



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZU HASTALARI'NDA SERUM ZONULİN
DÜZEYİ'NİN SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT RİSKİNİ
ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ**

DR. ELFAG ISGANDAROV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2024



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZU HASTALARI'NDA SERUM ZONULİN
DÜZEYİ'NİN SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT RİSKİNİ
ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ**

DR. ELFAG ISGANDAROV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. UFUK AVCIOĞLU

SAMSUN - 2024

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecim boyu her zaman desteğini hissettiren, bilgi ve tecrübelerini aktaran, babacan ilgisi için değerli tez hocam Doç. Dr. Ufuk AVCIOĞLU'na,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

İlk tez danışmanım Prof. Dr. Beytullah YILDIRIM'a,

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özgür Korhan TUNÇEL ve Asistan Dr. Betül ÖZÇAĞLAYAN'a

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma, beraber çalıştığım tüm yandal uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve tüm sağlık personelimize,

Asistanlık sürecim boyunca beraber çalışmaktan gurur duyduğum, her zaman beraber olduğumuz, güzel günlerimizi beraber paylaşıp, zor anları güzel günlere çevirmeyi beraber başardığımız değerli arkadaşlarım Dr. Taha Erkam ALPTEKİN, Dr. Ahmet KILINÇ, Dr. Enver DEMİRCAN, Dr. Miraç Gökçe MİRMİR, Dr. Jamila BEYDULLAYEVA,

Bu zorlu süreçte beni her zaman anlayan, destek veren, tüm zorlukları beraber paylaştığım sevgili eşim Turana'ya,

Bazen nöbet ve mesai yoğunluğumdan dolayı çok zaman ayıramadığım amma her zaman babalarını anlayışla karşılayan prenses kızlarım Nurlana ve Emilia'ya,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, bir evlat için herşeyin en iyisini vermek için çalışan canım annem Zenfira'ya, canım babam Eldar'a,

Aldığım zor kararlarda beni her zaman destekleyen, yardımcı olan kardeşim Emin'e,

Tanıdığım günden beri anne babam kadar desteklerini hissettiren kayınvalidem Valida hanıma, kayınpederim Eyvaz beye

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş ve amaç: Siroz herhangi bir nedenle oluşan kronik karaciğer hastalığının son evresi olup karaciğerde yaygın fibrozis ve rejenerasyon nodülleri ile karakterize bir tablodur. Siroz ilerlediğinde dekompanseasyon gelişir ve en sık dekompanseasyon şekli assit gelişimidir. Spontan bakteriyel peritonit (SBP) assit sıvısının primer enfeksiyonu olup siroz hastalarında en sık görülen enfeksiyondur. SBP vakalarının yaklaşık 1/3'ü asemptomatik seyretmektedir. Zamanında tedavi edilmeyen SBP'nin hastane içi mortalite oranı %90'larda iken erken teşhis ve tedavi ile bu oran %20'lere kadar geriler. Bu durum SBP gelişimi için yüksek riskli hastaların tespiti ve yakından takibi açısından ilave tanısal değerlendirmelere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. SBP gelişiminde rol oynayan en önemli mekanizmaların bağırsak geçirgenliğindeki artış ve bakteriyel translokasyon olduğu ileri sürülmektedir. Bağırsak epitel bariyerinin geçirgenliğinin düzenlenmesinde TJ (tight junction) proteinleri görev almaktadır. Zonulin bağırsak geçirgenliğini düzenleyen, hücreler arası TJ proteinlerinden biridir. Çalışmamızda serum Zonulin düzeyinin SBP gelişim riskini öngörme açısından değerinin bulunup bulunmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalına Mart 2024-Eylül 2024 tarihleri arasında başvuran 259 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Takiplerinde 36 hasta farklı nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Kalan 223 kişiden 132'si karaciğer siroz tanısına sahipti, 91'i ek hastalığı olmayan grup (kontrol grubu) olarak ayrıldı. Karaciğer sirozlu hastaların 71'i kompanse sirozlu, 46'sı SBP öyküsü olmayan assitli, 15'i SBP öyküsü olan assitli hastalardan oluştu. Serum Zonulin konsantrasyonları Human Zonulin ELISA kit (Sun-Red Bio Company, Cat No. 201-12-5578, Shanghai, China) ile sandwich method enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi.

Bulgular: SBP gurubu ile kontrol grubunda serum Zonulin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,014$). Karaciğer siroz hastalığını ayırt etmede Zonulin parametresi için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p=0,006$). Zonulin değeri $\geq 12,84$ olanlar hastalığı göstermektedir. Sensitivite (%) değeri %57,58, Spesifite (%) değeri %72,53, PPV değeri %75,25 iken

NPV değeri %54,10 olarak bulundu. HBV'ye bağı karaciğer sirozu olan hastalarda diğ etiyolojik nedenlerle kıyasla Zonulin değeri düşük saptandı ($p<0,001$).

Tartışma ve sonuç: SBP, assitli siroz hastalarında sık görülen, ciddi bir komplikasyondur ve tedavi edilmezse hastane içi ölüm oranı %90'ı geçebilir. Tanı konmasında ortaya çıkan zorluklar ve kültür sonuç beklenmesi hastalığın tedavisinde geç kalmamıza neden olmaktadır. Bu nedenle SBP tanısında kolay ulaşılabilir, sensitivite ve spesifitesi yüksek bir biyobelirteçe ihtiyaç vardır. Çalışmamızda serum Zonulin değerinin SBP tanısında klinik açıdan anlamlı olabileceğini düşündüren değerler saptandı. Karaciğer siroz süresi ile Zonulin arasında ilişki saptanmadı. Dalak boyutu ve portal ven çapı ile Zonulin arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu ilişki portal basınç ile serum Zonulin düzeyi arasında da ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak SBP tanı ve takibinde Zonulin proteinin rolü hakkında büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Spontan bakteriyel peritonit, Siroz, Zonulin

ABSTRACT

Introduction and Aim: Cirrhosis is the end stage of chronic liver disease, caused by any underlying condition, and is characterized by widespread fibrosis and regenerative nodules in the liver. When cirrhosis progresses, decompensation occurs, with the most common form of decompensation being the development of ascites. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is the primary infection of ascitic fluid and is the most common infection seen in cirrhotic patients. Approximately one-third of SBP cases are asymptomatic. The in-hospital mortality rate of untreated SBP is around 90%, whereas early diagnosis and treatment can reduce this rate to around 20%. This highlights the need for additional diagnostic evaluations to identify high-risk patients for SBP and to monitor them closely. The most significant mechanisms thought to play a role in the development of SBP are increased intestinal permeability and bacterial translocation. Tight junction (TJ) proteins are responsible for regulating the permeability of the intestinal epithelial barrier. Zonulin is one of the TJ proteins that regulates intestinal permeability. Our study aimed to determine whether serum zonulin levels have predictive value for the risk of SBP development.

Materials and Methods: A total of 259 volunteers who applied to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology between March 2024 and September 2024 were included in the study. During follow-up, 36 patients were excluded for various reasons. Of the remaining 223 individuals, 132 had a diagnosis of liver cirrhosis, while 91 were classified as the control group with no additional disease. Among the patients with liver cirrhosis, 71 had compensated cirrhosis, 46 had ascites without a history of SBP, and 15 had ascites with a history of SBP. Serum zonulin concentrations were measured using the Human Zonulin ELISA kit (Sun-Red Bio Company, Cat No. 201-12-5578, Shanghai, China) with the sandwich enzyme immunoassay method. The data were analyzed using IBM SPSS V23.

Results: A statistically significant difference in serum zonulin levels was observed between the SBP group and the control group ($p=0.014$). A statistically significant cutoff value was found for the zonulin parameter in distinguishing liver cirrhosis ($p=0.006$). A zonulin level of ≥ 12.84 indicates the presence of the disease. The

sensitivity (%) was found to be 57.58%, specificity (%) was 72.53%, the positive predictive value (PPV) was 75.25%, and the negative predictive value (NPV) was 54.10%. In patients with liver cirrhosis due to HBV, zonulin levels were found to be lower compared to other etiological causes ($p<0.001$).

Discussion and Conclusion: SBP is a common and serious complication in cirrhotic patients with ascites, and if left untreated, the in-hospital mortality rate can exceed 90%. Challenges in diagnosis and waiting for culture results can delay treatment. Therefore, there is a need for an easily accessible biomarker with high sensitivity and specificity for SBP diagnosis. Our study found values that suggest serum zonulin could be clinically significant in diagnosing SBP. No association was found between the duration of liver cirrhosis and zonulin levels. However, a significant relationship was observed between zonulin levels and both spleen size and portal vein diameter, suggesting a potential association between portal pressure and serum zonulin levels. In conclusion, large-scale studies are needed to further explore the role of the zonulin protein in SBP diagnosis and follow-up.

Keywords: Spontaneous bacterial peritonitis, Cirrhosis, Zonulin

BEYAN

“ *Karaciğer Sirozu Hastaları’nda Serum Zonulin Düzeyi’nin Spontan Bakteriyel Peritonit Riskini Öngörmedeki Etkisi* ” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Elfag ISGANDAROV



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
BEYAN	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Siroz ve spontan bakteriyel peritonitin tanımı	3
2.2. Sirozun Epidemiyolojisi ve insidansı.....	4
2.3. Sirozun patofizyoloji ve patogenezi.....	5
2.4. Siroz hastalarının sınıflaması	9
2.4.1. Sirozda orfolojik sınıflama.....	9
2.4.2. Sirozda etiyolojik sınıflama	9
2.4.3. Sirozda klinik sınıflama	11
2.5. Siroz hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri	11
2.6. Sirozda ekstraintestinal tutulumlar.....	13
2.7. Sirozda radyolojik görüntüleme.....	14
2.8. Sirozun komplikasyonları	15
2.9. Sirozda prognoz	16
2.10. Siroz ve SBP’de tedavi.....	17
2.10.1. SBP’de antibiyotik tedavisi.....	17
2.10.2. SBP’de albumin tedavisi	17
2.10.3. SBP’de probiyotik tedavisi	18
2.11. SBP’de profilaksi	18
2.12 İntestinal bariyer ve permeabilite.....	19
2.13 Sıkı bağlantı proteinleri (TJ)	24
2.14 Mikrobiyota.....	26
2.15. Zonulin	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM	28
3.1. Etik kurulu.....	28

3.2. Dışlama ve Dahil edilme Kriterleri	28
3.3. Veriler.....	28
3.4. Zonulin kiti ve çalışılması.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKÇA.....	53
8. EKLER.....	69
8.1 Etik kurulu onayı.....	69
8.2. İntihal raporu.....	70



SİMGE VE KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ADMA	: Asymmetric Dimethyl Arginine
AMP	: Adenosine Monophosphate
ANA	: Antinuclear Antibody
Anti LKM	: Anti Liver Kidney Microsomal Antibody
ASH	: Alkolik Steatohepatit
ASMA	: Anti-Smooth Muscle Antibody
BCL-2	: B-cell Lymphoma-2
BNP	: Brain Natriuretic Peptide
CEA	: Carcinoembryonic Antigen
CTP	: Child-Turcott-Pugh
DAMP	: Damage associated molecular pattern
DAO	: Diamin Oksidaz
DKS	: Dekompanse Siroz
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ESBL	: Extended Spectrum Beta Lactamase
GAP	: GTPase Activating Protein
GIS	: Gastro İntestinal Sistem
GVHD	: Graft Versus Host Disease
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virüsü
HES	: Hepatik Ensefalopati
HPS	: Hepatopulmoner Sendrom
HRS	: Hepatorenal Sendrom
HSC	: Hepatik Stellat Cell
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
İBS	: İnflamatuvar bağırsak Sendromu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KS	: Kompanse Siroz
LBP	: Lipopolysaccharide binding protein

LPS	: Lipopolisakkarid
MASLD	: Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease
MCP	: Monocyte Chemoattractant Protein
MDR	: Multidrug-resistant
MIP	: Macrophage Inflammatory Protein
MLCK	: Myosin Light Chain Kinase
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NPV	: Negative Predictive Value
ÖVK	: Özofagus Varis Kanaması
PAMP	: Pathogen associated molecular pattern
PAR	: Protein aktive edici Reseptör
PMN	: Polymorphonuclear Leukocytes
PPHT	: Portopulmoner Hipertansiyon
PPV	: Positive Predictive Value
RAAS	: Renin-Angiotensin-Aldosterone System
SAAG	: Serum Ascites Albumin Gradient
SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
SIBO	: Small Intestinal Bacterial Overgrowth
TJ	: Tight Junction
TLR.	: Toll Like Reseptor
USG	: Ultrasonografi
ZO	: Zonula Okludens
ZOT	: Zonula Okludens Toksini

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bağırsak bariyerinin bileşimi ve anatomik yapısı

Şekil 2. Transselüler ve paraselüler taşımanın koordinasyonu

Şekil 3. Transselüler ve paraselüler geçiş TJ protein yapısı

Şekil 4. Sıkı bağlantıların yapısı ve morfolojisi

Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı

Şekil 6. Gönüllülerin dağılımı

Şekil 7. Her bir grupta ve grup ayrımı yapmaksızın Zonulin değeri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon grafiği

Şekil 8. Serum Zonulin değeri için ROC analizi

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1.** SBP ve diğer asit sıvısı enfeksiyonu çeşitleri
- Tablo 2.** Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 3.** Ek hastalıkların gruplara göre karşılaştırılması
- Tablo 4.** Gruplara göre ilaç kullanım durumu
- Tablo 5.** Siroz tanı süresi, siroz dekompanzasyon bulguları ve dekompanzasyon sayıları ile serum Zonulin düzeyleri ve korelasyon analizler
- Tablo 6.** MELD-Na, FİB-4, APRI değerlerinin serum Zonulin düzeyleri ile korelasyon analizi
- Tablo 7.** Laboratuvar değerler ile serum Zonulin düzeyleri ve korelasyon analizler
- Tablo 8.** Karaciğer görüntüleme sonuçlarının serum Zonulin düzeyleri ile korelasyon analizi
- Tablo 9.** Gruplara göre Zonulin değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 10.** İlaç kullanım durumuna göre Zonulin değerinin karşılaştırılması
- Tablo 11.** Red spot ve kamçı işareti durumuna göre serum Zonulin değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 12.** Child-Pugh sınıflaması ile serum Zonulin arasındaki ilişki
- Tablo 13.** Serum sodyum değeri ile PTÖ arasında ilişki
- Tablo 14.** Özofagus varis büyüklüğüne göre Zonulin değerinin karşılaştırılması
- Tablo 15.** Gruplara göre laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması
- Tablo 16.** Child-Pugh ve Meld-Na puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması
- Tablo 17.** Siroz etiyolojik nedenlere göre Zonulin değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 18.** Hastalığı ayırt etmede Zonulin değeri için kesme değeri belirlenmesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalıkları yılda 2 milyon kişinin ölümüne neden olan dünyada en yaygın 11. ölüm nedenidir. Kronik karaciğer hastalığına yol açan nedenler arasında en sık görülenleri, kronik viral hepatitler (Hepatit B Virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV)), alkolik steatohepatit (ASH), non-alkolik steatohepatit (NASH), otoimmün ve genetik karaciğer hastalıklarıdır (1). Siroz ise, kronik karaciğer hastalıklarının uzun dönem sonucu olarak görülen; tekrarlayan doku hasarı nedeni ile gelişen fibrozis ve rejenerasyon nodülleri ile karakterize, dünya çapında yaygın bir (2) (1).

Siroz klinik olarak kompanse ve dekompanse olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Kompanse siroz (KS) aşamasında hastalar genellikle asemptomatik olup yaşam kaliteleri iyidir ve hastalık birkaç yıl daha tespit edilmeden ilerleyebilir. Dekompanse siroz (DKS) aşamasında ise hastalarda siroz komplikasyonlarına bağlı çeşitli klinik belirtiler görülür. Bu belirtilerden en sık görülenleri sırasıyla assit, hepatik ensefalopati (HES), özofagus varis kanaması (ÖVK) ve obstrüktif olmayan sarılıktır. Hepatorenal sendrom (HRS), portopulmoner hipertansiyon (PPHT), hepatopulmoner sendrom (HPS), sirotik kardiyomiyopati, akut böbrek yetmezliği (ABY) ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi komplikasyonların da gelişmesiyle genellikle DKS'li hastalar karaciğer nakli veya ölüme doğru daha hızla ilerler (3).

DKS'li hastalarda görülen bakteriyel enfeksiyonlar arasında Spontan bakteriyel peritonit (SBP) sık ve ciddi bir komplikasyondur. Karın içi enfeksiyon odağı yokluğunda gelişen assit enfeksiyonu olarak bilinir ve en sık olarak assit nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda görülür. Bu hastalarda prevalansı yaklaşık %5 - %25 arasındadır (4). SBP tanısı klinik bir tanı değildir ve assit sıvı analizi yapılmadan konulamaz. SBP ye sahip karaciğer sirozu hastalarında çoklu ilaca dirençli (MDR) bakteriyel enfeksiyonların artan sıklığı ve eşlik eden HRS varlığı hastaların prognozunu kısaltır (5) (6).

Sirotik hastalar, bakteri klirensinin azalması nedeniyle bakterilere karşı azalmış bir savunmaya sahiptir. Bu durum, artan bağırsak geçirgenliğine ve bağırsak bakterilerinin aşırı çoğalmasına neden olarak bakteriyel translokasyonu kolaylaştırır (7) (8).

Bağırsak hasarının bir biyobelirteci olan diamin oksidaz (DAO) kan seviyesi, sirozlu hastalarda sağlıklı bireylere ve siroz bulunmayan kronik hepatitli hastalara kıyasla daha yüksek bulunmakta. Yapılan çalışmalarda Child-Turcott-Pugh (CTP) sınıfındaki artışla birlikte bu seviye yükseldi ve DKS, SBP, özofagus varislerinden kanama, hepatik ensefalopati bulunan hastalarda ve sonraki 6 ay içinde yeniden hastaneye yatırılan hastalarda daha yüksekti (9) (10). Zonulin ise bağırsak sıkı kavşakların stabilitesini azaltarak bağırsak geçirgenliğini kontrol eden akut faz reaktan proteinidir ve bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olarak kabul edilir (11). Biz de bu çalışmamızda bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olarak serum Zonulin düzeyinin SBP sıklığı ile ilişkisini göstermeyi planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Siroz ve spontan bakteriyel peritonitin tanımı

Kronik karaciğer iltihabının bir sonucu olan siroz normal karaciğer mimarisinin yerini hepatik rejenerasyon nodülleri ve fibrozis dokusunun alması sonucu karaciğer yetmezliğine yol açan bir hastalıktır (12). Kronik karaciğer iltihabı tüm hastalarda siroz yapmaz, ancak progresif karaciğer hasarı sürdükçe, siroz oluşma hızı haftalarla ölçülen sürelerden (tam biliyer tıkanıklığı olan hastalarda) on yıllarla ölçülen sürelerle (viral hepatitler) kadar değişir. Sirozun asemptomatik (kompanse, başlangıç) fazını, aylar ile yıllar süren daha kısa bir semptomatik (dekompanse) faz takip edebilir (13) (14) (15) (16).

Sirozlu hastalarda kompanse evreden dekompanse evreye geçiş sıklığı yıllık %5 ile %7 arasındadır (13). Kompense siroz için yaklaşık 12 yıl olan medyan sağkalım süresi dekompanse siroz için iki yıla geriler (13). Siroz dekompanseasyon gerçekleştiğinde, multiorgan disfonksiyonu geliştiren sistemik bir hastalık haline gelir (17). Dekompense sirozlu hastalar, hem edinilmiş hem de doğuştan bağışıklığı içeren bağışıklık sistemi disfonksiyonu sebebiyle bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelir (18).

Assit, karaciğer sirozu ve portal hipertansiyonun başlıca komplikasyonlarından biridir. Siroz tanısından sonraki 10 yıl içinde hastaların %50'sinden fazlasında assit gelişir. Assit gelişimi, ilk bir yılda %15 ve beş yıllık takipte ise %44'lük bir mortalite oranı ile kötüprognozla ilişkilidir (19, 20). Bunun nedeni, sirozun ilerlemesine eşlik eden hemodinamik değişikliklerin ve dolaşım bozukluğunun bu hastaları diğer komplikasyonlara yatkın hale getirmesidir. Siroz ve portal hipertansiyon varlığı sistemik ve splanik dolaşımda vazodilatasyona, renal dolaşımda ise vazokonstriksiyona yol açar. Renal otoregülasyondaki değişiklikler, fonksiyonel karaciğer hücresi kitlesinde azalma ve sirotik kardiyomiopati gelişimi ile birlikte, sodyum ve su tutulmasında kademeli bir artışa neden olur. Portal hipertansiyonun varlığında periton boşluğundaki fazla sıvı assit olarak lokalize edilir (21).

SBP, sekonder periton enfeksiyonuna dair başka nedenlerin yokluğunda spontan assit enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Sirozlu hastalarda en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyondur (enfeksiyonların üçte birinden sorumludur); bunu idrar yolu

enfeksiyonu, pnömoni, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ile spontan bakteriyemi izler. Bir SBP atağı sırasında veya sonrasında, genellikle hastalar assit gelişimi veya ilerlemesi ile birlikte hepatik ensefalopati, gastrointestinal sistem kanaması ve böbrek yetmezliği gibi ekstrahepatik organ yetmezliği belirtileri de gösterirler (22) (23) (24). İlk SBP atağı, kötü prognozu ve yüksek nüks oranı nedeniyle DKS'nin seyrinde kritik bir durumdur (25). Günlük pratikte, SBP ve diğer enfeksiyonların tanısı, ateş veya lökositoz gibi tipik belirti ve semptomların sıkça bulunmaması nedeniyle zorlayıcı olabilir. Özellikle hipersplenizmlili hastalar, ciddi inflamatuvar durumları olsa bile lökositoz geliştirmeyebilir (26). Bu nedenle erken tanı ve tedavi için yüksek bir biyobelirteç gereklidir (3). Teşhis, SBP'den şüphelenilen hastalarda en kısa sürede parasentez yapılarak hastanın kabulünden veya durumunun kötüleşmesinden sonraki ilk 6 saat içinde konulmalı ve en kısa sürede de uygun antibiyotik tedavisine başlanılmalıdır (3).

Sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığın birçok nedeni vardır. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı bozulmuş humoral ve hücre aracılı bağışık yanıt, bağırsak disbiyozu, portal hipertansiyona bağlı artan bakteriyel translokasyon ve genetik faktörler bu hasta gruplarında enfeksiyonların patofizyolojisinin temel etkenleridir. Enfeksiyon dekompanse bireylerde en önemli ölüm nedenidir ve enfekte olmayan sirozlulara kıyasla ölüm riskinde dört kat artış olur (27). Vakaların üçte ikisinde enfeksiyonlar hastaneye kabul sırasında, diğer üçte birinde hastaneye yatırıldıktan sonra gelişir (28). Enfeksiyonu olan dört hastadan biri hastaneye yatış sırasında kaybedilir (27) (18).

