise assit sıvısı PMNL sayısındaki artışın hızlı ve pratik olarak saptanmasında idrar analizinde kullanılan striplerin faydalı olduğuna dair bir çalışma yayınlanmıştır. Bu stripler assit sıvısındaki lökosit esteraz aktivitesini tesbit etmede kullanılır ve iki veya daha fazla pozitiflik derecesinin SBP'i göstermede duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %89 bulunmuştur. Tüm bunlara rağmen, SBP'nin kesin tanısı assit kültürü ile konmaktadır. Assit kültürü ya laboratuarda jelozlu besi yerlerinde (konvansiyonel metod) ya da yatak başında hemokültür şişelerine inokülasyon yöntemi ile (optimal metod) kültürü yapılır. Kültürde üreme oranları optimal metod ile %91-93 civarında iken konvansiyonel yöntemle bu oran %42-43'lerde olmaktadır (1,33, 34, 35).

Bakterilerin asitte kolonize olduğu ancak henüz PMNL göçünün meydana gelmediği başlangıç tablosuna MNB denmektedir. Bu durumda kültürde tek bir mikroorganizma üremesi olmakta ve assit sıvısı PMNL sayısı  $250/ \text{mm}^3$  den az saptanmaktadır. Olayın bundan sonraki seyirini belirleyen, assitin endojen antimikrobiyal aktivitesidir. Kuvvetli opsonik aktivite mevcut ise bakteriler temizlenerek assit steril hale gelir. Karaciğer sirozlu hastaların asiti muhtemelen bakteriler tarafından belirli aralıklarla kolonize olmakta ancak konak savunma mekanizmaları tarafından da aynı şekilde kolonizasyon ortadan kaldırılmaktadır. Lokal opsoninler bakterileri temizleyemez ise infeksiyonu kontrol etmek için PMNL ve peritoneal makrofajlar assitte toplanırlar ve SAI'nun bu evresine KNNNA denmektedir. Bu durumda assit sıvısı kültüründe bakteri üremesinin olmamakta ve assit sıvısı PMNL sayısının  $250/ \text{mm}^3$  den fazla saptanmaktadır. KNNNA'deki bakteri konsantrasyonu mevcut kültür teknikleri ile tesbit edilemeyecek kadar düşük olabilmektedir. Eğer, opsonik aktivite çok zayıf veya hiç yoksa PMNL ve makrofajlar da bakteri kolonizasyonunu ortadan kaldıramamış ise kontrolsüz fatal infeksiyon yani SBP gelişmektedir. SBP tanısı assit sıvı kültüründe üreme olması ve assit sıvısı PMNL sayısının  $\text{mm}^3$  den fazla saptanması ile konulmaktadır. SAI' ları kendi içinde geçişleri olan dinamik bir süreçtir ve aynı hastada her üç klinik tablonun birbirini izleyerek meydana geldiği birçok olgu bildirilmiştir (1,10, 36).

### 3.B. VİSKOZİTE

Viskozite, bir sıvının akmaya karşı gösterdiği direnç, bir başka deyişle sıvının akışkanlığının nümerik bir ifadesidir. Bütün akışkanların belirli bir viskoziteleri vardır ve viskozite bir tür akışkan sürtünmesi olarak düşünülebilir (6).

Viskoziteyi sağlayan durumun moleküller arasındaki çekim kuvvetleri olduğu düşünülmektedir. Ancak, tek başına bu açıklama yeterli olmamaktadır çünkü gazlar, moleküllerin önemli iç molekül kuvvetin olmadığı uzaklıkta olmasına rağmen, asla ihmal edilemeyecek büyüklükte viskoziteye sahiptirler. Bilindiği üzere, bir akışkanın bireysel molekülleri sürekli olarak hareketlidir. Bu hareket akışkanın değişik katmanları arasında bir moment değişim işlemini mümkün kılar. Sıvılarda momentum değişim işlemi oluşmasına rağmen, sıvı molekülleri arasında sezilebilir kuvvetlerin olmasına neden bir sıvının moleküllerinin yeterince yakınlığıdır. Bir sıvıdaki katmanların bağıl hareketi, iç molekül kuvvetleri değiştirir ve böylece bağıl harekete direnç gösteren net bir kayma kuvvetine neden olur. İç molekül kuvvetlerin değişmeye uğradığı yol halen bir tartışma konusudur. Bütün olaylarda, bir sıvının viskozitesi her biri sıcaklığa bağlı olan iki yöntemin sonucudur. Bu yüzden, viskozitenin sıcaklık ile değişimi bir gaz için olandan çok daha karmaşıktır. Hemen bütün sıvıların viskozitesi sıcaklık yükselmesi ile azalır; fakat azalma hızı da düşer (6, 37).

İnsanda dolaşım sistemi kapalı bir sistem olarak kabul edilmekte ve sistemin dengesi Poiseuille denkleminde belirtilen kan basıncı, kan ve plazma viskozitesi, kan akım hızı ve damar çapını içeren parametrelerdeki değişimlerle sağlanmaktadır. Her geçen gün daha fazla çalışmada kan akım özelliklerinin yeterli doku perfüzyonu için önemli bir parametre olduğu ifade edilmektedir. Kan viskozitesi büyük ölçüde içerdiği şekilli hücresel elemanlarına, eritrosit rijiditesi ve deformabilitesine ve plazma viskozitesine bağlıyken, plazma viskozitesi ise non-spesifik yüksek ağırlıklı proteinlere bağlıdır. Kan viskozitesi, makrovasküler düzeyde akışkanlığa etki ederken plazma viskozitesi ise daha çok, mikrovasküler düzeyde kapiller akımın ana belirleyicisi olmaktadır. Ayrıca, plazma viskozitesinin hastalık aktivitesinin non-spesifik fakat iyi bir göstergesi olduğu, akut faz reaktanlarının arttığı durumlarda plazma viskozitesinin de arttığı gösterilmiştir. Bu artışın plazma protein içeriğindeki değişimle büyük paralellik gösterdiği, en çok da fibrinojen,  $\alpha$ -2 makroglobulin gibi karaciğer kaynaklı protein yapısındaki maddeler nedeniyle olduğu saptanmıştır. Ancak plazma viskozitesine etkilerini

tek başına plazmadaki konsantrasyonları değil, moleküler ağırlıkları, rijiditeleri ve şekilleri de sağlamaktadır (6,38, 39).

