T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGNİTE İLE İLİŞKİLİ VE MALİGNİTE İLE İLİŞKİLİ OLMAYAN ASİTLERİN AYIRICI TANISINDA KULLANILAN PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ABDULLAH OKAN

İZMİR - 1994

İÇİNDEKİLER

Önsöz
Giriş..... 1
Genel Bilgiler..... 2
Materyal ve Metod..... 30
Sonuçlar..... 34
Tartışma..... 38
Özet..... 42
Kaynaklar..... 43

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen çok değerli hocalarım Doç. Dr. Ethem TANKURT, Prof. Dr. İlkay ŞİMŞEK, Prof. Dr. Ömür GÖNEN, Doç. Dr. Nurullah AKKOÇ'a, alfa1 - antitripsin çalışmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Benal BÜYÜKGEBİZ'e, çocuk metabolizma laboratuvarının değerli çalışanları sayın Aylin KABASAKAL ve sayın Selda KARATAŞ'a, flow cytometry çalışmasında yardımcı olan sayın Faize AKYOL'a, tezimin yazılmasında emeği geçen sayın Gülçin ÖZBEN'e tüm arkadaşlarıma ve bana her konuda destek olan sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Abdullah OKAN

GİRİŞ

Malignite ile ilişkili asitleri, malign olmayan asitlerden ayırt etme çeşitli asitik sıvı parametreleri ile araştırılmasına rağmen henüz bunlardan hiç birisi yeterli duyarlılık ve özgüllükle kesin ayırımı sağlayamamaktadır. Sitolojik muayene oldukça spesifik olmasına karşın malign asitlerin tanısında %58 -75 arasında değişen düşük bir sensitiviteye sahiptir (1). Bu başka parametrelerin asitik sıvıda araştırılmasına yol açmıştır şimdiye kadar en iyi tanısal etkinliğe sahip olan parametreler olarak, serum - asit albümin gradiyenti, fibronektin, kolesterol, alfa-1 antitripsin, siyalik asit, alfa-1 proteaz inhibitörü bildirilmiştir (2,3,4,5,6). Farklı etyolojiye sahip asit nedenlerinde özellikle kronik karaciğer hastalığı olanlar dışında, asitik sıvı parametreleri, maligniteyle ilişkili asitlerdeki gibi sonuçlar verebilmektedir (4). Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada ise eğer sensitivitesi yüksek bir parametre kullanılırsa, ikinci basamak olarak tanıyı doğrulamak için spesifik bir parametre kullanılması teklif edilmiştir (7). Yine yakın zamanda yapılmış bir çalışmada sitolojik metodla birlikte kullanıldığında flow cytometry ile DNA analizinin malign asitlerin tanısının doğrulanmasında yararlı olduğu gösterilmiştir (8).

Bu çalışmada düşük albümin gradiyenti ve yüksek albümin gradiyentine sahip olan asitlerin malignite ile ilişkisini ayırt etmede alfa-1 antitripsin, sitoloji ve flow cytometry ile DNA analizinin tanıya katkısı araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Asit peritoneal kavitede patolojik sıvı birikimidir. Bu durum, en sıklıkla asemptomatik önceden bilinen kronik karaciğer hastalığının dekompanse hale gelmesinin bir parçası olarak gelişir. Kompanse siroz tanısı olan hastalarda 10 yıl içinde %50 oranında meydana gelir (9). Kronik karaciğer hastalığı olan bir şahısta sıvı retansiyonunun gelişmesi kötü bir prognostik belirtidir. Böyle hastaların yalnızca %50'si 2 yıl hayatta kalır (9). Sirotik olmayan asitli hastaların prognozu oldukça değişkendir.

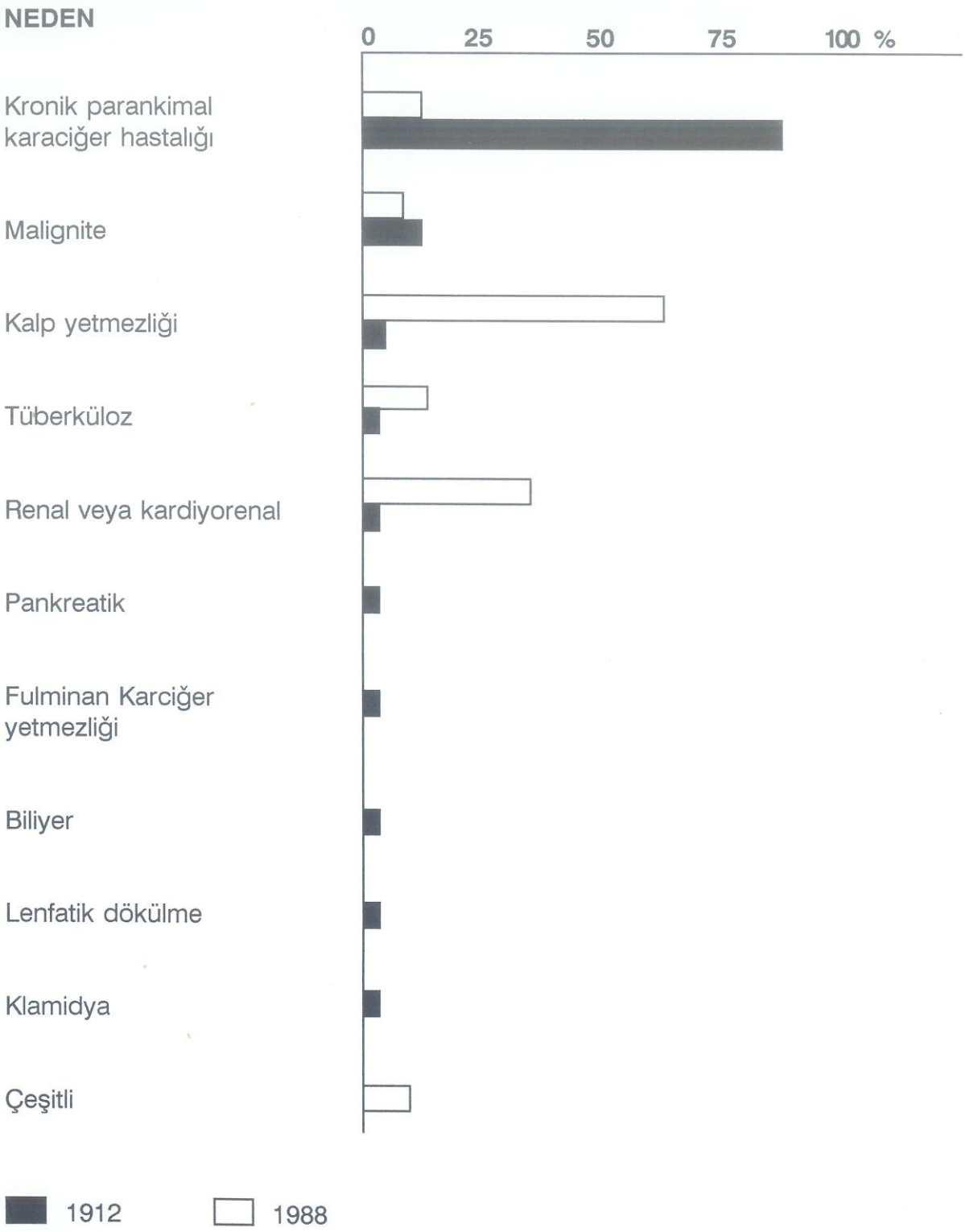
ASİT NEDENLERİ VE ASİT OLUŞUM MEKANİZMALARI

Asitli hastaların çoğunda siroz bulunmaktadır. Oldukça küçük bir ekseriyette sıvı oluşumunun başka nedenleri vardır. Tablo 1'de asit oluşum nedenleri liste halinde görülmektedir. Siroz ve alkolik hepatit asitin büyük çoğunluğuna neden olmaktadır. Hastaların yalnızca %18,6'sında kronik parenkimal karaciğer hastalığından başka bir nedeni vardır. Günümüzde asit nedenleri 100 yılın başında toplanmış 5000 vakalık bir seriden belirgin bir şekilde farklılık göstermektedir (9) (Şekil 1).

Tablo 1

NEDEN	TOTAL %
Kronik parankimal karaciğer hastalığı (siroz ve alkolik hepatit)	81,4
Kanser	10
Kalp yetmezliği	3
Tüberküloz	1.7
Nefrojenöz (Dializ asitleri)	1
Pankreatik	0.9
Diğer	2
- Fulminan karaciğer yetmezliği	0.7
- Biliyer	0.5
- Lenfatik dökülme	0.3
- Klamidya	0.3
- Nefrotik sendrom	0.2

Şekil 1 :


NEDEN
0
25
50
75
100 %
Kronik parankimal karaciğer hastalığı
Malignite
Kalp yetmezliği
Tüberküloz
Renal veya kardiyorenal
Pankreatik
Fulminan Karciğer yetmezliği
Biliyer
Lenfatik dökülme
Klamidya
Çeşitli
1912
1988

KARACİĞER HASTALARINDA ASİT OLUŞUM MEKANİZMASI

İntravasküler ve interstisyel kompartımanlar arasında ekstrasellüler sıvı dağılımını kontrol etmede Starling tarafından ileri sürülen temel güçler, hidrostatik ve onkotik basınçlardır. Asit mevcudiyeti peritoneal kavitede bu güçlerdeki bir dengesizliği, vasküler duvar bariyeri bütünlüğündeki bir bozulmayı veya dışardan gelen sıvının peritoneal boşluğa sızmasını ima etmektedir. Asitli karaciğer hastalığında değişmez bir şekilde portal venöz yataktaki basınçta bir artma, serum albüminindeki azalmadan dolayı vasküler onkotik basınçta azalma vardır. Bu iki faktörden hipertansiyon hipoalbünemiden daha fazla asit oluşumunda önemlidir. Karaciğer hastalığı olan hastaların sıklıkla, asit olmadığı halde düşük serum albüminleri vardır. Halbuki karaciğer hastalığından dolayı asidi olan hastalar hiçbir zaman portal hipertansiyonsuz değildir.

Hem klinik hem de deneysel gözlemlerin bir sonucu olarak; genelde asit oluşumundaki en önemli sahanın portal venöz yatağın mezenterik ve intestinal kapilerlerinden ziyade karaciğerin kendisi olduğu kabul edilmektedir. Örneğin deneysel asitler, hepatik venöz konstriksiyonla kolaylıkla yaratılabilmekte iken, portal ven konstriksiyonunda bu güçlükle olmaktadır. Hepatik sinüzoidlerin normal endotelyumu, hepatosit mikrovillüsleriyle etkileşime girebilmek için, plazmanın Disse mesafesine kolay girişine izin verecek şekilde deliklidir. Sinüzoidal hidrostotik basınçtaki artışın bir sonucu olarak bu delikli endotelyum aracılığıyla hepatik interstisyel sıvı oluşumundaki artışı karşılamak kolaydır. Normalde fazla sıvı hepatik lenfatiklerle dolaşıma geri döner ve nihai olarak torasik kanala boşalır. Portal hipertansiyonlu hastalarda hepatik lenfatiklerin genişlediğine ve torasik kanal lenfakım'ının belirgin şekilde arttığına dair çok sayıda bulgu vardır. Hepatik lenfatiklerin kapasitesi aşıldığı zaman, hepatik interstisyel sıvı asit olarak peritoneal boşluğa girer. İntestinal ve mezenterik kapilerlerin asit oluşumuna bir dereceye kadar katkı da bulunduğuna şüphe yoktur. Çünkü extrahepatik portal ve tıkanıklığı olan hastalarda bazen varis kanaması, ardından sıvı ve kan replasmanının plazma onkotik basıncını düşürmesi sonrası asit gelişmektedir.

Asiti yaratan hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki dengesizlik; asit oluşumuna eşlik eden plazma volümündeki azalmadan kaynaklanan portal basınçtaki azalma ve plazma onkotik basınçtaki hafif artışla çabuk bir şekilde dengelenir. Karaciğer hastalıklı hastalarda görüldüğü gibi asitin ilerlemesi; plazma volümü, portal basınç ve plazma onkotik basıncının başlangıç değerlerine dönüşüyle birlikte pozitif bir sodyum ve su balansını gerektirir. Bu, sırayla daha fazla asit oluşumuna yol açar. Asit oluşum ve reabsorbsiyonu sodyum alımı yokluğunda dengede kalır. Halbuki asit, sodyum alımı olduğu zaman miktar olarak, tahmin edilebileceği gibi artar. Asitli hastaların çoğunda sodyum alımına bakmaksızın 10mEq'dan daha az 24 saatlik idrar sodyum atılımıyla birlikte renal sodyum retansiyonu vardır. Asitik sıvının sodyum konsantrasyonu, Gibson-Donnan eşitliğinden dolayı serum sodyum konsantrasyonunun %95'idir. 120-125 mEq'lık pozitif bir sodyum dengesi böylece 1-kg ağırlık meydana getirecektir. Günlük kilonun doğru ölçümü ve 24 saatlik idrar sodyum içeriği oldukça kesin bir şekilde diyetle alınan sodyum alımının hesaplanmasına izin verecektir. Bunun sıklıkla, hastaların diüretik tedaviye niçin optimal olarak cevap vermediğini açıklamada pratik değeri vardır. Laktüloz verilmesine bağlı osmotik diyare gelişenlerde, sodyum kaybından dolayı sodyum dengesini hesaplamada yanlışlık olabilir.

