



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ASİT SIVILARININ AYIRICI TANISINDA KALPROTEKTİN
DÜZEYİ, TIYOL-DİSÜLFİD DENGESİ VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. İbrahim BAYHAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU

ŞANLIURFA
2023

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASİT SIVILARININ AYIRICI TANISINDA KALPROTEKTİN
DÜZEYİ, TIYOL-DİSÜLFİD DENGESİ VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. İbrahim BAYHAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA
2023

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimi sürecinde, eğitim ve öğretimim boyunca bana katkılarından dolayı Anabilim Dalı başkanım Prof. Dr. Tevfik SABUNCU hocama; tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Uyanıkoğlu hocama;

Uzmanlık eğitimi sürecinde en büyük destekçim olan annem ve babam başta olmak üzere aileme, tez yazım sürecinde bana teknik anlamda yardımcı olan babam Suat BAYHAN ve amcam Arif BAYHAN'a, yan dal asistanımız Faruk ELYİĞİT'e, eğitim ve tez sürecinde bana her zaman destek olan yol gösteren, yol arkadaşlarım İsmail ALTINTAŞ'a, Ensar Gazi GÖÇER'e, Veysel ALTINYAPRAK'a, M.Sidar GÜLER'e, Nabi KINA'ya, Mehmet ASLAN'a, Hüseyin AKÇALI'ya, Atilla ÇİFTÇİ'ye, hekimlik etiğini bize yaşayarak öğreten yandal asistanlarımız Osman YÜKSEKYAYLA'ya, Gizem İlgin KAPLAN'a, Nida UYAR'a, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarımız Mehmet Ali EREN'e, Savaş Cumali EFE'ye, Abdi Metin SARIKAYA'ya, Hüseyin KARAASLAN'a, CebraİL KARACA'ya, asistanlık süresince bizlere hem hocalık hem de ablalık yapan değerli hocalarımız Çiğdem CİNDÖĞLU ve Fatma Zehra AGAN'a, ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görevli tüm hocalarımıza, beraber eğitim gördüğümüz tüm asistan, intörn ve stajyer hekimlere, her zaman bizlere yardımcı olmaya çalışan dekanlık personeline ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. İbrahim BAYHAN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Asit Tanımı	3
2.2. Asit Tipleri ve Patogenezi	3
2.2.1. Hepatik Asit Patogenezi	4
2.2.2. Malign Asit Patogenezi	6
2.2.3. Kardiyak Asit Patogenezi	8
2.2.4. Renal Asit Patogenezi	9
2.2.5. Enfektif Asit Patogenezi	9
2.3. Klinik Semptom ve Bulgular	11
2.4. Fizik Muayene	12
2.5. Tanı Yöntemleri	12
2.5.1. Görüntüleme Yöntemleri	13
2.5.2. Parasentez	14
2.6. Kalprotektin	22
2.7. Oksidatif Stres	24
2.7.1. Total Antioksidan Stres (TAS), Total Oksidan Stres (TOS)	25
2.7.2. Tiyol-Disülfid Dengesi	26
3. MATERYAL VE METOD	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR	45

8. EKLER	57
Ek-1: Etik Kurul Onayı	57
Ek-2: Turnitin Raporu	58



Tablo-1: Asit Tipleri ve altta yatan primer hastalıklar	4
Tablo-2: Malign asit tipleri	7
Tablo-3: Abdominal Tüberkülozda Tutulum Yolları	10
Tablo-4: Tüberküler asit sıvısının laboratuvar bulguları	11
Tablo-5: International Ascites Club tarafından tanımlanan asit evrelemesi	13
Tablo-6: Asitli bir hastada abdominal parasentez endikasyonları	15
Tablo-7: Asit sıvısında istenen tetkikler	16
Tablo-8: Görünüm türlerine göre asit etiyojileri	16
Tablo-9: SAAG göre sınıflandırma	18
Tablo-10: Asitli hastaların asit tipi ve malignite durumuna göre yaş ortalaması	33
Tablo-11: Asitli hastaların asit tipi ve malignite durumuna göre cinsiyet dağılımları	33
Tablo-12: Asit tipi ve malignite durumuna göre çapraz karşılaştırma	34
Tablo-13: Kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stress parametrelerinin non-portal ve portal tip asitlerde istatiksals analizi	34
Tablo-14: Kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stress parametrelerinin malign ve malign olmayan asitlerde istatiksals analizi	35
Tablo-15: Kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stress parametrelerinin non-portal tip asitlerde malign ve malign olmayan gruplarla istatiksals analizi	36
Tablo-16: Malign Asitli Hastalarda Sensitivite-Spesitifite ve Cut Off değerleri	38

Şekil-1: Sirozlu hastalarda asit gelişimine ve komplikasyonlarına yol açan patofizyolojik mekanizmalar	5
Şekil-2: Konjestif hepatopati (Kronik şiddetli konjestif kalp yetmezliği)	8
Şekil-3: Asit Sıvısına yaklaşım	22
Şekil-4: Malign asitli hastalarda ROC analizi	37
Şekil-5: Malign asitli hastalarda bakılan kitlerin sensitivite ve spesifitesi	38



KISALTMALAR

ADA	: Adenozin Deaminaz Aktivitesi
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HRS	: Hepatorenal Sendrom
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
KY	: Kalp Yetmezliği
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MR	: Manyetik Rezonans
NO	: Nitrik Oksit
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PG	: Prostaglandin
PHT	: Portal Hipertansiyon
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SAAG	: Serum-Asit Albümin Gradyanının
SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
SH	: Native Tiyol
SOR	: Serbest Oksijen Radikallerinin
SS	: Dinamik Disülfid
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TB	: Tüberküloz
TD	: Tiyol Disülfid
TOS	: Total Oksidan Seviye
TT	: Total Tiyol
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VPF	: Vasküler Geçirgenlik Faktörü