Kan damarlarını katı borular olarak, kanı da ideal bir sıvı olarak kabul etmek mümkün olmasa da, ideal sıvıların katı borulardaki davranışını inceleyen fiziksel ilkeler kanın damarlar içerisindeki akımını açıklamak için de kullanılmaktadır. Buna göre, normalde kanın damarlardaki akımı, dar ve katı borulardaki sıvıların akımı gibi, 'laminar' (çizgisel) karakterdedir. Laminar akım ilkesine göre, kan damarının içinde damar duvarıyla temas halinde olan sonsuz incelikteki bir kan tabakası en yavaş hızda hareket ederken, lümen içine doğru her bir tabakanın hızı giderek artar ve merkezde en yüksek hıza ulaşır. Belirli bir hıza kadar laminar akım korunur; bu kritik hıza ulaşıldığında akım 'türbülant' (girdaplı) nitelik kazanır. Temel olarak laminar akım sessiz, girdaplı akım ise seslidir. Girdap oluşma olasılığı, damarın çapı ve kanın viskozitesine de bağlıdır ve 'Reynold Sayısı' ile ifade edilir:

$$Re = (\rho \times D \times v) / \eta$$

( $\rho$ ; özgül ağırlık. D; çap. V; akım hızı.  $\eta$ ; viskozite)

Re değeri 2000'in altında iken akım genel olarak girdaplı değildir, 3000'in üzerindeki değerlerde ise daima girdaplıdır. Akımı basitçe Ohm yasasına göre uyarlanarak, basınç farkının dirence bölümü olarak tanımlanabilmektedir. ( $F = P / R$ ). Bu formülden basınç farkı çıkartılıp ( $P_1 - P_2 = P = F \times R$ ), Poiseuille-Hagen formülü'ne yerleştirilirse direncin multifaktöriyel etkilerinin dikkate alındığı formüle ulaşılabilmektedir:

$$R = 8\eta L / \pi r^4.$$

Bu durumda, kan akımının damar yarıçapının dördüncü kuvvetiyle doğru, periferik direncin ise ters orantılı olarak değiştiği ortaya çıkmaktadır. Sonuçta gerek akım, gerekse direnç, damarların çapındaki çok küçük değişimlerden belirgin olarak etkilenir. Bu ilişki sayesinde çeşitli organların kan akımı ve sistemik arter basıncı, arteriyollerin çapındaki küçük değişiklikler ile kontrol edilebilmektedir (6,37,38,39).

Kan, sudan yaklaşık olarak 3-4 kat daha visköz bir sıvıdır. Bu özelliğini de büyük ölçüde içerdiği hücresel elemanlara, yani hematokrite, borçludur. Ancak kan viskozitesinin periferik direnç üzerinde gösterdiği etki, Poiseuille-Hagen Formülü'ndeki kriterlere tam olarak uygunluk göstermemektedir. Damarlarda eritrositler, akımın merkezinde kümelenme eğilimindedir; dolayısıyla damarların çeperlerine yakın noktalarda hematokrit değeri biraz daha düşüktür ve büyük damarlardan dik açıyla ayrılan dallara da eritrositlerden nisbeten



yoksun bir kan gelir. Bu olay *plazma sıyrılması* olarak tanımlanır ve kapiller kan hematokrit değerinin tüm vücut hematokrit değerinden yaklaşık olarak %25 daha düşük çıkmasına neden olur.

Reoloji, cisimlerin yük, şekil değiştirme ve zaman faktörleri altındaki davranışlarını inceleyen özel bir bilim daldır. Hemoreoloji, kanın, kan elementlerinin ve damar sisteminin ve eklenen yabancı maddelerin (ilaçlar, plazma volüm arttırıcılar, protezler) etkileşimlerini inceleyen bilim dalıdır. Bir akışkanın viskozitesi doğrudan doğruya ölçülemez fakat viskozitenin değeri doğrudan ölçülebilen büyüklüklerin yardımı ile bir denklemden hesaplanabilir. Gerekli ölçmeler için gerekli bir aygıt “viskozimetre” veya “viskometre” olarak bilinir ve viskoziteyi belirleme metotları konusu “viskometri” adını alır. CGS (centimeter-gram-second) birim sisteminde (dyne kuvvet birimi, cm uzunluk birimi ve saniye zaman birimidir.) viskozitenin birimi saniye.dyne / cm<sup>2</sup>’dir. Bu, “ poise “ kısaltılmışı P diye adlandırılır. Daha küçük birimler, santipoise, cP (10<sup>-2</sup> poise ), milipoise,mP (10<sup>-3</sup> poise ) ve mikropoise, µP (10<sup>-6</sup> poise ) kullanılabilir. Viskozitenin uluslararası birimi “ Pa.s”dır. Fakat bunun için hala özel bir isim bulunmamıştır. 20 °C ‘deki su daima tam olarak 10<sup>-3</sup> Pa.s ‘lik bir viskoziteye sahiptir. Herhangi bir viskoziteyi ölçme yönteminde akışkanı bir sabit ve bilinen sıcaklıkta tutmak önemlidir. Sıvıların ve gazların viskozitesi sıcaklık ile önemli ölçüde değişir ve ilgili sıcaklık bir akışkanın viskozitesi için daima belirtilmelidir (6,39).

#### 4. MATERYAL VE METOD

**Hastalar:** Bu çalışmada Eylül 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Konya ve Adana Uygulama ve Araştırma Hastanelerine çeşitli medikal problemler ile başvuran, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri ile assit saptanmış toplam 57 hasta değerlendirildi.