RENAL SODYUM RETANSİYONU MEKANİZMASI

Karaciğer hastalığına bağlı gelişen renal sodyum retansiyonu için geleneksel açıklama "underfill" teorisi olarak adlandırılır. Asit oluşumunun başladığı andaki noktada intravasküler sıvı kompartımanı hacminde hafif bir kontraksiyon vardır. Bu; intravasküler ve asitik sıvı kompartımanları arasında yeni bir denge yaratmak için plazma onkotik basıncında hafif bir artış, portal basınçta hafif bir düşüşe yol açar. Dolaşımdaki volüm algılayıcı reseptörler plazma volümündeki düşmeyle aktive olur. Buda hem proksimal, hem de distal renal tübüler sodyum ve su retansiyonuna daha sonra başlangıç değerlerine doğru dönmeye başlar. Yinede aktive volüm reseptörleri sodyum ve sıvı retansiyonuyla devreden çıkarılamaz; çünkü daha fazla asit oluşumu plazma volümünün normal bir seviyeye dönmesini önler. Asiti olan sirotik

hastalardaki renal sodyum retansiyonu patogenezindeki bu görüş, hipovolemiyle uyarılan çeşitli hormonların (Vazopresin, noradrenalin, renin, anjiotensin ve aldosteron) artmış seviyeleri bulgusuyla desteklenmektedir.

Alternatif bir görüş "overflow" taşma teorisidir. Bu 1970'de Lieberman tarafından, normal şahıslarla karşılaştırıldığında asitli hastalarda yüksek plazma volümleri gösteren karaciğer hastalığı olan hastalardaki geniş çalışmaların bir sonucu olarak ileri sürülmüştür. Karaciğer hastalıklı asitli ve asiti olmayan hastalar arasında plazma volümü ortalama seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. Lieberman'ın iddia ettiği; renal sodyum retansiyonu için henüz bilinmiyen bir uyarının karaciğer hastalarında geliştiği; ve portal hipertansiyonla birlikte plazma volümündeki primer bir artışın asit oluşumunu meydana getirdiğidir (12). Yinede efektif plazma volümü; portal venöz yatak, portal venöz kollateraller, ve hepatik lenfatiklerin distansiyonunu hesaba katan yüksek total plazma volümü ölçümlerine rağmen normalin altında kalabilir. Son zamanlarda Schrier be uluslararası bir grup, bilinmeyen bir nedenle venöz ve arteriyoler kapiler dilatasyondan dolayı, sirotik hastalarda periferik dolaşımdaki artmış vasküler kapasitans bulgusunu vurgulamıştır (13). Düşük periferal vasküler direnç ve yüksek kardiyak atımlar bu durumda yaygın bir şekilde görülür. Plazma hacminin bu boşluğu doldurmak için genişlemesi; sodyum retansiyonu, ölçülen plazma volümündeki artış ve asit oluşumu öncesi basınçla ilişkili hormon sistemlerindeki aktivasyonunun sebebini göstermeye yardım edebilir. Asit oluşumu için basınç eşiği aşıldığı zaman efektif plazma volümü vasküler kapasiteyle ilişkili olarak daha fazla azalır; ve bunun sonucu olarak sodyum retansiyonu daha fazla artar.

SODYUM RETANSİYONU İÇİN ETKİLİ MEKANİZMALAR

Şiddetli sodyum retansiyonu, kronik karaciğer hastalığı ve asitli çoğu hastalardaki bulgudur. 24-saatlik idrar sodyum atılımı genellikle 20 mEq'dan azdır, ve sıklıkla 1 mEq'dan daha azdır. 20 mEq üzerindeki değerler diüretik veriminden dolayı değilse spontan diürez başlangıcı veya asit oluşumuna nisbeten hafif bir eğilimi akla getirmektedir. Renal sodyum retansiyonu, artmış

tübüler sodyum retansiyonundan dolayıdır. Hemen hemen kesin bir şekilde hem proksimal hem de distal tübüllerde sodyum retansiyonu asit oluşan hastalarda artmıştır.

Atriyal natriüretik faktörün karaciğer hastalığındaki sodyum retansiyonunda önemli bir rol oynamadığı görülmektedir. Çünkü normalin üstüne yakın değerler genellikle asitik hastalarda bildirilmiştir, ve saflaştırılmış preparatlarından intravenöz olarak verilmesi, daha fazla sodyum atılımına yol açmaktadır (14).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi asitli çoğu hastada aktive olur. Sodyum retansiyonuyla birlikte hastaların bir kısmındaki normal aldosteron seviyeleri bulgusu, aldosteron etkisine karşı artmış tübüler hassasiyeti dündürmektedir (15).

DİĞER HASTALIKLARDAKİ ASİT OLUŞUMU

MİKST ASİTLER : Asitli hastaların yaklaşık %5'inin asit oluşumu için ikinci bir neden kadar (örneğin tüberküloz peritonit veya peritoneal karsinomatoza) altta yatan sirozu vardır. Bu tip asitler mikst olarak adlandırılır. Böylece, asitli ve karaciğer hastalığı olan bir hasta ile karşılaşıldığı zaman, akıllı klinisyen hastanın asit oluşumu için yalnızca karaciğer hastalığı olduğunu zannetmeyecektir. Böyle bir varsayım tedavi edilebilir, fakat potansiyel olarak öldürücü tüberküloz peritonit gibi hastalığın yanlış teşhis edilmesine yol açabilecektir. Asitik sıvı analizinin yorumu mikst asitli hastalarda güçtür.

MALİGNİTE : Kanser asit oluşumunun nadir bir nedenidir. Ne yazıkki kanserle ilişkili asitli çoğu hastalar, sıvı retansiyonu başladıktan sonra sadece bir kaç hafta hayatta kalırlar (16). Bu asit altgrubunu tedavi etmede doktorun hedefi; zarar vermemek ve hastanın dışarda harcayabileceği zamanı azami çoğaltmak olmalıdır. Bu çok kısa yaşam beklentisine istisnalar; over karsinomalı veya lenfomalı hastalardır. Bunlar "debulking" cerrahi ve kemoterapiye cevap verebilirler. Popüler inanışın aksine, tüm maligniteyle ilişkili asitler peritoneal karsinomatozisden dolayı değildirler. Asitik sıvı karakteristikleri ve tedavileri asit oluşumu patofizyolojisine bağlı olarak değişmektedir (Tablo 2) (16).

Malign asitli hastalardaki asit oluşum mekanizmaları tümörün yerleşimine bağlı olmaktadır. Bilgi kesin olmamasına rağmen, peritoneal karsinomatozisin;

peritona yayılan tümör hücreleri tarafından salgılanan piroteinöz sıvı eksüdasyonu ve onkotik dengeyi yeniden sağlamak için extrasellüler sıvının periton boşluğuna girişiyle asit oluşumuna neden olduğu sanılmaktadır (19). Masif karaciğer metastazlı hastalarda asitin meydana geliş nedeni hakkında çok az bilgi mevcuttur (16). Muhtemelen, tümör embolisiyle portal venlerin tıkanması portal hipertansiyona yol açmaktadır; daha sonra parenkimal karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonlu hastalarda olduğu gibi asit oluşmaktadır. Hepatoselüler karsinomalı çoğu hastada altta yatan bir portal hipertansiyon vardır. Bu hastaların bazısında tümör belli bir büyüklüğe erişinceye ve karaciğer parenkiminin belli bir yüzdesinin yerini alıncaya kadar sıvı retansiyonu gelişmez. Alternatif olarak tümöre bağlı portal ven tombozu hastanın portal hipertansiyonuna katkıda bulunabilir ve sıvı retansiyonununa zemin hazırlayabilir. Hepatit B'ye bağlı viral sirozu olan hastalar, karsinomadan dolayı asit gelişinceye kadar tüm hayatları boyunca karaciğer hastalığı semptomları göstermeyebilir. Malignite dolayısıyla gelişen şilöz asitin, tümörün lenf nodunu tutuşuyla ve şilöz sıvı içeren lenfatiklerin rüptürüyle meydana geldiği sanılmaktadır.

Tablo 2 : Malignite ile ilişkili asitlerin alt tipleri ve prevalansları

ALTTİP	PREVALANS %
Tek başına peritoneal karsinomatozis	53,3
Tekbaşına masif karaciğer metastazı	13,3
Peritoneal karsinomatozis ve masif karaciğer metastazı	13,3
Portal hipertansiyonla birlikte hepatoselüler karsinoma	13,3
Malign şilöz asitler	6,7

TÜBERKÜLOZ PERİTONİT : Bu hastaların yarısında siroz da bulunmaktadır; ve genellikle etyolojide alkol bulunmaktadır. Asit oluşumunun iki nedenli mevcudiyeti (örneğin mikst asitler) tanı ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. Karaciğer hastalığı olan hastalar nadiren antitüberküloz tedavinin hepatotoksisitesine maruz kalmamasına rağmen ilaç toksisite toleransları normal karaciğeri olan hastalarınkinden daha zayıftır.

Peritoneal karsinomatoziste olduğu gibi, tüberküloz peritonitte asit; muhtemelen peritona yayılmış tüberküller tarafından salgılanan proteinöz sıvının eksüdasyonu ile ve ekstrasellüler sıvının onkotik dengeyi yeniden kurmak için peritoneal boşluğa girişi ile oluşmaktadır. Peritoneoskopide peritonun bu lezyonlarca yaygın tutulumu, patogenezin bu yolla meydana geldiğini düşündürmektedir.

KALP YETMEZLİĞİ : Kalp yetmezliği tedavisindeki ilerlemeler ve kalp hastalığı prevalansındaki azalma asit oluşum nedeni olarak sıklığının azalmasına yol açmıştır. Asit halihazırda kalp hastalığının nadir bir komplikasyonudur. Asitle komplike olduğu bildirilen kalp yetmezliği şekilleri Tablo III'de gösterilmiştir (18).

Tablo 3 : Kardiyak asitlerin nedeni ve prevalansı.

NEDEN	PREVALANS (%)
İskemi / Anevrizma	31
Kardiyomiyopati	23
Kapak Hastalığı	23
Restriktif Akciğer Hastalığı	15
Konstriktif perikardit	8

Asit hem yüksek debili hemde düşük debili kalp yetmezliğinde meydana gelebilir. İlk söylenen durumda periferik dirençte azalma tuz ve su tutulumunu başlatmaktadır; halbuki ikinci durumda kardiyak debideki azalma ilk olaydır (13). Bu başlangıçtaki olayların her ikiside effektif arteriyel kan hacminde bir azalmaya, ve ardından vazopresin, renin-aldosteron ve sempatik sinir sistemlerinin aktivasyonuna yol açmaktadır. Sırası ile renal vazokonstriksiyon, su ve tuz tutulumu vardır (13). Sıvı daha sonra şişkin hepatik sinüzoidlerden (sirotik asitteki gibi) lenf olarak dökülür.

Kronik hepatik şişkinlik sonucu perivenüler fibröz gelişmesinin (sıklıkla gerçek siroz olmamasına rağmen kardiyak siroz olarak isimlendirilir) sıvı

retansiyonunda önemli bir rol oynuyor olması muhtemel değildir. Kardiyak asiti olan hastaların hepatik ven kateterizasyonu karaciğerde damarsal bir tıkanıklık bulgusu göstermemiştir. Köşe "wedge" basınçları yüksektir; fakat serbest hepatik ven basınçlarından daha yüksek değildir ve kateter sıkıştırılmış pozisyonundan serbest bir pozisyona çekildiği zaman basınçta ani bir düşüş yoktur.

PANKREATİK ASİTLER : Asitin bu nadir şekli; ciddi, akut, hatta hemorajik pankreatitin bir parçası olarak veya pankreatik kanal rüptürünü veya kronik pankreatitin bir komplikasyonu olarak gelişmiş psödokistten sızma sonucu meydana gelir. Bu çeşit asiti olan hastaların altta yatan bir siroz hastalığı olabilir. Pankreatik asitler nadiren bakteriyel enfeksiyonla komplike olabilir. Genellikle sol yanlı plevral sıvılar eşlik edebilir.

Asit bu durumda pankreatik sıvının peritoneal boşluğa sızmasıyla ve/ veya peritonun kimyasal yangısıyla oluşur. Ekstraselüler sıvı yeniden onkotik dengeyi kurmak için içeri girer. Asitik sıvı, yüksek amilaz konsantrasyonu gibi kaynağı olduğu sıvının yegane karakteristik özelliklerini kaybetmez; bir dereceye kadar ekstraselüler sıvının eklenmesiyle azalır.

FULMİNAN KARACİĞER YETMEZLİĞİ : Asit düzenli bir şekilde, viral hepatitte; akut karaciğer yetmezliğinin bir belirtisi olarak hepatik koma ile birlikte gelişir. Bununla birlikte fulminan karaciğer yetmezliği oldukça nadir görüldüğünden, akut karaciğer yetmezliği olan asitli hastaların total sayısı oldukça düşüktür. Akut karaciğer yetmezliğinden dolayı asiti olan hastalardaki yaklaşık %80'lik mortalite (karaciğer transplantasyonu uygulanmadıkça), kronik karaciğer hastalığı sebebi ile asiti olan hastalarda gözlenenlerdekinden daha kötüdür.

Bu durumda oluşan asitin, portal hipertansiyonu gösteren yüksek bir ($\geq$1.1 g/dl) serum asit albümin gradiyenti vardır. Asit muhtemelen, parankimal karaciğer hastalığında oluşan asitlerdekine benzer mekanizmalarla gelişmektedir.

BİLİYER ASİTLER : Safra; safrakesesi, safra kanalları veya bağırsak rüptürü olduğu zaman peritoneal boşlukta birikebilir veya biliyer cerrahi sonrası gelişebilir. Bu, asitlerin nadir bir şeklidir. Biliyer asitler en yaygın şekilde safra kesesi rüptüründen dolayı meydana gelir; genellikle yaşlı erkeklerde safra kesesi gangreninin bir komplikasyonudur (19).

Asit oluşum patogenezi; pankreatik asitlerde olduğu gibi, peritoneal boşluğa sızan tüm dışardan gelen sıvı şekillerinde olduğu gibidir.