ÖZET

Asit Sıvılarının Ayırıcı Tanısında Kalprotektin Düzeyi, Tiyol-disülfid Dengesi ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Dr. İbrahim BAYHAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Siroz, kanser ve kalp yetmezliği gibi birçok yaygın hastalığın neden olduğu periton boşluğunda patolojik sıvı birikmesine asit denir. Asit etiolojisinde tanısal zorluğun giderilmesi için farklı diagnostik parametrelerden en sık kullanılanı serum-asit albümin gradiyentidir. Kullanılacak yöntemde; tanısal doğruluk, sensitivite ve spesifisitenin yüksek olması, kolay ve ucuz olması aranan özelliklerdendir. Bu çalışmanın amacı, asit sıvısında kalprotektin, tiyol-disülfid, total oksidan ve total antioksidan düzeylerini ölçmek ve asit ayırıcı tanısında kullanılabilirliklerini araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji servisinde batında asit tespit edilen ve parasentez işlemi yapılan 88 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Batında minimal asit tespit edilen ve parasentez işlemi yapılamayan hastalar, vitamin takviyesi ve antioksidan ilaç kullananlar çalışma dışı tutuldu. Asit evrelemesi, International Ascites Club tarafından önerilen evreleme ile, grade 1 (hafif), grade 2 (orta), grade 3 (ileri) olarak evrelendi. Grade 1 asiti olan hastalara ultrason eşliğinde, grade 2-3 asitli hastalara ise fizik muayene ile kalın uçlu iğne kullanılarak, steril bir şekilde parasentez yapıldı. Bu asit örnekleri -40°C sıcaklıkta saklandı. Asit sıvısında glukoz, albümin, laktat dehidrogenaz, total protein, hemogram, kalprotektin, tiyol-disülfid, total antioksidan ve total oksidan parametreleri çalışıldı. SPSS programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış onam formları ile bilgilendirme yapılarak onamları alındı, Helsinki Deklorasyonu ilkelerine göre yapıldı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın 56'sı (%63,6) kadın, 32'si (%36,4) erkek, yaş ortalaması $60,43 \pm 18$ (dağılım 16-87) yaş idi. 50 (%56,8) hastada portal tip, 38 (%43,2) hastada non-portal tipte asit iken, hastaların 60'ı (%68,2) non-malign, 28'i (%31,8) malign hasta idi. Portal tip asitli grupta ortalama kalprotektin değeri $17,49 \pm 2,72$ ng/mL, TAS değeri $1,03 \pm 0,15$, TOS değeri $15,34 \pm 5,47$, OSI değeri $1,55 \pm 0,73$, SS/SH oranı $5,01 \pm 2,25$, SS/TT oranı $4,48 \pm 1,79$, SH/TT oranı $91,02 \pm$

3,58 iken, non-portal tip asitli grupta ortalama kalprotektin değeri $23,83 \pm 5,01$ ng/mL, TAS değeri $0,81 \pm 0,25$, TOS değeri $17,45 \pm 4,08$, OSI değeri $2,60 \pm 2,28$, SS/SH oranı $6,93 \pm 2,32$, SS/TT oranı $6,02 \pm 1,77$, SH/TT oranı $87,95 \pm 3,55$ ($p < 0,001$) idi. Asit etyolojik nedenleri malign ve non-malign olarak gruplandırıldığında, malign olmayan asitlerde kalprotektin değeri ortalama $17,63 \pm 3,062$ ng/mL, TAS değeri $1,04 \pm 0,18$, TOS değeri $15,11 \pm 5,20$, OSI değeri $1,53 \pm 0,71$, SS/SH oranı $5,25 \pm 2,24$, SS/TT oranı $4,68 \pm 1,78$, SH/TT oranı $90,6 \pm 3,5$ iken, malign olan asitlerde ortalama kalprotektin değeri $25,8 \pm 3,51$ ng/mL, TAS değeri $0,72 \pm 0,17$, TOS değeri $18,7 \pm 3,53$, OSI değeri $3,03 \pm 2,51$, SS/SH oranı $7,11 \pm 2,47$, SS/TT oranı $6,14 \pm 1,89$, SH/TT oranı $87,7 \pm 3,7$ iken, ($p < 0,001$) idi. Kalprotektinin malign asit sıvısında cut off değeri $20,68$ ng/mL olarak alındığında %92,8 sensitivite, %93 spesifiteye sahipti, diğer parametrelerdeki sensitivite ve spesifite oranları dūşüktü.

Sonuç: Asit ayırıcı tanısına portal, non-portal ayırımında ve malign, non-malign ayırımında başta kalprotektin, yanı sıra TAS, TOS, OSI, SH, TT, SS, SS/SH, SS/TT ve SH/TT değerleri, önemli katkı sağlayabilir. Asit kalprotektin düzeyi, malign ve non-malign ayırımında yüksek sensitivite ve spesifite göstermektedir.