Son bir ay içinde diüretik kullanan hastalar, assit etiyolojisi saptanamamış hastalar, sepsis veya DIC tablosunda olan hastalar, koagülasyon bozukluğu olan hastalar, karaciğer veya böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalar, akut ve kronik böbrek yetmezliği olan, periton diyalizi uygulanan, SVO geçirmiş veya nörolojik defisiti olan, tanı almış psikiyatrik hastalığı olan, antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik verileri sorgulanarak kaydedildikten sonra serumda total protein, albumin, glukoz, LDH ölçümleri ve tam kan sayımı yapıldı. Eş zamanlı (en geç bir saat içinde) olarak hastaya tanısal amaçlı parasentez yapılarak her hastadan yaklaşık 30 cc assit örneği alındı. Alınan assit örneklerinin 5 mL'si otomatik hücre sayımı, 10 mL'si biyokimyasal analiz (total protein, albumin, glukoz, LDH), 10 mL'si kültür için kullanıldı. Assit örneğinden yaklaşık 5 mL ayrılarak -20C de donduruldu. Kültür yatak başı Bac-Tec kültür şişelerine inokulasyon ile yapıldı.

Assit sıvısı viskozite ölçümü, viskozite ölçümünü otomatik olarak yapabilen ve koni-plak modelinde bir viskozimetre ile gerçekleştirildi (Brookfield DV-II Pro, Brookfield Engineering Laboratories, Inc, MA, USA). Koni-plak modelinde olan bu viskozimetrede ölçüm yapabilmek için 0,5-1 mL örnek yeterli idi. Daha önceden -20 C'de dondurularak saklanan assit örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra 5 dakika süre ile 3000 devir/dakika santrifüje edildi. Daha sonra tüm örnekler 37 C ortamda bekletildi. Bu sırada viskozimetrenin örnek konulacak yerinin ısı da 37 C'ye ayarlandı ve bu ısı viskozimetrenin ekranında dijital olarak gösterildi. Viskoziteyi ölçmek için sadece 0,5 mL örneğe gereksinim sağlayan 40 numaralı koni iğnesi kullanıldı ve işlem öncesi su ile kalibrasyon sağlandı. Kalibrasyon sonrası assit örneklerinden 0,5 mL alınarak ölçüm yerine konuldu ve ölçüm 37 C 'de 50 rpm ve 375 s<sup>-1</sup> shear rate (akma hızı, hareket halinde olan iki sıvı tabakasının hız farkı) de yapıldı.

Her örnek iki kez ölçüldü ve ortalaması ölçüm değeri olarak kabul edildi. Ölçüm sonuçları centipouse (cP) olarak ifade edildi.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu'nun önerisi ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından etik açıdan onaylandı.

#### **4.A. Kullanılan kitleler ve yöntemler**

Serum ve asit örneğinde glukoz Abbott Aeroset otoanalizöründe spektrofotometrik metodla Abbott kitleri kullanılarak çalışılmıştır. Serum ve asit albumin seviyeleri Albumin BCG Abbott kiti kullanılarak Abbott Aeroset cihazında ölçülmüştür. Total Protein seviyeleri Biuret metodu ile Abbott kiti kullanılarak Abbott Aeroset cihazında ölçülmüştür. Serum ve asit LDH seviyeleri enzimatik metodla Abbott Aeroset cihazında Abbott kitleri ile ölçülmüştür. Tam kan sayımı ise Abbott Cell-dyne 3700 cihazı ile çalışılmıştır.

#### **4.B. İstatistik Yöntemler**

Tüm istatistiksel analizler IBM uyumlu bilgisayara yüklenmiş olan "SPSS for Windows" 13.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak istatistiksel açıdan uygun yöntemlerle yapıldı. Tüm sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik veriler sayı ve/veya toplamın yüzdesi olarak ifade edildi. Gruplar, "student t test" kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ise "ki-kare testi" kullanıldı. Korelasyon analizi, Pearson'un korrelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. Ayrıca, bağımsız değişkenlerin saptanması için çok değişkenli doğrusal "regresyon" analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için P değerinin  $< 0.05$  olması şartı arandı. Assit sıvısı viskozitesinin prediktif gücünü değerlendirmek için "receiver-operating characteristic (ROC)" eğrisi belirlendi ve bu analizde "cut-off" değeri elde edildi. Elde edilen "cut-off" değerinin asit etyolojisini saptamadaki spesifitesi, sensitivitesi, negatif ve pozitif prediktif değeri hesaplandı. Ayrıca, ROC eğrisinin altındaki alan hesaplandı.

## 5. BULGULAR

Çalışmada fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri ile assit saptanmış toplam 57 hasta değerlendirildi. Çalışmaya alınan 57 hastanın 19 (% 33)'unda S-Aalb 1,1'in altında iken 38 hastada (%67) S-Aalb 1,1'in üzerinde saptandı. Çalışma gruplarının genel özellikleri tablo 6,2'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 4 hastada tanı konjestif kalp yetmezliği idi ve hastaların tamamında S-Aalb 1,1gr/dL'den yüksekti. Bu hasta grubunda ortalama assit sıvısı viskozitesi 1,03 cP saptandı. S-Aalb >1,1 olan hastaların yaş ortalaması  $56,8 \pm 11,3$  ve erkek/kadın oranı 19/19 iken, S-Aalb <1,1 olan hastaların yaş ortalaması  $63,8 \pm 13,6$  ve erkek/kadın oranı 10/9 idi. Demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Gruplar arasında serum örneklerinin laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; S-Aalb >1,1 olan hastalarda serum total proteini  $6,39 \pm 1,11$  mg/dl, serum albumini  $3,24 \pm 0,62$  mg/dl, serum glukoz  $120,50 \pm 54,89$  mg/dl, serum LDH  $206,23 \pm 70,23$ , lökosit sayısı  $7394,73 \pm 5935,96$  saptanırken S-Aalb < 1,1 olan hastalarda serum total proteini  $6,14 \pm 0,95$  mg/dl, serum albumini  $3,65 \pm 0,62$  mg/dl, serum glukozu  $121,47 \pm 22,23$  mg/dl, serum LDH  $243,00 \pm 72,94$  ve lökosit sayısı  $7862,10 \pm 3491,53$  saptandı ve bakılan değerler açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 6,3).