SBP oluşumu için en önemli risk faktörleri; üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, düşük assit protein konsantrasyonu ($<1,5$ g/dL) ve daha önceden de geçirilmiş SBP atak öyküsüdür (29). Daha az belirgin olan diğer risk faktörleri ise; yaş, özofagus varislerinin endoskopik tedavisi sonrası ve proton pompası inhibitörlerinin kullanımıdır (23).

2.2. Sirozun Epidemiyolojisi ve insidansı

Siroz, dünyada en yaygın ölüm nedenleri arasında 11.sıradadır. Dünyada her yıl yaklaşık 2 milyon kişi karaciğer hastalığına bağlı nedenlerden ötürü ölmektedir, bu ölümlerin yarıya yakını siroza, diğer yarısı da viral hepatit ve hepatoselüler karsinom'a

(HCC) bağılı gelişir. Kronik karaciğer hastalıkları 45-64 yaş arası bireylerde üçüncü ölüm nedenidir ve karaciğer kanseri ile birlikte dünyada tüm ölümlerin %3,5'ini oluşturur (30). İnsanlar hastalığın ana nedeninin fazla alkol tüketimiyle ilişkili olduğuna inandığı için konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi diğer kronik hastalıklardan daha az dikkat çekmektedir (31) (32).

Sirozun dünya genelindeki yaygınlığına dair en güncel veriler, 2017 tarihli Küresel Hastalık, Yaralanma ve Risk Faktörleri Yüğü Çalışması'ndan elde edilmiştir (33). 2017 yılında, dünya genelinde tahmini olarak 112 (107-119) milyon KS vakası ve 10,6 (10,3-10,9) milyon DKS vakası bulunmaktaydı. KS hastalarının %58,8'i ve DKS vakalarının %60,3'ü erkeklerde görüldü, bu da erkeklerin sirozdan daha yüksek oranlarda etkilendiğini göstermektedir. Genel olarak, karaciğer sirozu prevalansı 1990'dan 2017'ye kadar %74,53 artış göstermiştir (34).

Dünya genelinde sirozlu hastaların %42'sinde HBV ve %21'inde HCV bulunmaktadır. Sirozda HBV enfeksiyonu prevalansı, Afrika ve Asya'da (%8-61) Avrupa, Amerika ve Okyanusya'ya (%3-14) kıyasla daha yüksektir. Öte yandan, sirozda HCV enfeksiyonu prevalansı ülkeler ve bölgeler arasında oldukça değişkenlik göstermektedir (35).

2.3. Sirozun patofizyoloji ve patogenezi

Fibrozis, hasar gören dokunun kapsüllenmesi veya kolajenden oluşan bir yara iziyle yer değiştirmesini ifade eder. Karaciğer fibrozisi, bağ dokusu üretimi ve birikiminin (fibrojeniz) anormal şekilde sürmesiyle normal yara iyileşme sürecinin devam etmesinden kaynaklanır. Fibrozis, karaciğer hastalığının sebebine, çevresel koşullara ve kişinin özelliklerine bağılı olarak farklı hızlarda ilerler (36) (37). Siroz, karaciğerdeki damar yapısının bozulmasının da görüldüğü, karaciğer fibrozisinin ileri bir evresidir.

Bazı çalışmalar, karaciğer sirozunun gelişimini Lipopolisakkarid (LPS) translokasyonu ve Toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) aracılı sinyal yollarının indüksiyonu ile ilişkilendirmiştir. TLR-4, karaciğer hücrelerinde patojenle ilişkili moleküler kalıplara (PAMP'ler) ve tehlike ile ilişkili moleküler kalıplara (DAMP'ler) yanıt vermektedir (38). Özellikle, Disse alanında bulunan hepatik stellat hücreleri (HSC) siroz gelişiminde kritik bir rol oynar. Sürekli zorluklara maruz kalma, normalde

durgun olan HSC'lerin aktive olmasına neden olur ve bu durum, fibrozisi karakterize eden düzensiz hücre dışı matris birikimini artırır. HSC'lerin TLR'leri ve LPS ile etkileşimleri, pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF- α), kemokinlerin (MCP-1, MIP-2, ICAM-1) ve anti-apoptik proteinlerin (bcl-2) salınımını tetikleyen bir sinyal kaskadını başlatır. Aktif HSC'ler tarafından salınan bu sitokinler ve kemokinler, hepatositleri etkileyerek fibrojenik yanıtı daha da şiddetlendiren lökositlerin sızmasına katkıda bulunur (39) (40).

Sirozun patolojik süreci yalnızca karaciğerle sınırlı olmayıp, diğer organları ve dokuları da kapsar (3). Son zamanlarda, ince bağırsaktaki bakteriyel aşırı çoğalma, bağırsak hareketlerinin yavaşlaması, bağırsak mikrobiyotasının bozulması ve epitel bariyerinin geçirgenliğinde bir yükseliş gibi sirozla bağlantılı bağırsak patolojisine ilgi artmıştır. Hepatologlar, bu bağırsak rahatsızlıklarının bağırsak canlı bakterilerin (hücrel bakteriyel geçiş) ve lipopolisakkarit (LPS) gibi zararlı maddelerin bağırsak lümeninden bağırsak duvarına, mezenterik lenf düğümlerine, asit sıvısına, karaciğere ve sistemik dolaşıma sızmasına neden olduğu bağırsak-karaciğer eksenini kavramını öne sürmüşlerdir (41) (42) (43). Bu süreç bakteriyel translokasyon olarak adlandırılır ve lokal (bağırsak duvarı, karaciğer ve kan damarlarında) ve sistemik iltihaplanmanın ortaya çıkmasına yol açar. Bakteriyel translokasyonun en yaygın kullanılan biyobelirteçleri LPS, çözünür SD14, lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) ve bakteriyel DNA'dır (44).

Endotel disfonksiyonu, sirozun pulmoner etkilerinin patogeneğinde de önemli bir rol oynamaktadır. Aşırı genişlemiş pulmoner damarlarda baskın bir vazodilatör etki, gaz değişiminin göreceli azalmadan kaynaklanarak hepatopulmoner sendromun gelişimine yol açar (45). Buna karşın, eğer vazokonstriksiyon baskın etkiyse, pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda artışa neden olan portopulmoner hipertansiyon gelişebilir (45) (46). Endotel disfonksiyonu, işlevsiz bağırsak vazodilatasyonunun ardından renal vazokonstriksiyonun meydana geldiği hepatorenal sendromun gelişiminde de öncü bir rol üstlenir (47) (48) (49).

Bağırsak bariyeri, vücudu potansiyel olarak zararlı metabolitlerden, bakterilerden ve antijenlerden korur. Bağırsak bakterileri ve hücre bileşenleri, insan dokularına girdiklerinde (bakteriyel geçiş), vücut üzerinde karmaşık bir etki yaratarak farklı

yoğunluk seviyelerinde sistemik inflamasyonun gelişmesine neden olur. LPS, bu tür bileşenlerin en fazla araştırılan ve en çok reaksiyon gösterenlerinden biridir. Normal koşullarda, bakteriyel geçiş, bağırsak mikrobiyotasında aktif LPS içermeyen anaerob bakterilerin baskınlığı ve bağırsak bariyerinin düşük geçirgenliği ile engellenir. Patolojik durumlarda ise, fakültatif anaerobların (Basil ve Proteobakteriler) ve bakteriyel geçiş yeteneği taşıyan aktif LPS içeren bakterilerin (Proteobakteriler) oranı bağırsak mikrobiyomunda (bağırsak disbiyozu) artar. İnce bağırsakta toplam bakteri sayısı artar [ince bağırsak bakteriyel aşırı büyümesi (SIBO)] ve bağırsak geçirgenliği de yükselir. Bu durum, bakteriyel geçişin ve sistemik inflamasyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Bu süreç, sirozda karaciğer fonksiyonlarının dekompansementasyonuna yol açan bir olay zincirini başlatır. Bu zincirdeki kritik bir bağlantı ise genellikle göz ardı edilen hemodinamik bozukluklardır (50).

Sirozda, bakteriyel translokasyon etkilerine ve buna bağlı enflamatuvar yanıtı en duyarlı organlarda, yani portal venin LPS ve proinflamatuvar sitokinler açısından zengin kan taşıdığı bağırsak (superior mezenterik arter) ve karaciğerde kan akışı artar (51).

Sirozda vazodilatasyonun temel mekanizmasının, pro-inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle damar duvarından NO salınımı olduğu düşünülmektedir (52). Bununla birlikte, bu süreç açıkça daha karmaşıktır ve karbon monoksit de dahil olmak üzere diğer moleküllerin rolü de bulunabilir (53). Karbon monoksit (CO), karaciğerde aktivitesi sirozla artan hem oksijenaz ile heme parçalanmasının bir yan ürünü olarak ortaya çıkar. Solunan havadaki CO konsantrasyonu, sirozlu hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksektir ve asitli hastalarda, asitsiz olanlara göre bile daha yüksektir (54).

Enflamatuvar ortamda asimetrik dimetilargininin (ADMA), vazodilatasyona (nitrik oksit) ve vazokonstriksiyona (endotelin-1) neden olan maddelerin salgılanmasına yol açar ve endotelde vazodilatatör nitrik oksit oluşumunu engelleyen endotelin işlev bozukluğuna katkıda bulunur (55).

Sirozda meydana gelen başlıca hemodinamik değişiklikler, sistemik vazodilatasyon, arteriyel hipotansiyon ve hiperdinamik dolaşımdır (artmış kalp debisi). Vazodilatasyonun birincil faktör olduğuna ve renin, anjiyotensin, aldosteron gibi

sistemlerin aktivasyonu ile arteriyel hipotansiyonun geliştiğine, kalp fonksiyonu ve sıvı tutulumunun artmasına (hiperdinamik dolaşım) yol açtığına inanılmaktadır (56). Beyin natriüretik peptidin N-terminal prohormonu (NT-proBNP), sirozda hiperdinamik dolaşımın bir biyobelirteci olarak kullanılabilir. Bu protein, aynı zamanda kalp yetmezliğinin bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (57). Hiperdinamik dolaşımı olan hastalar, daha yüksek MELD skoru, serum total bilirubin seviyesi ve yoğun asit birikimine sahiptir ve bu hastalar daha sık kronik zeminde akut karaciğer yeymezliği (ACLF) geliştirmekte ve takip sürecindeki 1 yıl içinde yaşamlarını yitirmekteler (58).

Sirozda hem sistemik hem de lokal bağışıklık savunmaları zayıflar. Bağırsak mikrobiyotası hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık sistemiyle etkileşim halindedir. Mukozal bağışıklık sistemi ile endojen mikroflora arasındaki karşılıklı etkileşim, bağırsak ekosisteminin dengeli gelişimini, sürdürülebilirliğini ve inflamasyonun kontrolünü sağlar (59).

Toll-benzeri reseptör 2 (TLR2) proteinleri makrofajlarda bulunur ve mikrobiyal bileşenlerin tanınması ile konakçı hücre savunmasında önemli bir rol oynar. Çalışmalarda siroz ve asitli olan yüz elli hasta TLR2 için genotiplendirilmiştir ve belirli TLR2 varyantlarına sahip olan bireylerde SBP gelişme riski anlamlı derecede yüksektir (%38,5'e karşı %15,3, $P = 0,002$) (60). Benzer şekilde, NOD2 (nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren 2) gen varyantlarının, önceki çalışmalarda Crohn hastalığında mukozal bütünlüğü bozduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, siroz ve asitli hastalarda wild tip genotiplerle karşılaştırıldığında bu varyantların, SBP gelişme riskini [$P = 0.008$, odds oranı (OR) = 3.06] ve erken ölüm riskini ($P = 0.007$) artırdığı gösterilmiştir (61). Farnesoid X, hücresel bir protein ve nükleer reseptördür; polimorfizmleri de asitli sirotik hastalarda SBP riskiyle ilişkilidir (62).

Yapılan bir araştırmada bağırsak mukozasındaki mitoz sayısı, sirozlu hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü ve apoptozun artışına yönelik bir eğilim gözlemlendi. Bağırsak hücrelerindeki lipid peroksidasyonu, dekompanse sirozda artmış, ancak kompanse sirozda artış göstermedi. Bu değişiklikler (artan hücre ölümü, bağırsak hücrelerinin yenilenmesindeki azalma ve bu hücrelerdeki oksidatif

stresin artışı) bağırsak bariyeri fonksiyonunda bir azalmaya yol açmaya elverişlidir (63).

Assimakopoulos ve ark. çalışmasında duodenal biyopsi örneklerinde claudin 1 ve okludin içeriği, sirozlu hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşüktü, DKS'li hastalarda ise KS'li hastalara nazaran daha azdı. Okludin ekspresyonu, bağırsak mikrobiyotasının en fazla temas ettiği villusların kript ucuna kadar kademeli olarak azalmıştı. Okludin ve claudin 1 ekspresyonu, CTP skoru, özofagus varis derecesi ve kan LPS seviyesi ile ters bir ilişki göstermiştir (64). Raparelli ve ark. yaptığı çalışmada ise kan Zonulin düzeyi, sirozlu hastalarda anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu biyobelirteç düzeyi, DKS'de kan LPS seviyesi ile anlamlı derecede pozitif bir ilişki göstermiştir (65).

2.4. Siroz hastalarının sınıflaması

2.4.1. Sirozda orfolojik sınıflama

Siroz morfolojik olarak mikronodüler, makronodüler ve mikst tip olarak ayrılmaktadır (66) (67). Bu sınıflandırma, etiyolojik sınıflandırma kadar klinik açıdan faydalı değildir. Mikronodüler siroz (çapı < 3 mm, tek tip nodüller): Hemokromatoz, alkole bağlı siroz, kronik biliyer obstrüksiyon, hepatik venöz çıkış obstrüksiyonunda görülür. Makronodüler siroz (çapı >3 mm, büyük bir varyasyona sahip düzensiz nodüller): Hepatit B ve C'ye bağlı siroz, primer biliyer kolanjit ve alfa-1 antitripsin eksikliğinde görülmekte. Mikst tip siroz (mikronodüler ve makronodüler siroz özellikleri birlikte var olduğunda): genellikle, mikronodüler siroz zamanla makronodüler siroza ilerleme başladığında görülür (68).

2.4.2. Sirozda etiyolojik sınıflama

Sirozun etiyolojik sınıflandırılması aşağıdaki gibi yapılmaktadır (69).

- Viral – hepatit B, C ve D
- Otoimmün – Otoimmün hepatit, Primer biliyer siroz, Primer sklerozan kolanjit, İgG4 kolanjiyopatisi
- Yağlı karaciğer hastalıkları – Alkole bağlı karaciğer hastalığı, Non alkolik steatohepatit (NASH), Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)

- Kardiyovasküler – Budd chiari sendromu, Sağ kalp yetmezliği, Veno-oklüziv hastalık
- Toksik ve ilaçlara bağlı
- Kalıtsal metabolik bozukluklar – Hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği

SBP ve diğer assit sıvısı enfeksiyonu çeşitleri Tablo 1 de gösterilmiştir:

Tablo 1. SBP ve diğer assit sıvısı enfeksiyonu çeşitleri

Spontan bakteriyel peritonit çeşitleri	Assit sıvı analizi	Klinik
Kültür pozitif	PMN $\geq$ 250 hücre/mm ³ Pozitif kültür	Semptom ve bulguları olan veya olmayan siroz ve assitli hastalar
Kültür negatif (negatif nötroitik assit)	PMN $\geq$ 250 hücre/mm ³ Negatif kültür	Kötü kültür alma tekniği, kullanımı veya assit sıvısındaki düşük opsonik aktivite. Yaygın olarak karşılaşılan fenotipe göre antibiyotik tedavisi planlanmalı
Monomikrobiyal bakteriler	PMN <250 hücre/mm ³ Pozitif kültür	Kendiliğinden iyileşebilen ya da SBP'ye ilerleyebilen assit sıvısı enfeksiyonu. SBP'ye benzer ölüm oranına sahip olup, aynı şekilde tedavi edilmelidir
Polimikrobiyal bakteriler	PMN <250 hücre/mm ³ Pozitif kültür	İğne perforasyonuna bağlı

SBP, genellikle tek bir mikroorganizmanın neden olduğu bir enfeksiyondur. *Escherichia coli* ile gram-pozitif koklar (streptokoklar ve enterokoklar) kültürde en yaygın bulunan bakterilerdir. Geçmişte, gram-negatif bakteriler SBP'nin başlıca etkenleriydi. En sık izole edilen bakteriler ise *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. olmuştur (70) (71). Bununla birlikte, sirozlu hastalarda enfeksiyonların bakteriyolojisinde son birkaç dekatta önemli değişiklikler yaşanmış ve gram-pozitif, kinolon dirençli ve çoklu ilaca dirençli bakterilerin prevalansı artmıştır (22) (70) (72). En sık görülen gram-pozitif izolatlar arasında *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. bulunmaktadır.

Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten enterobakteriler, enfekte sirozlu hastalarda en yaygın MDR suşlarıdır. SBP vakalarının %30'dan fazlasında izole edilen bu bakterilerle enfekte olan hastalar, daha az dirençli bakterilerle enfekte olanlara kıyasla daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir (73).

2.4.3. Sirozda klinik sınıflama

Siroz, genellikle farkedilebilir semptomlara ve karaciğer fonksiyonuna göre iki ana fenotipe ayrılır: kompanse (asemptomatik) ve dekompanse (semptomatik). KS'a sahip bireyler, genellikle belirgin bir semptom yaşamazken, DKS'da hastalar çeşitli belirtilerle karşılaşır ve karaciğer fonksiyonlarında belirgin bozulmalar görülebilir. Bu sınıflama, hastalığın seyrini ve tedavi stratejilerini belirlemek açısından önemlidir (39).

2.5. Siroz hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri

KS'lu hastalar genellikle semptomsuzdur ve hastalık laboratuvar testleri, fiziksel muayeneler veya görüntüleme yöntemleriyle tesadüfen tespit edilir. Yaygın bulgulardan biri, muayenede olası büyümüş karaciğer veya dalak ile aminotransferazlar ya da gama-glutamil transpeptidazda (GGT) hafif ila orta dereceli artışlardır. Buna karşın, dekompanse sirozlu hastalar genellikle karaciğer işlev bozukluğu ve portal hipertansiyonun bir kombinasyonundan kaynaklanan çeşitli belirti ve semptomlarla ortaya çıkar. Sirozlu bir hastada assit, sarılık, hepatik ensefalopati, varis kanaması veya hepatoselüler karsinom tanısı, kompanse evredendekompanse evreye geçişi gösterir. Diğer siroz komplikasyonları arasında assitli hastalarda görülen SBP ve hepatorenal sendrom yer alır (68).

Aminotransferazlar genellikle hafif ila orta derecede yükseklik gösterir; aspartat aminotransferaz (AST) alanin aminotransferazdan (ALT) daha yüksektir; ancak normal değerler sirozu dışlamaz. Çoğu kronik hepatitlerde (alkolik hepatit dışında), AST/ALT oranı 1'in altındadır. Kronik hepatit siroza ilerledikçe, AST/ALT oranında bir tersine dönüşüm meydana gelir. Alkalen fosfataz (ALP), 5'-nükleotidaz ve gama-glutamil transferaz (GGT), kolestatik bozukluklarda artış gösterir. Protrombin süresi (PT) pıhtılaşma faktörü eksiklikleri ve bilirubin nedeniyle yükselirken, karaciğerin sentezlediği albümin düzeyi düşüktür ve fonksiyonel kapasitesi azalır. Bu nedenle, serum albümin ve PT, sentetik karaciğer fonksiyonunun gerçek göstergeleri olarak kabul edilir. Normositik anemi görülür; ancak alkolik karaciğer sirozunda makrositik anemi de gelişebilir. Lökopeni ve trombositopeni, genişlemiş dalak ve kemik iliği üzerindeki alkol baskılayıcı etkisi nedeniyle sekestrasyona bağlı olarak ortaya çıkar

(74). İmmünoglobulinler, özellikle gama fraksiyonu, karaciğerin bozulmuş klirensi nedeniyle genellikle artış gösterir (75).

Otoimmün hepatit tanısı için viral hepatit ve otoimmün antikorlar (anti-nükleer antikorlar [ANA], anti-düz kas antikorları [ASMA], anti-karaciğer-böbrek mikrozomal antikorları tip 1 [ALKM-1] ve serum IgG immünoglobulinleri) ile seroloji ve PCR teknikleri kullanılabilir. Primer biliyer kolanjit için anti-mitokondriyal antikorlar istenebilir. Hemokromatoz tanısı için ferritin ve transferrin saturasyonu, Wilson hastalığı tanısı için serum serüloplazmin düzeyi ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi, alfa 1-antitripsin eksikliği tanısı için serum alfa 1-antitripsin düzeyi ve proteaz inhibitörü fenotipi, hepatoselüler karsinom (HCC) taraması ve tanısı için ise serum alfa-fetoprotein düzeyi sirozlu hastalarda çalışılması gereken diğer önemli testlerdir (68).

Sirozlu hastalarda karaciğerin mimari yapısında gelişen bozukluk sonucu oluşan portal hipertansiyon, assit, karaciğer ve dalak büyümesi ile göbek çevresindeki karın damarlarının belirginleşmesine neden olarak caput medusaya yol açabilir (76). Alkole bağlı sirozlu hastalar, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma ve kronik pankreatit riski taşır ve kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde safra taşı oluşumu oranı daha yüksektir (77) (78). Çeşitli sebeplerle siroz hastalarında portal hipertansiyona bağlı hipersplenizm, kan pıhtılaşmasında bozulma, yaygın damar içi pıhtılaşma ve hemosideroz sebebiyle pansitopeni görülebilir. (68).

SBP, sirozlu hastalarda yaygın ve ciddi bir komplikasyondur ve belirgin bir karın içi odak olmaksızın assit sıvısının enfekte olmasıyla ortaya çıkar. Assit sıvısındaki nötrofil sayısı 250 hücre/ μ L'yi aştığında SBP tanısı düşünülmelidir (3). SBP insidansı, assiti olan ve hastaneye yatırılan sirozlu hastalarda %5 ile %25 arasında değişmektedir (23). SBP'li hastalar, %20 ila %30 arasında değişen yüksek ölüm oranlarıyla kötü bir prognoza sahiptir. MELD skoru, prognozu tahmin etmede etkili bir araç olarak görünmektedir (79).