LENFATİK DÖKÜLME : Geniş retroperitoneal disseksiyon sonrası, distal splenorenal şantta veya testiküler karsinoma için radikal pelvik lenfadenektomide olduğu gibi lenfatikler kesilebilir ve değişik zaman periyodlarında lenf dökülebilir (20). Dökülme başlangıçta şilöz olabilir ve daha sonra berraklaşır. Genellikle bu dökülme geçicidir; fakat nadir durumda, nefes darlığını ve gerginlikle ilişkili ağrıyı rahatlatmak için tekrarlayan terapötik parasentez; peritoneovenöz şant yerleştirilmesi veya yeniden operasyon gibi girişimi gerektiren masif protein kaybına neden olabilir. Bu durumdaki asit oluşumu malign şilöz asitlerdekine benzerdir. Asitik sıvıda şilöz mayinin varlığı veya yokluğu, dökülmenin lenfatik sistemde şilöz mayi içeren kanallarda olup olmamasına bağlıdır. Lenfatik dökülmeden dolayı asit gelişen hastalarda diğer asit şekillleri olan hastalardan daha fazla bir hipovolemi cevabı vardır.

KLAMİDYA PERİTONİTİ : Seksüel olarak aktif olanlarda bir başka deyişle ateş ve inflamatuar asiti olan sağlıklı genç kadınlarda klamidyal infeksiyon, ayırıcı tanıda ilk gözönünde bulundurulması gereken bir durumdur. Bu asit oluşumunun bir kaç tedavi edilebilir nedenlerinden biridir. Asit oluşum patogenezi tüberküloz peritonittekine benzerdir.

NEFROJENÖZ (DİYALİZ) ASİTLERİ : Bu zayıf anlaşılmış sıvı yüklenme şekli hemodiyalizli hastalarda gelişir dikkatli bir değerlendirmede bu hastaların birçoğunda altta yatan bir kronik karaciğer hastalığı bulunmaktadır. Bunlarda karaciğer hastalığı olmayan diyaliz hastalarındakinden daha kolaylıkla sıvı yüklenmesi olabilmektedir. Nefrojenöz asiti olan hastaların değerlendirilmesi;

ayırıcı tanıya yardım edecek ve tüberküloz ile sirozu ekarte edecek olan peritoneoskopiyi içerebilir. Böyle bir durumda uygun tedavi belli değildir ve prognoz zayıftır (21).

NEFROTİK SENDROM : Yetişkinlerde oldukça nadirdir. Nefrotik sendromda iddia edilen; idrarla protein, özelliklede albumin kaybı effektif arteriyel kan hacminde azalmaya; vazopresin, renin - aldosteron ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna; sonuçta renal sodyum ve su tutulumuna yol açtığıdır (13).

DEVAMLI AYAKTAN PERİTONEAL DİYALİZ (CAPD) : Bu yatrojenik asit formu genellikle nefrolojistlerin tedavisi altında gelişir, esas problem infeksiyondur. Hemen hemen tedavi edilen her hastada yılda bir kez meydana gelir. İnfeksiyonun bu şekli bir dereceye kadar spontan peritonite benzerdir. İstisnası stafilokok epidermidis infeksiyonudur. Çoğu vakada CAPD sıvı infeksiyonuna yol açar; fakat spontan bakteriyel peritonit oluşmaz (22).

İDRAR ASİTLERİ : İdrar peritoneal boşlukta travmanın bir sonucu veya böbrek naklinin bir komplikasyonu olarak veya yenidoğanda birikebilir.

BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI : Asit oluşumu ile birlikte serözit, sistemik lupus eritematozusta meydana gelebilir asitin bu şeklinin steroid tedaviye cevap verdiği bildirilmiştir (23).

Patogenez muhtemelen proteinöz sıvının kaviteye nihai eksüdasyonuyla birlikte olan peritonun inflamasyonunu içerir.

OVER HASTALIĞI : Son yıllardaki over hastalığının neden olduğu asitlerin çoğu peritoneal karsinomatozistir (16). Meigs sendromu (selim over neoplazmalarının neden olduğu asit ve plevral sıvı), artık asit oluşumunun yaygın bir nedeni değildir.

MİKSÖDEM ASİTLERİ : Miksödemli hastalardaki asitler, bu hastalarda gelişen kalp yetmezliği ile ilişkili kardiyak asitler olarak gözükmektedir. Bu asitik sıvı, proteinden zengindir ve yüksek bir albümin gradiyenti (kardiyak asitlere benzer) vardır. Tiroid yetersizliğinin tedavisi sıvı birikimini tedavi eder.

BUDD-CHIARI SENDROMU : Hem akut hemde kronik Budd-Chiari sendromu olan hastalarda sıklıkla portal hipertansiyon ve venöz çıkım obstrüksiyonundan dolayı asit gelişir. Bu sıvının protein konsantrasyonu değişiktir fakat albümin gradienti yüksektir.

ASİTLİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ANAMNEZ : Asitlerin çoğunluğu karaciğer hastalığından dolayıdır. Asit, karaciğer hastalığında hastanın ilk dekompansasyon semptom kompleksinin bir parçası olarak gelişir. Hastalar, sıklıkla karın çevresini kısa bir zaman içinde arttığına dikkat çekerler, fakat karın duvarının gevşekliği ve karaciğer hastalığının şiddeti kronolojinin belirlenmesini yönlendirir. Aralıklı olarak alkol tüketimini kesen veya azaltan alkolik karaciğer hastalığı olan hastaların alkol tüketimine bağlı olarak asitli ve asitli olmayan dönemleri birbirini takip edebilir. Aksine alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı olupta asit gelişen hastalar, muhtemelen asit geliştiğinde geç evreden ve alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı için etkili tedavinin olmayışından (karaciğer transplantasyonu hariç) dolayı, başlangıçtan itibaren asitle yüzyüze kalmaya eğilimli olmaktadırlar. Hastanın çok uzun zaman siroz anamnezi olduğu ve asit geliştiği zaman, üzerine eklenmiş bir hepatoselüler karsinoma olasılığı düşünülmelidir. Asitli hastalara; intravenöz ilaç kullanımı, transfüzyonlar, akupunktur, dövmeler, hepatit için endemik bir bölgeden köken alma gibi karaciğer hastalığı için başka risk faktörleri olup olmadığı sorulmalıdır.

Kanser anamnezi olan ve asit gelişen hastalarda malign asit gelişiminden şüphelenilmelidir. Benzer şekilde karaciğer hastalığı için risk faktörü olmayan ve asit oluşumu esnasında önemli miktarda kilo kaybeden hastaların gizli bir neoplazmayı barındırıyor olabileceği akılda tutulmalıdır. Keza malignite ile

ilişkili asitler sıklıkla ağrılıdır; halbuki sirotik asitler, genellikle peritonit veya alkolik hepatit olmadıkça ağrılı değillerdir.

Kardiyak asitli hastaların sıklıkla geçmişinde kalp hastalığı öyküsü vardır. Asit gelişen bazı alkoliklerin karaciğer hastalığından ziyade alkolik kardiyomiyopatisi vardır.

Tüberküloz peritonit genellikle ateş ve kısmen karında huzursuzlukla kendini gösterir. Bu hastaların yaklaşık yarısında altta yatan siroz vardır.

Bilinen diabet ve/veya nefrotik sendom durumunda asit geliştiği takdirde nefrotik asitten şüphelenilir; bu hastaların anazarka tarzında ödemleri vardır. Yetişkinlerde nefrotik sendromdan dolayı asiti olan hastalar çok nadirdir. Uykuya meyilli, soğuğa karşı tahammülsüzlüğü, deri ve seste değişikliği olan hastalardaki asit gelişiminin miks ödemden dolayı olduğu düşünülür. Bağ dokusu hastalığında serözitin bir belirtisi olarak asit gelişebilir.

FİZİK MUAYENE

Hızlı bir şekilde karın çevresi artışından şıkayetçi olan hastaların hepsinde asit yoktur. Bazısının basit bir şekilde gaz distansiyonu vardır ve diğerlerinde de sıvı retansiyonu olmaksızın alkolik hepatitten dolayı masif hepatomegalisi olabilir. Bazı kadın hastaların serbest sıvı olmadan over tümörleri olabilecektir. Her iki karın yan boşluklarının perküsyonu asiti olan hastaları çabuk bir şekilde tayin edecektir. Tecrübeli bir hekim asitle ilişkili matiteyi saptayamazsa %90 doğrulukla asit çok azdır veya yoktur. Matite saptanırsa; hasta, hava sıvı seviyesinin yer değiştirip değiştirmediğini saptamak için kısmi dekübit pozisyonuna çevrilir. Yer değiştiren matiteyi tayin etmek için minimal asit miktarının 1500 ml olduğu söylenmektedir.

Palmar eritem ve/veya üç boyutlu pulsatil "vasküler spider(örümcek)" mevcudiyeti önemli karaciğer hastalığını akla getirir. Benzer şekilde patolojik büyük karın duvarı kollateral venlerin mevcudiyeti venacava inferior da bloğu düşündürür. Göbekte sert bir nodül olan Sister Mary Joseph nodülü yaygın değildir; fakat peritoneal karsinomatozisi düşündürür, sıklıkla primer odağı gastrik kaynaklıdır. Patolojik sol yanlı supraklaviküler lenf nodu (virchow nodülü) batının üst kısmında kanser olabileceğini telkin eder. Asitli hastaların boyun

venleri her zaman asitin kardiyak orjinli olup olmadığını tayin etmek için muayene edilmelidir. Şaşırtıcı olarak kardiyak asitli tüm hastalarda periferik ödem yoktur. Sirotiklerin periferik ödemi olduğunda genellikle sadece alt ekstremitelerdedir. Nefrotik ve kardiak yetmezlikli hastaların anazarka tarzı ödemleri olabilir.

Asitler aşağıdaki sistem kullanılarak değerlendirilebilir.

1+, yalnızca dikkatli muayenede saptanır

2+, kolaylıkla saptanır, fakat nisbeten küçük hacimlidir

3+, belirgin asit, fakat gergin değil

4+, gergin asitler

Bu sistem nisbeten kronik asitli hastalar için iyi bir fikir verir, ancak fulminan hepatik yetmezlik veya postoperatif şilöz asiti olan hastalarda büyük sıvı volümü olmaksızın gergin bir karın olabilir.

PARASENTEZ VE ASİTİK SIVI ANALİZİ : Abdominal parasentez en eski tıbbi işlemlerden birisidir. 1940'lı yılların sonlarına kadar terapötik parasentez, asit için mevcut tek tedavi yöntemiydi. 1950 öncesi asitik sıvı; olaysız, polikliniklerde büyük trokarlar aracılığı ile dakikalar içinde boşaltılırdı. 1950'nin ilk yıllarında diüretikler, terapötik parasentezle ilgili komplikasyon bildirileri ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Uygulama çabuk bir şekilde asitli hastalar için bir tedavi alternatifi olarak gelişmiştir. 1980'li yıllarda terapötik parasenteze yeniden ilgi artmıştır. Çünkü diüretiklerle asitin tedavisi için gereken hastanede kalma süresinin uzaması ve peritoneovenöz şantlarla ilgili gelişen komplikasyonlar bu konuda tatminsizliğe neden olmuştur (24). Büyük hacimli (5 litre) parasentezle ilgili bilimsel yayınlar, Barcelona ve LosAngeles'den bildirilmiştir (25,26). Hastalar kolloid infüzyonuyla veya kolloid infüzyonu olmaksızın günlük sıvı boşaltımlarıyla tedavi edilmişlerdir. Bu hastalar 1940'lı yıllarda yapılanlar gibi büyük miktardaki boşaltımları iyi tolere etmişlerdir. Gerçekten elektrolitler ve serum kreatinindeki küçük asemptomatik değişiklikler tedavinin komplikasyonları olarak düşünülürse, terapötik parasentezin;

Barcelona'da uygulanan rastgele kontrollü çalışmalara dayanarak diürezden daha emniyetli olduğu söylenebilir. Barceleno grubunun çıkardığı sonuç; "terapötik parasentez gergin sirotik asitli hastaların tedavisinde ilk seçenek olmalıdır" şeklindeydi. Fakat tüm hekimler bu öneriye katılmadılar. Keza terapötik parasentezde asitik sıvı opsoninini koruyan diürez avantajı yoktur. Terapötik sentez aracılığı ile asitik sıvı opsoninlerini uzaklaştırma teorik olarak spontan bakteriyel peritonite zemin hazırlayabilir (27).

TANISAL PARASENTEZ : Asitin aydınlatılması amacı ile yatak başında yapılabilen basit ve riski düşük bir işlemdir. Parasentez için avasküler orta hat veya karın yan boşlukları kullanılmalıdır. Alınacak sıvı miktarı parasentezin hedefine bağlıdır. Optimal asitik sıvı kültürü, hücre sayımı ve albümin konsantrasyonu için en azından 25 ml gerekmektedir.

TERAPÖTİK PARASENTEZ : Geniş çaplı iğne kullanılması ve daha fazla miktarlarda sıvı alınması hariç tanısal parasenteze benzer. Terapötik parasentezle 5 litre sıvı çıkarılması büyük hacim olarak düşünülür, fakat en uygun miktar henüz saptanamamıştır. Tüm asitin alınması; laparoskopi durumunda, gergin asitlerde veya tedaviye dirençli asit durumlarında yapılmaktadır.