Anahtar kelimeler: asit, malignite, tiyol-disülfid, kalprotektin, oksidatif stres

ABSTRACT

Evaluation of Calprotectin Level, Thiol-Disulfide Balance and Oxidative Stress Parameters in the Differential Diagnosis of Ascitic Fluids

Dr. İbrahim BAYHAN

Department of Internal Medicine Specialization Thesis

Aim: Pathological fluid accumulation in the peritoneal cavity caused by many common diseases such as cirrhosis, cancer and heart failure is called ascites. The serum-acid albumin gradient is the most frequently used different diagnostic parameter to eliminate the diagnostic difficulty in the etiology of ascites. In the method to be used; High diagnostic accuracy, sensitivity and specificity, and being easy and cheap are among the sought-after features. The aim of this study is to measure calprotectin, thiol-disulfide, total oxidant and total antioxidant levels in ascites fluid and to investigate their usability in the differential diagnosis of ascites.

Methods and Equipment: 88 patients who were diagnosed with abdominal ascites and underwent paracentesis in the Gastroenterology service of Harran University Faculty of Medicine Hospital were prospectively included in the study. Patients with minimal ascites in the abdomen and those who could not undergo paracentesis and those using vitamin supplements and antioxidant drugs were excluded from the study. Ascites staging was grade 1 (mild), grade 2 (moderate), grade 3 (severe), with the staging recommended by the International Ascites Club. Patients with grade 1 ascites underwent ultrasound guidance, and patients with grade 2-3 ascites underwent physical examination and paracentesis was performed in a sterile manner using a thick-tipped needle. These acid samples were stored at -40°C. Glucose, albumin, lactate dehydrogenase, total protein, hemogram, calprotectin, thiol-disulfide, total antioxidant and total oxidant parameters were studied in ascitic fluid. Statistical analyzes were performed using the SPSS program. Consent was obtained from the patients participating in the study by informing them with informed consent forms, it was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Harran University Faculty of Medicine.

Findings: 88 of the patients included in the study, 56 (63.6%) were female and 32 (36.4%) were male, and the average age was 60.43 ± 18 (range 16-87) years. While 50 (56.8%) patients had

portal type and 38 (43.2%) patients had non-portal type acid, 60 (68.2%) of the patients were non-malignant and 28 (31.8%) were malignant. In the portal type ascites group, the average calprotectin value was 17.49 ± 2.72 ng/mL, TAS value was 1.03 ± 0.15 , TOS value was 15.34 ± 5.47 , OSI value was 1.55 ± 0.73 , while SS/SH ratio was 5.01 ± 2.25 , the SS/TT ratio was 4.48 ± 1.79 , the SH/TT ratio was 91.02 ± 3.58 , the average calprotectin value in the non-portal type ascites group was 23.83 ± 5.01 ng/mL, TAS value 0.81 ± 0.25 , TOS value 17.45 ± 4.08 , OSI value 2.60 ± 2.28 , SS/SH ratio 6.93 ± 2.32 , SS/TT ratio was 6.02 ± 1.77 , SH/TT ratio was 87.95 ± 3.55 ($p < 0.001$). When the etiological causes of ascites are grouped as malignant and non-malignant, the average calprotectin value in non-malignant ascites is 17.63 ± 3.062 ng/mL, TAS value is 1.04 ± 0.18 , TOS value is 15.11 ± 5.20 , OSI value is 1.53 ± 0.71 , SS/SH ratio is 5.25 ± 2.24 , SS/TT ratio is 4.68 ± 1.78 , SH/TT ratio is 90.6 ± 3.5 , while the average calprotectin value in malignant ascites is 25.8 ± 3.51 ng/mL, TAS value 0.72 ± 0.17 , TOS value 18.7 ± 3.53 , OSI value 3.03 ± 2.51 , SS/SH ratio 7.11 ± 2.47 , SS/TT ratio was 6.14 ± 1.89 , while SH/TT ratio was 87.7 ± 3.7 ($p < 0.001$). When the cut-off value of calprotectin in malignant ascitic fluid was taken as 20.68 ng/mL, it had 92.8% sensitivity and 93% specificity, but the sensitivity and specificity rates in other parameters were low.

Conclusion: Calprotectin, as well as TAS, TOS, OSI, SH, TT, SS, SS/SH, SS/TT and SH/TT values, make an important contribution to the differential diagnosis of ascites in the distinction between portal and non-portal and malignant and non-malignant. Acid calprotectin level shows high sensitivity and specificity in distinguishing malignant and non-malignant.

Key Words: Acid, malignancy, thiol-disulfide, calprotectin, oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Asit, periton boşluğunda patolojik sıvı birikimidir. Normal koşullar altında, periton sıvısının miktarı, kana giren ve çıkan plazma ile lenfatik damarlar arasındaki dengeye bağlıdır. Ancak bu denge bozulduğunda asit oluşur. Plazma seviyesindeki dengesizlik, artan kılcal geçirgenlik, artan venöz basınç, azalan protein (onkotik basınç) veya artan lenfatik tıkanıklığa bağlı olabilir (1). Karın boşluğundaki sıvıların analizi, birçok tıbbi durumun tanısı ve tedavisi için önemlidir.

Asitin ayırıcı tanısı klinikte hala önemli problemlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Başta siroz olmak üzere birçok hastalık aside neden olabileceğinden, ayırıcı tanı için asit sıvısı örnekleri analiz edilir. Toplam protein ölçümleri ile belirlenen eksüda ve transüda kavramı güncelliğini yitirmiş ve portal hipertansiyonun bir göstergesi olarak serum-asit albümin gradiyentinin kullanılması yaygınlaşmıştır. Asit sıvısında laktat dehidrojenaz (LDH), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer tümör belirteçleri, malign ve benign durumları ayırt etmede yardımcı olabilir (1). Asit ayırıcı tanısında yeni testler ve yöntemler geliştirilmektedir. Bu tezde, kalprotektin, TAS (total antioksidan seviye), TOS (Total oksidan seviye) ve tiyol-disülfid dengesi gibi testlerin asit ayırıcı tanısında kullanımının incelenmesi amaçlanmaktadır.