Assitik sıvı kültürü, hassasiyetin artırılması için kan kültürü şişelerine en az 10 ml'lik bir örnek alımını gerektirir. Serum-assit albümin gradyanı (SAAG) ≥ 1.1 g/dl değerinin portal hipertansiyonun yaklaşık %97 doğrulukla assit oluşumunda rol oynadığını göstermesi nedeniyle, assit nedeninin hemen belirlenemediği durumlarda SAAG

hesaplanması faydalı olabilir. Amilaz, sitoloji veya mikobakteri kültürü gibi diğer testler, klinik sunuma göre yönlendirilmelidir. Assitik kolesterol seviyesinin tayini ve ardından kolesterol konsantrasyonunun 45 mg/dl'yi aştığı örneklerde sitoloji ve karsinoembriyonik antijen (CEA) analizi, malign ve malign olmayan assitler arasındaki ayırıcı tanı için etkin bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (80) (3).

Kan LPS seviyesi, sirozlu hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksekti. Ayrıca, dekompanse siroz, SBP ve ACLF'li hastalarda, kompensasyonlu sirozlu ve siroz bulunmayan kronik hepatitli hastalara göre daha yüksek değerler gözlemlenmektedir (81) (82). Klinik portal hipertansiyonu olan hastalarda (özofagus varisleri, portal gastropati, trombositopeni ve/veya assit) yüksek LPS seviyeleri, olmayan hastalara kıyasla daha fazlaydı. Özofagus varislerinin boyutu ne kadar büyükse, assit derecesi ile birlikte daha yüksek kan LPS seviyeleri görülmektedir (83).

Alvarez ve ark. tarafından yapılan çalışmada sistemik inflamasyonu olan (kan CRP seviyesi 25 mg/L'nin üzerinde) hastalar, daha yüksek MELD ve CTP puanlarına sahipti ve daha sık SBP tanısı almıştı(84)

Sirozda, abdominal aort ile ortak hepatik ve superior mezenterik arterlerdeki kan akımı artarken renal arterlerdeki akımı azalır, ancak portal ven ve karotid arterlerde önemli bir akım değişikliği görülmez. Ayrıca, abdominal aort, ortak hepatik arter ve superior mezenterik arterlerden geçen kan akımı, MELD skoru yüksek olan hastalarda, düşük skoru olanlara kıyasla daha fazladır (85).

2.6. Sirozda ekstraintestinal tutulumlar

Siroz sistemik bir hastalık olup diğer organları da etkilemektedir. Hipersplenizm nedeniyle anemi, folat eksikliği, kanama bozuklukları görülebilir (68). Renal vazokonstriksiyon ve sistemik hipotansiyona bağlı hepatorenal sendrom gelişebilir (86).

Siroz belirtileri arasında hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, karaciğer kaynaklı hidrotoraks, azalmış oksijen saturasyonu, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, akciğerin difüzyon kapasitesinin azalması ve hiperventilasyon yer alır (68).

Örümcek nevüsleri, bir örümceğe benzer şekilde birçok küçük damar ile çevrili merkezi arteriyollerdir. Siroz hastalarında gelişim karaciğer işlev bozukluğu cinsiyet hormonlarının dengesizliğine yol açarak östrojen/serbest testosteron oranının artmasına ve örümcek nevüslerinin oluşumuna neden olur (87). Palmar eritem, sirozda görülen ve yine hiperöstrojenemiye bağlı olan bir başka cilt belirtisidir. Sarılık, serum bilirubinin 3 mg/dL'nin üzerine çıktığında ortaya çıkar ve DKS'de cilt ve mukozal yüzeylerde sarımsı bir renk değişikliği olarak görülür.

Hipogonadizm, ikincil cinsiyet özelliklerinin kaybı ve feminizasyon ile birlikte erkeklerde cinsel istekte azalmaya neden olabilir. Kadınlarda ise kısırlık, amenore ve düzensiz adet kanamaları da görülebilir (88).

Clubbing, hipertrofik osteoartropati ve Dupuytren kontraktürü görülebilir. Diğer tırnak değişiklikleri arasında mavimsi lunula (Wilson hastalığı), Terry tırnakları ve Muehrcke çizgileri yer alır (68).

Fetor hepaticus (kandaki yüksek dimetil sülfür ve keton seviyelerine bağlı olarak oluşan tatlı, küflü nefes kokusu) ve flepping tremor(kollar uzatıldığında ve eller dorsifleksiyona getirildiğinde meydana gelen titreme) da hepatik ensefalopatinin sirozda görülebilen belirtileridir (89).

2.7. Sirozda radyolojik görüntüleme

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sirozu tespit etmek için fazla duyarlı değildir ve nihai tanı hala histolojiye dayanır. Bununla birlikte, bariz bir neden mevcut olduğunda özgüllükleri yüksektir ve görüntüleme, homojen olmayan bir hepatik dokuyuni, santral hepatik ven damar duvarının incilmesi, genişlemiş bir kaudat lob, splenomegali veya kollateral damarları ortaya çıkarır (90). Normal radyolojik bulgular, kompanse sirozu dışlamaz. Sirozlu hastalarda örüntülemenin temel görevi, sirozun komplikasyonları olan assit, karaciğer kanseri ve hepatik veya portal ven tıkanıklığının tespiti ve değerlendirilmesidir (67).

Ultrasonografi, sirozu değerlendirmek için ucuz, invazif olmayan ve kolay ulaşılan bir değerlendirme yöntemidir. Sirozda görülen karaciğerin nodüllerini, artan ve düzensizleşen parankim ekojenitesini tespit edebilir; ancak bu bulgular yağlı karaciğerde de görülebildiği için spesifik değildir. Genellikle sirozda artan kaudat lobun boyutunun karaciğer sağ lobunun boyutuna oranı da belirlenebilir (91). Doppler

ultrasonografi, hepatik, portal ve mezenterik damarların açık olup olmadığını değerlendirmeye yardımcı olur.

MRG, hemokromatozda karaciğerde demir birikimini, steatozda yağ birikimini ve biliyer obstrüksiyondan şüphelenilen hastalarda biliyer ağacı göstermek için kullanılabilir (92).

Elastografi (fibroscan) son yıllarda kullanıma giren, invazif olmayan, kronik karaciğer hastalıkları sonucu gelişen fibrozis ile ilişkili karaciğer sertliğini ölçmekte yüksek hızlı ultrason dalgalarını kullanan, ultrasonografik bir tekniktir (68).

2.8. Sirozun komplikasyonları

Assit, sirozda en sık görülen dekompanseasyon kliniği olup her yıl KS'lu hastaların %5 ila %10'unda görülür (19). Dünyada assitin ana nedeni sirozdur ve siroz hastalarının %80'inde görülür (3). Splanik vazodilatasyona sekonder olarak sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu fazla sodyum tutulumuna nedeniyle aşırı sıvı tutulumuna neden olur, bu da pozitif sıvı dengesine ve hücre dışı sıvı hacminin genişlemesine yol açar. Aynı zamanda sistemik inflamasyona sekonder böbrek fonksiyon bozukluğu ve portal hipertansiyon da bu tabloya katkıda bulunur (93) (94). Assitin ortaya çıkmasıyla hastanın sosyal ve çalışma hayatı bozulur, hastaneye sık yatışlara yol açar, uzun süren kronik tedavi gerektirir, SBP, akciğerin ventilasyon fonksiyonunda bozulma ve karın fıtığı gibi komplikasyonlar oluşur. (13). Assit, karın boşluğundaki sıvı miktarına göre derecelendirilir. Sadece ultrasonografi (USG) ile tespit edilen 1. derece (hafif assit), karında orta derecede distansiyon yapan 2. derece (orta miktar assit), aşırı abdominal şişlik 3. derece (fazla assit) olarak sınıflandırılır (95) Yeterli diüretik dozu ve diyetle sodyum kısıtlamasına rağmen 12 ayda en az üç kez nükseden assit refrakter assit adlandırılır (96). Herhangi bir siroz komplikasyonu sebebiyle hastaneye yatırılanlar ve yeni başlangıçlı 2. veya 3. derece assiti olan tüm hastalarda tanısal parasentez endikedir (95) (96).

Varisler, sirozlu hastaların üçte ikisinde görülebilirken, yıllık insidansı %8-10, büyük varislere ilerleme oranı %10-12'dir (97). Yüksek mortalite ile ilişkili bu komplikasyonda portal hipertansiyon ana tetikleyici nedendir. Varis kanaması daha yaygın olarak özofagus ve gastrik yerleşimli varislerden, daha az olarak da rektum yerleşimli varislerden olur. Gastroözofageal varis kanaması, varisi olan hastaların

%25-35'inde görülebilir; bu, kompanse siroz hastalarının %40'ında ve dekompanse siroz hastalarının %85'inde gelişebilir (98).

Hepatik ensefalopati (HE), karaciğer yetmezliği ve/veya portal-sistemik şantın neden olduğu beyin işlev bozukluğunu tanımlar ve bu durum, subklinik değişikliklerden komaya kadar uzanan geniş bir nörolojik ve psikiyatrik anormallik yelpazesine yol açar (99). Epidemiyolojik olarak değerlendirildiğinde, HE'nin hastaneye yatışlara ve tekrarlayan yeniden yatışlara neden olan sirozun yaygın komplikasyonlarından biridir (100). Patofizyolojik açıdan değerlendirildiğinde, son araştırmalardan elde edilen bulgular amonyağın HE'nin patogeneğinde merkezi bir rol oynamaya devam ettiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, sistemik ve nöroinflamasyon, oksidatif stres ve hücre yaşlanmanın da sürece dahil olduğu bilinmektedir. Ayrıca, kan-beyin bariyeri geçirgenliği/fonksiyonu, beyin omurilik sıvısı bileşimi, serebral enerji metabolizması, nörotransmisyon ve hücreler arası iletişim de dahil olmak üzere birçok faktör, nörolojik bozulmaya neden olmakta ve potansiyel terapötik hedefler sunmaktadır (101) (102) (103) (104).

Böbrek fonksiyon bozukluğu, siroz ve assitli hastalarda sıkça görülen bir komplikasyondur. 2015 yılında, Uluslararası Assit Kulübü tarafından yapılan güncellenmiş konsensüs, sirozdaki akut böbrek hasarını (ABH) 48 saat içinde serum kreatinin seviyesinin 0,3 mg/dL artışı veya son 3 ay içinde başlangıçtaki serum kreatinininde %50'lik bir artış olarak tanımlamıştır (105).

2.9. Sirozda prognoz

Siroz prognozu için varolan modeller, kompanse sirozlu hastalarda 10 yıllık sağkalım oranını %47 olarak öngörmektedir; ancak dekompanse edici bir olay meydana geldiğinde bu oran %16'ya düşer. CTP puanlama veya sınıflandırması, sirozlu hastaları A, B ve C gruplarına ayırmakta. CTP A için 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100 ve %85 , CTP B için %80 ve %60, CTP C için ile %45 ve %35'tir. Son dönem karaciğer hastalığı (MELD) skoru modeli önümüzdeki 3 ay içinde mortaliteyi tahmin etmek amacıyla sirozlu hastaların kısa süreli ölüm riskini tahmin etmek için başka bir yöntemdir. MELD skoruna (daha yakın zamanda MELD-Na skoru) dayalı olarak Amerika Birleşmiş Devletlerinde (ABD) nakile karar verilmektedir (106). Karaciğer naklinden sonra 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla yaklaşık %85 ve %72'dir.

Altta yatan karaciğer hastalığının nüksetmesi ve immünosüpresan ilaçların uzun vadeli yan etkileri nakil hastalarındaki morbiditenin en önemli nedenleri olarak ortaya çıkmaktadır (107).

2.10. Siroz ve SBP’de tedavi

Siroz tedavi yönetiminde temel bileşenler, siroza yol açan etiyolojik nedenin tedavisi ile siroz komplikasyonlarının erken tanı ve tedavisidir. Siroz hastalığı hakkında halkın farkındalığının düşük olması hastalığın geç tanı konmasına neden olur ve hastalık gelişim aşamasında yaygın olarak teşhis edilemez, bu da nedensel faktörleri hafifletmek ve sonraki ilerlemeyi önlemek için kaçırılan fırsatlara yol açar. (31) (32). Siroz komplikasyonlarından birisi olan SBP, ciddiyeti ve yüksek mortalite oranları nedeniyle acil olarak tedavi edilmelidir. SBP tedavisi; antibiyotik uygulaması, albümin ile intra vasküler hacim genişletilmesi ve probiyotiklerden oluşan üç temel unsura dayanır. SBP geçirmiş tüm hastalar karaciğer nakli açısından da değerlendirmelidir (3).

2.10.1. SBP’de antibiyotik tedavisi

SBP için ampirik antibiyotik tedavisinin seçimi, enfeksiyonun şiddetine, olası kaynağına ve bölgedeki bakteriyel direnç oranlarına ilişkin yerel epidemiyolojik verilere göre yapılmalıdır. Bu yaklaşım, tedaviye dirençli bakterilerin yaygın olduğu bölgelerde uygun antibiyotik kullanımını sağlar. Genellikle üçüncü nesil sefalosporinler tercih edilse de, direnç oranlarının yüksek olduğu durumlarda karbapenemler veya diğer geniş spektrumlu antibiyotikler düşünülmelidir (18). Spontan bakteriyel peritonit (SBP) tedavisinde antibiyotik etkinliği, tedavi başladıktan 48 saat sonra yapılan assit sıvısı analizi ile değerlendirilmelidir. Eğer nötrofil sayısında azalma gözlemlenmezse, tedavi başarısız olarak kabul edilebilir ve farklı antibiyotiklere geçilmesi gerekebilir. Hastane kaynaklı SBP vakalarında, karbapenemler genellikle ilk tercih edilen ilaçlardır. Bu ilaçlar, özellikle çoklu ilaca dirençli (MDR) bakterilerin rol oynadığı durumlarda etkilidir. MDR prevalansının düşük olduğu yerlerde ise piperasilin tazobaktam gibi daha dar spektrumlu alternatifler kullanılabilir (108).

2.10.2. SBP’de albumin tedavisi

Akut böbrek hasarı, BP)tanısı alan hastaların yaklaşık üçte birinde görülür ve hastaneye yatış sırasında önemli bir ölüm riski belirleyicisidir. Güney Brezilya’da

yapılan bir çalışmada, 100'den fazla SBP vakası incelenmiş ve hastaların %24'ünde bir dereceye kadar böbrek yetmezliği olduğu bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ölüm oranı %36 iken, böbrek yetmezliği olmayanlarda bu oran %6'dır (109). İntravenöz albümin ile plazma hacmini genişletmenin, siroz ve SBP'li hastalarda böbrek yetmezliği ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır. 1999 yılında Barselona Hastane Kliniği'nde yapılan randomize bir kontrollü çalışmada, profilaktik albümin infüzyonu uygulamasının (ilk gün 1,5 g/kg, üçüncü gün 1 g/kg), yalnızca antibiyotik tedavisine kıyasla daha düşük böbrek yetmezliği ve ölüm oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (110).

SBP geçiren hastalarda diüretikler ve diğer potansiyel nefrotoksik ilaçlar durdurulmalıdır (105). Mandorfer ve arkadaşları, SBP'li hastalarda seçici olmayan β -blokerlerin kullanımının hepatorenal sendrom ve akut böbrek hasarı ile hastaneye yatış süresini artırdığını ve nakilsiz sağkalımı azalttığını bildirmiştir. Bu nedenle, SBP hastalarında seçici olmayan β -blokerlerin kullanımı dikkatli bir şekilde ele alınmalıdır ve çoğu uzman bunların kesilmesi önerilmektedir (111).

2.10.3. SBP'de probiyotik tedavisi

Son on yılda probiyotikler, bağırsak bariyerinin güçlendirilmesi gibi sağlık üzerinde olumlu etkileri olan bir "sihirli mermi" olarak öne çıkmıştır. Bu takviyeler, antienflamatuvar, antihiperlipidemik ve antioksidatif etkiler gibi birçok yarar sağlamış, hem hayvan hem de insan modellerinde çeşitli olumlu sonuçlar göstermiştir. Bu nedenle, probiyotiklerin patojenleri inhibe etme, bariyer fonksiyonunu iyileştirme, toksinleri metabolize etme, bağırsak homeostazını koruma yetenekleri ile bağırsak-karaciğer ekseninin sağlıklı bir şekilde işlemesine katkıda bulunabilir (112) (113) (114) (115) (116) (117).

2.11. SBP'de profilaksi

SBP için birincil profilaksi kapsamında iki ana durum göz önünde bulundurulmalıdır. İlk durum, sindirim sisteminden herhangi bir kaynaktan kanama geçiren sirozlu hastaları (assit varlığı olsun ya da olmasın) kapsar. Bu hastalar, artan bakteriyel translokasyon riski nedeniyle enfeksiyon açısından daha yüksek risk altındadır ve profilaktik tedavi amacıyla, 7 gün süreyle, günde iki kez ,400 mg norfloksasin tedavisi almalıdır (3). Bir randomize kontrollü çalışma, SBP gelişimi açısından dört ana şiddet

kriterinden en az ikisini karşılayan hastaların (assit varlığı, hepatik ensefalopati, şiddetli yetersiz beslenme ve/veya bilirubin seviyeleri >3 mg/dL), norfloksasin yerine intravenöz seftriakson 1 g/gün ile profilaksi aldıklarında daha düşük enfeksiyon oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (118). SBP için birincil profilaksi açısından ikinci önemli endikasyon, assit sıvısında protein seviyesi 1,5 g/dL'nin altında olan bireylerdir. Bu hastalar, assit sıvısının düşük opsonik kapasitesi nedeniyle SBP geliştirme riski altındadır. Opsonik kapasitenin düşük olması, enfeksiyonlarla mücadele eden bağışıklık sisteminin zayıflaması anlamına gelir. Dolayısıyla, bu durumdaki hastalar için SBP'ye karşı profilaktik tedavi gerekir. Bu amaçla uzun süreli antibiyotik profilaksisi gerektiğinden, genellikle norfloksasin veya seftriakson gibi ajanlar tercih edilir.

İkincil profilaksi kapsamında, hastada assit olduğu sürece veya karaciğer nakli gerçekleşene kadar, her gün 400 mg oral norfloksasin kullanması önerilir. Bu yaklaşım, bir yılda yaklaşık %70 oranında SBP nüks riskini azalttığı için önerilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir randomize çalışma, SBP'nin ikincil profilaksisinde günde üç kez 400 mg oral rifaksimin etkinliğini, günde bir kez 400 mg oral norfloksasin ile karşılaştırdı. Sonuçlar, rifaksimin kullanımının daha düşük SBP nüks oranları ve daha az mortalite ile ilişkilendirildiğini gösterdi. Bu bulgular, rifaksimin ikincil profilaksi için daha etkili bir seçenek olabileceğini ortaya koymaktadır. Hem birincil hem de ikincil profilaksi için rifaksiminin standart bir tedavi olarak önerilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Mevcut veriler, rifaksimin etkinliğini göstermekte olsa da, geniş ölçekli çalışmaların yapılması, tedavi protokollerinin güçlendirilmesi ve rifaksiminin uzun vadeli güvenliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle, rutin rifaksimin kullanımı için kesin bir kanıt sağlamak üzere daha fazla klinik araştırma yapılması gerekmektedir (3) (119) (120).

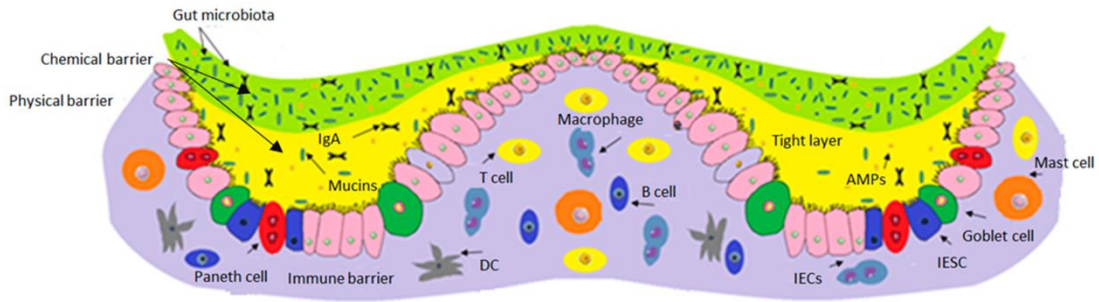
2.12 İntestinal bariyer ve permeabilite

Gastrointestinal sistem ve karaciğer arasında yakın bir bağlantı vardır. Karaciğer sürekli besinlere, gıdalardan türetilen antijenlere, toksinlere, mikrobiyal ürünlere ve gastrointestinal sistem mikroorganizmalarına maruz kalmaktadır (121). Sindirim sistemi ise, bağırsak boşluğuna doğru çeşitli enzimler, mineraller ve proteinler içeren

çeşitli sıvıları salgılar. Bu süreç, besin maddelerinin sindirimini sağlarken aynı zamanda zararlı maddelerin bağırsak bariyerini aşmasını engelleyen bir savunma mekanizması olarak iş görür (122).

Bağırsak bariyeri yaklaşık 400 m²'lik bir alanı içerir ve vücut enerji kullanımının %40'ından sorumlu olan dış ve iç ortam arasındaki arayüzdür (123). Apikal ve bazolateral bariyerlerden oluşan iki karmaşık katmandan meydana gelir. İnce bağırsak, gıdaları pankreas, karaciğer ve bağırsaktan gelen sindirim sıvılarıyla karıştırır ve sindirim işleminin sürmesi için karışımı ileriye doğru iter. İnce bağırsağın hücre duvarları, difüzyon, ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcıları ve kan dolaşımına paraselüler geçiş yoluyla sindirilmiş besinleri ve ilaçları emer. Her iki katmanın birlikte çalışması, komensal mikroorganizmalar (konakçı için faydalı olanlar), patojenler, besin maddeleri ve enflamatuvar hücreler arasındaki farkları ayırarak, bağırsak homeostazının korunmasında ve dengelenmesinde önemli rol oynar (124) (125).

Bağırsak bariyeri yukarıdan aşağıya doğru mikrobiyota bariyeri, kimyasal bariyer, fiziksel bariyer ve bağışıklık bariyerinden oluşmaktadır (**Şekil 1**). Kimyasal bariyer immünoglobulin A (Ig A), mikroorganizmalar, AMP'ler (adenozin monofosfatlar), müsinler ve antibakteriyel peptitleri içerir. Fiziksel bariyerde Paneth hücreleri (sentetik AMP'ler), bağırsak epitel hücreleri, kadeh hücreleri (müsinlerin sentezi ve salınması) ve bağırsak kök hücreleri vardır. Bağışıklık bariyeri ise esas olarak B hücreleri, T hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve mast hücrelerinden oluşur.