ALBÜMİNSİZ PARASENTEZE KARŞI ALBÜMİNLİ PARASENTEZ: Terapötik parasentez çalışmalarının ilkinde Barcelona grubu çıkarılan asitin litresi başına 10 gr intravenöz albümini her 5 litre boşaltım sonrası vermiştir (25). Daha sonraki bir çalışmada albümine karşı albümin almayan terapötik parasentez yapılan hastalar rastgele seçildi (28). Yine elektrolit ve serum kreatinindeki minör değişiklikler tedavinin komplikasyonları olarak düşünülürse, albümin almayan grupta anlamlı bir şekilde daha fazla komplikasyonlar gelişti. Bununla beraber elektrolit dengesizliği asemptomatikti ve yalnızca bir hastada fatal böbrek yetmezliği gelişti. Albümin almayan hastalarda volüm tüketiminin bir göstergesi olarak renin ve aldosteronda önemli artışlar gelişti. Bu çalışmanın otörleri terapötik parasentez sonrası rutin albümin infüzyonunu önermektedir. Fakat tüm hekimler buna katılmamaktadır. Albümin çok pahalıdır ve her

terapötik parasentez sonrası rutin albümin infüzyonu maliyetini haklı çıkarmak güçtür. Çünkü asemptomatik serum kimyasındaki değişiklikler ve tek bir çalışmada tek bir morbit olay dışında kolloid infüzyonsuz terapötik parasentez, volüm tüketimi ile ilişkili bariz problemler olmaksızın bazı kliniklerde yıllardır uygulanagelmektedir.

ENDİKASYONLARI: Abdominal parasentez, en çabuk ve asit oluşum nedenini teşhis etmede en maliyet ve tanısal yönden etkin bir işlemdir. Keza asit hastaları hastaneye kabul edildiklerinde asitik sıvı infeksiyonunun %10-27'lik prevalansı, ilk kabul anındaki boşaltımı infeksiyon tayini için önemli kılmaktadır (29). Asitik sıvı infeksiyonu olan hastaların 2/3'ü semptomatiktir. İnfeksiyonu saptamaya çaba göstermeden önce semptomların gelişmesini beklemek daha yüksek bir mortalite oluşturabilir (30). Bu nedenle ayaktan ve yatan hastalarda asitle hastaneye kabul edilen yeni başlangıçlı asiti olan tüm hastaların asitik sıvısını örneklemek uygun gibi gözükmektedir. İnfeksiyon semptom ve bulguları gelişirse parasentez tekrarlanmalıdır. İnfeksiyonu düşündüren belirti, semptom ve laboratuar bulguları, karın ağrısı, hassasiyet, ateş, ensefalopati, böbrek yetmezliği, asidoz ve periferik lökositozdur.

KONTREDİKASYON VE RİSKLER : Sirotik hastaların çoğunda koagülopati vardır. Koagülopati; primer fibrinoliz veya aşikar kanama ile birlikte klinik olarak dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) durumunda parasenteze engel teşkil etmektedir. Bu durum her bin boşaltımda bir kez meydana gelir. Koagülasyon parametrelerinin; ötesinde parasentezin uygulanamayacağı belirlenmiş bir sınır değeri (cut-off) yoktur. DİK veya fibrinolizi olmayan sirotik hastalar bir kan damarına girilmedikçe iğne deliklerinden ciddi şekilde kanamaz. Koagülopatili sirotiklerde parasentez öncesi rutin olarak taze donmuş plazma , trombosit veya her ikisinin birden verilmesi bilimsel olarak desteklenmemiştir. Üstelik %5 postransfüzyon hepatit riski taşımaktadır.

Asit hastalarında parasentez komplikasyonlarına ait yayınlanmış bir çalışma vardır (28). Bu çalışmada parasentezle ilişkili ölüm veya infeksiyonlar yoktur. Komplikasyonlar; büyük karın duvarı hematomları (%0.9) ve küçük

hematomardır (%0.9). Parasenteze tabi tutulan hastaların %71'inde normal protrombin zamanı vardı. %21'inde protrombin zamanı $\geq$ 5 saniye uzamıştı. Bu boşatımları araştırıcı bizzat kendisi uyguamış ve denetlemiştir. Tecrübesiz ellerde ve denetenmeyen boşaltımlarda komplikasyon daha yüksektir.

ASİTİK SIVI ANALİZİ : Çoğu asitik sıvı şeffaf ve saman sarısı rengindedir. Derin sarılığı olan hastaların safraya boyanmış asitik sıvısı vardır; fakat sıvıları serumlarınkinden daha az safra boyalıdır. Sıvı, barsak perfore olmadıkça hiçbir zaman şeker pekmezi kadar koyu olmaz.

BULANIK SIVI (CLOUDY FLUİD) : Çoğu bulanık asitik sıvı örneklerinin yoğunluğu, çok sayıdaki nötrofillerin mevcudiyetinden kaynaklanır. 100/mm ^{3} altındaki nötrofil sayıları çok bulanık olmayabilir fakat 50000/mm ^{3} üzerindeki sayılarda pürülan bir görüntüsü vardır.

OPALESENT SIVI : Sirotik asitik sıvıların yaklaşık %20'si şeffaf değildir, fakat süt gibi de değildir. Bu durum opalesent olarak adlandırılır ve sıvının bulanıklığı trigliseridden dolayıdır (32). Lipid genellikle 48-72 saat içinde buzdolabında tabaka oluşturur.

KANLI ASİTİK SIVI : En az milimetreküpte 10.000 kırmızı hücre asitik sıvının pempe gözükmesi için gerekmektedir. Daha az sayıdaki konsantrasyonlar berrak veya bulanık görüntü ouşturur. >20.000/mm ^{3} kırmızı hücre sayısı olan asitik sıvı aşikar bir şekilde kanla renklenmiştir. Çoğu kanlı asitik sıvı, sirotik bir hastada travmatik bir boşaltım durumunda meydana gelir. Bu sıvı heterojen oarak kanlıdır ve sıvı pıhtılaşır. Aksine travmatik olmayan kanlı asitik sıvı homojen bir şekilde kırmızıdır ve pıhtı içermez. Çünkü çoktan pıhtılaşmış ve pıhtı erimiştir. Tüberküloz kanlı asite yol açabilir. Kanser ile ilişkili örneklerin yalnızca %22'si kanlıdır (16). Hepatoselüler karsinomlu hastalardan alınan örneklerin yarısı kanlıdır, ancak peritoneal karsinomatozalı hastalardan alınan örneklerin yaklaşık %10'unda bu görünüş vardır (18). Şilöz asitler kanlı olabilir ve nadiren çikolatalı süt gibi gözükebilir.

SÜT GİBİ SIVI (MILKY FLUID) : Asitik sıvıda süt gibi olma spektrumu hafifçe bulanık opalesent sıvıdan tamamen opak, gerçekten süte benzer sıvıya kadar değişen oranlardadır. En opak süt gibi sıvının trigliserid konsantrasyonu genellikle 1000 mg/dl üzerindedir. Sulandırılmış, kaymağı alınmış süt gibi gözüken sıvıların trigliserid konsantrasyonu 100 mg/dl civarındadır.

ÇAY RENKLİ SIVI : Pankreatik asitler çay renkli gözükebilir, muhtemelen bu asitik sıvıdaki kırmızı hücrelerin üzerine pankreatik enzimlerin denatüre edici etkisinden dolayıdır.

SİYAH ASİTİK SIVI : Hemorajik pankreatit yukardaki durumun abartılmış bir şeklidir, ve sıvıyı öylesine derinlemesine boyayabilirki siyah gösterebilir. Yine malign melanom siyah asitlere yol açabilir.

HANGİ TESTLER İSTENMEYE DEĞER :Çok sayıda asitik sıvı testi mevcuttur. Bunların hepsini istemek, serum testleriyle beraber oldukça pahalıya mal olmaktadır. Asidik sıvı analizine yaklaşım için bu algoritm muhtemelen daha uygun olacaktır. Runyon tarafından geliştirilmiş bir test listesi; zorunlu, isteğe bağlı ve nadir testleri içermektedir (Tablo 4) (33).

Tablo 4

ZORUNLU	İSTEĞE BAĞLI	NADİR
ASİTİK SIVI		
Hücre sayımı	Total protein	Tbc. yayma
Albümin	Glükoz	Sitoloji
Kan kültür vasatlarında kültür	LDH	Trigliserid
	Amilaz	Bilirubin
	Gram boya	
EŞ ZAMANLI SERUM		
Abümin	Gükoz	Biirubin
	LDH	α–fetoprotein
	Amilaz	Alkalen fosfataz

HÜCRE SAYIMI : Hücre sayımı istenecek en yardımcı testlerden biridir. Standart menüye hematometre sayımı için sadece 50 mikrolitre kadar az bir sıvı yeterlidir. Komplikasyonsuz sirotik bir hastada normal total lökosit sayısı 28 $\pm$ 25 hücre/mm3 olarak bildirilmiştir. Üst limit "cut - off" değeri 500 hücre/mm3 olarak söylenir (26,34). Bununla beraber sirozlu bir hastada 10kg'lık bir diürez esnasında ortalama asidik sıvı beyaz hücre sayımı (289 hücre/ mm^3'den 1108 hücre/mm^3) yaklaşık üç kata kadar artar (3,14,). Polimorf nüveli hücrelerin normal yüzdesi (PMN) 27 $\pm$ 2 (%)'dir. Tüm PMN sayımı üst limit cut-off değeri genellikle 250 PMN/mm^3 olarak kabul edilmektedir. Diürez esnasında PMN sayısı sabit kalmaktadır; muhtemelen PMN'nin kısa yarılanma ömründen kaynaklanmaktadır. Eğer boşaltım travmatikse her 250 kırmızı hücre başına 1 PMN, asidin kan kontaminasyonuna atfedilebilir.

Asit oluşumunda inflamatuar bir neden veya asidin inflamatuar komplikasyonu asidik sıvı beyaz hücre sayımını yükseltebilir. Yükselmiş sayının en yaygın nedeni spontan bakteriyel peritonittir (SBP). PMN yüzdesi hemen daima %50'den fazladır; genellikle %70'den büyüktür. Tüberküloz peritonit ve peritoneal karsinomatozisde genellikle lenfosit hakimiyeti vardır. Şilöz asitlerin beyaz küre sayısı lenfositlerin dökülmesinden dolayı artabilir. Kardiyak ve şilöz asitlerin kırmızı hücre sayısı; kardiyak olanda konjeste karaciğerden kırmızı hücrelerin sızması, şilöz asitte ise lenf kanallarından sızması nedeniyle artabilir.

ALBÜMİN : Serum-asit albümin gradiyenti asitleri total protein konsantrasyonundan daha iyi sınıflandırmaktadır. Asit ve serum örnekleri nisbeten aynı anda, birkaç dakika veya saat içinde elde edilmelidir. Hasta şokta olduğu gibi stabil olmadığında, portal basınç değiştiğinden albümin gradiyenti daha az güvenilirdir. Gradiyenti hesaplamak için basitçe serum albümin konsantrasyonu, asitik sıvı albümin konsantrasyonundan çıkarılır.

Albümin gradiyentinin kullanımı onkotik-hidrostatik denge kavramına dayanır. Bir hastanın yüksek bir portal basıncı varsa eşlik eden yüksek bir onkotik gradiyenti olmalıdır. Albümin serum proteinleri içerisinde onkotik basınç üzerine etkisi en fazla olanıdır. Portal hipertansiyonlu hastalarda serum ve asitik sıvı, albümin konsantrasyonları arasında büyük farklılıklar vardır (Tablo 5). Serum albümin - asitik sıvı albümin (SAAG) $\geq$ 1.1 g/dl ise hastanın >%90 güvenilirlikle portal hipertansiyonu vardır. Gradiyent ne kadar fazla ise portal basınç o kadar yüksektir (36). Keza serum albümininin asitik sıvı total proteinden farkı 1.1 gr/dl'den büyüksede hastanın portal hipertansiyonu vardır. Çünkü asitik sıvı albümini asitik sıvı total proteininden büyük olamaz. Aksine serum albüminin farkı < 1.1 gr/dl ise hastanın > %90 güvenilirlikle portal hipertansiyonu yoktur.

Yüksek albümin gradiyenti ve düşük albümin gradiyenti asitlerin tanımlanmasında, transüdatif ve eksüdatif terimlerin yerini almalıdır (35, 36). Transüda tanımı yüksek albümin gradiyenti anlamına ve düşük albümin gradiyenti eksüda tanımına yenilenebilir.

Albümin gradiyenti yaklaşık olarak %95 oranında doğru olarak asit hastalarını portal hipertansiyonu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırılır. Albümin tayini doğru ölçülmezse hatalar meydana gelebilir. Hasta şokta ise gradiyent, portal basınç düşük olduğundan dolayı düşüktür. Çoğu laboratuarlarda lipid, albümin tayinini bozar; bu yüzden şilöz asitler yanlış olarak yüksek albümin gradiyenti gösterebilir.

Mikst asitli hastaların (örneğin portal hipertansiyona ilaveten asit oluşumu için bir başka nedeni olanlar) beklendiği gibi yüksek bir albümin gradiyentleri vardır. Tüberküloz veya peritoneal karsinomatozis mevcudiyetinin portal basıncı düşürmesi beklenmez. Albümin gradiyenti basit bir şekilde portal basıncın bir göstergesidir. Siroz yüksek albümin gradiyentinin en yaygın sebebidir. Düşük albümin gradiyentinin en yaygın nedeni peritoneal karsinomatozisdir. Bununla birlikte yüksek ve düşük gradiyentlerin başka nedenleride vardır (Tablo 5).

Tablo 5 : Serum- asit albümin gradiyenti le asitlerin sınıflandırılması

Yüksek Gradiyent (≥ 1.1 gr/dl)	Düşük Gradiyent (< 1.1 gr/dl)
Siroz	Peritoneal karsinomatozis
Alkolik hepatit	Tüberküloz (siroz olmaksızın)
Masif karaciğer metastazları	Pankreatik asitler(siroz olmaksızın)
Fulminan karaciğer yetmezliği	Biliyerasitler (siroz olmaksızın)
Budd - Chiari sendromu	Nefrotik senrdom
Portal ven trambozu	Bağ dokusu hastalığı olan
Venooklüziv hastalık	hastalardaki asitler
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	Barsak obstrüksiyonu veya
Miksödem	infarktüsünden dolayı olan asitler
Mikst asidler	

KÜLTÜR :Nötrositik asitlerde spontan infeksiyonu saptamada bakteriyel kültür sensitivitesi, kullanılan kültür metaduna göre dramatik olarak değişir. Konvansiyonel kültürler vakaların %42-43'ünü saptar, halbuki kan kültür vasatlarına yatak başında asitin inokülasyonu nötrositik asitlerde bakteriyel çoğalmayı sağlamada %91-93'lük bir başarı oranı sağlar (37, 38).