Kalprotektin, esas olarak dolaşımında ve iltihaplı dokularda aktive edilmiş monositler ve nötrofiller tarafından üretilen S100A8 ve S100A9 adlı iki protein tarafından oluşturulan bir heterodimerdir. Kalprotektin, monositlerin, makrofajların ve nötrofil granüositlerinin sitozolünde bulunan kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir (2). Kalprotektin, inflamatuvar hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır ancak asit sıvısı analizindeki yeri hala net değildir. Homann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada malign hastalıklara bağlı batında asit birikiminde, plazmada ve asit sıvısında yüksek kalprotektin konsantrasyonları ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (3). Bu çalışmayı yapma amaçlarımızdan biri de asitli hastalarımızın ayırıcı tanısında kalprotektin konsantrasyonunun önemini değerlendirmektir.

Oksidatif stres, hücrelerdeki oksijen kullanımı sonucu oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikallerin, hücrelerdeki biyolojik moleküllere zarar vermesi durumudur. Bu moleküller arasında lipitler, proteinler ve DNA gibi temel yapısal bileşenler yer almaktadır (4). Oksidatif stres, birçok hastalığın etyopatogenezinde rol oynayabilir. Özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar,

nörolojik bozukluklar, diyabet, romatoid artrit ve diğer inflamatuvar hastalıkların gelişiminde oksidatif stresin önemli bir rolü vardır (5).

Tiyol, bir karbon atomuna bağlı kükürt ve hidrojen atomlarından oluşan ve hücrelerde oksidatif stres oluşumunu önlemede önemli rol oynayan organik bir bileşiktir (6). Tiyoldisülfid, hücre hasarı ve oksidatif stres gibi durumlarda artar ve asit sıvısında birçok patolojik durumun tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda plazma tiyol-disülfid düzeylerinin malign hastalıklarda belirgin yüksek çıktığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın hedeflerinden biri de asit sıvısındaki tiyol-disülfid düzeylerinin önemini araştırmaktır.

TAS, vücuttaki antioksidan kapasitesini yansıtan bir ölçümdür. Antioksidanlar, oksidatif stresi azaltmak için serbest radikalleri nötralize eden moleküllerdir. Yeterli bir TAS düzeyi, oksidatif stresin etkilerini dengeleyerek hücrelerin normal işlevlerini korumada yardımcı olabilir. Özellikle kanser hücrelerine karşı antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliği, kanser gelişimi ve ilerlemesi üzerinde önemli bir rol oynayabilir (7).

Total oksidan seviye (TOS), vücuttaki oksidatif stres düzeyini yansıtan bir parametredir ve serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin artmış birikimini gösterir. Yüksek TOS düzeyleri, kanser hücrelerinin oksidatif strese maruz kalmasına ve bu hücrelerdeki hasarın artmasına yol açabilir. Oksidatif stres, kanser hücrelerinin anormal büyümesini ve çoğalmasını destekleyebilir. Ayrıca DNA hasarı ve genetik mutasyonlar, kanser gelişimine katkıda bulunabilir (8).

Asit etiolojisinde tanısal zorluğun giderilmesi için yoğun çalışmalar yapılmakta ve farklı diagnostik parametreler kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntem ise serum-asit albümin gradiyentidir. Kullanılacak yöntemde; tanısal doğruluk, sensitivite ve spesifisitenin yüksek olması, kolay ve ucuz olması aranan özelliklerdendir. Bu çalışmanın amacı, asit sıvısında kalprotektin, tiyol-disülfid ve oksidatif stres parametrelerinin düzeylerini ölçmek ve bu düzeylerin asit ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini değerlendirmektir. Bu çalışmanın sonuçları, asit sıvıların analizinde yeni bir bakış açısı sunarak, klinik uygulamalara katkıda bulunabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Asit Tanımı

Asit (abdominal efüzyon olarak da bilinir), kelime anlamı olarak yunanca torba veya çuval anlamına gelen 'askos' kelimesinden türetilmiş olup, ingilizcede ise “ascites” olarak geçmektedir. Periton boşluğu normalde karın duvarını ve iç organları kaplayan dokuları korumaya yarayan yaklaşık 50-75 ml sıvı içerir (9). Asit, periton boşluğunda sıvının patolojik birikimidir. Özellikle başta siroz olmak üzere birçok hastalık asit oluşumuna yol açabilir. Bu nedenle ayırıcı tanıya yardımcı olmak için asit sıvısı örnekleri analiz edilir (1). Asit, hastaların %85'inde sirozdaki kaynaklanır, geri kalan %15'inde ise sıvı birikimi hepatik olmayan nedenlerden oluşur. Karaciğer sirozunun en sık görülen komplikasyonu asittir. Asitli hastaların yaklaşık %15'i tanı konulduktan sonraki bir yıl içinde vefat eder (10, 11).

2.2. Asit Tipleri ve Patogenezi

Periton sıvısının miktarı, kana giren ve çıkan plazma ile lenfatik damarlar arasındaki dengeye bağlı olarak belirlenir. Fakat plazma seviyesindeki dengesizlik, artan kılcal geçirgenlik, artan venöz basınç, azalan protein miktarı (onkotik basınç azalması) veya artan lenfatik tıkanıklık gibi durumlara bağlı olarak bu denge bozulur ve sonucunda asit meydana gelir (1).