Assit örneklerinin laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında ise S-Aalb >1,1 olan grupta assit sıvısı glukozu  $123,73 \pm 55,99$  mg/dl ve assit sıvısı lökosit sayımı  $517,92 \pm 1258,75$  ve S-Aalb < 1,1 olan grupta ise  $112,00 \pm 45,63$  mg/dl ve  $1675,63 \pm 2850,64$  saptandı ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Ancak, S-Aalb >1,1 olan grupta assit sıvısı total proteini  $1,55 \pm 0,83$  mg/dl, assit sıvısı albumini  $0,98 \pm 0,55$  mg/dl, assit sıvısı LDH  $85,84 \pm 65,58$  saptanırken S-Aalb <1,1 olan grupta ise assit total proteini  $4,27 \pm 1,24$  mg/dl, assit sıvısı albumini  $2,88 \pm 0,82$  mg/dl, assit sıvısı LDH  $313,36 \pm 199,93$  saptandı ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,0001$ ) (Tablo 6,3).

Assit sıvısı viskozitesi S-Aalb > 1,1 olan grupta  $0,88 \pm 0,07$  cP iken S-Aalb < 1,1 olan grupta  $1,21 \pm 0,29$  cP saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,0001$ ) (Tablo 6,4).

Çalışmaya alınan toplam 57 hastanın 14'ünde (%24,1) assit enfeksiyonu saptandı. S-Aalb <1,1 olan toplam 19 hastanın 4'ünde (%21) assit enfeksiyonu saptanırken 2 hastanın tanısı peritonitis karsinomatoza, bir hastanın tanısı safra kesesi perforasyonu ve bir hastanın tanısı da intestinal perforasyondur. Assit enfeksiyonlarından ikisi spontan bakteriyel peritonit

iken ikisi de sekonder bakteriyel peritonit idi. Assit infeksiyonu saptanmayan ve S-Aalb <1,1 olan geriye kalan 15 hastanın 6'sında etiyoloji mide adenokarsinomu ve peritonitis karsinomatoza, 5 hastada pankreas adenokarsinomu ve peritonitis karsinomatoza, 3 hastada over Ca ve bir hastada da kronik lenfositik lösemi ile birlikte periton tutulumu saptandı (Tablo 6.5). S-Aalb >1,1 olan 38 hastanın 10'unda (%26) spontan assit infeksiyonları saptandı. Bu grupta spontan assit infeksiyonları saptanan 10 hastanın 6'sında (%60) spontan bakteriyel peritonit, 3'ünde (%30) kültür negatif nütrositik assit ve 1'inde (%10) monomikrobik nonnütrositik bakteriasit saptandı. Assit sıvısı viskozitesi ile gerek gruplar içi ve gerekse de gruplar arası Anova testi ile karşılaştırılmasında assit infeksiyonlarının assit sıvısı viskozitesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 6.6).

Korelasyon analizinde assit sıvısı viskozitesinin, asit sıvısı total proteini ( $R= 0,718$ ,  $p<0,0001$ ), asit albümini ( $R=0,657$ ,  $P<0,0001$ ), asit LDH ( $R= 0,589$ ,  $P<0,001$ ) ve serum albümin ( $R=0,342$ ,  $P<0,009$ ) düzeyi ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı. Çok değişkenli doğrusal “regresyon” analizinde, assit sıvısı viskozitesi bağımlı değişken, yaş, assit sıvısı total protein, assit sıvısı albumin, assit sıvısı glukoza, assit sıvısı LDH, assit sıvısı lökosit sayısı, serum total proteini, serum albumini, serum glukoza, serum LDH ve periferik kanda lökosit sayımı ve assit infeksiyonları bağımsız değişkenler olarak alındığında, sadece assit sıvısı total proteini ile bağımsız ilişkili olduğu saptandı. Buna karşın, assit sıvısı viskozitesinin yaş, assit sıvısı glukoza, assit lökosit sayısı, asit infeksiyonun varlığı, serum total proteini, serum glukoza, serum LDH ve periferik kanda lökosit sayımı ile korelasyon göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6.7 )

ROC eğrisi analizinde, eğrinin altında kalan alan % 95 olarak hesaplandı ( $p<0,001$ ). Analizinde “cut-off” değeri 1,03 olarak belirlendi. Bu eşik değerin assit sıvısının portal hipertansina bağlı olarak gelişen assiti tahminde sensitivitesinin ve spesifite için cut off değerinin 1,03 olduğu bulundu (sensitivite %98, spesifisite %80, pozitif prediktif değerinin % 79 ve negatif prediktif değerinin % 94 olduğu saptandı (Şekil 1).

## 6. TABLOLAR

Tablo 6.1: Assit miktarının derecelendirmesi,

Evre I: Sadece ultrasonografi ile saptanabilen az miktarda assit
Evre II: Abdomende simetrik distansiyona neden olabilen orta miktarda assit
Evre III: Belirgin abdominal distansiyona yol açan büyük miktarlarda assit

Tablo 6.2 Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

	S-Aalb >1,1	S-Aalb <1,1	p
<b>Hasta sayısı</b>	38	19	
<b>Yaş ortalaması (yıl)</b>	56,8 ± 11,3	63,8 ± 13,6	AD
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	19/19	10/9	AD
<b>Karaciğer sirozu</b>	32	1	
<b>Konjestif kalp yetmezliği</b>	4	0	
<b>Budd-Chiari Sendromu</b>	1	0	
<b>Peritonitis Karsinomatosa</b>	1	18	

S-Aalb:Serum Asit Albumin farkı (gr/dL); AD: Anlamlı değil (p>0,05)