TOTAL PROTEİN : Asitik sıvı, geçmişte protein seviyesi 2,5 g/dl'den yüksekse eksüda olarak sınıflandırılmıştır. Bununla beraber asitik sıvı sınıflandırılmasında eksüda/transüda sistemi sorunlarla doludur (Tablo 6). Sirotik asitlerde asit protein seviyesi tamamen serum total protein konsantrasyonu ve portal basınca bağlıdır (36). Böylece nisbeten yüksek serum proteinli bir sirotiğin nisbeten yüksek asitik sıvı proteini olabilir. Komplikasyonsuz sirotik asidlerin %19'unun protein seviyesi 2,5 g/dl'den büyüktür (39). 10 kg'lık bir diürez sonunda asidik sıvı total proteini 1,38'den

2,86 g/dl'ye artar. Sirotik asitli hastaların %67'sinde diürez sonunda 2,5 g/dl'den daha büyük bir protein seviyesi gelişir (47). Popüler inanışın aksine asitik sıvı total protein konsantrasyonu spontan bakteriyel peritonit esnasında artmaz ve en düşük proteinli asitleri olan hastalar en fazla spontan bakteriyel peritonite meruz kalırlar (40,41). Malign asitli hastaların hemen hemen 1/3'ünde asit oluşum nedeni olarak masif karaciğer metastazından dolayı portal hipertansiyonu vardır. Bunların total proteini 2,5 g/dl'den azdır (33). Kardiyak asitlerin protein konsantrasyonu hemen daima 2,5 g/dl'den büyüktür (40).

Özetle, eksüda /transüda kavramı asitik sıvı analizinde çok yararlı değildir.

Tablo 6 : Asit sınıflandırmasında eksüda/transüda sistemiyle ilgili problemler

Asitik sıvı seviyesi serum proteini ve portal basınca bağlıdır.
* Sirotiklerin %20'sinin yüksek protenli asitleri vardır.
* Spontan bakteriyel peritonitli örneklerde %0 total protein $\geq$ 2,5 g/dl'dir.
* Sirotiklerin 2/3'ünde diürez anında yüksek protein asitleri gelişir.
* Malignite ile ilişkili asitlerin 1/3'ünde total protein < 2,5 gr/dl'dir.
* Kardiyak asit örneklerinin %100'ünde total protein $\geq$ 2,5/gr/dl'dir.
* Tüberküloz peritonitli örneklerin %50'sinin total proteini < 2,5 g/dl'dir.

Asitte total protein, glükoz ve laktat dehidrogenaz (LDH) ölçümünün spontan bakteriyel peritoniti, asite barsak perforasyonundan ayırt etmede değeri olduğu bildirilmiştir. Aşağıdaki üç kriterden ikisiyle karşılaşan asitik sıvısı olan hastaların spontan bakteriyel peritonit olmaları muhtemel değildir; ve asite bağırsak perforasyonunun meydana gelip gelmediğini tayin etmek için acil değerlendirme gerekir: Total protein >1 gr/dl, Glükoz <50mg/dl ve LDH, serum için normalin üst sınırından daha fazla olması (42).

GLÜKOZ : Küçük molekül ağırlığından dolayı glükoz asit sıvısına kolayca girer. Böylece asitik sıvı konsantrasyonu glükoz, beyaz küre hücreleri veya

bakteriler tarafından peritoneal boşlukta tüketilmedikçe serumunkine benzer. Bununla birlikte popüler inanışın aksine asitik sıvı glükozu steril sıvılarla mukayese edildiğinde yada spontan bakteriyel peritonitli hastalarda asitik sıvı glükozu, infeksiyon öncesi sıvılarındaki glükoz seviyeleriyle karşılaştırıldığında spontan peritonit anında düşmez (40). Yinede bu durumda asitik sıvı glükoz tüketimi az derecede olsa vardır. Asitik sıvı/serum glükoz oranı spontan peritonit anında infeksiyon öncesi aynı hastalardaki oranla karşılaştırıldığında azalmaz (40). Bağırsak perforasyonu asitik sıvıya gerçekleşirse glükoz genellikle düşer, hatta 0 mg/dl'ye düşebilir (42).

LAKTAT DEHİDROGENAZ (LDH) : LDH daha büyük bir moleküldür asitik sıvıya glükozdan daha az kolaylıkla girer. Asitik sıvı, serum LDH oranı komplikasyonsuz sirotik asitlerde 0,40 $\pm$ 20'dir. SBP'de muhtemelen LDH'nin nötrofil salınımından dolayı asitik sıvı LDH seviyeleri artar, böylece ortalama oran 0,85 $\pm$ 0,29 olur (42). LDH oranı 1'den büyükse LDH peritoneal kavitede üretilmekte veya salınmaktadır. Buda genellikle enfeksiyon veya tümör varlığında olmaktadır.

AMİLAZ : Asitik sıvı amilaz konsantrasyonu komplikasyonsuz sirotiklerde 42 $\pm$ 44 IU/L'dir. Asitik sıvı serum amilaz oranı ise 0,44 $\pm$ 0,33 IU/L'dir. Asitik sıvı amilaz konsantrasyonu pankreatik, veya barsak perforasyonu durumunda bu ortalamanın üzerine çıkar. Pankreatik asitlerde asitik sıvı amilaz konsantrasyonu 1957 $\pm$ 1093 IU/L ve asitik sıvı / serum oranı 5.59 $\pm$ 0.02'dir.

GRAM BOYA : Asitin gram boyası SBP şüphelenildiğinde sıklıkla istenmesine rağmen 50 ml asitin santrifüje edilmiş sedimentinin dikkatli inspeksiyonu SBPde bakteriyi göstermede %10 sensitiftir. Gram boyada bakterileri tayin etmek için mililitrede 10.000 bakteri gerekmektedir. Gram boya, en fazla bağırsağın asite perforasyonunu saptamada veya ekarte etmede yardımcıdır, böyle bir durumda multipl bakteri bulunacaktır.

TÜBERKÜLOZ İÇİN YAYMA VE KÜLTÜR : Asitik sıvının direkt yaymasının mikobakteriyi saptamada yalnızca %0-2 sensitivitesi vardır (38,39). Bir litre sıvı kültür edildiği zaman sensitivite %6'den %83'e ulaşır (43). Çoğu laboratuar tüberküloz kültürü için 50 ml asitik sıvıyı işleyebilir. Peritoneal biyopsi %64-%83 sensitiftir (43). Tüberküloz peritoniti saptamada peritoneoskopinin sensitivitesi %100'e yaklaşır. Tüberküloz peritonit, SBP'nin kültür negatif çeşididir. Fakar tüberküloz durumunda hücre hakimiyeti PMN'den ziyade mononükleerdir.

SİTOLOJİ : Sitoloji yaymalarının malign asitleri saptamada %58-75 sensitif olduğu bildirilmitir (40, 47). Bununla beraber malignite ile ilişkili asitli hastaların yaklaşık 2/3'ünün peritoneal karsinomatozisi vardır. Esas olarak peritoneal karsinomatozalı hastaların %100'ünde asitik sıvıya dökülen malign hücreler görülmekte ve pozitif asitik sıvı sitolojisine yol açmaktadırlar (16). malignite ile ilişkili asiti olan hastaların geri kalan 1/3'ü masif karaciğer metastazı, lenfomadan dolayı şilöz asitler veya hepatoselüler karsinomadır. Bu hastaların negatif sitolojisi vardır (16). Yanlış pozitif sitoloji oranları 0'a yaklaşır (39). Hepatomalar nadiren peritona metastaz yaparlar. Sitoloji bu tümörü olan hastaların %10'undan azında pozitiftir (41, 47). Bazı sitoloji laboratuarları fikse edilmiş; bazıları da taze fikse edilmemiş örnekleri tercih eder. Çok az miktarda (birkaç mililitre) örnekleri kabul etme veya hafta sonuna girerken alınmış, fikse edilmemiş bir örneğin geç olarak kabul edilmesi, patolojistin tecrübesi, maligniteyi tanımaya engel teşgil edebilir. Malignite ile ilişkili asitlerin yüksek bir PMN sayısı olabilir (bir serideki vakaların %16'sında). Muhtemelen ölen tümör hücreleri nötrofilleri sıvıya çekmektedir (16). Genellikle PMN hakimiyeti yoktur, bu SBP'den ayırt etmede yardımcı olur.

PERİTONEAL BİYOPSİ : Asitik sıvı sitolojisi peritoneal karsinomatozisi saptamada oldukça senstiftir. Peritoneal biyopsiye nadiren bu durumda ihtiyaç duyulur. Peritoneal biyopsi için en iyi ve belkide tek endikasyon tüberküloz

peritonittir. Peritoneal biyopsi portal hipertansiyon durumunda fatal sonuçlanabilen kollateral yırtılmasına yol açabilir. Peritoneoskopla peritonun direkt görülmesi, kör biyopsiye tüberküloz peritonit şüpheli sirotiklerde tercih edilir.

TRİGLİSERİD : Asitik sıvı süt gibi ise trigliserid seviyesi elde edilmelidir; ve sıvı tabaka oluşturup oluşturmaması açısından 48-72 saat buzdolabında bekletilmelidir. Şilöz asitlerin trigliserid içeriği 200 mg/dl'den daha fazladır; ve genellikle 1000 mg/dl üzerindedir. Steril asitik sıvı örneklerinin yaklaşık %20'si hafifçe bulanıktır. Fakat bulanıklık artmış hücre sayımından değildir (39). Bu örneklerin trigliserid konsantrasyonu 64 $\pm$ 43 mg/dl'dir. Berrak sirotik asitlerinki ise 18 $\pm$ 9 mg/dl'dir. Bu örnekler opalesent olarak adlandırılır.

BİLİRUBİN : Kahverengi asitler bilirubin konsatrasyonu için test edilmelidir. Asitik sıvı bilirubin seviyesi, serum seviyesinden fazla ise asite bağırsak veya biliyer perforasyon akla gelir.

pH : Asitik sıvı pH'sının komplikasyonsuz sirotik asitlerden, infekte veya malign asitleri ayırt etmede yardımcı bir test olduğu ileri sürülmüştür. Asitik sıvı pH'sı basitçe PMN mevcudiyetinin indirekt bir göstergesidir. pH'nın infeksiyonu saptamadaki sensitivitesi yaklaşık %40'dır. PMN 2000/mm ^{3} aşıncaya kadar pH normal bulunmuştur (>7,35) PMN konsantrasyonunu doğrudan ölçmek daha maliyet ve tanısal yönden etkindir.

KARSİNOEMBRİYONİK ANTİJEN (CEA) : Asitik sıvıda CEA'nın ölçümü malign asitleri saptamada yardımcı bir test olarak ileri sürülmüştür (44). Ancak CEA'nın değerini ortaya koyan çalışma malignite ile ilişkili asitli hastaları alt gruplara ayırmamıştı; ve çok hastada yapılmamıştı. Asitteki CEA çalımasında tüm selim vasıflı sıvıların 10 ng/ml'den daha az CEA değeri vardı. Malign asitli hastaların %48'inde (14/29) CEA 10 ng/ml'den daha fazlaydı. Bununla beraber sitoloji %41'inde (12/29) pozitifti. Sitolojinin böyle duyarsız olması çalışmanın yorumunu güçleştirmektedir.

ASİTİK SIVI "MALİGNİTE HUMORAL TESTLERİ" : Fibronektin, kolesterol, alfa1- antitripsin, siklik AMP glikozaminoglikanlar, malign asitleri saptamada yararlı testler olarak ileri sürülmüştür. Bu çalışmaların temel varsayımı şuydu : Asitik sıvı sitolojisi yalnızca malignite ile ilişkili asitleri saptamada kullanılan test olarak oldukça duyarsızdır. Ne yazıkki bu çalışmalar malignite ile ilişkili asitlerin birkaç alt grubu olduğunu dikkate almamışlardır; ve sitolojinin yalnızca peritoneal karsinomatozisi saptamada yardımcı olacağını değerlendirmemişlerdir. Keza uygun kontrol grupları (siroz veya peritoneal karsinomatozisten başka durumlarla meydana gelen asiti olan hastalar) bu çalışmalara dahil edilmemiştir.

Masif karaciğer metastazı olan hastalarda bulunan, malignitenin humoral testleri kavramının kullanımını sorgulayan bir başka çalışmada, anormal olarak asitik sıvı fibronektin veya kolesterol konsantrasyonu artmamıştır (45,46). Böylece negatif sitolojileri olan hastaların negatif malignitenin humoral testleri vardır. İlaveten yüksek proteinli sirotik olmayan asitli hastaların esas olarak daima yanlış pozitif malignitenin humoral testleri vardır (16, 45, 46). Malignitenin humoral testleriyle ilgili problem bunların oldukça nonspesifik oluşlarıdır. Bu maddeler karaciğerde sentez edilirler ve indirekt olarak asite girerler. Sirotik asitler serumun 5-10 katı bir dilüsyonudur. Sirotik olmayan asitler genelde serumun 0-3 katı dilüsyonundadır; peritoneal karsinomatozis, genelde asitlerin en yüksek protein içeriklisidir. Sirotik bir karaciğer bu maddeleri zayıf bir şekilde sentez eder. Sirotik olmayan karaciğerlerse iyi sentez ederler. Böylece karaciğerde sentez edilen herhangi bir maddenin, peritoneal karsinomatozisli hastalarla karşılaştırıldığında sirotk asitlerde belirgin şekilde farklı konsantrasyonlara sahip olması beklenir. Çünkü bu iki durumda; bu maddelerin farklı serum konsantrasyonları ve dilusyondaki farklılıklardan dolayı maddelerin asitik sıvı konsantrasyonlarındaki büyütücü etkilerinden kaynaklanmaktadır. Keza sirotik olmayan asitlerin herhangi bir şekilde, yanlış pozitif malignitenin humoral testlerine sahip olması beklenir (16,45,46). Böylece bu testler yardımcı olmaktan çok yanıltıcı olabilmektedir.