Asit ve gastroözofageal varisler portal hipertansiyonun en sık görülen komplikasyonlarından (12). Siroz hastalarının %50'ye yakınında 10 yıllık takip süresi içinde asit gelişir (13). Asit vakalarının büyük bir çoğunluğu (%85) hepatik siroz ile ilişkilidir ve yaklaşık olarak vakaların %10'u ise malignitelerle ilişkilendirilmiştir. Asit tipleri, kardiyojenik, nefrojenik, enfeksiyöz gibi çeşitli kategorilere ayrılarak detaylı bir sınıflandırmaya tabi tutulmuştur. Bu sınıflandırmalar, verileri daha anlaşılır bir şekilde sunmak amacıyla Tablo-1'de sunulmuştur (1).

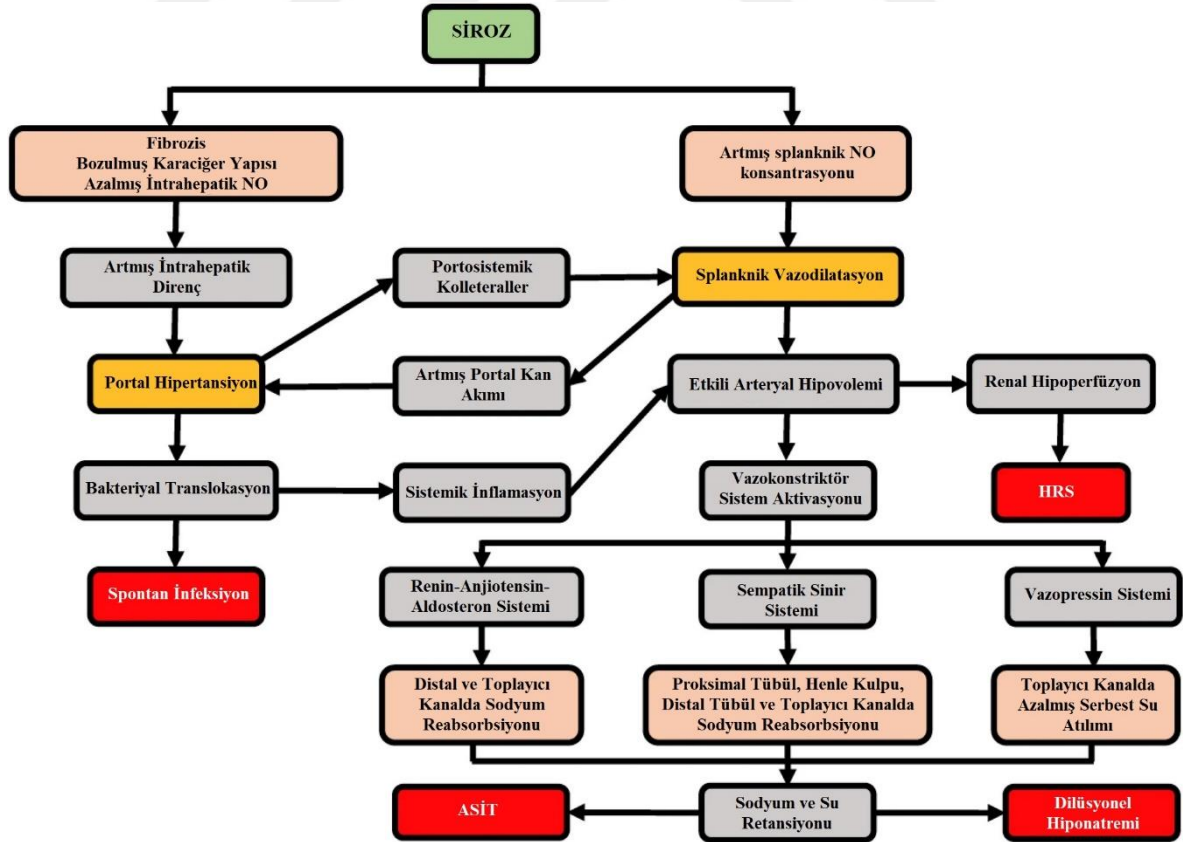
Tablo-1: Asit Tipleri ve altta yatan primer hastalıklar

Asit Tipi	Primer Hastalık	
Hepatik Asit	Siroz	
	Hepatik Venöz Çıkış Tıkanıklığı (Hepatik Ven Obstrüksiyonu, Budd-Chiari Sendromu, Venoklüzif Hastalık)	
	Portal Ven Oklüzyonu	
	İnferior Vena Kava Tıkanıklığı	
	Karaciğer Kanseri	
Kardiyak Asit	Konjestif Kalp Yetmezliği	
	Konstriktif Perikardit	
Renal Asit	Nefrotik Sendrom	
Malign Asit	Over Kanseri	
	Serviks Kanseri	
	Endometrial Kanseri	
	Meme Kanseri	
	Özefagus Kanseri	
	Mide Kanseri	
	Kolorektal Kanseri	
	Akciğer Kanseri	
	Pankreas Kanseri	
	Hepatobiliyer Kanseri	
	Primer Periton Kanseri	
	Enfektif Asit	Spontan Bakteriyel Peritonit
		Tüberküloz Peritonit
Mantar Enfeksiyonu		
Parazit Enfeksiyonları		
Klamidya Enfeksiyonu		
Diğer Asitler	Şilöz Asit	
	Pankreatit Asit	
	Safra Asiti	
	Yumurtalık Hastalıkları (Meig Sendromu, Strumaovarii, Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu)	
	Sistemik Lupus Eritematoz	
	Whipple Hastalığı	
	Sarkoidoz	