Tablo 6.3. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri

	<b>S-Aalb &gt;1,1</b>	<b>S-Aalb &lt;1,1</b>	<b>p</b>
<b>Serum total protein (mg/dL)</b>	6,39 ± 1,11	6,14 ± 0,95	AD
<b>Serum Albumin (mg/dL)</b>	3,24 ± 0,62	3,65 ± 0,62	AD
<b>Serum Glukoz (mg/dL)</b>	120,50 ± 54,89	121,47 ± 22,23	AD
<b>Serum LDH (IU/L)</b>	206,23 ± 70,23	243,00 ± 72,94	AD
<b>Periferik kanda lökosit sayısı</b>	7394,73 ± 5935,96	7862,10 ± 3491,53	AD
<b>Assit Total proteini (mg/dL)</b>	1,55 ± 0,83	4,27 ± 1,24	<b>&lt;0,001</b>
<b>Assit Albumin (mg/dL)</b>	0,98 ± 0,55	2,88 ± 0,82	<b>&lt;0,001</b>
<b>Assit Glukoz (mg/dL)</b>	123,73 ± 55,99	112,00 ± 45,63	AD
<b>Asit LDH (IU/L)</b>	85,84 ± 65,58	313,36 ± 199,93	<b>&lt;0,001</b>
<b>Assit sıvısı lökosit sayısı</b>	517,92 ± 1258,75	1675,63 ± 2850,64	AD
<b>Assit infeksiyonu (%)</b>	11/38 (%29)	3/19 (%16)	AD

S-Aalb: Serum Assit Albumin farkı, LDH: Laktat Dehidrogenaz, AD: Anlamli değil

Tablo 6.4 Çalışmaya alınan hastaların S-Aalb'ne göre viskozite ölçüm sonuçları laboratuvar parametreleri

	<b>S-Aalb &gt;1,1</b>	<b>S-Aalb &lt;1,1</b>	<b>p</b>
<b>Hasta sayısı</b>	38	19	
<b>Assit sıvısı viskozitesi (cP)</b>	0,88 ± 0,07	1,21 ± 0,29	<b>&lt;0,001</b>

S-Aalb: Serum Assit Albumin farkı, cP: Centipouse

Tablo 6.5 Çalışmaya alınan hastaların S-Aalb'ne göre assit enfeksiyonları dağılımı

	<b>S-Aalb &gt;1,1</b>	<b>S-Aalb &lt;1,1</b>
<b>SBP</b>	6	2
<b>KNNA</b>	3	0
<b>MNB</b>	1	0
<b>Sekonder</b>	0	2

SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit, KNNA: Kültür Negatif Nötrositik Assit,  
MNB: Monomikrobik Nonnötrositik Bakterisit, Sekonder: Sekonder Bakteriyel Peritonit  
S-Aalb: Serum Assit Albumin farkı



Tablo6,6: Assit sıvısı infeksiyonlarına göre viskozite dağılımları

	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Viskozite</b>	<b>P</b>
<b>Komplikasyonsuz assit</b>	43	1,00 ± 0,25	>0,05
<b>SBP</b>	6	0,88 ± 0,07	>0,05
<b>KNNA</b>	4	0,97 ± 0,24	>0,05
<b>MNA</b>	2	0,96 ± 0,26	>0,05
<b>Sekonder Bakteriyel Peritonit</b>	2	0,99 ± 0,23	>0,05

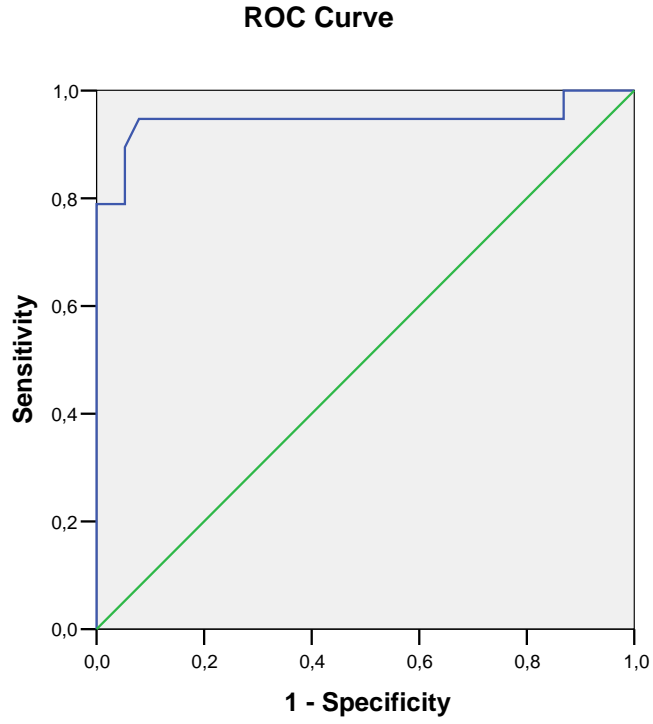
SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit, KNNA: Kültür Negatif Nötrositik Assit,  
MNB: Monomikrobik Nonnötrositik Bakterisit, Sekonder: Sekonder Bakteriyel Peritonit

Tablo 6.7 Serum ve assit sıvısı laboratuvar parametrelerinin assit viskozitesi ile ilişkisi (Tek değişkenli analiz)

	<b>R değeri</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	0,115	>0,05
<b>Assit total protein</b>	0,718	<b>&lt;0,001</b>
<b>Assit albumin</b>	0,657	<b>&lt;0,001</b>
<b>Assit glukoz</b>	-0,012	>0,05
<b>Assit LDH</b>	0,589	<b>&lt;0,001</b>
<b>Assit lökosit sayısı</b>	0,149	>0,05
<b>Assit infeksiyonu</b>	0,003	>0,05
<b>Serum total protein</b>	0,195	>0,05
<b>Serum albumin</b>	0,342	0,009
<b>Serum glukoz</b>	-0,054	>0,05
<b>Serum LDH</b>	0,204	>0,05
<b>Periferik kan lökosit sayısı</b>	0,090	>0,05

S-Aalb: Serum Assit Albumin farkı, LDH: Laktat Dehidrogenaz

Şekil 6.1: Assit ayırıcı tanısında ROC analizi



Diagonal segments are produced by ties.