SERUM ANALİZİ : Serum albümin konsantrasyonu ölçümü, albümin gradiyentini saptamak için zorunludur. Asitik sıvı infeksiyonu şüphelenilirse hasta ateşli olmasa bile asitik sıvıya ilaveten kan kültürü alınmalıdır (SBP'li hastaların yalnızca %67'sinde ateş vardır). Ayırıcı tanıda protein ve LDH oranlarını hesaplama sanıldığı kadar yardımcı değildir. Alfa - feto protein konsantrasyonu için serum tayini, aniden asit gelişen kompanse sirotiklerde hepatomayı saptamada değeri olabilir. Asitik sıvı AFP düzeyi daima serum değerinden düşüktür.

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME : Birçok hekim asit hastasında ilk değerlendirmede radyolojik tetkikleri istemesine rağmen, sıvıyı uygun bir şekilde tetkik etmek için uygulanan parasentez muhtemelen daha maliyet ve tanısal açıdan etkin bir yöntemdir. Genellikle asitik sıvı analizi anemnez ve fizik tanı ile birlikte tanıya olanak sağlar. Nadiren bazı radyolojik testlerin uygulanmasının değeri olabilir. İnfekte asitli hastada başlangıç asitik sıvı analizi bağırsak perforasyonu kriteri taşıyorsa, ve de özellikle çok sayıda farklı bakteri gram boyada dikkati çekiyorsa düz ve üst karın filmleri serbest sıvı olup olmadığını tayin etmek için çekilmelidir. Serbest hava varsa, hastanın muhtemelen laparatomi ihtiyacı vardır. Serbest hava yoksa, acil suda eriyen bağırsak kontrast çalışmaları yapılmalıdır. Hasta genç ise ilkin üst gastrointestinal çalışma perfore duodenal ülserden ekstravazasyonu, hasta yaşlı ise ilk olarak perfore kolonik divertikülümden ekstravazasyonu araştırmak için uygulanmalıdır. Ekstravazasyon bulunursa acil cerrahi girişime hasta alınmalıdır. Düz karın filminin nadir durumlarda metastatik kolonik karsinoma veya over karsinomunun kalsifikasyonunu saptamada değeri olabilir.

Karın ultrasonografisinin asitten obesiteyi ayırt etmede veya küçük hacimli asiti tayin etmede değeri olabilir. Asitli ve multipl karında skarları olan hastada ultrasonografi, parasentez iğnesi ile emniyetli bir şekilde girilecek yeri saptamada yardımcı olabilir. Ultrasonografi; over, mezenterik veya pankreatik kitleleri, peritoneal karsinomatozisi düşündüren asitik sıvı analizi olan hastalarda tesbit edebilir. Bilgisayarlı tomografik çalışmalar ultrasonografiyi tamamlayabilir; ve hemokromatozda dalakla mukayese edildiğinde karaciğerdeki yoğunluk

artışını saptamada ilave değeri olabilir. Görüntüleme çalışmalarının hepatik, portal venler ve inferior vena cavadaki trombozu tayin etmede değeri olabilir (örneğin dopler ultrasonografi tromboz durumunda tıkalı veya türbülen akımı doğrulayabilir) . Karaciğer dalak skeni asit hastasını değerlendirmede kısmen değeri olabilir. Karaciğerden dalağa ve kemik iliğine radyonüklidin yeniden dağılımı alkolik karaciğer hastalığında en fazladır. Fakat alkolik olmayan karaciğer hastalığında çok az anormal hatta normaldir. Normal karaciğer dalak sikeni asit oluşum nedeni olarak alkolik karaciğer hastalığını ekarte eder.

MATERYAL VE METOD

HASTALAR : Asit nedeni ile ayırıcı tanı ve tedavi için hastanemiz İç Hastalıkları Kliniğine başvuran 28 hasta çalışmaya alındı. Bunların 14'ü malignite ile ilişkili asitti (14 kadın, 2 erkek; yaş oranı 32-82; yaş ortalaması 55,4). 14'ünün ise malignite ile lişkili olmayan asiti vardı (7 kadın, 7 erkek; yaş oranı 23-68; yaş ortalaması 55.2). Malignite ile ilişkili (MİA) ve ilişkili olmayan (MİOA) asitlerin tanıları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7 : Asitli hastalardaki hastalık tanıları

MİA		MİOA	
TANI	**SAYI**	**TANI**	**SAYI**
Over CA	5	Karaciğer sirozu	8
Primeri bilinmeyen	2	(6'sı alkolik olmayan	
adeno karsinom		2'si alkolik)	
Meme CA	1	Kalp Yetmezliği	1
Hepatoselüler CA	2	Kalp Yetmezliği	1
Mide CA	1	(Nefrotik sendromla birlikte)	
Malign melanoma	1	Tüberküloz peritonit	1
İmmünoblastik Sarkom	1	Budd-chiari sendromu	1
Osteojenik sarkom	1	Behçet sendromu	1
		Nefrojenöz (Diyaliz) asit	1

Hastalar serum-asit albümin gradiyent değerine göre düşük albümin gradiyentine sahip olanlar (DAG) [Portal hipertansiyonu olmayanlar] ve yüksek albümin gradiyentine sahip olanlar (YAG) [Portal hipertansiyonu olanlar] diye ikiye ayrıldı. Bu ayırıma göre malignite ile ilişkili olan ve olmayanların hastalık tanıları Tablo8'de gösterilmiştir.

Tablo 8 : Büyük albümin gradiyentine sahip asitler (< 1.1 g/dl)

MİA	SAYI	MİOA	SAYI
Peritonitis Karsinomatoza	8	Tüberküloz Peritonit	1
Karaciğer Metastazı	2	Nefrojenöz (diyaliz) Asit	1
(Peritoneal tutuluş olmaksızın)			
YÜKSEK ALBÜMİN GRADİYENTİNE SAHİP ASİTLER (> 1.1 G/DL)			
MİA	**SAYI**	**MİOA**	**SAYI**
Hepatoselüler Karsinom	2	Karaciğer Sirozu	8
Peritonitis Karsinomatoza	1	Budd-Chiari Sendromu	1
(Karaciğer metastazıyla birlikte)		Kalp yetmezliği	
		Kalp Yetmezliği	
Peritonitis Karsinomatoza	1	(Nefrotik Sendromla birlikte	
		Behçet Sendromu	1

MİA'li hastalıklarda peritoneal metastaz 5'inde laparatomi veya laparatomiyle birlikte alınan biyopsi, 5'inde pozitif asitik sıvı sitolojisi ile; hepatoselüler karsinomlu 2 hastada tanı karaciğer biyopsisi bulgularına dayanılarak, karaciğer metastazı olan 3 hastada tanıya ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi bulgularına ek olarak operasyon gözlemi göz önüne alınarak varıldı.

MİOA'li 14 hastanın 8'inde karaciğer sirozu mevcuttu 5'inde tanı karaciğer biyopsisi ile histolojik olarak doğrulandı. Bu grupta alfa-feto protein seviyeleri normaldi; ultrasonografi yada batın tomografisi malignite bulgusu göstermiyordu.

METODLAR : Kan ve asit örnekleri hastalar kliniğe kabul edildikten sonraki ilk 48 saat içinde herhangi bir yeni tedavi başlamadan aynı anda alındı. Laktkd dehidrogenaz (LDH), kolesterol, gama-glutamil transpeptidaz (GGT), total protein ve albümin tayini kan örnekleri için uygulanan tekniklerle yapıldı.. LDH konsatrasyonu Modified Gay/Macomb/Bowers metoduyla (Dacos

XL analizör); GGT konsantrasyonu Glucana soluble substrate metoduyla (Dacos XL analizör); kolesterol konsantrasyonu enzimatik metodla (Dacos XL analizör); total protein düzeyi biuret reaksiyonu ile; albümin ise green dye-binding ile ölçüldü. Serum ve asitik sıvı alfa 1 - antitripsin düzeyleri radiyal diffüzyonla tayin edildi.

Asitik sıvı alfa 1 antitripsin(AS-AAT) ve asit serum alfa1-antitripsin oranı AAT-A/S cut off değerleri önceden karaciğer sirozlu hastalarda yapılmış çalışma esas alınarak (4), sırası ile 120 mg/dl ve 0.4 olarak kabul edildi. Asit sıvısının sitolojik incelemesi, 10 ml örneğin 1000 devirde 5 dakika santrifüjüyle oluşan çökeltiden hematoksilen-eozin, papanicolau boyaları ile boyanmış yaymaları hazırlanarak yapıldı.

FLOW CYTOMETRY : Hastadan alınan 10-20 ml asit sıvısı 5 dakika 500xg santrifüje edildi. Ponksiyon mayi hemorajik olduğunda amonyum klorür çözeltisi kullanılarak lizise uğratıldı. Elde edilen hücreler fosfat tamponlu çözeltiyle (PBS) iki kez yıkandı. Santrifüj sonrası hücreler üzerine yeniden PBS eklenerek hücre sayımı $1x10^{9/1}$ye ayarlandı. 50 µl hücre süspansiyonu üzerine 50 µl DNA prep LPR (Lysing and permeablizing reagent ; <0.1% potasyum siyanid, <0.1% NaN3, iyonik olmayan deterjanlar, tuz ve stabilize edici ajanlar) eklendi; sallanarak 10 saniye bekletildi. Ardından 1000 µl DNA prep boyası (<0.5% propidium iodide, RNAse [type III-A sığır pankreası (4KU/ml)] <0.1 %NaN3, tuz ve stabilize edici ajanlar) ilave edildi; 20 saniye sallanarak bekletildi. 15-30 dakikalık inkübasyondan sonra sonuçlar iki saat içinde değerlendirildi. [DNA prep: Coulter. Hialeah, Florida].

Tavuk eritrositleri ve normal insan lenfositleri standart olarak kullanıldı. Amonyum klorürle lizise uğratılmış ve PBS ile iki kez yıkanmış normal insan tam kanı diploid referans kontrolü olarak kullanıldı. Karanlıkta buz üstünde 30 dakikalık inkübasyon sonunda örnekler 41 µm naylon ağdan filitre edildi ve 15-mw, 488-nm argon lazerle kurulmuş Epics (R) Profile II (Coulter) ile analiz edildi. Flow cytometry sonuçları normal (diploid) veya anormal (aneuploid) olarak sınıflandırıldı. Normal Go/G1 pikleri ile karşılaştırıldığında farklı bir veya daha fazla pik aneuploid olarak tanımlandı. Biyokimyasal parametre sonuçları

ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Herbir parametre için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler, tanısal tutarlılık hesaplandı. malign ve malign olmayan asit gruplarında elde edilen sonuçların karşılaştırılmasında Mann-Whitney u testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Total protein, LDH, kolesterol, total protein asit-serum oranı (Protein A/S), LDH asit-serum oranı (LDH A/S), serum - asit albümin gradiyenti (SAAG) ve alfa-antitripsin (AAT) düzeyleri malignite ile ilişkili asitlerle (MİA), malignite ile ilişkili olmayan asitler arasında (MİOA) arasında anlamlı bir fark gösterdi. GGT konsantrasyonları, GGT asit-serum oranı (GGT A/S), alfal-antitripsin asit-serum oranı (AAT-A/S) değerleri ise her iki grup arasında anlamlı bir fark göstermiyordu. Bu parametrelerin ortalama konsantrasyonları Tablo 9'da görülmektedir. Sitolojik muayene malign asitli 9 hastada pozitifti (%64). Malign olmayan asitli tüm vakalarda ise negatifti. Flow cytometry (FCM) ile DNA analizi malign asitli 2 vakada aneuploid pik gösterdi (%14). SAAG ve Asitik sıvı-alfa 1 antitripsin (AS-AAT) MİA grubunda 0.95 ± 0.76, MİOA grubunda 1.90 ± 0.96'idi ($p = 0.0123$). AS-AAT konsantrasyonları ise sırası ile 272.66 ± 134.55 ve 144.07 ± 88.77'idi ($p = .0123$). AS-AAT konsantrasyonları ise sırası ile 272.66 ± 134.55 ve 144.07 ± 88.77'idi ($p=0.0088$).

Tablo 10'da MİA'leri MİOA'lerden ayırt etmede kullanılan parametrelerin tanısal doğruluğu karşılaştırmalı olarak verilmiştir. SAAG; MİA'i 14 hastanın 10'unda <1.1'idi(sensitivite %71, spesivite %85, pozitif prediktif değer %83). MİOA'li 14 hastanın 2'sinde (1'i tüberküloz peritonit, 1'i nefrojenöz [diyaliz] asit) yanlış pozitifti. AS-AAT malign asitli 14 hastanın 11'inde >120 mg/dl, MİOA'li 14 hastanın 7'sinde ise AS-AAT düzeyleri >120 mg/dl'idi (4'ü karaciğer sirozu, 1'i kalp yetmezliği [nefrotik sendromla birlikte], 1'i tüberküloz peritonit 1'i Budd-Chiari sendromu) (Sensitivite %78, spesifite %50, pozitif prediktif değer %60). 6 hastada aynı zamanda (tüberküloz peritonit hariç) SAAG >1.1'idi. AAT-A/S oranı 14 hastanın 13'ünde "cut-off" değerinin (>0.4) üzerindeydi; ve en yüksek sensitiviteye sahip parametre olarak dikkati çekiyordu. Ancak MİOA'li 14 hastanın 8'inde yanlış pozitif sonuç verdiğinden spesifitesi düşüktü (%42).