2.2.1. Hepatik Asit Patogenezi

Sirotik asit patofizyolojisinde primer olarak portal hipertansiyon ve sodyum-su retansiyonu rol oynamakla birlikte, karaciğerdeki yapısal hasarlar ve fibrozis, portal venöz basıncın artması ve buna bağlı olarak sinüzoidal basınç artışı sonucunda asit oluşmaktadır. Ancak portal basınç gradiyentinin 8 mmHg'nin altında olması durumunda asit oluşumunun meydana gelmediği gösterilmiştir. Ayrıca kontraktil bir fonksiyona sahip olan aktive edilmiş hepatik stellat hücreleri (İTO hücreleri), intrahepatik

vasküler dirence katkıda bulunarak asit patogenezinde önemli bir rol oynar. Bu vasküler direnç, sirozlu karaciğerlerde nitrik oksit (NO) üretiminin azalmasıyla daha da artar. Vazokonstriksiyonun artan intrahepatik dirence katkısı %25 civarındadır. Portal basıncın artması sonucunda, bağırsakta bulunan mikro-vasküler sistemden salgılanan VEGF, portosistemik kollaterallerin oluşumuna neden olmaktadır. Portal basınçtaki bu artış, NO üreten ve splanknik arteriyel vazodilatasyonu kolaylaştıran endotel nitrik oksit sentezini indükler ve bunun sonucunda da portal kan akışı ve portal basınçta artışa neden olur. Portosistemik kollateral şantların oluşumu, vazodilatör molekülleri (NO gibi) sistemik dolaşıma yönlendirerek periferik vazodilatasyona, efektif hipovolemi durumuna ve arteriyel yetersiz dolumuna (underfilling) neden olmaktadır. Etkif arteriyel hipovolemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), sempatik sinir sistemi ve vazopressin sisteminin aktivasyonuna neden olarak azalmış renal kan akımına yol açar. RAAS aktivasyonu renal sodyum retansiyonuna neden olur, vazopressin sisteminin aktivasyonu serbest su klirensinin azalmasına yol açar. Her iki mekanizmada da sonuç olarak asit ve pedal ödem şeklinde sıvı birikir. Azalmış renal perfüzyon, hepatorenal sendrom (HRS) gelişiminin baskın mekanizmasıdır. Hepatik asit patogenezi Şekil-2'de özetlenmiştir (14).



Şekil-1: Sirozlu hastalarda asit gelişimine ve komplikasyonlarına yol açan patofizyolojik mekanizmalar (NO: Nitrik oksit, HRS: Hepatorenal sendrom)

Portal hipertansiyon (PHT): Portal dolaşımdaki artmış vasküler direncin, artmış portal venöz kan akımının veya her ikisinin birlikte olması sonucunda ortaya çıkan patolojik durum PHT olarak tanımlanır (15). Siroz, intrahepatik damarların deformasyonu ve tıkanması yoluyla değişen derecelerde portal hipertansiyona sebep olur. Hem portal venöz sistemdeki intravasküler basıncın hem de kapiller hidrostatik basıncın artması sıvının karın boşluğuna sızmasına neden olmaktadır. Asit gelişimi için portal venöz basıncın >12 mmHg olması gerekir, fakat nadiren de olsa portal venöz basıncın < 12 mmHg olduğu durumlarda da ortaya çıkabilmektedir.

RAAS aktivitesinin artması: PHT, splenik ve sistematik dolaşım değişikliklerini tetikleyerek RAAS aktivitesini artırır. RAAS aktivitesinin artmasıyla sodyum ve su tutulumu artar. Bu da asit oluşumunun ve devamlılığının primer nedenlerinden biridir.

Diğer vazoaktif maddelerin salgı ve aktivitesinde artış: Karaciğerde siroz geliştikten sonra splenik arteriyollerin genişlemesine ve kan akımının artışına neden olan atriyal natriüretik peptit (ANP), prostaglandinler (PG) ve diğer vazoaktif peptitlerin salınımında ve aktivitesinde bir artış meydana gelmektedir. Aynı zamanda, ince bağırsak kapiller basıncında ve lenfatik akışta bir artış olur. Bunlar da su ve sodyum tutulumuna yaparak, asit birikimine neden olabilir.

Hipoalbüminemi: Karaciğerde siroz geliştikten sonra albümin sentezinin belirgin bir şekilde azalmasıyla plazma kolloid ozmotik basıncında düşüş olur. Bunun sonucunda sıvının plazmadan, karın boşluğuna geçişi patolojik bir şekilde artar ve bu durum da asit oluşumuna katkıda bulunur.

Lenfatik drenajın tıkanması: Karaciğer sirozu sırasında hepatik lenf üretimi artarken karaciğer içi damarlar tıkanabilir. Asit, lenfatik geri dönüş, göğüs kanallarının drenaj kapasitesini aştığında oluşur. Cisterna chyli'nin tıkanması ve yırtılması durumunda şilöz asit oluşabilir (16).

2.2.2. Malign Asit Patogenezi

Malign asit, ilerlemiş kanserin bir sonucu olarak periton boşluğunda patolojik sıvı birikmesiyle; ağrı, iştahsızlık, nefes darlığı, mide bulantısı ve hareket kısıtlılığı gibi rahatsız edici semptomlarla karakterize olan ve genellikle altta yatan hastalığın terminal aşamasını gösteren bir bulgudur (17).