Şekil 1: Bağırsak bariyerinin bileşimi ve anatomik yapısı

(RS Aleman, M Moncada, KJ Aryana, *Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review*, Molecules, 2023)

İlk savunma hattı bağırsak lümeni ve gastrointestinal sistemde bulunur. Antijenler ve patojenik mikroorganizmalar mide ve pankreas bezi salgıları ev safra tarafından parçalanır. Lipaz, proteaz, amilaz ve nükleazlar da dahil sindirim enzimleri, diyetle oluşabilecek patojenlere karşı bariyer görevi görmektedirler (126).

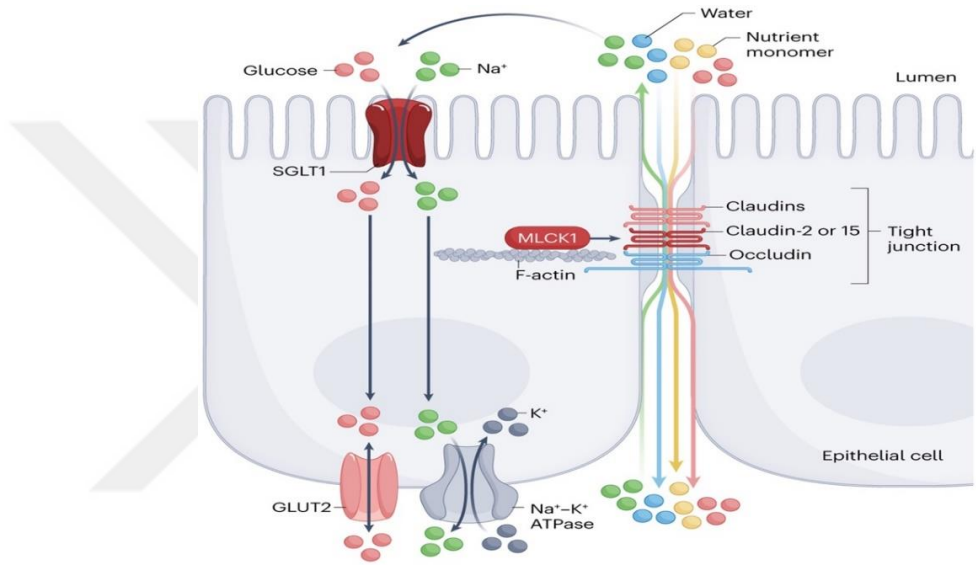
İkinci savunma hattı mukus oluşur. Bağırsak epitel hücrelerinin özelleşmiş bir türü olan Goblet hücreleri tarafından salgılanan mukus, müsin adı verilen büyük ve oldukça negatif yüklü bir glikoproteindir. Hem salgılanan hem de membranla bağlantılı müsin çeşitleri, genellikle doku ve hücre tipine özgü bir şekilde sentezlenir. Tanımlanan 20 farklı müsin türü arasında, MUC-2, bağırsak epitelinin yüzeyindeki mukus katmanlarında düzenlenen baskın salgısal müsin tipidir (127). Bağırsak boyunca mukus değişmektedir. İnce bağırsakta besinlerin emilimini kolaylaştıran ince, sürekli olmayan tabaka oluştururken, kalın bağırsakta ise iki katmanlıdır. İç katmanın içinde bakteri olmaz, dış katman ise bağırsak lümenini epitelden fiziksel olarak ayıran bir dış mukus tabakasından oluşmaktadır. Bu katmanlar, mikrobiyotanın epitelin apikal tarafına girişini sınırlayıp koruma sağlar (125). İç katmanda glikokaliks (karbonhidrat bakımından zengin mukozal epitel hücrelerini kaplayan tabaka) ve dış katmandan MUC2 hastalıkların önlenmesinde gereklidir (128).

Üçüncü savunma hattı 100 mikron kalınlığında olan bağırsak epiteli sıkı kavşaklarıyla bağırsak bariyerinin temel bileşenidir ve mikrobiyotayı altta yatan bağışıklık hücrelerinden ayırır (129). Epitel bariyeri, 3 ila 5 günde bir yenilenir. Kriptler, pluripotent kök hücreleri içeren villusun ucuna doğru göç ederken kendilerini sürekli olarak bölen ve farklılaştıran epitelin farklı hücre türlerini üretmektedir (130). Epitel hücreleri bakteriyel toksinleri nötralize ve bakterileri fagosite edebilir (131).

Bağırsak epitel hücrelerinin transselüler ve paraselüler olarak adlandırılan seçici geçirgenlikte rolü vardır. Tansselüler (apikal veya bazolateral), membranda var olan kanallar veya taşıyıcılar aracılığıyla besin emilimini içerirken, paraselüler mekanizma bitişik epitel hücreleri arasındaki hücrelerarası boşluktaki taşıma ile ilişkilidir; apikal birleşme kompleksleri tarafından düzenlenir ve sıkı kavşaklar (TJ), ankraj kavşakları ve iletişim kavşakları (GAP) tarafından oluşturulur (132) (133) (134) **Şekil 2.**

Tek katmanlı bağırsak epiteli, subepitelyal bağışıklık hücrelerini lümen mikrobiyomundan ayırır. Bu nedenle, paraselüler geçirgenlik ile bariyer fonksiyonu

arasındaki denge son derece kritiktir, çünkü besin ve su emilimi için gerekli olan seçici parasellüler geçirgenliğe izin verirken, potansiyel olarak zararlı lümen maddelerinin kontrolsüz paraselüler geçişini engellemelidir. Farklı bir mikrobiyoma sahip bağırsak lümeninde, seçici geçirgenlik ile bariyer fonksiyonu arasındaki dengenin bozulması, çeşitli bağırsak hastalıklarına ve sistemik rahatsızlıklara yol açar. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Graft Versus Host Hastalığı, Tip 1 Diabetes Mellitus, Metabolik sendrom, İnflamatuvar bağırsak sendromu, Çölyak hastalığı, Sepsis, Parkinson, Astım, Multipl Skleroz gibi hastalıkları örnek gösterebiliriz (132) (135).



Şekil 2. Transselüler ve paraselüler taşımının koordinasyonu

Bağırsak lümeni ile epitel hücrelerinin sitoplazması arasındaki Na^+ gradyanı, bağırsak epitel Na^+ -glukoz kotransportörü SGLT1 yoluyla glikoz emilimi gibi apikal fırça sınır zarı boyunca besin emilimi için itici güç sağlar. Besinler daha sonra glikoz taşıyıcısı GLUT2 gibi kolaylaştırılmış değişim proteinleri aracılığıyla hücreden çıkar ve Na^+ Na^+ - K^+ ATPaz aracılığıyla çıkar. Na^+ -glukoz kotransport ayrıca uzun miyozin hafif zincir kinaz 1'i (MLCK1) aktive eden ve sıkı bağlantı geçirgenliğini artıran sinyal iletim yollarını tetikler. Hücreler arası besin ve Na^+ aktarımı tarafından üretilen ozmotik gradyan, dar kavşak boyunca su çeker ve karıştırılmamış tabakadaki yüksek besin monomer konsantrasyonu nedeniyle, besinler bu sıvı ile birlikte çözücü sürüklemeye olarak bilinen bir mekanizmada taşınır. Bu işlem, sürekli trans-hücre besin emilimi için itici güç sağlamak amacıyla emilen Na^+ 'ın çıkışını sağlayan paraselüler Na^+ kanalları oluşturan claudin-2 ve claudin-15 olmasaydı, luminal Na^+ 'ı hızla tüketektir.

Bağırsak geçirgenliği, belli bir konsantrasyon gradyanında meydana gelen orta büyüklükteki hidrofilik moleküllerin bağırsak epitelinden aracı olmadan geçişi olarak tanımlanmaktadır (136). Bağırsak geçirgenliğindeki artış bağırsak bariyerinin

bozulmasına neden olur, bunun da geçirgen bağırsak sendromuna neden olduğu düşünülmektedir. Bu hipoteze göre bağırsak geçirgenliği bozulursa toksinler, zararlı mikroorganizmler, sindirilmemiş gıda parçacıkları bağırsak epitel kavşaklarından girerek kan dolaşımına ulaşır ve sinir, bağışıklık, hormonal, solunum ve üreme sistemlerini etkiler. Bunun da asıl nedeninin TJ proteinlerinin işleyişindeki ve ekspresyondaki değişiklikler nedeniyle bağırsağın geçirgenliğindeki bir artış olduğu düşünülmektedir (137).

Bağırsak geçirgenliği üç farklı yolla gerçekleşmektedir: gözenek yolu, sızıntı yolu ve sınırsız yol. Gözenek ve sızıntı yolları dar kavşaklar arasında geçişi yansıtırken, sınırsız yol sıkı kavşaklarla ilişkili değildir.

Gözenek yoluyla geçirgenlik, sıkı kavşaktaki kanallar ve bariyerler oluşturan claudin proteinleri vasıtasıyla oluşuyor (138) (139) (140) (141). Claudinler tarafından oluşan kanallar, yük ve boyut seçicidir; içlerinden geçebilen çözünür maddelerin maksimum çapı 0,6 nm'dir. Claudinler, gastrointestinal sistemde yalnızca katyon seçici kanallar oluştururken, anyon seçici claudin kanalları nefron gibi diğer bölgelerde de yer alır. Claudin-2 Na^+ ve su gibi küçük katyonların paraselüler akışına aracılık yapmaktadır **Şekil 2.** IL-13 ve IL-22 gibi bağışıklık sinyalleri, bağırsak epitel claudin-2'nin transkripsiyonunun ve ifadesinin artmasına yol açarak gözenek yolunun geçirgenliğini artırır (142) (143) (144).

Sıkı bağlantı sızıntı yolu, çapı yaklaşık 12,5 nm'ye kadar olan moleküllerin epitel bariyerini aşmasına olanak tanır. Sızıntı yolunun moleküler yapısı tam olarak anlaşılmamış olsa da, geçirgenliği uzun miyozin hafif zincir kinaz 1 (MLCK1) tarafından kontrol edilebilir (145) (146).

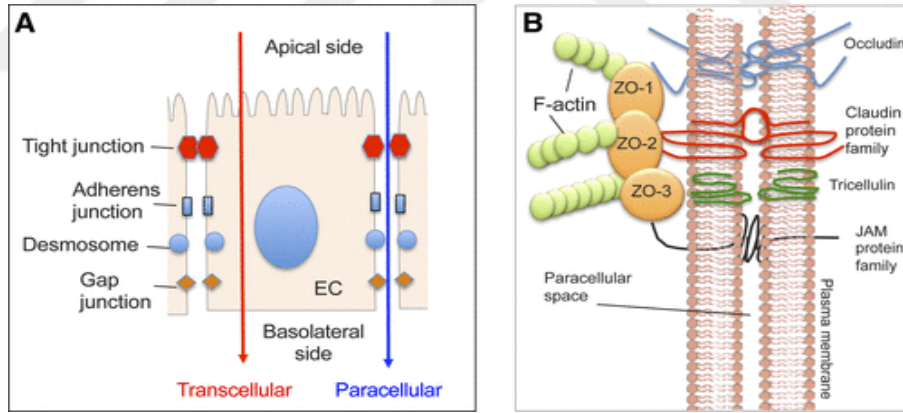
Sınırsız yol, epitel hücre hasarı veya ölümü sonucu sürekli bir epitel bariyerinden yoksun alanlar arasında ürünlerin difüzyonunu tanımlar. Çok büyük moleküllerin ve hatta sağlam bakterilerin geçişine izin verir.

Özetle, gözenekli yol, yük ve boyut açısından son derece seçici olan, yüksek kapasiteli bir yoldur. Buna karşılık, sızıntı yolu düşük kapasiteli olup yük seçici değildir, ancak boyut seçici olmasına rağmen, gözenekli yolun taşıyabildiğinden 20 kat daha büyük moleküllerin geçişine olanak tanır. Bu sebeple, bu iki dar kavşak bağımlı yol birbirini tamamlar niteliktedir (147). Bariyer kaybı genellikle hastalık oluşumu anlamında

kabul edilse de, yetersiz seçici geçirgenlik, yani aşırı bariyer oluşturmak hastalık oluşumuna katkıda bulunabilir (hiperkalisüri, ailesel hipomagnezemi) (148) (149).

2.13 Sıkı bağlantı proteinleri (TJ)

Hücrelerin bir epitel oluşturmaları için hücre içi kavşaklarla membrana bağlanmaları gerekir. Sıkı bağlantı proteinleri (TJ'ler), komşu hücreler arasında epitelin apikal kısmında bulunan birden fazla proteinin bir araya getirilmesiyle oluşmaktadır. Beyin, retina, bağırsak epiteli ve endotel sistemi gibi organlarda yaygın olarak bulunur. İyonların ve çözünen maddelerin geçişini kısıtlayan paraselüler taşıma yolunun geçirgenliğini kontrol eder. Ek olarak, moleküllerin (protein ve lipidlerin) apikal membrandan bazolateral ve tam tersi geçişini önleyip epitel hücrelerinin polaritesini korur, bu nedenle TJ'ler bağırsak bariyerinin oluşturulmasında çok önemli göreve sahiptir. Triselülin, okludin, claudinler ve kavşak yapışma moleküllerini (JAM'ler) ve aktin filamentlerine bağlanan zonula occludens (ZO-1, ZO-2, ZO-3) olarak bilinen periferik proteinleri içeren integral transmembran proteinlerinden oluşurlar (150) (151) **Şekil 3.**

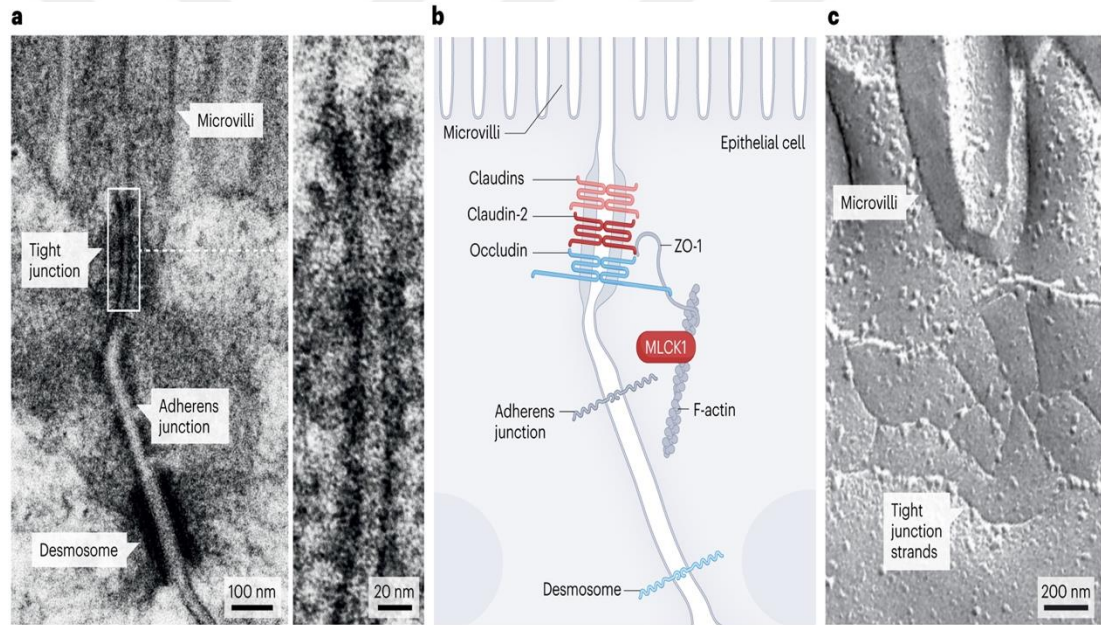


Şekil 3. Transselüler ve paraselüler geçiş TJ protein yapısı

Zonula occludens 1 (ZO-1) keşfedilen ilk sıkı bağlantı proteini. TJ'ler, farklı patolojik ve fizyolojik koşullarda hücrelerin farklı taleplerine uyum sağlayabilir, geçirmezlik yapabilir, açılabilir ve paraselüler taşımayı sürdürebilir (152). Düzenleme karmaşıktır ve protein kinaz C, A ve G (PKC, PKA ve PKG), fosfataz, miyozin hafif zincir kinaz, mitojen aktive protein kinazları (MAPK) ve fosfatidilinositol-3 kinaz yolu (PI3K/Akt) gibi çoklu proteinler ve sinyal yolları tarafından gerçekleştirilir. Okludinin fosforilasyonu, sıkı kavşakların açılmasından ve kapatılmasından

sorumludur (125). Epitel hücreleri, hem gereksiz bağışıklık reaksiyonlarını ve iltihaplanmayı önlemek amacıyla sıkı denetim altında tutulması gereken tanıma reseptörü kalıplarını (RRP'ler), hem de patojenle ilişkili moleküler kalıplarını (PAM'ler) içerir. RRP'ler, Toll benzeri reseptörleri (TLR'ler) ve nükleotid oligomerizasyon alanlarına sahip proteinleri (NOD'ler) kapsar (153). Bu savunma sistemleri, peptidlerin, antimikrobiyallerin, sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını artıran uyarı ve aktive edilme süreçleriyle devreye girer (154).

TJ'a bağlı olan subapikal yapılar, aktin bazlı mikrofilamentlere bağlı adherens kavşakları ve sitokeratin bazlı ara filamentlere bağlı desmosomlardır. Bu hücre iskeleti yapıları, TJ'ları destekleyerek hücre şeklinin korunmasını sağlayan çekme mukavemetini oluşturur (şekil 4).



Şekil 4. Sıkı bağlantıların yapısı ve morfolojisi

a, sıkı kavşak, adherens kavşağı ve desmosomu birlikte gösteren bir transmisyon elektron mikroskobu, bunlar birlikte apikal kavşak kompleksini oluşturur. Sıkı kavşak, mikrovillaların tabanının hemen altında yer alır. Büyütme, mikrovillalar arasındaki lümen boşluğundan başlayarak, morfolojik olarak fark edilebilir paraselüler boşluğun kaybolduğu sıkı kavşağa geçişi gösterir. b, a bölümünde gösterilen apikal kavşak kompleksinin şeması olup, sıkı bağlantı proteinleri olan zonula occludens 1 (ZO-1), occludin, claudin-2 ve diğer claudin aile üyelerinin yerini belirler. Uzun miyozin hafif zincir kinaz 1 (MLCK1), perijunksiyonel F-aktin ile ilişkilidir ve sıkı kavşak geçirgenliğinin önemli bir düzenleyicisidir. c, Apikal mikrovillus tabanında sıkı bağlantı ipliklerini gösteren bir donma-kırılma elektron mikroskobu

2.14 Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasının karaciğer hastalığındaki önemi, geçen yüzyılın ortalarında hepatik koma ile azotlu metabolitlerin bağırsaktan Emilimi arasındaki ilişkinin tanınmasıyla gündeme geldi (155). Bağırsak mikroflorası besinler için patojenlerle rekabet eden, epitel ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimi hafifleten, proteinleri ve karbonhidratları metabolize eden, vitaminleri sentezleyen, patojenleri inhibe eden antimikrobiyal maddeler üreten birçok metabolik ürün üretebilir (156) (157). Bu kanıtı, sirotik hastaların ince bağırsaklarında koliformların göreceli olarak artışı ile dışkı bakteri bileşiminde bir dengesizliğin tanımlanmasıyla gösterildi (158). Bağırsak bakterilerinin hepatik ensefalopatinin gelişimindeki rolü, bağırsak antibiyotikleri ve emilemeyen disakkaritlerin HE'yi iyileştirdiğini gösteren klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (159).

Mikroorganizmaların dağılımı, mide ve duodenum arasında 10 ila 10^2 bakteri/mL, jejunum ve ileum arasında 10^2 ila 10^8 bakteri/mL arasında değişirken, kolonda 10^{12} - 10^{13} bakteri/mL seviyesine ulaşır (160). Dışkı kaynaklı bakterilerin büyük bir kısmı iki ana filogenetik gruba, yani Firmicutes ve Bacteroidetes'e aittir. Ayrıca, daha az miktarda Actinobacteria ve Proteobacteria da bulunmaktadır. Sağlıklı deneklerde bu filumlara ait türler, uyum içinde bir arada yaşamaktadır (161). Son on yılda, birkaç patoloji bağırsak ekosistemindeki dengesizliklerle ilişkilendirilmiştir; bağırsak ekosistemindeki dengesizlik disbiyozis olarak isimlendirilir. Böyle bir durumda, potansiyel olarak yararlı bakteri türleri/grupları [Clostridiales, *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*)] yerine, potansiyel olarak patojenik bakteri türlerinde/gruplarında [Enterobacteriaceae, *Escherichia coli* (*E. coli*)] bir artış gözlemlenir. *E. Coli* *F. prausnitzii*, insan bağırsağında bolca bulunan ve kolon mukozasının hücreleri için enerji kaynağı olan bütiratın başlıca üreticilerinden biridir. Yetişkin hastalarda *Fusobacterium* spp.'deki azalma, enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) ile ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda, *F. prausnitzii*/*E. Coli*

2.15. Zonulin

Vibrio kolera için bir aşı geliştirirken yürütülen araştırmalar, hücre içi sıkı bağlantıları geçici olarak açabilen bir enterotoksin olan zonula occludens toksinlerinin (ZOT) keşfiyle sonuçlandı. 2000 yılında Fasano'nun araştırma ekibi, *Vibrio cholerae*'den

türetilen ZOT bir insan proteini analogu olan Zonulin ile aktin mikrofilamentlerinin protein kinaz C'ye (PKC) bağılı olarak yeniden yapılandırılması ve ZO-1 yapısının bozulması yoluyla paraselüler geçirgenliği düzenlediğini bildirdiler (11). O tarihten bu yana, Zonulin yolunun bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkisi, Zonulin antagonisti olan larazotid asetatın (AT-1001) çölyak hastalarında faydalı sonuçlar verdiğini ortaya koyan faz 2 klinik çalışmalarla desteklendi (166). Zonulin hakkındaki bilgilerimiz büyük ölçüde bağırsak hastalıklarına dayansa da, artık Zonulinin beyin, kalp, akciğer, böbrek, karaciğer ve cilt gibi neredeyse tüm organlarımızda önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (167) (168) (169) (170). ZOT, bağırsakta bulunan spesifik hücre yüzeyi reseptörü ile etkileşime girip aktin mikrofilamentlerinin PKC'ye bağılı polimerizasyonunu indükler, böylece TJ'leri düzenler ve epitel tabakasının geçirgenliğini artırır. Tripathi ve araştırma ekibi, Zonulin'in haptogloblin 2'nin inaktif bir öncüsü olan pre-haptogloblin 2 ile aynı olduğunu kanıtladı (171). Haptogloblinler, akut faz plazma proteinlerine ait salgı proteinleridir. Fizyolojik koşullarda serumda büyük miktarda haptogloblin bulunmasına rağmen, üretimi IL-1, IL-6 ve TNF- α dahil enflamatuvar sitokinlerle regüle edilir (172) (173). Haptogloblinlerin asıl görevi, güçlü oksidatif ve proinflamatuvar etkisi nedeniyle doku hasarına neden olabilecek kırmızı kan hücrelerinden salınan hemoglobini ortadan temizlemektir (174). Haptogloblinler hemoglobinle stabil kovalent bağ oluşturur, böylelikle onu stabilize eder ve makrofajlarda bulunan CD163 reseptörüne bağlanmasını kolaylaştırır ve endositoz yoluyla hemoglobinin temizlenmesini hızlandırır (172). Pre-haptogloblin 2 veya Zonulin'in serum seviyeleri, olgun haptogloblinlerin yaklaşık binde birine eşittir ve hemoglobin ile kompleksler oluşturmaz (171) (175). Karaciğer, haptogloblinler ve C1r-LP'nin ana kaynağı olarak bilinmesine rağmen, bağırsak mukozal biyopsileri, organoidler ve epitel hücre kültürleri, bağırsaktan büyük miktarlarda Zonulinin de salılabileceğini ortaya koymuştur (11) (167) Tripathi ve ekibi, Zonulin'in epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri ve proteinaz aktive edici reseptör 2 (PAR2) aktive edici peptid benzeri parçalar içerdiğini, bu parçaların her ikisinin de EGF aktive etmek için gerekli olduğunu belirlemiştir (171). İmmünofloresan analizler, ZOT'un jejunum ve distal ileumda en yüksek bağlanma kapasitesine sahip olduğunu ve GİS boyunca epitel hücreleriyle etkileşimde bulunabildiğini, ayrıca villus-kript ekseninde bu etkinin azaldığını göstermiştir (176).