Asit sıvısının sitolojik muayenesi MİA'li 14 hastanın 9'unda pozitifti. Sitolojisi negatif olan 5 olgunun 2'si hepatoselüler karsinom, 2'si karaciğer metastazı, 1'i ise peritonitis karsinomatozaydı (sensitivite %64, spesifite %100, pozitif prediktif değer %100).

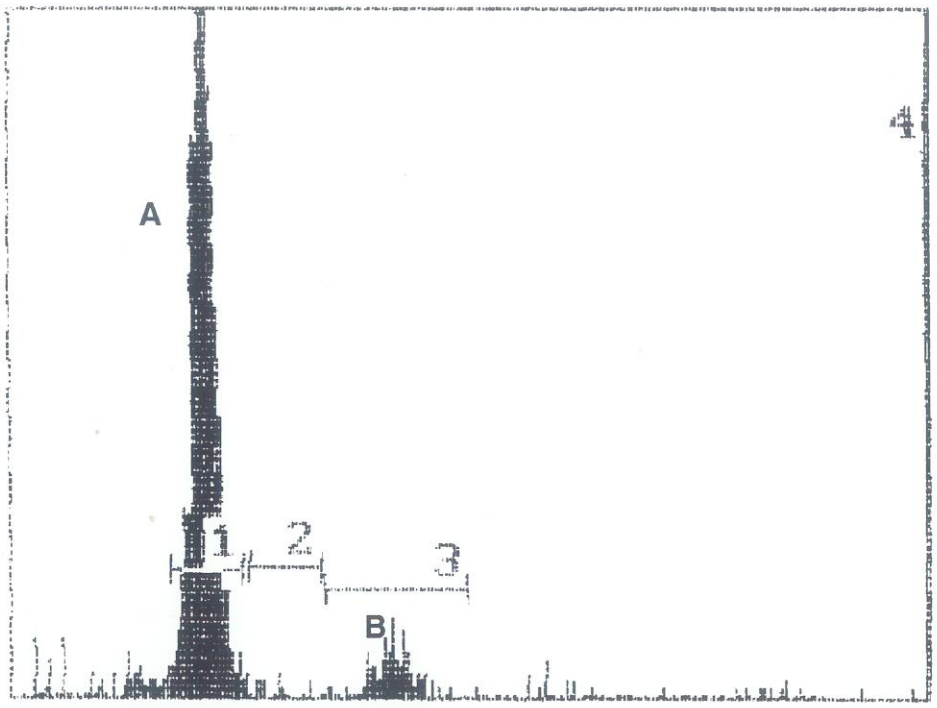
Peritoneal kanserli grupta; AS-AAT 9 hastanın 9'unda da (%100) >120 mg/dl, 8'inde (%88) SAAG <1.1, 8'inde (%88) sitoloji pozitif, 2'sinde (%22) FCM histogramda aneuploid pik gösteriyordu (Şekil 2).

Peritoneal kanser ve karaciğer metastazı olan 1 hastada AAT-A/S (>0.4), sitoloji (+) hariç diğer parametreler MİA'i ayırt etmedi.

Karaciğer metastazlı 2 hastada SAAG < 1.1, AS-AAT >120mg/dl idi.

Hepatoselüler karsinomlu 2 hastada ise SAAG >1.1, AS-AAT <120 mg/dl idi. 2 hastada da sitoloji negatifti ve FCM'de diploid patern saptandı. Böylece bu grupta kullanılan tüm testler malignite ile ilişkiyi ayırt etmede yetersiz kaldı. Tablo 11'de malign asit alt gruplarında araştırılan asitik sıvı parametrelerinin gerçek pozitif sonuçları toplu halde gösterilmiştir.

Düşük (<1.1) SAAG ve AS-AAT düzeyi >120 mg/dl olan hastalar birlikte ele alındığında spesifite %92 ve pozitif prediktif değer %90 olarak bulundu. Yalnızca tüberküloz peritonit bu birliktelik olduğu halde MİA'lerdeki gibi sonuçlar vermekteydi. Hem SAAG <1.1, hemde AS-AAT >120 mg/dl olan 10 hastanın 3'ünde sitoloji negatifti. Bu kombinasyona sitolojide eklendiğinde sensitivite %85'e yükseldi (Tablo 12).



Şekil 2 : Over CA'lı 55 yaşındaki bir kadın hastadan alınan aneuploid FCM histogramı
A : Kontrol diploid pik. B: Aneuploid pik

Tablo 9 : Malignite ile ilişkili ve malignite ile ilişkili asiti olmayan has talarda asitik sıvı parametrelerinin ortalama değerleri.

Parametreler :	MİA	MİOA	p
SAAG	0.95±0.76	1.90±0.96	0.0123
Alfal-Antitripsin (120mg/dl)	272.66±134.55	144.07±88.77	0.0088
Total Protein (g/dl)	3.22±1.51	2.07±1.19	0.0482
LDH (u/l)	325.21±441.58	124.21±121.92	0.0216
Kolesterol (mg/dl)	61±37.96	28.28±26.67	0.0244
Alfal antitripsin Asit/Serum	0.95±0.70	0.68±0.58	0.1295
Protein Asit/Serum	0.55±0.22	0.34±0.20	0.0229
LDH Asit/Serum	0.85±0.59	0.45±0.54	0.0203
GGT	86.76±102.4	26.07±18.25	0.0935

Tablo 10 : Malign asitleri malign olmayanlardan ayırt etmede kullanılan parametrelerin gerçek pozitif ve yanlış pozitif oranları

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Tutarlılık (%)	prediktif (+)(%)	prediktif (-)(%)	cut off değeri	Gerçek (+)	Yanlış (+)
SAAG	71	85	78	83	75	<1.1	10/14	2/14
Alfal-Antitripsin	78	50	64	60	70	>120mg/dl	11/14	7/14
Alfal-Antitripsin A/S	92	42	67	61	85	>0.4	13/14	8/14
Sitoloji	64	100	82	100	73		9/14	0/14
Flow cytometry	14	100	57	100	53		2/14	0/14
Kolesterol	57	92	75	88	68	>48mg/dl	8/14	1/14
Total Protein	64	64	64	64	64	>2.5g/dl	9/14	5/14
LDH	42	85	64	75	60	>200u/l	6/14	2/14
Protein A/S	64	78	71	75	68	>0.5	9/14	3/14
LDH A/S	57	85	71	80	66	>0.6	8/14	2/14

Tablo 11: Malign asit alt gruplarında malign olmayan asitlerden malign olanları ayırt etmede kullanılan parametrelerin gerçek pozitif oranı

Parametreler	Grup-1 (Peritonitis karsinomatoza)	Grup-2 (Peritonitis karsinomatoza+ karaiğer metastazı)	Grup-3 (Karaciğer metastazları)	Grup-4 (Hepatoselluler karsinoma)
SAAG < 1.1	8/9	0/1	2/2	0/2
Alfal-Antitripsin >120mg/dl	9/9	0/1	2/2	0/2
Total Protein >2.5g/dl	7/9	0/1	2/2	0/2
Kolesterol 48mg/dl	6/9	0/1	2/2	0/2
LDH 200 u/l	4/9	0/1	2/2	0/2
Alfal-Antitripsin A/S>0.4	9/9	1/1	2/2	1/2
Protein A/S >0.5	7/9	0/1	2/2	0/2
LDH A/S >0.6	7/9	0/1	1/2	0/2
Sitoloji	8/9	1/1	0/2	0/2
Flow cytometry	2/9	0/1	0/2	0/2

Tablo 12: Malign asit ayırıcı ayırıcı tanısında serum-asit albümin gradiyenti ile asit alfal 1-antitripsin düzeyinin birlikte ele alındıklarında tanıya olan katkıları

	MİA	MİOA	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değer (%)
Asitik sıvı parametreleri; (SAAG<1.1 + Alfa 1 - Antitripsin >120 mg/dl) olanlar	10	1	71	92	90
Asitik sıvı parametreleri; (SAAG<1.1 + Alfa 1 - Antitripsin >120 mg/dl) ve/veya pozitif sitolojisi olanlar	12	1	85	92	92

TARTIŞMA

Asitin ayırıcı tanısında klasik olarak yerleşmiş ilk yaklaşım asitik sıvı total protein seviyesi saptanmasıdır. Bu değer >2.5 g/dl ise eksüda olarak sınıflandırılmaktadır. Böyle asitler sıklıkla malignite ile ilişkilidir. Bu değerin altında ise (<2.5 g/dl) transüda olarak nitelendirilmekte ve çoğunlukla kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu sınıflandırma ile ilgili bazı sorunlar vardır : Sirotik asitlerde asit protein seviyesi tamamen serum total protein konsantrasyonu ve portal basınca bağlıdır (36). Bu nedenle serum protein düzeyi yüksek olan sirotik bir hastanın nisbeten yüksek asitik sıvı proteini olabilir. Komplikasyonsuz sirotik asitlerin %19'unda protein seviyesi >2.5 g/dl bulunmuştur (39). Yine diüretik kullanan asitli hastaların %67'sinde diürez sonunda total protein seviyeleri 2.5 g/dl'yi aştığı gösterilmiştir (40). Malign asitli hastaların yaklaşık 1/3'ünde asit oluşum nedeni masif karaciğer metastazından gelişen portal hipertansiyon nedeni iledir. Bunlarda total protein 2.5 g/dl'den azdır (16). Kardiyak asitli hastalarda protein konsantrasyonu hemen daima 2.5 g/dl üzerindedir (40). Tüberküloz peritonitli olguların %50'sinde total protein 2.5 gr/dl'den fazladır (47). Öte yandan vasküler yatakla, asitik sıvı arasında onkotik basınç gradiyentini gösteren SAAG portal hipertansiyonu %90 üzerinde güvenilirlikle gösteren bir parametredir; ve yaklaşık %95 doğrulukla portal hipertansiyonu olan ve olmayan hastaları ayırabilmektedir (47). Ayrıca SAAG'ne ait, 1.1'in altındaki değerlerde MİA'i ortaya koymada değişen sensivite oranları (%32-85) bildirilmiştir (3,4,5,7). SAAG ; karaciğer metastazı olan veya hepatomalı hastalarda portal hipertansif asitlerdeki gibi ($\geq$ 1.1) sonuçlar verebilmektedir (16).

Biz de eksüda - transüda sistemindeki birçok sorunlar nedeni ile başlangıçta hastalarımızı düşük albümin gradiyentine (<1.1) sahip olanlar (DAG) ve yüksek albümin gradiyentine ($\geq$1.1) sahip olanlar (YAG) şeklinde sınıflandırdık. Nitekim bizim çalışmamızda böyle bir sınıflandırma sonrası SAAG tek başına ele alındığında MİA'leri ayırt etmede %71'lik bir sensitiviteye (%85 spesifite, %83 pozitif prediktif değer) sahip olarak bulunmuştur. Bu değerler klasik parametrelerle elde edilen sonuçlara göre daha üstündür. Ancak

SAAG'nin portal basıncın indirekt bir göstergesi olduğu ve histolojik tanıyı sağlamadığı unutulmamalıdır. Bununla birlikte yüksek albümin gradiyentinin en yaygın nedeninin siroz, düşük albümin gradiyentinin en yaygın nedeninin ise peritoneal karsinomatozis olduğu bilindiğinden (47), ayırıcı tanıda ilk yaklaşımın bu şekilde yapılmasının yararlı olacağını düşündük.

AS-AAT %78'lik sensitivite oranı ile SAAG'den daha üstündü. Fakat spesifite (%50) ve pozitif değer (%60) SAAG'ye göre daha düşüktü. Bu değerler Villamil ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen sonuçlardan daha düşüktür (sensitivite %96, spesifite %95) (4). Ancak onların çalışmasında MİOA grubu olarak yalnızca sirotik asitler alınmıştır; ve siroz dışı farklı etyolojilere sahip MİOA'li hastaların çalışmaya dahil edilmemesinin bu sonucu meydana getirmesi muhtemeldir. Alfa1 - antitripsin bilindiği kadarı ile karaciğerde sentez edilen bir maddedir. Bu ve diğer karaciğerde sentez edilen maddelerin, karaciğerin kalan rezervi ile ilgili olarak serum ve dolayısı ile asit sıvısındaki konsantrasyonları belirlemesi beklenir. Genel olarak sirotik bir karaciğerin sentez yeteneği azaldığından; sirotik olmayanlarda, karaciğerde sentez edilen bir madde sirotiklere göre farklı konsantrasyonlarda bulunabilecektir (47).

Malign asit alt grupları ele alındığında AS-AAT peritoneal karsinomatozalı (karaciğer tutuluşu olmaksızın) 9 hastanın hepsinde, yine yalnızca karaciğer metastazı olan 2 hastanın 2'sinde de >120 mg/dl'idi. 1 peritonitis karsinomatoza (karaciğer tutuluşuyla birlikte olan) ve 2 hepatoselüler karsinomalı "3" olguda ise yanlış negatif olarak bulundu.

Hem SAAG (<1.1), hem de AS-AAT (>120 mg/dl) sitolojisi negatif olan 3 olguda (1'i peritonitis karsinomatoza, 2'si yalnızca karaciğer metastazı) MİA'i ortaya koymada üstünlüğe sahipti. Sitoloji, SAAG >1.1 ve AS-AAT < 120 mg/dl olan 1 olguda tek başına MİA'i ayırt etti. AS-AAT, MİOA'li 7 hastada MİA'lerdeki gibi sonuç verdi; ve spesifitesi düşük (%50) bulundu.