Asit, hastaların %10'unda maligniteye sekonder oluşur. Daha sık meme, akciğer, over, gastrik, pankreatik veya kolon kanserlerinde görülmekle beraber herhangi bir neoplastik hastalığın peritona metastazı olarak da ortaya çıkabilir. Malign asit vakalarının %20 kadarında primeri bilinmeyen bir malignite vardır ve maligniteye bağlı asit vakalarının çoğunda asit sıvısında protein oranı fazladır (18).

Malign asitin patofizyolojisi multifaktöryel olup, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Lenfomalarda ve meme kanserinde sıklıkla görüldüğü gibi intraperitoneal sıvı ve proteinin emilimini önleyen tümör hücrelerinin lenfatik drenajı engellenmesinden dolayı malign asit gelişebilir. Malign asit ile takip edilen hastalarda genellikle asit içeriğinde yüksek protein oranı olduğundan, asit üretiminin patogeneğinde vasküler geçirgenlikteki meydana gelen değişiklikler suçlanmıştır. VEGF ve vasküler geçirgenlik faktörü (VPF) gibi vasküler faktörler, kanserlerin klinik malignitesinin belirlenmesinde ve metastaz geliştirme yeteneğinde etkili olmaktadır. VEGF, tümörlerde anjiyogenezi tetikler ve damar geçirgenliği ile ilişkilidir (19). Ayrıca hormonal mekanizmalar da söz konusudur; lenfatik drenajın engellenmesi, vücutta sıvı atılımının azalmasına ve bunun sonucunda dolaşımdaki kan hacminin azalmasına yol açabilir. Bu durumda, vücut su ve elektrolit dengesini sağlamak için kompanzasyon mekanizmaları devreye girer. Özellikle RAAS, bu dengeyi sağlamak için su ve sodyum tutarak önemli bir rol oynar. Bu nedenle, diüretiklerle birlikte diyetle azaltılmış sodyum alımı sıklıkla malign asit tedavisinde kullanılır, ancak etkinlik konusunda fikir birliği yoktur (20).

Malign asit tipleri Tablo-2’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir:

Tablo-2: Malign asit tipleri

Santral Tip	Vakaların %15'inde görülen ve hepatik parankimde kanser hücresi infiltrasyonu, portal ven ve lenfatik damarlara basısı sonucu oluşan asit
Periferik Tip	Vakaların %50'sinde görülen, periton yüzeyindeki kanser hücresi infiltrasyonu sonucu gelişen asit
Karışık Tip	Vakaların %15'inde periferik ve santral formun beraber bulunması sonucu gelişen asit
Şilöz Tip	Bazı vakalarda görülebilen, kanser hücrelerinin retroperitoneal boşluğa sızması, lenf düğümlerinden akışı engellenmesi ve böylece lenf ekstravazasyonuna yol açması sonucu gelişen asit

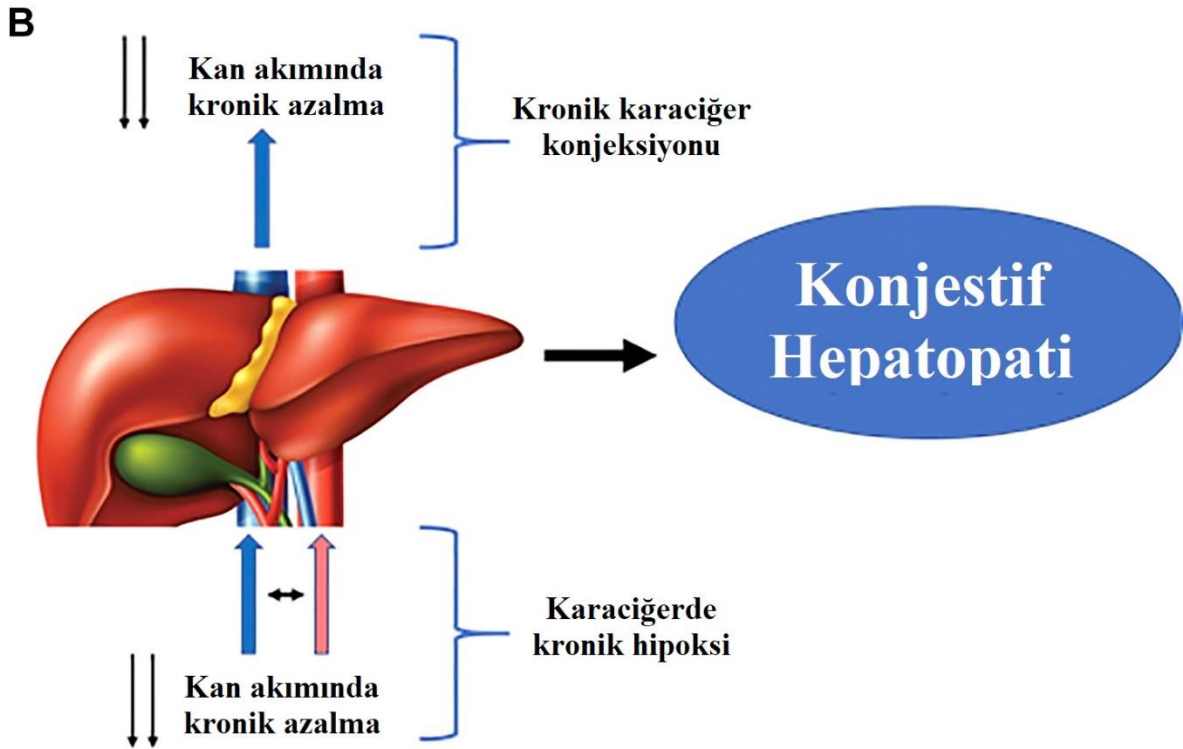
Portal dolaşımdaki kan akışının engellenmesi ve hipoalbuminemisinin olması santral tip malign asitin en önemli nedenleridir. Dolaşımdaki kan hacminin düşüşü, böbreklere yönlendirilen toplam kan miktarının azalması sonucu glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasına ve aldosteron salgısının artmasına bağlı olarak, organizmada sodyum ve su retansiyonuna neden olur. Santral tip malignitelerde, çoğu kez neoplastik süreçler değil, bu belirli mekanizma aracılığıyla bu durum ortaya çıkmaktadır.