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalına Mart 2024-Eylül 2024 tarihleri arasında başvuran ve dahil edilme kriterlerini taşıyan hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmayı kabul eden hastalara çalışmanın amacı ile ilgili bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Hastalara ait anamnez notları, laboratuvar değerleri ve tıbbi görüntüleme kayıtlarına hastanenin otomasyon sistemi aracılığı ile ulaşılmıştır.

3.1. Etik kurulu

Bu çalışmaya başlamadan önce, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.03.2024 tarihli ve B.30.2.ODM.0.20.08/180 sayılı, OMÜ KAEK 2024/142 karar numaralı yazısı ile onay alınmıştır. Araştırma, etik kurallara ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma bütçesi tarafımızca karşılanmış olup bütçemiz Zonulin ELISA kit (Sun-Red Bio Company, Cat No. 201-12-5578, Shanghai, China) alınması için kullanılmıştır.

3.2. Dışlama ve Dahil edilme Kriterleri

Tedavi ve takipleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi haricindeki merkezlerde devam eden hastalar, 18 yaş altı bireyler, malignite, İBH, çölyak hastalığı, psikiyatrik bozukluk tanıları olan hastalar, gebeler ve obez hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Takip ve tedavilerini Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde devam ettiren, 18 yaş üstü, sirozu olan, SBP'li hastalar ve gönüllü bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Veriler

Karaciğer sirozu tanılı ve SBP'li hastalardan; AST (SGOT), ALT (SGPT), total bilirubin, direkt bilirubin, GGT, alkalen fosfataz, kreatinin, sodyum, potasyum, lökosit sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit, albümin, total protein, D vitamini, amonyak, serum Zonulin değerleri bakılması için hastalardan kan alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, Vücut Kitle indeksi (VKİ), siroz etiyoloji alt tipleri, siroz süresi, alkol ve sigara öyküsü, kullandığı ilaçlar, klinik olarak dekompanse bulguları süresi ve atak sayısına ait verileri toplandı. Poliklinik başvurusunda ek

hastalığı olmayan ve hastalık saptanmayan sağlıklı grupta ise yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, sigara ve alkol öyküsü, kullandığı ilaçlara ait veriler toplandı.

Serum Zonulin dışındaki değerler santrüfijenerek hemen çalışıldı. Serum Zonulin ölçümü santrüfijenme sonrası -20’de donmuş olarak saklanıp 4 ay içerisinde çalışıldı.

3.4. Zonulin kiti ve çalışılması

Tüm gönüllülerden serum Zonulin düzeyi çalışıldı. Serum Zonulin konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human Zonulin ELISA kit (Sun-Red Bio Company, Cat No. 201-12-5578, Shanghai, China) ile sandwich method enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25 °C) bekletildi.

Human Zonulin standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart (S 1 - 40 ng/mL, S 2 -20 ng/mL, S 3 -10 ng/mL, S 4 -5 ng/mL, S 5 -2.5 ng/mL) hazırlandı. ELISA plate üzerinde, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Hazırlanan 5 adet standarttan 50’şer µL standart kuyucuklarına eklendi. Örneklerin her birinden 40 µL alınıp üzerlerine 10µL Zonulin antibody eklendi. Ardından bütün kuyucuklara 50 µL Streptavidin-HRP eklendi ve 37°C’ de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate tamamen boşaltıldı ve plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 300 µL yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 50µL Chromogen solution A ve 50µL Chromogen solution B eklendi ve plate 37°C’ de 10 dk. inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda Micro plate reader (Synergy 4, Serial No: 233513; BioTek Instruments Inc., ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

Ölçüm aralığı 0.25ng/mL-70ng/mL ve sensitivite 0.223ng/mL olarak belirtilmişti. Numune Human Zonulin konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/mL olarak ifade edildi.

3.5. İstatistik ve yöntem

%80 istatistiksel güç ve $p = 0.05$ anlamlılık düzeyinde, bağımsız gruplar için t-testine göre $d=0.38$ etki büyüklüğünü tespit etmek için gereken en küçük örneklem genişliği 176 (Grup 1=88, Grup 2=88) olarak hesaplanmıştır.

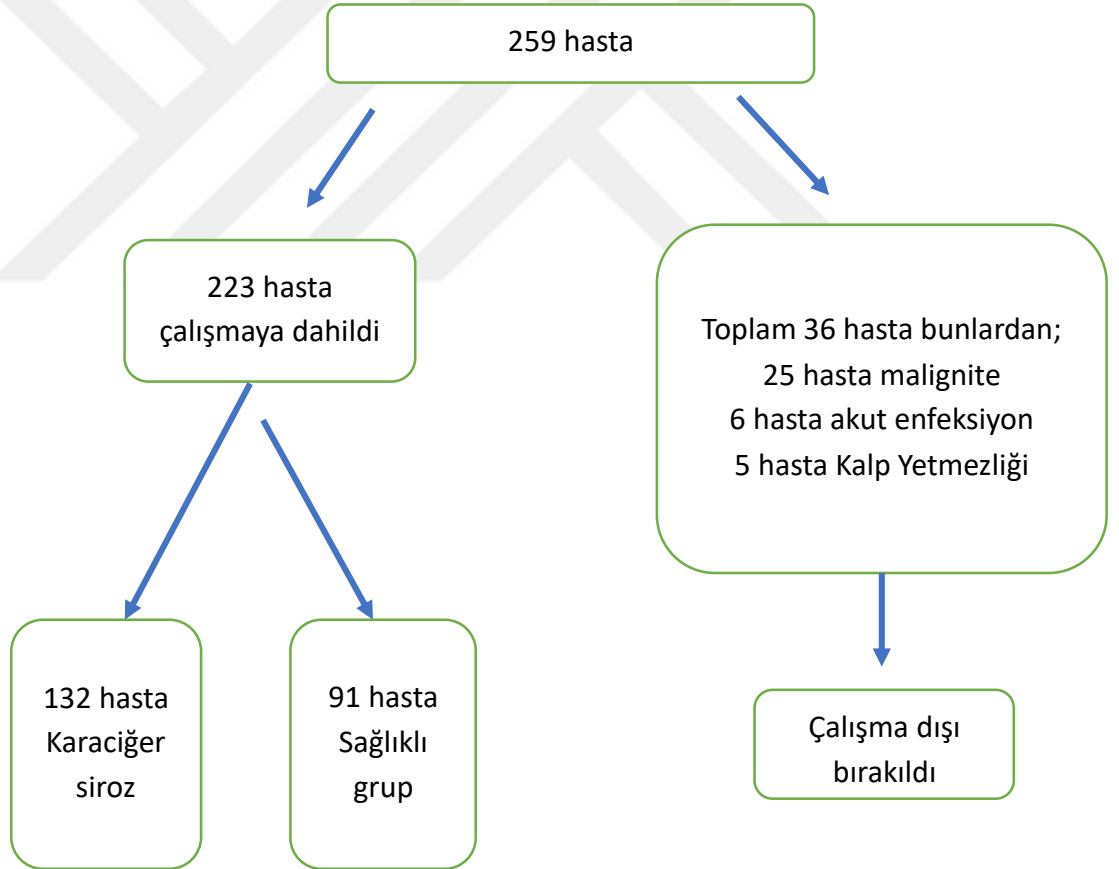
Gruplar arasında serum Zonulin düzey farkı araştırıldı. Siroz süresiyle Zonulin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildi. Siroz etiyojisine göre serum düzeyi arasında ilişki olup-olmamasına bakıldı. Kullanılan ilaçların serum Zonulin düzeyine etkisine bakıldı. Komplikasyon sayısının serum düzeyine etkisi araştırıldı.

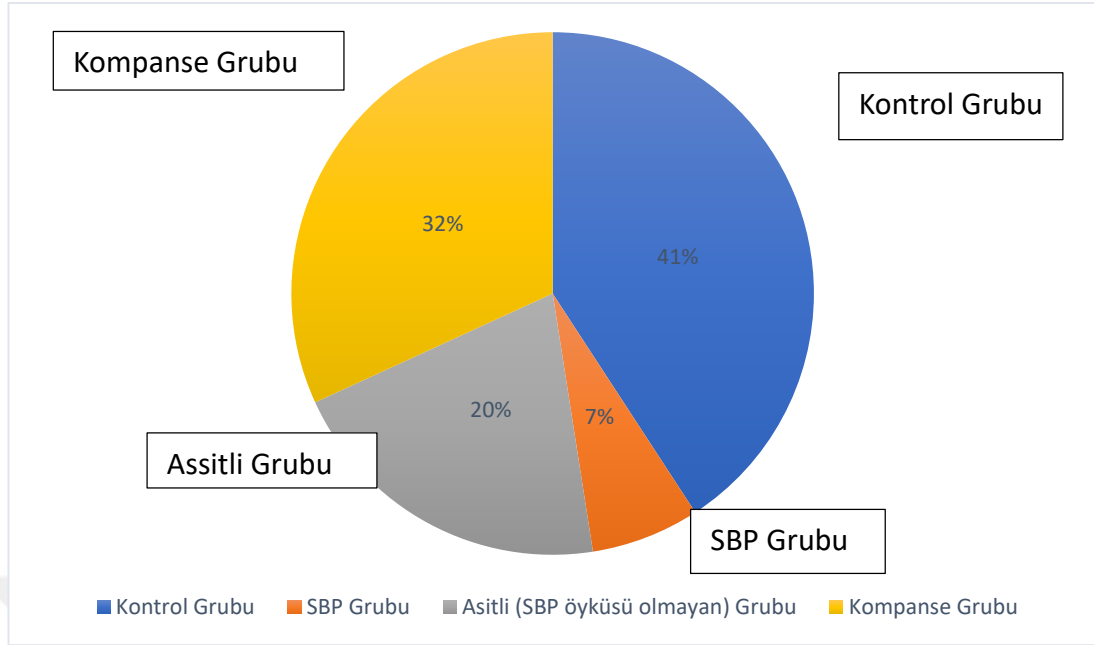
Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin incelenmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi kullanıldı ve ikili karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmeli Z Testi ile yapıldı. İkili gruplara göre normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve ikili karşılaştırmalar Dunn Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Hastalığı ayırt etmede Zonulin değeri için kesme değerin belirlenmesinde ROC Analizi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde, nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalına Mart 2024-Eylül 2024 tarihleri arasında başvuran 259 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Takiplerinde 25 hastaya malignite tanısı konduğu için, 6 hastada kan alınırken tanı konmamış akut SBP dışı enfeksiyonlar, 5 hastada kalp yetmezliğine bağlı asit olduğu için bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 223 kişiden 132 gönüllü karaciğer siroz tanılı, 91 gönüllü ek hastalığı olmayan grup olarak ayrıldı **Şekil 4**. Karaciğer sirozlu hastaların 71'i kompanse siroz hastalar, 46'sı SBP öyküsü olmayıp asiti olanlar, 15'ni SBP öyküsü olan asitli hastalar oluşturmuştur **Şekil 5**.

Şekil 5. Çalışmaya dahil edilenlerin dağılımı





Şekil 6. Gönüllülerin dağılımı

Çalışmaya dahil edilenlerin %54,7'sini (n=122) kadın, %45,3'nü (n=101) erkek hasta oluşturmaktadır. Gruplara göre katılımcıların cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,335$).

Yaş dağılımları incelendiğinde çalışmaya katılanların median yaşı 58 (19-78) olarak saptandı. Kompanse grubunda median yaş 59 (23-83), SBP grubunda median yaş 59 (32-78), assit grubunda median yaş 64 (32-82), kontrol grubunda median yaş 50 (19-74) olarak hesaplandı. Burada kontrol grubu kompanse ve assit grubundan farklılık göstermiştir ($p<0,001$).

Gönüllülerin median kilosu 70,8 (42-116) olarak saptanmıştır. Kompanse grubunda median kilo 72 (54-98), SBP grubunda median kilo 72 (60-89), assit grubunda median kilo 74,5 (45-116), kontrol grubunda median kilo 65 (42-87) olarak izlendi. Burada kontrol grubu diğer gruplardan farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,001$).

Kompanse grubunda alkol kullananların oranı %2,8 (n=2), SBP grubunda %26,7 (n=4), assit grubunda %19,6 iken (n=9) kontrol grubunda bu oran %9,9'dur (n=9). Kompanse grubu, SBP ve assit grubundan farklılık göstermiştir ($p=0,003$).

Kompanse grubunda sigara içenlerin oranı %5,6 (n=4), SBP grubunda %13,3 (n=2), assit grubunda %23,9 (n=11) ve kontrol grubunda bu değer %13,2 (n=12) olarak hesaplandı. Burada kompanse grubu ile assit grubunda anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,001$).

Tablo 2. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Kompanse	SBP	Assit	Kontrol
Cinsiyet				
Kadın	45 (63,4)	8 (53,3)	22 (47,8)	47 (51,6)
Erkek	26 (36,6)	7 (46,7)	24 (52,2)	44 (48,4)
Yaş	59 (23-83) ^b	59 (32 - 78) ^{ab}	64 (32 - 82) ^b	50 (19 - 74) ^a
Boy	164 (148 - 187)	16 (158 -176)	166,5 (150 - 190)	63 (152 - 176)
Kilo	72 (54 - 98) ^b	72 (60 - 89) ^b	74,5 (45 - 116) ^b	65 (42 - 87) ^a
VKİ	28,4 (19,1-30) ^b	26,7 (21,3-30) ^{ab}	27,5 (16,5-30,2) ^{ab}	25,1 (20,8-29,4) ^a
Alkol				
Evet	2 (2,8) ^a	4 (26,7) ^b	9 (19,6) ^b	9 (9,9) ^{ab}
Hayır	69 (97,2)	11 (73,3)	37 (80,4)	82 (90,1)
Sigara				
İçiyor	4 (5,6) ^a	2 (13,3) ^{ab}	11 (23,9) ^b	12(13,2) ^{ab}
Eski içici	9 (12,7) ^a	2 (13,3) ^a	3 (6,5) ^a	79 (86,8) ^b
İçmemiş	58 (81,7) ^a	11(73,3) ^a	32 (69,6) ^a	0 (0) ^b

*Pearson Ki-Kare Testi; **Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ***Kruskal Wallis Testi; frekans (yüzde); ortanca (minimum – maksimum); a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Kontrol grubu dışındaki diğer gruplardaki 54 hastada DM, 46 hastada HT, 10 hastada KBH, 13 hastada KY vardı. Gruplara göre katılımcıların DM, HT, KBH ve KY varlıkları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,050$).

Tablo 3. Ek hastalıkların gruplara göre karşılaştırılması

	Kompanse	SBP	Assit	p
DM				
Var	28 (39,4)	9 (60)	17 (37)	0,269*
Yok	43 (60,6)	6 (40)	29 (63)	
HT				
Var	22 (31)	6 (40)	18 (39,1)	0,602*
Yok	49 (69)	9 (60)	28 (60,9)	
KBH				
Var	3 (4,2)	1 (6,7)	6 (13)	0,082**
Yok	68 (95,8)	14 (93,3)	40 (87)	
KY				
Var	4 (5,6)	2 (13,3)	7 (15,2)	0,156**
Yok	67 (94,4)	13 (86,7)	39 (84,8)	

*Pearson Ki-Kare Testi; **Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ***Kruskal Wallis Testi; frekans (yüzde); ortanca (minimum – maksimum); a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Hastalar ilaç kullanım durumlarına göre gruplandırıldılar. Kompanse grubunda furosemid kullanım oranı %25,4 (n=18), SBP grubunda %60 (n=9), assit grubunda %63 (n=29) olarak elde edilmiştir. Kompanse grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir ($p<0,001$).

Kompanse grubunda spironolakton kullananların yüzdesi %26,8 (n=19), SBP grubunda %86,7 (n=13), assit grubunda %69,6 (n=32) olarak elde edilmiştir. Kompanse grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir. Gruplara göre spironolakton varlığının dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Kompanse grubunda laksatif oranı %15,5 (n=11), SBP grubunda %53,3 (n=8), assit grubunda %30,4 (n=14) olarak elde edilmiştir. Kompanse grubu ile SBP grubu assit grubuna kıyasla farklılık göstermiştir ($p=0,006$).

Gruplara göre diğer ilaç kullanımının varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 4. Gruplara göre ilaç kullanım durumu

	Kompanse	SBP	Assit	Toplam	p
Furosemid					
Var	18 (25,4) ^a	9 (60) ^b	29 (63) ^b	56 (42,4)	<0,001*
Yok	53 (74,6)	6 (40)	17 (37)	76 (57,6)	
Spironolakton					
Var	19 (26,8) ^a	13(86,7) ^b	32 (69,6) ^b	64 (48,5)	<0,001*
Yok	52 (73,2)	2 (13,3)	14 (30,4)	68 (51,5)	
Laksatif					
Var	11 (15,5) ^a	8 (53,3) ^b	14 (30,4) ^{ab}	33 (25)	0,006**
Yok	60 (84,5)	7 (46,7)	32 (69,6)	99 (75)	
NSSB					
Var	36 (50,7)	9 (60)	21 (45,7)	66 (50)	0,618*
Yok	35 (49,3)	6 (40)	25 (54,3)	66 (50)	
PPI					
Var	17 (23,9)	6 (40)	7 (15,2)	30 (22,7)	0,127**
Yok	54 (76,1)	9 (60)	39 (84,8)	102 (77,3)	
Metformin					
Var	13 (18,3)	3 (20)	7 (15,2)	23 (17,4)	0,848**
Yok	58 (81,7)	12 (80)	39 (84,8)	109 (82,6)	
Rifaksimin					
Var	7 (9,9)	5 (33,3)	6 (13)	18 (13,6)	0,068**
Yok	64 (90,1)	10 (66,7)	40 (87)	114 (86,4)	

*Pearson Ki-Kare Testi; **Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; frekans(yüzde); a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir farklılık yoktur

Siroz tanı süresi ile gruplar arasında ve genel olarak serum Zonulin değeri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,202$).

SBP grubunda ÖV kolon sayısı ile Zonulin arasında negatif yönlü yüksek bir ilişki saptanmıştır ($r= -0,782$; $p=0,004$).

HES, SBP, ÖVK atak sayıları ile Zonulin düzeyi karşılaştırıldıkta gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5. Siroz tanı süresi, siroz dekompanzasyon bulguları ve dekompanzasyon sayıları ile serum Zonulin düzeyleri ve korelasyon analizler

	SBP		Assit		Genel	
	r	p	r	p	r	p
Siroz Tanı Süresi	-0,349	0,202	0,160	0,288	0,117	0,181
SBP atak sayısı	0,247	0,374	-0,145	0,338	0,086	0,326
HES atak sayısı	-0,015	0,957	0,035	0,819	0,071	0,420
Assit atak sayısı	-0,189	0,500	-0,099	0,514	-0,046	0,600
ÖVK atak sayısı	-0,061	0,828	0,181	0,228	0,143	0,103
ÖV kolon sayısı	-0,782	0,004	0,046	0,804	-0,193	0,059

r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

Hastaların laboratuvar değerlerine göre MELD-Na, FİB-4, APRI skorları hesaplandı. FİB-4 ve APRI skoru fibrozis derecesini ön görmede kullanılan bir hesaplama olduğundan, fibrozis derecesinin ciddiyetine göre serum Zonulin düzeyi arasındaki ilişkinin var olup-olmadığını öğrenmek amacıyla gruplandırma yapıp korelasyon analizi yapıldı. Çalışmamızda FİB-4, APRI, MELD-Na değerleriyle kompanse, SBP, assit grupları ve genel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6. MELD-Na, FİB-4, APRI değerlerinin serum Zonulin düzeyleri ile korelasyon analizi

	Kompanse		SBP		Assit		Genel	
	r	p	r	p	r	p	r	p
MELD-Na	0,096	0,424	0,201	0,472	-0,161	0,286	0,005	0,959
FİB-4	0,078	0,519	0,204	0,467	-0,002	0,992	0,056	0,524
APRI	0,040	0,739	0,220	0,431	0,027	0,860	0,050	0,566

r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

Kompense, SBP, assit gruplarında serumdan amonyak, İNR, Magnezyum (Mg), D vitamini (D VİT), ferritin değerleri ve assit mayisinden protein çalışıldı. Alınan sonuçlar korelasyon analizi yapılarak serum Zonulin değeriyle karşılaştırıldı.

Grup ayrımı yapmaksızın serum Zonulin ile İNR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,142$; $p=0,045$).

Magnezyum değerleri ile serum Zonulin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,168$; $p=0,047$).

Kalan diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 7. Laboratuvar değerler ile serum Zonulin düzeyleri ve korelasyon analizler

	Kompanse		SBP		Assit		Genel	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Amonyak	-0,048	0,819	0,400	0,223	-0,065	0,762	0,063	0,632
İNR	0,047	0,699	0,261	0,348	-0,143	0,342	0,142	0,045
Mg	-0,023	0,882	-0,288	0,340	-0,152	0,362	-0,168	0,047
D VİT	-0,429	0,289	---	---	-0,200	0,800	-0,137	0,305
Ferritin	0,224	0,293	0,071	0,879	-0,306	0,177	0,049	0,611

r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

Karaciğer siroz tanısı alan hastalardan kan alındığı tarihe en yakın dönemde çekilmiş olduğu görüntüleme sonucuyla değerlendirildi. Karaciğer (KC), dalak boyutu ve portal ven çapına bakıldı. Bakılan değerlerle serum Zonulin arasındaki ilişki mevcut hasta grupları ve genel olarak karşılaştırılıp korelasyon analizi yapıldı.