## 7. TARTIŞMA

Günümüzde assit gelişiminin en sık nedeni karaciğer sirozu iken karaciğer sirozunun da en sık komplikasyonu assit oluşumudur. Kompanse siroz tanısı konulduktan sonraki 10 yıl içinde hastaların yaklaşık %58'inde assit geliştiği ifade edilmektedir. Karaciğer sirozlu bir hastada assitin ortaya çıkması dekompanse belirtisidir. Abdominal distansiyona neden olarak morbiditeyi ve spontan assit infeksiyonları üzerinden de mortaliteyi olumsuz etkilemektedir. Asit karaciğer transplantasyon zamanı için önemli klinik prognostik faktörler arasında sayılmaktadır. Assiti başarı ile tedavi etmenin ön koşulu assit gelişimine neden olan durumun doğru bir şekilde ortaya konmasıdır. Burada başarıdan kasıt intravasküler volümde azalmaya neden olmadan assit miktarının ve periferik ödemin en aza indirilmesidir. Her ne kadar assitli hastalarda assitin ya da genel anlamda sıvı yüklenmesini azaltılmanın sağkalım oranlarını artırdığına dair veri olmasa da hayat kalitesini belirgin olarak düzelttiği kesindir (1,3,4). İlave olarak assitin azalması opsoninlerin daha konsantr bir hal almasına neden olarak spontan assit infeksiyonlarına karşı koruyucu olabilmektedir. Assitli her hastanın dikkatlice değerlendirilmesi, assitin etiolojisinin saptanması ve etiyoolojiye göre uygun tedavinin başlanması çok önemlidir.

Son on yılda assit patogenezi ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Asit ayırıcı tanısında uzun zamandır rutin bir parametre olarak kullanılan Serum-Assit albumin farkı (S-A alb) ise intravasküler alan ve seröz boşluklar arasındaki onkotik ve hidrostatik basınç dengesine bağlı, oldukça sabit ve fizyolojik esaslara dayanan bir parametredir. S-A alb farkı olarak 1,1 gr/dl esas alınarak yapılan klinik çalışmalarda, gerek portal hipertansiyon ile birlikte ve gerekse portal hipertansiyon olmaksızın oluşan assit tanısında %95'in üzerinde doğruluk oranı göstermektedir(4,5,32). Buna rağmen bu yöntemin de eksik yanları bulunmaktadır. Hepatoselüler karsinom ve masif karaciğer metaztazı gibi portal hipertansiyon ile birlikte olabilen peritoneal karsinomatozis olgularında yanlış sonuçlar elde edilebilmektedir. Benzer bir durum da sirozla birlikte görülen tüberküloz peritonit olgularında görülebilmektedir. Bununla birlikte, ağır nefrotik sendrom gibi serum albuminin çok düşük olduğu durumlarda, şok ve hepatorenal sendrom gibi periferik vasküler direncin düştüğü durumlarda ve assit albumininin yanlış olarak yüksek saptanmasına neden olan şilöz assit olgularında yanıltıcı sonuçlarla karşılaşılabilir. Ayrıca, gerek assit gerekse de serumda albumin düzeyini çalışmak için otomatize ölçüm cihazlarına ve uygun kitlere ihtiyaç

duyulmakta, zaman zaman acil şartlarda çalışılması mümkün olmamakta veya zaman alabilmekte ve tanı ve tedavide gecikmeye neden olabilmektedir. Bu nedenlerle ayırıcı tanısına yönelik olarak ve spontan assit infeksiyonlarını saptamaya yönelik olarak çeşitli basit, hızlı sonuç verebilen, ucuz ve güvenilir assit sıvı analizi yöntemleri öne sürülmüştür. Biz de bu çalışmada basit ve kolay bir ölçüm tekniğine sahip olan, hızlı sonuç veren ve ucuz bir yöntem olan viskozite ölçümünün assit sıvısı viskozitesinin assit ayırıcı tanısındaki yerini belirlemeye çalıştık.

Bu amaçla karın şişliği şikayeti ile başvuran ve assit saptanan toplam 57 hastanın serum total protein, albumin, glukoz, LDH ölçümleri ve tam kan sayımı ile eş zamanlı (en geç bir saat içinde) olarak hastaya tanısal amaçlı parasentez yapılmış ve her hastadan yaklaşık 30 mL assit örneği alınmıştır. Alınan assit örneklerinin 5 mL'si otomatik hücre sayımı, 10 mL'si biyokimyasal analiz (total protein, albumin, glukoz, LDH), 10 mL'si kültür için kullanılmış, assit örneğinden yaklaşık 5 mL ayrılarak -20C de dondurularak daha sonra aynı zamanda assit sıvısı viskozitesi saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda assit sıvısı viskozitesi S-Aalb > 1,1 olan grupta  $0,88 \pm 0,07$  cP iken S-Aalb < 1,1 olan grupta  $1,21 \pm 0,29$  cP saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Çok değişkenli doğrusal "regresyon" analizinde, assit sıvısı viskozitesi ile bağımsız ilişkili olan parametrenin sadece assit sıvısı total proteini olduğu saptandı ( $\beta = 0,718$ ,  $p < 0,001$ ). ROC analizi ile assit sıvısı viskozite ölçümünün S-Aalb'ni tahmininde en yüksek sensitivite ve spesifite için cut off değerinin 1,03 olduğu bulundu ( sensitivite %98, spesifisite %80, pozitif prediktif değer %79, negatif prediktif değer %94). Bu sonuçlara göre assit sıvısı viskozitesi S-Aalb ile ileri derecede korrelasyon göstermektedir. Eksudasyon ile assit gelişiminde plazma membranında oluşan değişimler ve membran geçirgenliğinde artış ana mekanizma kabul edildiği için, bu hastalarda assit sıvısının total protein ve albumin içeriğinin fazla olması, patogenetik olarak son derece doğrudur. Ancak, klinikte kullanımı yeterince sensitivite ve spesifisiteye sahip değildir. Plazma viskozitesinin plazma protein içeriğindeki değişimle büyük paralellik göstermesine rağmen sadece konsantrasyonlara değil molekül ağırlıklarına, şekillerine ve rijiditelerine de bağlı olması benzer mekanizma ile assit viskozitesine de etki ediyor olabilmektedir.