SAAG < 1.1 ve AS-AAT > 120 mg/dl olanlar birlikte ele alındığında sensitivite değişmemekle beraber (%71) spesifite %92'ye, pozitif prediktif değer %90'a yükseldi. Bu kombinasyona sitoloji de eklendiğinde sensitivite %85'e ulaştı (SAAG <1.1, AS-AAT >120mg/dl ve/veya pozitif sitoloji).

Bu çalışmada tanıya katkısı araştırılmak üzere FCM ile DNA analizide yapılmıştır. İnsan neoplazmalarında gösterilen kromozom anormallikleri malignitenin güçlü bir delilidir. FCM büyük sayıda tümör hücreleri sitolojik örnekleri mevcut olduğu zaman DNA içeriğini ölçmek sureti ile malign hücrelerin varlığını ortaya koyabilmektedir (48,49,50,51). Aneuploid bir pik mevcut olduğunda malignite tanısından şüphelenilir. Çünki sitolojik metodla birlikte kullanıldığında malignite tanısı doğrulanmaktadır (52,53,54). Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada pozitif prediktif değeri %96 larak bildirilmiştir (8). Ancak malign hücrelerin önemli bir oranında kromozom analizinin diploid paternde olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda bu oran %36 olarak bildirilmiştir (8,55). Sitolojik olarak negatif bildirilen bazı olgularda FCM aneuploid pik gösterdiği zaman ileri tetkik veya takipte bunların malignite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (8,55). Biz de bu çalışmada MİA ve MİOA'lerde FCM ile DNA içeriğini inceledik ve tanıya olan katkısını araştırdık. Her iki testinde (FCM ve sitoloji) spesifitesi %100'e yakın olduğundan hem sitolojinin hem de FCM'nin peritoneal boşlukta malign hücreler bulunduğu zaman sensitivitesi yüksek olacaktır. Bizim çalışmamızda peritoneal karsinomatozis olduğu ispatlanmış 10 vakanın 9'unda (%90) sitoloji pozitifti. FCM ise peritoneal karsinomatozisli 10 vakanın 2'sinde (%20) aneuploid pik göstermiştir. Tüm olgular birlikte ele alındığında FCM ile DNA analizi MİA'i ayırt etmede %14 gibi düşük bir sensitiviteye sahip olarak bulunduğundan tanısal amaçlı kullanımı önerilmemektedir. Çalışmamızda sensitivitenin bu kadar düşük olması FCM ile birlikte Imaging analysis'in (IA) kullanılmaması olabilir. IA; çok daha az sayıda malign hücreleri içeren örneklerde selektif olarak hücreleri analiz edebilmekte; ve sonuçlar inflamatuar veya benign hücreler tarafından etkilenmemektedir. Nitekim Rijken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FCM tek başına kullanıldığında MİA'lerde %56 oranında sensitif bulunurken IA'le kombine edildiğinde bu oran %64'e ulaşıyordu (8).

Sonuç olarak ; sitoloji ile birlikte başlangıçta düşük albümin gradiyentine sahip olan hastalarda ikinci basamakta AS-AAT düzeyinin tayini MİA'in tanısına varmada maliyet ve tanısal yönden etkin bir yöntem olarak görülmektedir (cut-off değeri SAAG için <1.1, AS-AAT için >120mg/dl).

Asitlerin malignite ile ilişkisini ayırt etmede bundan sonraski çabaların; sitoloji yanlış olarak negatif değerlendirilen olgularda sensitiviteyi artırıcı sitolojik metodların geliştirilmesi ve peritoneal tutuluş olmaksızın yalnızca karaciğer metastazlı ve hepatomalı olguları ayırt etmeye yönelik çalışmalara harcanması gerektiğine inanıyoruz.

ÖZET

Malignite ile ilişkili asitlerle (MİA), malignite ile ilişkili olmayan asitlerin (MİOA) ayırıcı tanısında bugüne kadar çeşitli parametreler önerilmiştir. Ancak bunların hiçbirisi henüz yeterli duyarlılık ve özgüllükte değildir. Malign asit ayırıcı tanısında, serum-asit albümin gradiyenti (SAAG), asitik sıvı alfa1-antitripsin (AS-AAT) düzeyi ve flow cytometry (FCM) ile DNA analizinin rolünü incelemek üzere, MİA'i olan 14 hasta ve çeşitli etyolojilere sahip MİOA'li 14 hasta çalışmaya alındı. 28 hastanın 19'u kadın, 9'u erkek, ortalama yaş değeri 56,2 (23-84) idi.

MİA'lerde ortalama SAAG ve AS-AAT düzeyleri sırası ile 0.95 ± 0.76 ve 272.66 ± 134.55 di. Bu değerler MİOA'lerdekinden anlamlı bir şekilde yüksekti ($p=0.0123$ ve $p= 0.0088$). MİOA'lerdeki ortalama SAAG ve AS-AAT düzeyleri sırası ile 1.90 ± 0.96 ve 144.07 ± 88.77 idi. MİA'i, MİOA'ten ayırt etmede tek başına SAAG'nin sensitivitesi %71, spesifitesi %85, pozitif prediktif değer %83; AS-AAT'in ise sırası ile %78, %50, %60 olarak bulundu. SAAG değeri <1.1 ve AS-AAT düzeyi >120 mg/dl olanlar birlikte ele alındığında sensitivite (%71) değişmemekle birlikte; spesifite %92, pozitif prediktif değer ise %90'a yükseldi; ayrıca her iki parametre de sitolojisi negatif olan olgularda MİA'i ortaya koymada üstünlüğe sahipti. Bu kombinasyona sitoloji eklendiğinde sensitivite %85'e ulaştı.

Bu çalışmada FCM ile DNA analizi MİA'i ayırt etmede %14 gibi düşük bir sensitiviteye sahip olarak bulunduğundan tanısal amaçlı kullanımı önerilmemektedir.

Sonuç olarak, sitoloji ile birlikte başlangıçta düşük albümin gradiyentine sahip olan hastalarda ikinci basamakta AS-AAT düzeyinin tayini, MİA'in tanısına varmada maliyet ve tanısal yönden etkin bir yöntem olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1- Runyon BA, Reynolds : Paracentesis and ascitic fluid analysis: Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powel D, Silverstein F. eds. Textbook of gastroenterology. New York: J.B. Lippincott, 1991: 2455-65.

2- Kenneth Mauer, Usefulness of Serum-Ascites Albumin Difference in Separating Transudative from Exudative Ascites Dig. -Dis. Sci. Vol. 33. No: 10 October 1988.

3- Martin Prieto, Diagnosis of malignant ascites. Dig. -Dis. and Sciences, Vol 33, no: 7, 1988.

4- F.G. Villamil, Ascitic fluid alfa1antitrypsin. Dig Dis. and Sci. Vol. 35, No. 9 Sept. 1990.

5- Agostino Colli, Diagnostic accuracy of Sialic acid in the diagnosis of malignant ascites. Cancer Vol. 63: 912916, 1989.

6- Buo-L Differential diagnosis of human ascites: inhibitors of the contact system and total proteins Scand. J. Gastroenterol. 1993 Sep; 28 (9): 772-82.

7- Alexandr L. Ascitic Fluid Analysis for the differentiation of a malignancy-related and nonmalignant ascites. Cancer Oct 15, Vol. 68, 1991.

8- Arjen Rijken, Diagnostic Value of DNA Analysis in effusions by flowcytometry and image analysis A.J.C.P. January 1991 Vol 95. No 1.

9- Runyon BA, Reynolds TB. Approach to the patient with ascites in : Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F, eds. Textbook of gastroenterology. New York: J.B. Lippincott, 1991: 846-64.

10- Gines P., Quinter F, Arroyo V. et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987; 7: 122-8.

11- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig. Dis Sci 1986; 31: 468-75.

12- Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertansion, ascites, and renal sodium retention in cirrhosis. The overflow theory of ascites formation. Ann NY Acad Sci 1970; 170-202.

13- Schrier RW, Arroyo V, Bernard M, et al. peripheral arterial vazodilation hypothesis: A proposal for the initation of renal sodium and water retention in cirrhosis Hepotology 1988. 8: 1151.

14- Laff G, Tinzani M, Meassi E, et al Renal hemodynamic and natriuretic effect of human atrial natriuretic factor infusion in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1989; 96: 167.

15- Wilkinson SP, Williams R: Renin-angiotensin -aldosterone system in cirrhosis Gut 1980; 21: 545

16- Runyon BA, Hoefs J.C, Morgan TR, Ascitic fluid analysis in malignancy related ascites. Hepatology 1988; 8: 1104

17- Pockros PJ, Woods S. Malignant ascites from peritoneal carcinomatosis is immobile in comparison to cirrhotic ascites [Abstract] Hepatology 1988; 8: 1450.

18- Runyon BA. Cardiac ascites: A cherateriza tion. J. Clin. Gastroenterology 1988; 10: 410

19- Runyon BA, Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to the diagnosis of choleperitoneum. J Clin Gastroenterol 1987; 9-543.

20- Miedema EB, Bissada NK, Finkbeiner AE, et al. Chylous ascites complicating retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumors: Management with peritoneovenous shunting. J Urology 1978; 120.

21- Mauk PM, Schwartz JT, Lowe JE, et al. Diagnosis and course of nephrogenic ascites. Arch Intern Med 1988; 148: 1577.

22- Rubin J, Rogers WA, Taylor HM et al. Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 1980; 92: 7.

23- Wilkins KW, Hoffman GS, Massive ascites in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 1985; 12: 571.

24- Reynolds TB. Therapeutic Paracentesis: Have We come full circle? Gastroenterology 1987; 93: 386.

25- Gines P, Arroyo V, Quintero, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. Gastroenterology 1987, 93: 234.

26- Pinto PC, American J, Reynolds TB. Large-Volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: Its effect on intravascular volume. Hepatology 1988, 8: 207.

27- Runyon BA, Antillon MR, Montano AA. Effect of diuresis versus therapeutic paracentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. Gastroenterology 1989; 97: 158.

28- Runyon BA Paracenesis of asciic fluid: A safe pracedure. Arch. Intern Med 1986; 146: 259.

29- Gines P, Tio L, Arroyo V et al. Randomized comperative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albümin in cirrhosis. Gastroenterology 1988; 94: 1493.

30- Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: An explosion of information. Hepatology 1988; 8: 171.

31- Pinzello G, Simonetti RG, Crax: A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: A prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. Hepatology 1983; 3: 545.

32- Runyon BA, Akriviadis EA, Kayser AJ. The opacity of portal hypertension-related ascites correlates with the fluids triply caride concentration. Gastroenterology 1987; 92: 1769.

33- Runyon BA Care of patients with ascites T New Eng. J. Med. 1994; 5: 330.

34- Bar-Meir S, Lerner E, Conn HO. Analysis of ascitic fluid in cirrhosis. Dig. Dis. Sci. 1979; 24: 136.

35- Runyon BA, Hoefs JC. Is the concept of "exudative" ascites useful? Hepatology 1984, 4: 1982.

36- Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. J Lab Clin Med 1983; 85-240.

37- Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique Gastroenterology 1988; 95: 1351.

38- Runyon BA, Umland ET, Merlin T. Inoculation of blood culture bottle with ascitic fluid: Improved detection of spontaneous bacterial peritonitis. Arch Intern Med 1987; 147: 73.

39- Sampliner RE, Iber FL. High protein ascites in patients with uncomplicated hepatic cirrhosis Am Med Sci 1974; 256: 275.

40- Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis before, during, and after spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1985; 5: 257.

41- Runyon BA. Low protein concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1986; 91: 1343.

42- Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. Hepatology 1984; 4: 447.

43- Geake TMS, Spitaels JM, Moshel MG, et al. Peritoneoscopy in the diagnosis of tuberculous peritonitis. Gastrointest Endosc. 1981, 27: 66.

44- Loewenstein MS, Rittgers RA, Feinerman AE, et al. CEA assay of ascites and detection of malignancy. Ann Intern Med 1978; 88: 635.

45- Runyon BA. Elevated ascitic fluid fibronectin: A non specific finding. J Hepatol 1986; 3, 219.

46- Runyon BA. Ascitic fluid "humoral tests of malignancy" Hepatology 1986; 6: 1443.

47- Hoefs JC. Increases in ascites WBC and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. Hepatology 1981; 1: 249.

48- Frankfurt OS, Slocum HK, Rustum YM, et al. Cellular DNA content as a marker of neoplasia in man Am J Med 1980; 69: 195-203.

49- Coon JS, Landay AL, Weinstein RS, Biology of disease. Advences in flow cytometry for diagnostic pathology Lab Invest 1987; 57: 453-479.

50- Lovett EJ, Scnitzer B, Keren DF, Flint A, Hudson JL, Mc Clatchey KD. Application of flow cytometry to diagnostic pathology. Lab Invest 1984; 50: 115-140.

51- Koss LG, Czerniak B, Herz F, Wersto RP. Flowcytometric measurement of DNA and other cell components in human tumors: a critical appraisal. Hum Pathol 1989; 20: 528-548.

52- Dewald G, Dines DE, Weiland LH, Gordon H. Usefulness of chromosome analysis in the diagnosis of malignant pleural effusions. N Engl J Med 1976, 296: 1494-1500.

53- Croonen AM, Von Der Valk P, Herman CJ, Lindeman J. Cytology immunopathology and flow cytometry in the diagnosis of pleural and peritoneal effusions Lab Invest 1988; 58: 725-732.

54- Weisman GS, Mckinley MJ, Budman Dr, et al. Flow cytometry. A new technic in the diagnosis of malignant ascites J. Clin Gatroenterology 1987; 9: 599-602.

55- Hedley DW, Philips J; Measurement of cellular DNA content as an adjunct to diagnostic cytology in malignant effusions. Eur J cancer Clin Oncol. 1984 Jun; 20 (6). 749-52.