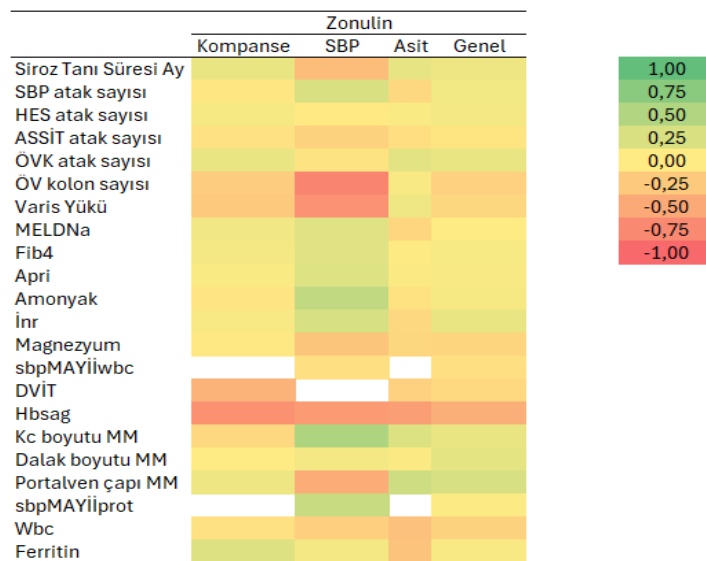
Dalak boyut ölçümleri incelendiğinde genel olarak serum Zonulin değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r=0,176$; $p=0,023$).

Portal ven çapına bakıldığında serum Zonulin değeri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r=0,257$; $p=0,001$).

Tablo 8. Karaciğer görüntüleme sonuçlarının serum Zonulin düzeyleri ile korelasyon analizi

	Kompanse		SBP		Assit		Genel	
	r	p	r	p	r	p	r	p
KC boyutu	-0,139	0,257	0,516	0,059	0,229	0,131	0,135	0,082
Dalak boyutu	0,004	0,977	0,073	0,805	0,029	0,851	0,176	0,023
Portal ven çapı	0,116	0,399	-0,481	0,096	0,318	0,059	0,257	0,001

r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

**Şekil 7.** Her bir grupta ve grup ayrımı yapmaksızın Zonulin değeri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon grafiği

Kompanse grubunda Zonulin ortalanca değeri 13,87, SBP grubunda Zonulin değeri 15,25, Assit grubunda ortalanca değeri 12,31 ve kontrol grubunda bu değer 10,28 olarak elde edilmiştir. Burada SBP grubu ile kontrol grubunda Zonulin değerleri farklılık göstermiştir. Gruplara göre Zonulin ortalanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,014).

Tablo 9. Gruplara göre Zonulin değerlerinin karşılaştırılması

	Kompanse	SBP	Assit	Kontrol	p*
Serum Zonulin	15,39 ± 10,62 13,87 (0,64-54,8) ^{ab}	20,1 ± 17,24 15,25 (0,03-69,7) ^b	14,81 ± 12,22 12,31 (1,31-49,26) ^{ab}	11,69 ± 6,18 10,28 (0,52-29,71) ^a	0,014

*Kruskal Wallis Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum); a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Hastaların kullanmakta olduğu PPI, metformin, rifaksimin, Ursodeoksikolik asit (UDKA) ile Zonulin ilişkisi karşılaştırıldı.

PPI kullananların ortalanca değeri 13,97, kullanmayanların ortalanca değeri 13,07 olarak bulundu. PPI kullanımına göre serum Zonulin ortalanca değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (p=0,866).

Metformin kullanan hastaların ortalanca değeri 13,01, kullanmayanların ortalanca değeri 13,43 olarak hesaplandı. Metformin varlığına göre Zonulin ortalanca değeri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,616).

Rifaksimin kullananların ortalanca değeri 15,22, kullanmayanların ortalanca değeri 13,03 olarak bulundu. Rifaksimin kullananlarda Zonulin ortalanca değeri arasında ilişki saptanmamıştır (p=0,09).

Hastaların UDKA kullanımına göre ortalanca değeri, UDKA kullananlarda 13,74, kullanmayanlarda 13,07 hesaplandı. UDKA varlığına göre Zonulin ortalanca değerleri arasında anlamlı ilişki görülemedi (p=0,269).

Tablo 10. İlaç kullanım durumuna göre Zonulin değerinin karşılaştırılması

	Ortalama ± S. sapma	Ortanca (min-mak)	p
PPI			
Var	15,25 ± 10,65	13,97 (2,43 - 49,26)	0,866*
Yok	15,86 ± 12,51	13,07 (0,03 - 69,7)	
Metformin			
Var	13,1 ± 7,59	13,01 (1,9 - 29,72)	0,616*
Yok	16,27 ± 12,78	13,43 (0,03 - 69,7)	
Rifaksimin			
Var	18,23 ± 11,15	15,22 (1,82 - 44,6)	0,090*
Yok	15,32 ± 12,21	13,03 (0,03 - 69,7)	

*Mann Whitney U Testi

ÖGD yapılan hastalarda özofagus varisleri üzerindeki red spot ve kamçı işareti varlığına göre hastalar gruplandırılıp serum Zonulin değerlerine göre karşılaştırıldı. Red spot olanlarda Zonulin ortanca değeri 14,22, olmayanların ortanca değeri 13,89 olarak hesaplandı. Red spot durumuna göre Zonulin ortanca değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,653$).

Kamçı işareti olanların ortancası 16,1 iken olmayanların ortancası 13,78 olarak elde edilmiştir. Kamçı işareti varlığına göre Zonulin ortanca değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p=0,157$).

Tablo 11. Red spot ve kamçı işareti durumuna göre serum Zonulin değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ S.sapma	Ortanca (min-mak)	p
Red spot			
Var	17,88 $\pm$ 16,34	14,22 (2,43 - 54,8)	0,653*
Yok	16,17 $\pm$ 10,89	13,89 (0,64 - 69,7)	
Kamçı İşareti			
Var	23,26 $\pm$ 18,52	16,1 (2,43-54,8)	0,157*
Yok	15,56 $\pm$ 10,68	13,78 (0,64-69,7)	

*Mann Whitney U Testi

Child-Pugh sınıflamasına göre Zonulin ortanca değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p=0,149$). Child-Pugh A olanların ortancası 13,88, Child-Pugh B olanların ortancası 14,22 iken Child-Pugh C olanların ortancası 12,42 olarak elde edilmiştir.

Tablo 12. Child-Pugh sınıflaması ile serum Zonulin arasındaki ilişki

CHILD-Pugh	Ortalama $\pm$ S.sapma	Ortanca (min-mak)	p**
A	14,76 $\pm$ 10,43	13,88 (0,64 - 49,17)	0,149**
B	18,25 $\pm$ 12,48	14,22 (2,43 - 54,8)	
C	14,65 $\pm$ 16,16	12,42 (0,03 - 69,7)	

**Kruskal Wallis Testi

Pretibial ödem (PTÖ) ve sodyum düzeyi arasında ilişkiye bakıldı. Sodyum düzeyine göre hastalar normal (135-145), hafif (130-135), orta (125-130) ve şiddetli (<125) olarak gruplandırıldı. Çalışmamızda şiddetli hiponatremi görülmedi. Pretibial ödeme göre 1+ (Gode derinliği 2mm), 2+ (derinlik 4mm), 3+ (derinlik 6mm), 4+ (derinlik 8mm) olarak sınıflandırıldı.

PTÖ olmayanlarda sodyum normal olanların oranı %78,8, hafif olanların oranı %60 ve orta olanların oranı %0'dır. Burada orta derecede hiponatremisi olanlar normal ve hafif olanlardan farklılık göstermiştir.

PTÖ 1+ olanlarda sodyum sınıflaması normal olanların oranı %4, hafif olanların oranı %28 ve orta olanların oranı %25'dir. Burada normal olanlar hafif ve orta olanlardan farklılık göstermiştir.

PTÖ 2+ olanlarda sodyum sınıflamasına göre normal olanların oranı %14,1, hafif olanların oranı %8 ve orta olanların oranı %25'dir.

PTÖ 3+ olanlarda sodyum sınıflamasına göre normal olanların oranı %3, hafif olanların oranı %4 ve orta olanların oranı %50'dir. Burada orta olanlar normal ve hafif olanlardan farklılık göstermiştir.

PTÖ ve sodyum sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 13. Serum sodyum değeri ile PTÖ arasında ilişki

	PTÖ				p*
	1+	2+	3+	Yok	
Sodyum sınıflaması					
Normal	4 (4) ^a	14 (14,1)	3 (3) ^a	78 (78,8) ^a	<0,001
Hafif	7 (28) ^b	2 (8)	1 (4) ^a	15 (60) ^a	
Orta	2 (25) ^b	2 (25)	4 (50) ^b	0 (0) ^b	

*Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; a-b: Her bir satırda aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Özofagus varis büyüklüğüne göre Zonulin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,310$). F1'de Zonulin ortanca değeri 14,46, F2'de 14,48 ve F3'de bu değer 13,16 olarak elde edilmiştir.

Tablo 14. Özofagus varis büyüklüğüne göre Zonulin değerinin karşılaştırılması

	Özofagus varis büyüklüğü			p*
	F1	F2	F3	
Zonulin	18,05 ± 19,1	18,42 ± 10,62	15,82 ± 12,71	0,310
	14,46 (0,81-69,7)	14,48 (1,61-49,17)	13,16 (0,64-54,8)	

*Kruskal Wallis Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum -maksimum)

Hastaların laboratuvar parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Kompanse grubunda total bilirubin ortanca değeri 0,93, SBP grubunda 1,57, assit grubunda 1,54 ve kontrol grubunda bu değer 0,53 olarak elde edilmiştir. Burada kontrol grubundaki değer diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0,001$).

Kompanse grubunda direkt bilirubin ortanca değeri 0,44, SBP grubunda 0,98, assit grubunda 0,7 ve kontrol grubunda bu değer 0,2 olarak elde edilmiştir. Burada assit grubundaki değerler kompanse ve SBP grubu ile benzerlik göstermiştir. Kompanse, kontrol ve SBP grupları birbirinden farklılık göstermiştir. Gruplara göre direkt

bilirubin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Kompanse grubunda İNR ortanca değeri 1,2, SBP grubunda 1,58, assit grubunda 1,39 ve kontrol grubunda bu değer 1,01 olarak elde edilmiştir. Burada SBP ve assit grubundaki değerler benzerlik göstermişken, diğer gruplar birbirinden farklılık göstermiştir. Gruplara göre İNR ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 15. Gruplara göre laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

	Kompanse	SBP	Assit	Kontrol	p*
Total bilirubin	2,36 ± 5,39	3,04 ± 2,47	2,4 ± 2,51	0,64±0,36	<0,001
	0,93 (0,3-30,6) ^b	1,57 (0,67-8,96) ^b	1,54 (0,3-11,6) ^b	0,53 (0,16-1,89) ^a	
Direkt bilirubin	1,71 ± 5,07	1,97 ± 1,71	1,6 ± 2,22	0,26 ± 0,15	<0,001
	0,44 (0,09-29) ^c	0,98 (0,22-5,15) ^b	0,7 (0,1-9,9) ^{bc}	0,2 (0,05 - 0,7) ^a	
İNR	1,27 ± 0,25	1,74 ± 0,6	1,43±0,29	1,02 ± 0,07	<0,001
	1,2 (0,92-2,12) ^c	1,58 (1 - 3,49) ^b	1,3 (0,98-2,36) ^b	1,01 (0,85 - 1,22) ^a	

*Kruskal Wallis Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum); a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Çalışmamızın grupları arasında Child-Pugh ve Meld-Na değerleri karşılaştırıldı. Kompanse grubunda MELD-Na ortanca değeri 12, SBP grubunda 21 ve assit grubunda bu değer 16 olarak elde edilmiştir. Burada kompanse grubundaki değerler diğer gruplardan farklılık göstermiştir. Gruplara göre MELD-Na ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Child-Pugh puanlamasına göre kompanse grubunda Child-Pugh A olanların oranı %80,3, SBP grubunda %20 ve assit grubunda bu değer %30,4 olarak bulunmuştur. Burada kompanse grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir ($p<0,001$).

Child-Pugh B olanlar kompanse grubunda %16,9, SBP grubunda %26,7 ve assit grubunda %45,7 olarak bulunmuştur. Burada kompanse grubu ile assit grubu birbirinden farklılık göstermiştir ($p<0,001$).

Kompanse grubunda Child-Pugh C olanların oranı %2,8, SBP grubunda %53,3 ve assit grubunda bu değer %23,9 olarak bulunmuştur. Burada kompanse grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir. Gruplara göre Child-Pugh puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 16. Child-Pugh ve Meld-Na puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Kompanse	SBP	Assit	p
Child-Pugh				
A	57 (80,3) ^a	3 (20) ^b	14 (30,4) ^b	<0,001*
B	12 (16,9) ^a	4 (26,7) ^{ab}	21 (45,7) ^b	
C	2 (2,8) ^a	8 (53,3) ^b	11 (23,9) ^b	
MELD-Na	12,97 ± 5,14	20,87 ± 6,67	17,24 ± 6,3	<0,001**
	12 (7 - 32) ^b	21 (10 - 29) ^a	16 (8 - 32) ^a	

*Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; Frekans (yüzde); a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

**Kruskal Wallis Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum); a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Siroz hastalığı olan hastalar siroz etiyolojik nedenlere göre gruplandırılıp serum Zonulin arasındaki ilişkiye bakıldı. HBV grubunda Zonulin ortanca değeri 4,81, NASH grubunda 14,6, alkol grubunda 14,48, kriptojenik grubunda 15,07 ve diğer nedenlere bağlı siroz hastalarında 14,22 olarak elde edilmiştir. Burada HBV grubundaki Zonulin değeri diğer gruplardan farklılık göstermiştir. HBV grubunda diğer gruplarla kıyaslandıkta serum Zonulin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,001).

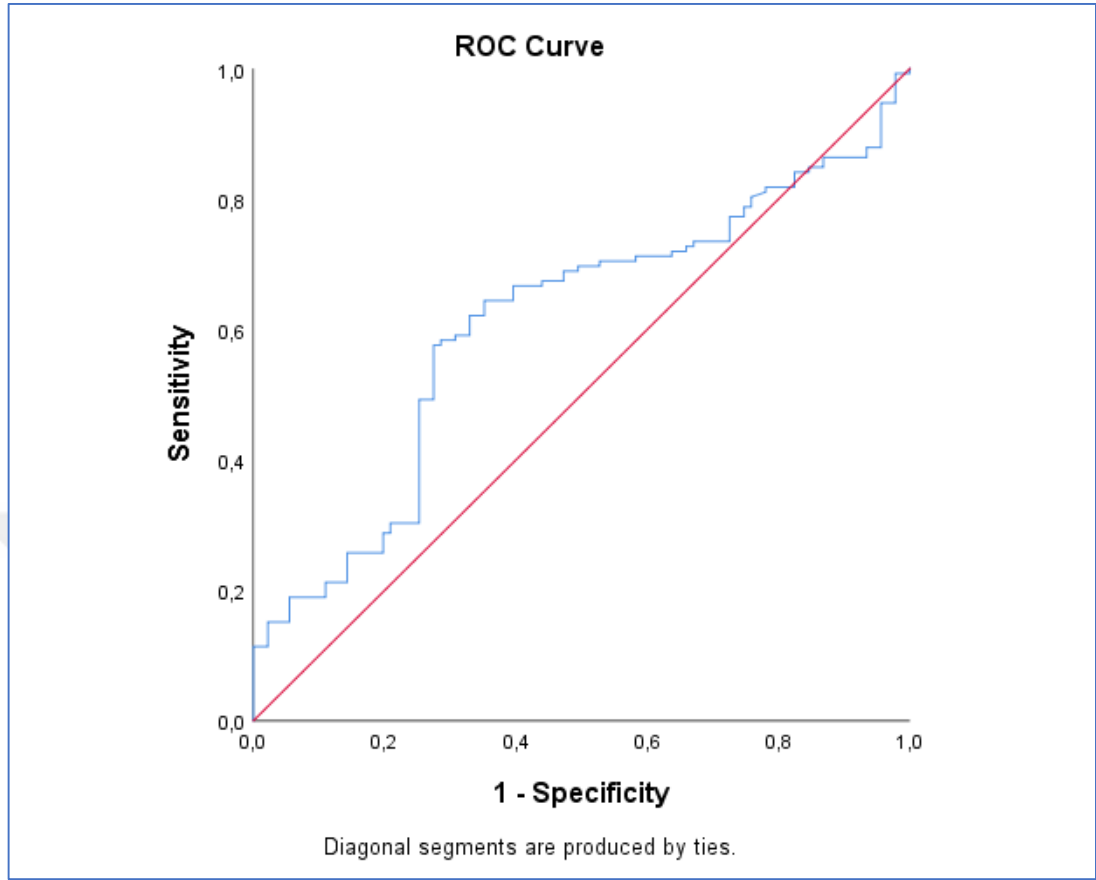
Tablo 17. Siroz etiyolojik nedenlere göre Zonulin değerlerinin karşılaştırılması

	Zonulin		p*
	Ortalama ± ss	Ortanca (min-mak)	
Siroz etiyolojik nedenleri			
HBV	8,43 ± 11,12	4,81 (0,03 - 49,26) ^b	<0,001
NASH	15,62 ± 5,75	14,6 (6,28 - 25,56) ^a	
Alkol	20,29 ± 16,27	14,48 (7,93 - 54,8) ^a	
Kriptojenik	20,56 ± 14,25	15,07 (4,11 - 69,7) ^a	
Diğer	17 ± 8,04	14,22 (6,11 - 42,65) ^a	

*Kruskal Wallis Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum); a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Karaciğer siroz hastalığını ayırt etmede Zonulin parametresi için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur (p=0,006). Zonulin değeri ≥ 12,84 olanlar hastalığı göstermektedir. Sensitivite (%) değeri %57,58, Spesifite (%) değeri %72,53, PPV (%) değeri %75,25 iken NPV (%) değeri %54,10 olarak bulunmuştur.

Şekil 8. Serum Zonulin değeri için ROC analizi



Tablo 18. Hastalığı ayırt etmede Zonulin değeri için kesme değeri belirlenmesi

	Kesme noktası	AUC (%95 CI)/p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
Zonulin	$\geq 12,84$	0,607 (0,532 0,682)/ 0,006	57,58%	72,53%	75,25%	54,10%

5. TARTIŞMA

SBP cerrahi olarak tedavi edilebilir karın içi enfeksiyon kaynağı bulunmayan assit sıvısının bakteriyel bir enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. SBP, assitli siroz hastalarında sık görülen, ciddi bir komplikasyondur ve tedavi edilmezse hastane içi ölüm oranı %90'ı geçebilir. Ancak, erken teşhis ve antibiyotik tedavisi ile SBP görülme sıklığı yaklaşık %20'ye düşürülmüştür. Ölüm oranını ve hastalığın seyrini azaltmak için bu hastaların bakımında klinik farkındalık, hızlı teşhis ve acil tedavi önerilmektedir (177). SBP tanısının erken konması mortalite ve enfeksiyondan sonraki dönemde prognozu üzerine çok etkili olup enfekte olmayan sirozlu kişilere kıyasla ölüm oranında dört kat artış göstermektedir (178).

Tanı koymak için mutlaka hastalara parasentez yapıp assit sıvısının laboratuvar olarak incelenmesi şarttır. Parasentez işleminin girişimsel bir işlem olması ve işlemin bazı hastalarda zorluğu ve görüntüleme eşliğinde yapılma gerekmesi tanı konmada bazı zorlukları da beraberinde getirmektedir. Bazen ise alınan assit örneklerinde PMN <250 hücre/mm³ olup, assit kültüründe üreme durumuna göre tanı alan hasta gruplarının da varlığı düşünüldüğünde kültür sonucunu bekleme tanı ve tedavide geç kalmamıza neden olmaktadır.

Son zamanlarda, bağırsak mikrobiyotası, özellikle karaciğer bozuklukları da dahil olmak üzere bağırsak dışı hastalıkların gelişiminde oldukça önemli bir unsur olarak öne çıkmıştır. Karaciğer, sürekli olarak büyük miktarda mikrobiyal bileşen ve metabolit yüküyle temas halindedir. (179) (180). Karaciğer hastalığı ilerledikçe, bağırsak geçirgenliğinde meydana gelen bir artış, patojenlerin ve yan ürünlerinin mezenterik lenf düğümlerine ve diğer bağırsak dışı organlara yayılmasını kolaylaştırır (181).

Zonulin, bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bütünlüğünü bozarak paraselüler bağırsak geçirgenliğini düzenleyen bir proteindir ve bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olarak kabul edilir. Bağırsak ve karaciğer hücreleri tarafından üretilen haptoglobin-2'nin bir protein öncüsüdür ve bağırsak bakterilerine maruz kalındığında epitel hücreleri tarafından salgılanır (182). Zonulin, geri dönüşümlü olarak sıkı bağlantıların çözülmesini kontrol eder ve bu mekanizmanın bozulması, mukozal geçirgenliğin artmasına neden olur (11).

Biz de bu çalışmamızda invaziv olmayan, kolay ulaşılabilecek, SBP gelişim riskini öngörmede serum Zonulin düzeyinin değerinin bulunup bulunmamasını amaçladık.

Çalışmamızın kriterlerini karşılayan 223 gönüllüden 132'si karaciğer siroz tanılıydı. %54,7'sini kadın, %45,3'nü erkek hasta oluşturmaktadır. Kompanse sirozlu %36,6, dekompanse sirozlu %50,8'i erkek hastalardı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak Zhai ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise dünyada kompanse sirozlu hastaların %58,8'i, dekompanse sirozlu hastaların %60,3'ü erkeklerden oluştuğu görülmektedir (34). Bu çalışmanın bizim çalışmamızla kıyasla farklı sonuçlar içermesi, mevcut çalışmanın 27 yıllık dünyanın 197 ülkesinden toplanan verilerle yaklaşık 123 milyon siroz hasta verileriyle yapılmış olduğu düşünülmüştür.

Çalışmacıların yaş dağılımlarına baktığımızda medyan yaş 58 olarak bulundu. Kontrol grubu kompanse ve assit grubuyla kıyasla istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Bu da kontrol grubunun sirozlu hasta grubuyla kıyasla daha genç ve sağlıklı hastalardan oluşmasına bağlı olabilir. Orman ve ark. yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 57,9 olup, çalışmamızda ise ortalama yaş 59,53 olup benzerdir (183).