Diğer vücut sıvılarındaki bakteriyel infeksiyonların aksine, assit infeksiyonu sırasında assitin protein konsantrasyonunda bir yükselme meydana gelmediği bilinmektedir (40). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, her ne kadar asit infeksiyonu olan olgu sayısı az olsa da, asit sıvısı toplam lökosit sayısının ve asit infeksiyonunun asit sıvısı viskozitesine etkisi olmadığı

sonucuna ulaşılmıştır. Assit infeksiyonlarının genellikle düşük bakteri yoğunluklu infeksiyonlar olmalarına rağmen assit sıvısında büyük bir inflamatuvar yanıt meydana getirmektedirler. Assit PMNL'lerinde ve çeşitli sitokinlerde gözlenen artışlar hemodinamik değişiklikler meydana getirebilmektedir. Buna karşın assit sıvısı lökosit sayımın ve assit infeksiyonun assit sıvısı viskozitesine anlamlı etkisinin olmamasını iki şekilde açıklanabilir. İlk olarak lökositlerin ve subgruplarının hemoreolojik etkilerinin önemsenmeyecek kadar az olması ikini olarak da sitokinlere bağlı olarak hemodinamik ve vasküler geçirgenlikteki değişimlerdir. Bununla birlikte değerlendirmeye alınan assit infeksiyonlu hasta sayısının az olması da bu sonuca etki ediyor olabilir.

Viskozite ölçümü gerek manuel olarak gerekse de otomatize cihazlarda çok düşük hacimlerle, kit gerektirmeden, kolayca çalışılabilir. Ayrıca, yaklaşık 1 dakika içinde sonuç vermektedir ve maliyeti de oldukça düşüktür. Serum ve assit albumin seviyelerinin Albumin BCG Abbott kiti kullanılarak Abbott Aeroset cihazında ölçülmesinin maliyeti bir hasta için yaklaşık olarak 360 Ykr iken 1 mL assit örneğinin Brookfield DV-II Pro Cone and Plate modeliyle çalışmanın maliyeti ise 72 Ykr olarak hesaplanmıştır.

Viskozite, bir sıvının akmaya karşı gösterdiği direnç, bir başka deyişle sıvının akışkanlığının nümerik bir ifadesidir. Klinik kullanımda en çok kan ve plazma viskozitesinden faydalanılmaktadır. Kan viskozitesi büyük ölçüde içerdiği şekilli hücresel elemanlara, eritrosit rijiditesi ve deformabilitesine ve plazma viskozitesine bağlıyken, plazma viskozitesi ise non spesifik yüksek ağırlıklı proteinlere bağlıdır. Kan viskozitesi, makrovasküler düzeyde akışkanlığa etki ederken plazma viskozitesi ise daha çok, mikrovasküler düzeyde kapiller akımın ana belirleyicisi olmaktadır. Ayrıca, plazma viskozitesinin hastalık aktivitesinin non spesifik fakat iyi bir göstergesi olduğu, akut faz reaktanlarının arttığı durumlarda plazma viskozitesinin de arttığı gösterilmiştir. Bu artışın plazma protein içeriğindeki değişimle büyük paralellik gösterdiği, en çok da fibrinojen,  $\alpha$ -2 makroglobulin gibi karaciğer kaynaklı protein yapısındaki maddeler nedeniyle olduğu saptanmıştır. Ancak plazma viskozitesine etkilerini tek başına plazmadaki konsantrasyonları değil, moleküler ağırlıkları, rijiditeleri ve şekilleri de sağlamaktadır (6,38,5). Assit oluşum mekanizmaları göz önüne alındığında etiyojijiyi saptamada sadece albuminin etkisini değil diğer makromoleküllerin etkisini de saptamaya yarayan viskozitenin kullanımı teorik de olsa bir avantaj oluşturmaktadır. Mikst asitli hasta sayımız yeterli olmadığından bu tip asitlin ayırıcı tanısında viskozite ölçümünün değerini tespit edemedik.

Türkçe ve İngilizce literatürde assit sıvısı viskozitesi ölçümüne ait veriye ulaşamadığımız için elde ettiğimiz verileri karşılaştırma imkanımız olmadı. Bununla birlikte, Türkiye'den Yetkin ve arkadaşları tarafından yapılan ve plevral effüzyon ile başvuran hastalarda transüda/eksuda ayrımının plevral viskozite ölçümü ile saptanmasını amaçlayan ve plevral viskozite ile Light Kriterleri ve plazma viskozitesinin karşılaştırıldığı çalışmada cut-off değer olarak 1 cP alındığında plevral viskozitenin sensitivitesi %94, spesifitesi %93, pozitif prediktif değeri %97 ve negatif prediktif değeri %97 saptanmıştır. Enfekte plevral effüzyonun total protein ve albumin içeriğinde artış olması bu durumu açıklama yardımcı olabilmektedir. Ancak bu çalışmada çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılarak plevral viskoziteye etki edebilecek faktörler belirlenmemiştir (8). Bizim çalışmamızda da plazma viskoziteleri çalışılabilir, assit viskoziteleri ile karşılaştırılabilirdi. Ancak, assit sıvısı miktarının plazmaya göre daha düşük olması, primer hastalıkların plazma viskozitesine etkisinin çok daha fazla ve çeşitli olması nedeniyle, ölçüm maliyetini artırmamak ve yorum gücüne neden olmamak amacıyla plazma viskozitesi çalışılmadı.

Çalışmamızda assit sıvısı viskozite ölçümlerinin aynı gün hatta aynı saatte ölçülmesi yerine örneklerin dondurularak saklanması ve daha sonra çalışılması teknik olarak bulunan değerlerde bazı sapmalara neden olabilir. Her ne kadar assit sıvısı viskozite ölçümüne yönelik olarak tıbbi literatürde bir veriye ulaşamamış olsak da, dondurulmuş plazma örneklerinde plazma viskozitesi ölçümünü değerlendiren bir toplum çalışmasında dondurulmuş plazma örneklerinde viskozitenin taze örneklere göre biraz daha düşük saptandığı ancak aradaki farkların istatistiksel bir anlama ulaşmadığı sonucuna varılmıştır (41).

Bununla birlikte çalışmamız assit etiyolojisini saptamada assit sıvısı viskozitesinin kullanıldığı, serum ve assit parametreleri ile korelasyonunun değerlendirildiği ilk niteliğinde bir pilot çalışmadır.

Sonuç olarak, bu çalışma assit sıvısı viskozitesi ölçümünün assit etiyolojisini saptamada S-Aalb ile anlamlı korrelasyon gösterdiği sonucuna ulaşmıştır. Yaklaşık 0,5-1 mL gibi çok küçük miktarlarla çalışılabilmesi, dondurularak daha sonra çalışılmaya izin verebilmesi, bir dakika içinde sonucun öğrenilebilmesi ve serum ölçümlerine ihtiyaç göstermemesi açısından S-Aalb ölçümüne alternatif veya ilave bir yöntem olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

## 10. KAYNAKLAR

1. Çakaloğlu Y. Assit Etiyopatogenezi, Tanı ve Klinik Özellikleri. Klinik Pratikte Asitli Hasta (Ökten A, ed) 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, 7-36, 2005.
2. Runyon, BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 27:264-272, 1998.
3. Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 9:715-32, 2005.
4. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology.* 39(3):841-56, 2004.
5. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison J. The serum–ascites albumin gradient is superior to the exudate–transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*;117:215– 20, 1992.
6. Stoltz JF, Singh M, Riha P. Hemorheology in Practice. Amsterdam, IOC Pres, 1999.
7. Lowe GD. Should plasma viscosity replace the ESR? *Br J Haematol.* 86(1):6-11, 1994.
8. Yetkin O, Tek I, Kaya A, Ciledag A, Numanoglu N. A simple laboratory measurement for discrimination of transudative and exudative pleural effusion: pleural viscosity. *Respir Med.* 100(7):1286-90, 2006.
9. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*;112:463– 72, 1997.
10. Runyon BA. Approach to the patient with ascites. In “Textbook of Gastroenterology”. T Yamada, DH Alpers, N Kaplowitz, L Laine, C Owyang, DW Powels (Eds). Volume I, 948-72. LWW, Philadelphia, 2003.
11. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Current concepts: management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350:1646–54, 2004.
12. Stephanie M, Rosenberg PA-C. Palliation of Malignant Ascites. *Gastroenterol Clin N Am* 35:189-199, 2006.
13. Enck RE. Malignant ascites. *Am J Hosp Palliat Care* 19:7–8, 2002.
14. Cattau, E, Benjamin, SB, Knuff, TE, et al. The accuracy of the physical exam in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 247:1164, 1982.



15. Moore, KP, Wong, F, Gines, P, Bernardi, M. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 38:258-66, 2003.
16. Inadomi, J, Cello, JP, Koch, J. Ultrasonographic determination of ascitic fluid. *Hepatology* 24:549-551, 1996.
17. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 55 Suppl 6:vi1-vi12, 2006.
18. Stanley , MM, Ochi, S, Lee, KK, et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Engl J Med* 321:1632, 1989.
19. Gines, P, Fernandez-Esparrach, G, Arroyo, V, Roges,J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:175, 1997.
20. Reichle, FA, Owen, OE. Hemodynamic patterns in human hepatic cirrhosis: A prospective randomized study of the hemodynamic sequelae of distal splenorenal (Warren) and mesocaval shunts. *Ann Surg* 190:523-34 1979.
21. Wong, F, Liu, P, Tobe, S, Morali, G, Blendis, L. Central blood volume in cirrhosis: Measurement by radionuclide angiography. *Hepatology* 19:312-321, 1994.
22. Wong, F, Massie, D, Hsu, P, Dudley F. Renal response to a saline load in well-compensated alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 20:873-81, 1994.
23. Abelmann, WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis:A historical perspective. *Hepatology* 20:1356-8, 1994.
24. Fernandez-Seara, J, Prieto, J, Quiroga, J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 97:1304-12, 1989.
25. Vallance, P, Moncada, S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide? *Lancet* 337:776-8, 1991.
26. Cardenas, A, Gines, P. Pathobiology, Evaluation, and Treatment. In: *Portal Hypertension*. Sanyal, AJ, Shah, VH (Eds), p. 65.Humana Press 2005.
27. Guevara, M, Gines, P, Fernandez-Esparrach, G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 27:35-41, 1998.
28. Uriz, J, Gines, P, Cardenas, A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33:43-8, 2000.

29. Sakai, H, Sheer, TA, Mendler, MH, Runyon, BA. Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int* 25:984-6, 2005.
30. Grabau, CM, Crago, SF, Hoff, LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, Kamath PS. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 40:484-8, 2004.
31. Runyon, BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 91:1343-6, 1986.
32. 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. *Ann Intern Med* 117:215-20, 1992.
33. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: an explosion of information. *Hepatology* 8(1):171-5, 1988.
34. Wright TL, Boyer TD. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology: A textbook of Liver Disease*. Vol2. :621-624. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990.
35. Castellote J, Lopez C, Gornals J, Tremosa G, Farina ER, Baliellas C, Domingo A, Xiol X. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 37(4):893-6, 2003.
36. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Mon* 31; 1-48, 1985.
37. Başkurt OK. Pathophysiological Significance of Blood Rheology. *Turk J Med Sci* 33:347-355, 2003.
38. Başkurt Ok, Meiselman HJ. Blood Rheology and Hemodynamics. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 29(5): 435-450, 2003.
39. Lowe GDO. Blood rheology, haemostasis and vascular disease. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editors. *Haemostasis and thrombosis*. p. 1169–88. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
40. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 5: 257-259, 1985.
41. Woodward M, Lowe G, Rumley A, Imhof A, Koenig W. Measurement of plasma viscosity in stored frozen samples: a general population study. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 14: 417-420, 2003.