Alkolün karaciğer hastalıklarının küresel mortalite ve morbidite yüküne belirgin katkıda bulunduğu gösterilmiştir (184). Rehm ve ark. yaptığı çalışmada hepatit B'ye sekonder karaciğer hastalığı geliştiren ve hastalıkla yaşarken alkol tüketen bir kişi, hepatit B'ye sekonder karaciğer hastalığı geliştiren ancak alkol tüketiminden kaçınan bir kişiye kıyasla belirgin şekilde daha yüksek ölüm riskine sahip olduğu kanaatine varılmıştır (185). Görüldüğü gibi alkol kullanımı karaciğer sirozlu hastalarda ölümü ve morbiditeleri arttırmaktadır. Çalışmamızda kompanse grubunda alkol kullananların oranı %2,8, SBP grubunda %26,7, assit grubunda %19,6'dır. SBP ve assit grubunda kompanse grupla kıyasla daha fazla kişide alkol kullanımı mevcuttur. Dekompense grubun yüksek alkol kullanımı tarafımızca alkolün hastalarda kompanse fazdan dekompanse faza ilerleyiş süresini kısaltması olarak düşünülmüştür.

Dünyada sigara içenlerin sayısı hızla artmakta ve dünya çapında bir milyardan fazla insanın sigara alışkanlığı vardır. Sigara dumanı, çeşitli hastalıkların öncülü olan 4.000'den fazla toksik madde içerir (186) (187) . Sigaranın diğer organlara zararı olduğu gibi karaciğere de toksik etkisi bulunduğu düşünülmektedir. Guo ve ark.

sigaranın karaciğer fibrozu ve siroz üzerine etkisini araştırmışlar (188). Bu çalışma, sigara içmenin karaciğer fibrozisi ve siroz üzerindeki nedensel etkilerini destekleyen kanıtlar sunmaktadır. Bizim çalışmamızda kompanse grupta sigara içme oranı %5,6, SBP grubunda %13,3, assit grubunda %23,9 ve kontrol grubunda %13,2 olarak hesaplandı. Assit grubunda diğer gruplarla kıyasla anlamlı olarak sigara içme oranı yüksek bulunmuştur. Guo ve ark. çalışmasına benzer sonuç alınmış olup sigara içme, karaciğer fibrozis derecesini ilerletip ileri siroz tablosuna neden olabilmektedir.

Sirozun en sık komplikasyonu olan assit yönetiminde furosemid ve spironolakton en temel ilaçlardır. Çalışmamızda dekompanse grupta kompanse gruptan anlamlı daha fazla spironolakton ve furosemid kullanımı sirozun en sık komplikasyonu olan assitin dekompanse sirozda görülmesine bağlı olup literatürle uyumluluk teşkil etmektedir. Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği'nin (EASL) 'dekompanse sirozlu hastaların yönetimi için klinik uygulama kılavuzunda da mevcut kombinasyon tedavisi önerilmekte olup çalışma grubumuzdaki dekompanse hastalara uygulanan tedaviyle uyumludur (3).

Laksatifler bağırsak kaynaklı nörotoksin olan amonyak'ın bağırsak üretimini/emilimini çeşitli mekanizmlerle azaltmaktadır. Bu etkiyle karaciğer siroz tanılı hastalarda laksatif kullanımının HES gelişimini engellediği düşünülmektedir (189). Gluud ve ark. 11 randomize kontrollü çalışmada laktüloz kullanımını plaseboyla karşılaştırmışlar. Laktüloz kullanımı plaseboyla kıyasla HES önlenmesinde yararlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların laksatif kullanım dağılımına bakıldığında assit ve SBP grubunda kompanse gruptan daha fazla laksatif kullanımı görülmekte ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sirozlu hastalarda PPI kullanımı ile SBP oluşumu arasında literatürde çelişkili çalışmalar mevcuttur. Huang ve ark., Janka ve ark., Elzouki ve ark. gibi birçok çalışmada SBP ile PPI kullanımı arasında ilişki bulunmuştur (190) (191) (192). Bu çalışmaların tam aksine Kim ve ark., Miozzo ve ark., Schiavon ve ark. yaptıkları çalışmalarda bir ilişki bulunamamıştır (193) (194) (195). Çalışmamızda son çalışmalardaki gibi SBP ile PPI arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Alhumaid ve ark. yaptığı 23 çalışmanın dahil edildiği gözlemsel meta-analizde PPI kullanımının assitli veya assitsiz sirozlu hastalarda SBP riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur

(196). Gelecekte SBP ile PPI ilişkisini araştıracak çalışmalarda PPI türleri doz ve kullanım sürelerini de içerecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak PPI tedavisi sirotik hastalarda daha dikkatli kullanılmalı, endikasyonsuz kullanımlardan kaçınılmalıdır.

Çalışmamızda siroz tanı süresiyle serum Zonulin arasında ilişki bulunamadı. Literatürde daha önce siroz tanı süresini serum Zonulin düzeyiyle karşılaştıracak çalışma, bilgiye ulaşamadı. Çalışmamızda anlamlı ilişki bulunmamasının farklı nedenleri olabilir. Hastalar bazen dekompanze bulgularla başvurduğu zaman yeni tanı karaciğer siroz tanısı almakta. Ya da başka nedenlere bağlı istenilen görüntüleme, laboratuvar ve ÖGD sonrası tanı almaktalar. Bu hastalarda siroz tanısının kesin süresini bilmek zordur. Çalışmamızda önceden takipli kronik karaciğer hastalığı olup henüz siroz gelişmeyen takipli hasta sayısı az olduğundan istatistiksel bir ilişki bulunamaması bu nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hastalarda FİB-4, APRI skorlarının gruplar arasında ilişki bulunmaması hasta gruplarımızın hepsinin sirozlu hastalardan oluşmasına bağlıdır. Mevcut skorlar siroz öncesi fibrozisi belirlemede önemli olduğundan siroz hastalarında ve serum Zonulin ile ilişkide kullanılmasının anlamlı olmayacağını düşünmekteyiz.

Karaciğer sirozu veya diğer kronik karaciğer hastalıkları olan hastaların çoğu, önemli ölçüde uzamış protrombin süresi (PT) ve artmış uluslararası normleştirilmiş oran (INR) ile ilişkili pıhtılaşma bozukluklarına sahiptir (197). Wang ve ark. yaptığı çalışmada karaciğer İNR arttıkça hastalık şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda serum Zonulinin karaciğer şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilirliğini İNR ile ilişkisine bakarak değerlendirmeye çalıştık (198). Direkt İNR ile Zonulin arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışmalar henüz bulunmamakta. Çalışmamızda grup ayrımı yapmadan serum Zonulin ile İNR arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki saptanmıştır.

Magnezyum, insan vücudunda önemli mineraldir ve fizyolojik işlev için hayati öneme sahiptir. Çok sayıda enzimin bir kofaktörü olan magnezyum, enerji üretimini ve iyon kanallarını düzenler (199). Karaciğer hastalığının şiddetinin arttıkça magnezyum seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını gösteren çalışmalar vardır (200). Peng ve ark. sirozlu hastalarda magnezyum ilişkisine bakmayı amaçlamışlar. Child-Pugh, Meld-Na

skoruna dayalı olarak karaciğer sirozunun farklı evrelerinde magnezyum değerine bakmışlar. Sonuçlar magnezyum eksikliğinin siroz şiddeti ile ilişkili olduğunu ve sirotik hastalarda magnezyum eksikliğini taramaya değer olduğunu bulmuşlar. Biz de serum Zonulin ile magnezyum değerini karşılaştırdık. Magnezyum değerleri ile serum Zonulin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki olduğunu saptadılar, bu da mevcut çalışmalarla benzer sonuçlar içermektedir.

Özofagus varislerinin varlığını tahmin etmek ve ÖVK'ni öngörmek için farklı skorlamalar geliştirilmiştir. Son zamanlarda daha yaygın olarak konuşulani trombosit sayısı dalak çap oranı skorudur. Manatsathit ve ark. yaptığı 45 çalışmalık metaanalizde dalak sertliği ve trombosit sayısı dalak çap oranı ÖV saptamada anlamlı bulunmuştur (201). Siroz derecesi arttıkça portal hipertansiyon şiddetlenmekte, dalak büyümesi, sertleşmesi oluşmakta, bunlar da ÖV oluşumuna ÖVK'ya neden olmaktadır. Çalışmamızda dalak sertliği yerine dalak boyutu dikkate alınarak serum Zonulin değeri arasında ilişki araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki bulundu. Yine aynı çalışmada karaciğer sertliği ile ÖV arasında ilişki bulunamadı. Bizim çalışmada da aynı şekilde karaciğer boyutu ile serum Zonulin arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda gruplara göre Zonulin değeri kıyaslandıkta en yüksek Zonulin değeri SBP gurubunda, en düşük Zonulin sağlıklı kontrol grubunda görülmüştür. Assitli ve kompanse grubunda benzer değerler vardır. SBP grubu bu iki grupta kıyaslandıkta istatistiksel olarak anlamlı yüksek Zonulin değeri mevcuttur. Kontrol grubu diğer gruplarla kıyaslandıkta anlamlı düşük Zonulin değerine sahiptir. Voulgaris ve ark. çalışmasında assitli grupta assitsiz gruptan daha fazla Zonulin değeri bulunmuştur (202). Bizim çalışmada tam tersi sonuç olsa da assitli ve assitsiz gruptaki değerler birbirine yakındır. Çalışmamızda assit grubunda hastaların daha çok HBV'ye bağlı olması ve HBV'ye bağlı karaciğer sirozlarında düşük Zonulin seviyesi görüldüğünden olabileceği düşünülmüştür.

Voulgaris ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak Child-Pugh derecesi ile Zonulin arasında ilişki bulundu (202). Voulgaris ve ark. çalışmasında Child-Pugh B'de A'dan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Child-Pugh C'de diğer 2 gruptan daha düşük Zonulin değerine sahipti. Child-Pugh C'de hasta sayısı bu

çalışmada diğer iki gruptan daha azdı. Bizim çalışmada Zonulin ortalama değeri Child-Pugh A ($14,76 \pm 10,43$) ile C'de ($14,65 \pm 16,16$) yaklaşık aynı saptanmıştır. Child-Pugh A'da 74 hasta, B'de 37 hasta, C'de 21 hasta bulunmakta, gruplar arasında hasta sayı dağılımı eşit dağılmamıştır. Bunların da Zonulin düzeyini etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Akao ve ark. yaptığı çalışmada serum Zonulinin Child-Pugh derecesi arttıkça azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada toplam 26 hasta ve Hepatit B ve C tanılı hastalar dahil edilmiştir. Vaka sayısının az olmasının Zonulin düzeyinde güvenilir sonuç vermeyeceği düşünüldü (203). Wang ve ark. yaptığı çalışmada ise Child-Pugh derecesi arttıkça Zonulin değerlerinde artma gözlemlenmiştir. Amma bu çalışmada karaciğer sirozu dışında HCC hastaları da dahil edilmiştir ve Zonulin değerleri etkilenmiş olabilmektedir (204). Çelişkili sonuçların olması ileride hasta sayısının daha fazla, Child-Pugh skorlamasında hasta sayısının eşit dağılımlı olduğu ve siroz etiyojisine göre benzer grup hastaların bulunduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sirozda NO salınımına bağlı olarak vazodilatasyon, arteriyel hipotansiyon ve hiperdinamik dolaşım ile karşılaşılır. Hipotansiyona sekonder olarak renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktive olur ve fazla sıvı tutulumuna neden olur (56). Fazla sıvı tutulumu nefes darlığı, periferik ödem, pretibial ödemle karşılaşılır. Hem de hipervolemiye bağlı olarak hastalarda hipervolemik hiponatremi görülebilir. Literatürde diyet hiponatremi ve Gode bırakan pretibial ödem arasında ilişkiye bakan çalışma görülmedi. Bizim çalışmamızda hiponatremi derecesi ile pretibial ödem arasında anlamlı ilişki saptandı. Hiponatremi şiddeti arttıkça pretibial ödem derecesinde artma görülmektedir.

Karaciğer siroz şiddeti arttıkça Child-Pugh derecesi artmakta, karaciğer şiddetini belirlemekte. Child-Pugh skorunun bileşenlerinden olan bilirubin ve İNR de doğal olarak artmaktadır (205). Çalışmamızda bilirubin ve İNR yüksekliğinin karaciğer siroz şiddetine paralel arttığı anlamlı görülmüştür ve literatürle uyumlu olmaktadır.

Yine aynı şekilde kompanse grupla kıyasladıkta asit ve SBP gruplarında Child-Pugh ve Meld-Na değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Siroz etiyojik nedenlere göre gruplandırılıp serum Zonulin düzeyi araştırıldı. 35 hastada HBV'ye bağlı, 16 hastada NASH'e bağlı, 11 hastada alkole bağlı, 33 hastada kriptojenik, 37 hastada da diğer nedenlere bağlı karaciğer sirozu geliştiği görüldü.

HBV grubunda Zonulin ortalanca değeri 4,81, NASH grubunda 14,6, alkol grubunda 14,48, kriptojenik grubunda 15,07 ve diğer nedenlere bağlı siroz hastalarında 14,22 olarak elde edilmiştir. Burada HBV grubundaki Zonulin değeri diğer gruplardan farklı olarak daha düşük görülmüştür. Calgin ve ark. çalışmasında 37 HBV tanılı hastayla 17 kontrol sağlıklı grup karşılaştırılmış ve HBV grubunda anlamlı daha düşük Zonulin değeri görülmüştür. Kronik HBV hastalarında birçok bulaşıcı olmayan Hbs Ag parçacığı oluşur. Kontrol grubuna kıyasla bariyer fonksiyonlarında gözlenen artışın, bu parçacıkların bağırsak epiteli ile etkileşiminden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu durum, bağırsak epitel hücrelerinin viral parçacıklarla etkileşime girebileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, düşük serum HBV - DNA yüküne sahip hastalar yüksek Zonulin miktarlarına sahipti ve düşük viral yüke sahip hastalarda bağırsak geçirgenliğinin arttığını göstermişler (206). Chou ve ark. yaptığı çalışmada bağırsak florasını dengeli tutarsak HBV'nin vücuttan temizlenmesi için bağışıklık sistemimizi güçlendireceğini göstermişler (207). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar mevcut çalışmalarla uyumlu olmaktadır.

Çalışmamızda karaciğer siroz tanısı için $\geq 12,84$ olanlar tanı koymada anlamlı bulunmuş, sensitivitesi %57,58, spesifitesi %72,53 olarak bulunmuştur. Amma ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Larazotid asetat (AT-1001 olarak da bilinir) yeni, sentetik, sekiz amino asit peptididir. Bağırsak bariyeri geçirgenliğindeki onulin aracılı artışı en aza indirmek amacıyla bir anti-zonulin reseptör inhibitörü olarak işlev görür. Ayrıca, sıkı bağlantıların yeniden kurulmasını desteklemek üzere çeşitli sıkı bağlantı proteinlerinin ve hücre iskeletindeki aktin filamentlerinin düzenlenmesine katkıda bulunur. Ek olarak, larazotid asetat, miyozin hafif zincir kinazın enzimatik baskılanmasını kolaylaştırarak aktin filamentleri üzerindeki gerilimi azaltır ve sıkı bağlantıların kapanmasını teşvik eder. Bu sayede, larazotid asetat hasarlı sıkı bağlantı kompleksini onarır ve immünopatojenik maddelerin bağırsak geçişini engeller (208).

Preklinik olarak, larazotid asetat, Çölyak hastalığının çeşitli in vitro ve in vivo deneysel modellerinde, sıkı kavşak bütünlüğünü artırarak ve paracellüler geçirgenliği azaltarak olumlu sonuçlar göstermiştir. Klinik olarak ise, larazotid asetat sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan iki faz I klinik çalışmada tolere edilebilirlik açısından

değerlendirilmiştir. Tek ve çok dozda 0,25 mg ile 36 mg arasında uygulanan larazotid asetat, ilaca bağlı herhangi bir ciddi yan etki yaratmadı ve çalışmaya katılan sağlıklı gönüllülerden hiçbiri çalışmalardan çekilmedi. Ancak, hafif baş ağrısı, sağlıklı gönüllüler tarafından en sık bildirilen semptom olarak kaydedildi. Genel olarak, sağlıklı gönüllülerde yapılan bu faz I klinik çalışmaları, larazotid asetatın güvenliğini ortaya koydu (209). Daha sonraki çalışmalarda ise, gluten yüklemesi koşullarında ve/veya bu yüklemenin olmadığı durumlarda, çeşitli dozlarda larazotid asetatın güvenliği ve etkinliği Çölyak hastalarında dört farklı randomize plasebo kontrollü çalışmada incelendi (210) (211).

Sonuç olarak serum Zonulin proteini karaciğer sirozu ve SBP için önemli bir biyobelirteçtir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı SBP vaka sayısının az olması, tek merkezli yapılmasıdır. Vaka sayısının az olması çalışma sonucumuzu etkileyebilecek olsa da gelecekte daha büyük vaka sayıları ve çokmerkezli yapılacak çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Karaciğer sirozu hastalarında serum Zonulin düzeyinin spontan bakteriyel peritonit riskini öngörmedeki etkisi adlı çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda listelenmiştir.

1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin %54,7'sini (n=122) kadın, %45,3'nü (n=101) erkek hasta oluşturmaktadır. Kadın/erkek oranı 1:1,2'dir.
2. Siroz tanı süresi ile gruplar arasında ve genel olarak serum Zonulin değeri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
3. SBP grubunda ÖV kolon sayısı ile Zonulin arasında negatif yönlü yüksek bir ilişki saptanmıştır.
4. HES, SBP, ÖVK atak sayıları ile Zonulin düzeyi karşılaştırıldıkta gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.
5. Grup ayrımı yapmaksızın serum zonulin ile İNR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki bulunmaktadır.
6. Magnezyum değerleri ile serum Zonulin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır.
7. Dalak boyut ölçümleri incelendiğinde genel olarak serum Zonulin değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır.
8. Portal ven çapına bakıldığında serum Zonulin değeri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur.
9. SBP grubu ile kontrol grubunda Zonulin değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermiştir.
10. Özofagus varisi olanlarda red spot ve kamçı işaretlerinin varlığı ile serum Zonulin arasında ilişki bulunmadı.
11. PTÖ ve sodyum sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunmuştur.
12. Özofagus varis büyüklüğüne göre Zonulin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

13. Total ve direkt bilirubin değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermiştir.
14. Gruplara göre MELD-Na ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
15. Child-Pugh A olanların sayısı kompanse grubunda diğer gruplarla göre anlamlı, Child-Pugh B kompanse grubuyla assit grubu kıyaslandıkta anlamlı, Child-Pugh C olanların sayısı kompanse grubunda diğer gruplardan farklı olarak az hasta bulunmuştur.
16. HBV grubunda diğer gruplarla kıyaslandıkta serum Zonulin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
17. Karaciğer siroz hastalığını ayırt etmede Zonulin parametresi için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değer bulunmuştur. Zonulin değeri $\geq 12,84$ olanlar hastalığı göstermektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*. 2020;9(4):875.
2. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2011;25(2):281-90.
3. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2018;69(2):406-60.
4. Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, Borgia G, Leone S, Sansone P, et al. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. *World journal of hepatology*. 2017;9(30):1166.
5. Hsu S-J, Huang H-C. Management of ascites in patients with liver cirrhosis: recent evidence and controversies. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2013;76(3):123-30.
6. Chon YE, Kim SU, Lee CK, Park JY, Kim DY, Han K-H, et al. Community-acquired vs. nosocomial spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Hepato-gastroenterology*. 2014;61(136):2283-90.
7. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(3):422-33.
8. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35(1):140-8.
9. Cai J, Chen H, Weng M, Jiang S, Gao J. Diagnostic and Clinical Significance of Serum Levels of D-Lactate and Diamine Oxidase in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019;2019(1):8536952.
10. Li F-C, Fan Y-C, Li Y-K, Wang K. Plasma diamine oxidase level predicts 6-month readmission for patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Virology journal*. 2019;16:1-14.
11. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *The Lancet*. 2000;355(9214):1518-9.
12. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(3):181-94.
13. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-31.
14. Solà E, Watson H, Graupera I, Turón F, Barreto R, Rodríguez E, et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum

- sodium concentration and leg edema. *Journal of hepatology*. 2012;57(6):1199-206.
15. Fabrellas N, Moreira R, Carol M, Cervera M, de Prada G, Perez M, et al. Psychological burden of hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Clinical and translational gastroenterology*. 2020;11(4):e00159.
 16. Allen AM, Kim WR, Moriarty JP, Shah ND, Larson JJ, Kamath PS. Time trends in the health care burden and mortality of acute on chronic liver failure in the United States. *Hepatology*. 2016;64(6):2165-72.
 17. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of hepatology*. 2015;63(5):1272-84.
 18. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of hepatology*. 2014;60(6):1310-24.
 19. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122-8.
 20. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2006;4(11):1385-94. e1.
 21. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(1):11-20.
 22. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2012;56:S1-S12.
 23. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World journal of hepatology*. 2018;10(2):254.
 24. Oliveira AM, Branco JC, Barosa R, Rodrigues JA, Ramos L, Martins A, et al. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(10):1216-22.
 25. Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. *World Journal of Hepatology*. 2018;10(12):892.
 26. Dever J, Sheikh M. spontaneous bacterial peritonitis—bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. Authors' reply. *Wiley Online Library*; 2015. p. 1298-.
 27. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1246-56. e5.

28. Piano S, Tonon M, Angeli P. Changes in the epidemiology and management of bacterial infections in cirrhosis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2021;27(3):437.
29. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: good and bad. *Hepatology*. 2016;63(6):2019-31.
30. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology*. 2019;70(1):151-71.
31. Vaughn-Sandler V, Sherman C, Aronsohn A, Volk ML. Consequences of perceived stigma among patients with cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59:681-6.
32. Burnham B, Wallington S, Jillson IA, Trandafili H, Shetty K, Wang J, et al. Knowledge, attitudes, and beliefs of patients with chronic liver disease. *American journal of health behavior*. 2014;38(5):737-44.
33. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology*. 2020;5(3):245-66.
34. Zhai M, Long J, Liu S, Liu C, Li L, Yang L, et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(1):279.
35. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJ, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(8):724-35.
36. Brissot P. *Oxford textbook of clinical hepatology*. (No Title). 1999:1379.
37. Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF. *Schiff's Diseases of the Liver*: John Wiley & Sons; 2011.
38. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(23):7312.
39. Osna NA, Donohue Jr TM, Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol research: current reviews*. 2017;38(2):147.
40. Seki E, Park E, Fujimoto J. Toll-like receptor signaling in liver regeneration, fibrosis and carcinogenesis. *Hepatology Research*. 2011;41(7):597-610.
41. Lee NY, Suk KT. The role of the gut microbiome in liver cirrhosis treatment. *International journal of molecular sciences*. 2020;22(1):199.
42. Singh TP, Kadyan S, Devi H, Park G, Nagpal R. Gut microbiome as a therapeutic target for liver diseases. *Life Sciences*. 2023;322:121685.
43. Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell metabolism*. 2022;34(11):1700-18.

44. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Annals of gastroenterology*. 2017;30(5):486.
45. Craciun R, Mocan T, Procopet B, Nemes A, Tefas C, Sparchez M, et al. Pulmonary complications of portal hypertension: The overlooked decompensation. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(17):5531.
46. Soulaïdopoulos S, Goulis I, Cholongitas E. Pulmonary manifestations of chronic liver disease: a comprehensive review. *Annals of Gastroenterology*. 2020;33(3):237.
47. Jung C-Y, Chang JW. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clinical and molecular hepatology*. 2023;29(4):891.
48. Wilde B, Canbay A, Katsounas A. Clinical and pathophysiological understanding of the hepatorenal syndrome: Still wrong or still not exactly right? *World Journal of Clinical Cases*. 2023;11(6):1261.
49. Bera C, Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2022;15:17562848221102679.
50. Ponziani FR, Zocco MA, Cerrito L, Gasbarrini A, Pompili M. Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2018;12(7):641-56.
51. Juanola O, Ferrusquía-Acosta J, García-Villalba R, Zapater P, Magaz M, Marín A, et al. Circulating levels of butyrate are inversely related to portal hypertension, endotoxemia, and systemic inflammation in patients with cirrhosis. *The FASEB Journal*. 2019;33(10):11595-605.
52. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(10):2555.
53. Tarquini R, Masini E, LaVilla G, Barletta G, Novelli M, Mastroianni R, et al. Increased plasma carbon monoxide in patients with viral cirrhosis and hyperdynamic circulation. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2009;104(4):891-7.
54. De Las Heras D, Fernández J, Ginès P, Cárdenas A, Ortega R, Navasa M, et al. Increased carbon monoxide production in patients with cirrhosis with and without spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38(2):452-9.
55. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World journal of hepatology*. 2015;7(3):443.
56. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver International*. 2018;38(4):570-80.
57. Maslennikov R, Driga A, Ivashkin K, Ivashkin V. NT-proBNP as a biomarker for hyperdynamic circulation in decompensated cirrhosis. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2018;11(4):325.

58. Praktijnjo M, Monteiro S, Grandt J, Kimer N, Madsen JL, Werge MP, et al. Cardiodynamic state is associated with systemic inflammation and fatal acute-on-chronic liver failure. *Liver international*. 2020;40(6):1457-66.
59. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2013;17(3).
60. Nischalke H, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grünhage F, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2011;55(5):1010-6.
61. Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(4):1327-33.
62. Lutz P, Berger C, Langhans B, Grünhage F, Appenrodt B, Nattermann J, et al. A farnesoid X receptor polymorphism predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(11):1047-50.
63. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Zisimopoulos D, Maroulis I, et al. Intestinal mucosal proliferation, apoptosis and oxidative stress in patients with liver cirrhosis. *Annals of Hepatology*. 2015;12(2):301-7.
64. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *European journal of clinical investigation*. 2012;42(4):439-46.
65. Raparelli V, Basili S, Carnevale R, Napoleone L, Del Ben M, Nocella C, et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65(2):571-81.
66. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Epidemiology and natural history of cirrhosis. *La Revue du praticien*. 2005;55(14):1527-32.
67. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
68. Sharma B, John S. Hepatic cirrhosis. 2018.
69. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(6):85.
70. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver International*. 2018;38:126-33.
71. Conn HO, Rodes J, Navasa M. Spontaneous Bacterial Peritonitis: The Disease, Pathogenesis and Treatment: CRC Press; 2000.
72. Marciano S, Dirchwolf M, Diaz JM, Bermudez C, Gutierrez-Acevedo MN, Barcán LA, et al. Spontaneous bacterial peritonitis recurrence in patients with cirrhosis receiving secondary prophylaxis with norfloxacin. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2019;31(4):540-6.

73. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodriguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55(5):1551-61.
74. Ballard HS. The hematological complications of alcoholism. *Alcohol health and research world*. 1997;21(1):42.
75. Tanaka S, Okamoto Y, Yamazaki M, Mitani N, Nakajima Y, Fukui H. Significance of hyperglobulinemia in severe chronic liver diseases--with special reference to the correlation between serum globulin/IgG level and ICG clearance: HGE Update Medical Publishing; 2007.
76. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases tPPCoTACoG. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922-38.
77. Casafont Morencos F, De las Heras Castano G, Martin Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 1995;40:1252-6.
78. Sheen I-S, Liaw Y-F. The prevalence and incidence of cholecystolithiasis in patients with chronic liver diseases: a prospective study. *Hepatology*. 1989;9(4):538-40.
79. Musskopf MI, Fonseca FP, Gass J, de Mattos AZ, John JA, de Mello Brandão AB. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Annals of hepatology*. 2012;11(6):915-20.
80. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*. 1988;95(5):1351-5.
81. Lian X, Sun Y, Guo X. Correlation between intestinal mucosal permeability and prognosis in patients with liver cirrhosis. *Zhonghua gan Zang Bing za zhi= Zhonghua Ganzangbing Zazhi= Chinese Journal of Hepatology*. 2020;28(1):58-63.
82. Wang Z, Wang A, Gong Z, Biviano I, Liu H, Hu J. Plasma claudin-3 is associated with tumor necrosis factor-alpha-induced intestinal endotoxemia in liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019;43(4):410-6.
83. Tsiaoussis GI, Papaioannou EC, Kourea EP, Assimakopoulos SF, Theocharis GI, Petropoulos M, et al. Expression of α -Defensins, CD20+ B-lymphocytes, and Intraepithelial CD3+ T-lymphocytes in the Intestinal Mucosa of Patients with Liver Cirrhosis: Emerging Mediators of Intestinal Barrier Function. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63:2582-92.
84. Alvarez-Silva C, Schierwagen R, Pohlmann A, Magdaleno F, Uschner FE, Ryan P, et al. Compartmentalization of immune response and microbial translocation in decompensated cirrhosis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:69.
85. McAvoy N, Semple S, Richards J, Robson A, Patel D, Jardine A, et al. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(9):947-54.

86. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(11):3197.
87. Pirovino M, Linder R, Boss C, Köchli H, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klinische Wochenschrift*. 1988;66:298-302.
88. Green G. Mechanism of hypogonadism in cirrhotic males. *Gut*. 1977;18(10):843-53.
89. Van den Velde S, Nevens F, van Steenberghe D, Quirynen M. GC–MS analysis of breath odor compounds in liver patients. *Journal of Chromatography B*. 2008;875(2):344-8.
90. Martínez-Noguera A, Montserrat E, Torrubia S, Villalba J, editors. Doppler in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2002: Elsevier.
91. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of diffuse liver disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2002;21(9):1023-32.
92. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2008;32(6):22-39.
93. Ripoll C, Groszmann R, Garcia–Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481-8.
94. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151-7.
95. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258-66.
96. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164-76.
97. Alqahtani SA, Jang S. Pathophysiology and management of variceal bleeding. *Drugs*. 2021;81(6):647-67.
98. Baiges A, Hernández-Gea V. Management of liver decompensation in advanced chronic liver disease: ascites, hyponatremia, and gastroesophageal variceal bleeding. *Clinical Drug Investigation*. 2022;42(Suppl 1):25-31.
99. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.
100. Hirode G, Vittinghoff E, Wong RJ. Increasing burden of hepatic encephalopathy among hospitalized adults: an analysis of the 2010–2014 national inpatient sample. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64:1448-57.

101. Bjerring PN, Gluud LL, Larsen FS. Cerebral blood flow and metabolism in hepatic encephalopathy—A meta-analysis. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2018;8(3):286-93.
102. Weiss N, Saint Hilaire PB, Colsch B, Isnard F, Attala S, Schaefer A, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2016;65(6):1120-30.
103. Dam G, Keiding S, Munk OL, Ott P, Vilstrup H, Bak LK, et al. Hepatic encephalopathy is associated with decreased cerebral oxygen metabolism and blood flow, not increased ammonia uptake. *Hepatology*. 2013;57(1):258-65.
104. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of hepatology*. 2020;73(6):1526-47.
105. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531-7.
106. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
107. Vinaixa C, Rubin A, Aguilera V, Berenguer M. Recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(4):304.
108. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*. 2016;63(4):1299-309.
109. Coral GP, Alves de Mattos A. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003;17(3):187-90.
110. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(6):403-9.
111. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1680-90. e1.
112. Kocot AM, Jarocka-Cyrta E, Drabińska N. Overview of the importance of biotics in gut barrier integrity. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(5):2896.

113. Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body. *Frontiers in immunology*. 2021;12:578386.
114. Gadelha CJMU, Bezerra AN. Effects of probiotics on the lipid profile: Systematic review. *Jornal vascular brasileiro*. 2019;18:e20180124.
115. Hoffmann A, Kleniewska P, Pawliczak R. Antioxidative activity of probiotics. *Archives of Medical Science: AMS*. 2021;17(3):792.
116. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021.
117. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(2):395.
118. Fernández J, Del Arbol LR, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1049-56.
119. Elfert A, Ali LA, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(12):1450-4.
120. Solà E, Solé C, Ginès P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis. *Liver International*. 2016;36:109-15.
121. Aguirre Valadez JM, Rivera-Espinosa L, Méndez-Guerrero O, Chávez-Pacheco JL, García Juárez I, Torre A. Intestinal permeability in a patient with liver cirrhosis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016:1729-48.
122. Ohland CL, MacNaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American journal of physiology-gastrointestinal and liver physiology*. 2010;298(6):G807-G19.
123. Brandtzaeg P. The gut as communicator between environment and host: immunological consequences. *European journal of pharmacology*. 2011;668:S16-S32.
124. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M, et al. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC gastroenterology*. 2014;14:1-25.
125. Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends in immunology*. 2011;32(6):256-64.
126. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2015;107(11):686-96.
127. Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of

- bacteria. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2008;105(39):15064-9.
128. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2017;11(9):821-34.
 129. Liu Q, Yu Z, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. *Microbial Cell Factories*. 2020;19:1-11.
 130. Knoop KA, Newberry RD. Goblet cells: multifaceted players in immunity at mucosal surfaces. *Mucosal immunology*. 2018;11(6):1551-7.
 131. Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, Dardalhon V, et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature*. 2016;529(7585):226-30.
 132. Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2013;11(9):1075-83.
 133. Caricilli AM, Castoldi A, Câmara NOS. Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2014;5(1):18.
 134. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cellular and molecular life sciences*. 2013;70:631-59.
 135. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(1):9-21.
 136. France MM, Turner JR. The mucosal barrier at a glance. *Journal of Cell Science*. 2017;130(2):307-14.
 137. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky gut and the ingredients that help treat it: a review. *Molecules*. 2023;28(2):619.
 138. Gunzel D, Claudins MF. other tight junction proteins., 2012, 2. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c110045> PMID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723025>.1819-52.
 139. GUNZEL D, YU A. Claudins and the Modulation of Tight Junction Permeability.[sl: sn] v. 93 HALLER. J.
 140. Tsukita S, Tanaka H, Tamura A. The claudins: from tight junctions to biological systems. *Trends in biochemical sciences*. 2019;44(2):141-52.
 141. Günzel D. Claudins: vital partners in transcellular and paracellular transport coupling. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2017;469:35-44.
 142. Weber CR, Raleigh DR, Su L, Shen L, Sullivan EA, Wang Y, et al. Epithelial myosin light chain kinase activation induces mucosal interleukin-13 expression to alter tight junction ion selectivity. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(16):12037-46.
 143. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects

- epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005;129(2):550-64.
144. Tsai P-Y, Zhang B, He W-Q, Zha J-M, Odenwald MA, Singh G, et al. IL-22 upregulates epithelial claudin-2 to drive diarrhea and enteric pathogen clearance. *Cell host & microbe*. 2017;21(6):671-81. e4.
 145. Clayburgh DR, Barrett TA, Tang Y, Meddings JB, Van Eldik LJ, Watterson DM, et al. Epithelial myosin light chain kinase–dependent barrier dysfunction mediates T cell activation–induced diarrhea in vivo. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(10):2702-15.
 146. Wang F, Graham WV, Wang Y, Witkowski ED, Schwarz BT, Turner JR. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *The American journal of pathology*. 2005;166(2):409-19.
 147. Horowitz A, Chanez-Paredes SD, Haest X, Turner JR. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2023;20(7):417-32.
 148. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science*. 1999;285(5424):103-6.
 149. Kausalya PJ, Amasheh S, Günzel D, Wurps H, Müller D, Fromm M, et al. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg²⁺ transport function of Claudin-16. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(4):878-91.
 150. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(10):1096-100.
 151. Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight junction in the intestinal epithelium: its association with diseases and regulation by phytochemicals. *Journal of immunology research*. 2018;2018(1):2645465.
 152. Harhaj NS, Antonetti DA. Regulation of tight junctions and loss of barrier function in pathophysiology. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(7):1206-37.
 153. Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Experimental & molecular medicine*. 2017;49(5):e338-e.
 154. Yan F, Polk DB. Disruption of NF- κ B signalling by ancient microbial molecules: novel therapies of the future? *Gut*. 2010;59(4):421-6.
 155. Phillips GB, Schwartz R, Gabuzda Jr GJ, Davidson CS. The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *New England journal of medicine*. 1952;247(7):239-46.
 156. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue barriers*. 2017;5(4):e1373208.

157. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516-26.
158. Martini G, Phear E, Ruebner B, Sherlock S. The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. 1957.
159. Riggio O, Varriale M, Testore G, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 1990;12(4):433-6.
160. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-94.
161. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*. 2011;473(7346):174-80.
162. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic escherichia coli. *Nature reviews microbiology*. 2004;2(2):123-40.
163. Takaishi H, Matsuki T, Nakazawa A, Takada T, Kado S, Asahara T, et al. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *International Journal of Medical Microbiology*. 2008;298(5-6):463-72.
164. Schippa S, Iebba V, Santangelo F, Gagliardi A, De Biase RV, Stamato A, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) allelic variants relate to shifts in faecal microbiota of cystic fibrosis patients. *PloS one*. 2013;8(4):e61176.
165. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S, Merli M, et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(45):16795.
166. Hoilat GJ, Altowairqi AK, Ayas MF, Alhaddab NT, Alnujaidi RA, Alharbi HA, et al. Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022;46(1):101782.
167. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science*. 2000;113(24):4435-40.
168. Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, Day DE, Huber-Lang MS, Grailer JJ, et al. Zonulin as prehaptoglobin2 regulates lung permeability and activates the complement system. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2013;304(12):L863-L72.
169. Yu J, Shen Y, Zhou N. Advances in the role and mechanism of zonulin pathway in kidney diseases. *International Urology and Nephrology*. 2021;53:2081-8.
170. Sheen Y, Jee H, Kim D, Ha E, Jeong I, Lee S, et al. Serum zonulin is associated with presence and severity of atopic dermatitis in children, independent of total IgE and eosinophil. *Clinical & Experimental Allergy*. 2018;48(8).

171. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(39):16799-804.
172. di Masi A, De Simone G, Ciaccio C, D'Orso S, Coletta M, Ascenzi P. Haptoglobin: From hemoglobin scavenging to human health. *Molecular Aspects of Medicine*. 2020;73:100851.
173. Andersen CBF, Stødtkilde K, Saederup KL, Kuhlee A, Raunser S, Graversen JH, et al. Haptoglobin. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017;26(14):814-31.
174. Jelena A, Mirjana M, Desanka B, Svetlana I-M, Aleksandra U, Goran P, et al. Haptoglobin and the inflammatory and oxidative status in experimental diabetic rats: antioxidant role of haptoglobin. *Journal of physiology and biochemistry*. 2013;69:45-58.
175. Schaer CA, Owczarek C, Deuel JW, Schauer S, Baek JH, Yalamanoglu A, et al. Phenotype-specific recombinant haptoglobin polymers co-expressed with C1r-like protein as optimized hemoglobin-binding therapeutics. *BMC biotechnology*. 2018;18:1-13.
176. Fasano A, Uzzau S, Fiore C, Margaretten K. The enterotoxic effect of zonula occludens toxin on rabbit small intestine involves the paracellular pathway. *Gastroenterology*. 1997;112(3):839-46.
177. Huang C-H, Lee C-H, Chang C. Spontaneous bacterial peritonitis in decompensated liver cirrhosis—a literature review. *Livers*. 2022;2(3):214-32.
178. Mattos AA, Wiltgen D, Jotz RF, Dornelles CM, Fernandes MV, Mattos ÂZ. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. *Annals of hepatology*. 2020;19(5):451-7.
179. Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P, et al. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics: relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis. *Gastroenterology*. 2021;160(1):206-18. e13.
180. Albhaisi SA, Bajaj JS, Sanyal AJ. Role of gut microbiota in liver disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020.
181. Acharya C, Bajaj JS. Altered microbiome in patients with cirrhosis and complications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(2):307-21.
182. de Alcântara Barreto CM, do Valle EA, de Lima Moreira JP, e Silva KF, Rosas SLB, Santana PT, et al. Gut-related molecules as potential biomarkers in patients with decompensated cirrhosis. *Annals of Hepatology*. 2025;30(1):101567.
183. Orman ES, Roberts A, Ghabril M, Nephew L, Desai AP, Patidar K, et al. Trends in characteristics, mortality, and other outcomes of patients with newly diagnosed cirrhosis. *JAMA network open*. 2019;2(6):e196412-e.
184. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2012;380(9859):2095-128.

185. Rehm J, Taylor B, Patra J, Gmel G. Avoidable burden of disease: conceptual and methodological issues in substance abuse epidemiology. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2006;15(4):191-11.
186. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette smoking and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(11):2783-97.
187. Kim NH, Jung YS, Hong HP, Park JH, Kim HJ, Park DI, et al. Association between cotinine-verified smoking status and risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2018;38(8):1487-94.
188. Guo L, An Y, Huang X, Liu W, Chen F, Fan Y, et al. A Mendelian randomization study on the causal effects of cigarette smoking on liver fibrosis and cirrhosis. *Frontiers in Medicine*. 2024;11.
189. Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2012;27:205-15.
190. Huang K-W, Kuan Y-C, Luo J-C, Lin C-L, Liang J-A, Kao C-H. Impact of long-term gastric acid suppression on spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced decompensated liver cirrhosis. *European Journal of Internal Medicine*. 2016;32:91-5.
191. Janka T, Tornai T, Borbély B, Tornai D, Altorjay I, Papp M, et al. Deleterious effect of proton pump inhibitors on the disease course of cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2020;32(2):257-64.
192. Elzouki A-N, Neffati N, Rasoul FA, Abdallah A, Othman M, Waness A. Increased risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients using proton pump inhibitors. *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2019;26(2):83-9.
193. Kim JH, Lim KS, Min YW, Lee H, Min BH, Rhee PL, et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk for recurrent spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2017;32(5):1064-70.
194. Miozzo SA, John JA, Appel-da-Silva MC, Dossin IA, Tovo CV, Mattos AA. Influence of proton pump inhibitors in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *World journal of hepatology*. 2017;9(35):1278.
195. Schiavon L, Silva T, Fischer J, Narciso-Schiavon J. proton pump inhibitors and prognosis of cirrhosis-searching for the balance point. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;45(2).
196. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Zaidi ARZ, Rabaan AA, Elhazmi A, et al. Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Gut pathogens*. 2021;13:1-10.
197. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(9):1064-74.
198. Wang Y, Dong F, Sun S, Wang X, Zheng X, Huang Y, et al. Increased INR values predict accelerating deterioration and high short-term mortality among patients

- hospitalized with cirrhosis or advanced fibrosis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:762291.
199. Caspi R, Billington R, Ferrer L, Foerster H, Fulcher CA, Keseler IM, et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic acids research*. 2016;44(D1):D471-D80.
 200. Wang F, Cao J, Ma L, Jin Z. Study on cellular and serum concentration of calcium and magnesium in peripheral blood cells of cirrhosis. *Zhonghua gan Zang Bing za zhi= Zhonghua Ganzangbing Zazhi= Chinese Journal of Hepatology*. 2004;12(3):144-7.
 201. Manatsathit W, Samant H, Kapur S, Ingviya T, Esmadi M, Wijarnpreecha K, et al. Accuracy of liver stiffness, spleen stiffness, and LS-spleen diameter to platelet ratio score in detection of esophageal varices: Systemic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(10):1696-706.
 202. Voulgaris TA, Karagiannakis D, Hadziyannis E, Manolakopoulos S, Karamanolis GP, Papatheodoridis G, et al. Serum zonulin levels in patients with liver cirrhosis: Prognostic implications. *World Journal of Hepatology*. 2021;13(10):1394.
 203. Akao T, Morita A, Onji M, Miyake T, Watanabe R, Uehara T, et al. Low serum levels of zonulin in patients with HCV-infected chronic liver diseases. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology*. 2019;8(2):112.
 204. Wang X, Li M-m, Niu Y, Zhang X, Yin J-b, Zhao C-j, et al. Serum zonulin in HBV-associated chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Disease Markers*. 2019;2019(1):5945721.
 205. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: diagnosis and management. *American family physician*. 2019;100(12):759-70.
 206. Calgin MK, Cetinkol Y. Decreased levels of serum zonulin and copeptin in chronic Hepatitis-B patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019;35(3):847.
 207. Chou H-H, Chien W-H, Wu L-L, Cheng C-H, Chung C-H, Horng J-H, et al. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(7):2175-80.
 208. Slifer ZM, Krishnan BR, Madan J, Blikslager AT. Larazotide acetate: A pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2021;320(6):G983-G9.
 209. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2016;9(1):37-49.
 210. Paterson B, Lammers K, Arrieta M, Fasano A, Meddings J. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(5):757-66.

211. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah H, Colatrella A, Harris L, Leon F, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2012;107(10):1554-62.



8. EKLER

8.1 Etik kurulu onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/180

28.03.2024

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ufuk AVCIOĞLU

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Karaciğer Sirozu Hastaları'nda Serum Zonulin Düzeyi'nin Spontan Bakteriyel Peritonit Riskini Öngörmedeki Etkisi başlıklı OMÜ KAEK 2024/142 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 27.03.2024 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

8.2. İntihal raporu

ORJİNALLİK RAPORU

% **10**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**
YAYINLAR

% **6**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Istanbul Gelisim University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	openaccess.izu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
8	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
9	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	<% 1