Vasküler geçirgenliğin artışı, küçük lenfatik kanalların ve ana torasik lenfatik kanalın malignite infiltrasyonları sonucunda tıkanması, periferik tip malign asit oluşumuna yol açmaktadır (21).

Malign asit tedavisinde birçok yöntem kullanılmakla beraber, Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, parasentez ve diüretiklerin malign asit tedavisinde en sık kullanılan yöntemler olduğu gösterilmiş olup, ardından peritoneovenöz şantlar, diyet, sistemik veya intraperitoneal kemoterapi gibi diğer yöntemlerin geldiği gösterilmiştir (22).

2.2.3. Kardiyak Asit Patogenezi

Karaciğer, toplam kalp debisinin %25'ini alan vasküler bir organdır. Kronik kalp yetmezliğinde oluşan hemodinamik değişiklikler karaciğeri büyük ölçüde etkileyebilmektedir (23). Konjestif kalp yetmezliği, konstriktif perikardit, şiddetli triküspit yetersizliği gibi sağ kalp fonksiyonunu bozan durumların varlığında, peri-venüler konjesyon ve kollajen birikiminin bir sonucu olarak konjestif hepatopati meydana gelir (Şekil 3). Bu da kardiyak karaciğer fibrozu veya diğer bir deyişle 'kardiyak siroz' ile sonuçlanır. Hem pasif venöz konjesyon hem de uzamış karaciğer fibrozu, portal hipertansiyona ve artmış sinüzoidal dilatasyona neden olarak protein açısından zengin eksudatif asit oluşumuna neden olur (24-27).



Şekil-2: Konjestif hepatopati (Kronik şiddetli konjestif kalp yetmezliği)

Tüm asit etiyojilerinde kardiyojenik asit prevalansı %5 olarak bildirilmiştir. Kalp yetmezliğinden (KY) kaynaklanan karaciğer hastalığına genellikle “kardiyak hepatopati” adı verilir. Kardiyak sirozun benzersiz patofizyolojisi nedeniyle, kardiyak sirozu olan hastalardaki asitin özelliklerinin, non-sirotik kardiyak asidi olan hastalardan farklı olmasını beklemek mantıklıdır. Yeni başlayan asidi olan bir hastayla karşı karşıya kalındığında, kardiyak asidi sirotik asitten ayırt etmek zor olabilir, çünkü her iki durumda da hepatik sinüzoidal hipertansiyonun bir sonucu olarak serum-asit albümin gradiyenti $\geq 1,1$ g/dL'dir (28). Bununla beraber, korunmuş karaciğer sentetik fonksiyonu ve karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinin kapillerizasyonunun olmaması nedeniyle kardiyak asit daha yüksek protein seviyelerine (>2.5 g/dL) sahiptir (29, 30). Kardiyak sirotik asitin, non-sirotik kardiyak asitten ayrımı özellikle zordur ve karaciğer biyopsisi ve hepatik venöz basınç gradiyenti gibi invaziv tanı testleri gerektirebilir. Ne kronik karaciğer hastalığının stigmatasının (örn: spider anjioma) ne de portal hipertansiyonu düşündüren görüntüleme bulgularının (örn: splenomegali veya porto-sistemik kollateraller) yokluğu, non-sirotik kardiyak asit tanısını koymaya yetmez. Altta yatan kardiyak hastalığın yönetimi, tedavinin temel dayanağıdır. Konjestif hepatopatinin spesifik bir tedavisi yoktur. Altta yatan kalp hastalığı genellikle konjestif hepatopatinin prognozunu belirler (31, 32).

2.2.4. Renal Asit Patogenezi

Nefrojenik asit, diğer asit nedenlerinin dışlandığı, genellikle rutin diyalize giren son dönem böbrek hastalığı olanlarda ortaya çıkan diüretik dirençli bir asit formudur. Patogenez net olarak açıklanamamıştır fakat yetersiz diyalizin neden olduğu peritoneal kapiller permeabilededeki artışla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Nefrojenik asit, serum-asit albümin gradyanının (SAAG) $1,1$ g/dL'den düşük olması durumunda diğer nedenler ekarte edildikten sonra konulan dışlama tanısıdır. Aşırı volüme bağlı asit birikmesinin portal hipertansiyon ile ilişkisi yoktur, diğer enfeksiyöz ve malign gibi nedenler ekarte edilmelidir. Ortalama sağkalım 7 ila 10 ay arasında değişir ve hastaların %44'ü 15 ay içinde ölür. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için erken tanı önemlidir (33, 34).

2.2.5. Enfektif Asit Patogenezi

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, bağırsak geçirgenliği, bakteriyel translokasyon ve bağışıklık sisteminin disfonksiyonu enfektif asitin gelişiminde rol oynar. Patogenezde rol alan bu bozukluklar, bağırsak lümeninden mezenterik lenf düğümlerine ve ardından portal ve sistemik dolaşıma bakteriyel translokasyonu kolaylaştırır; buradan sonuç olarak asit sıvısı kolonize olur ve uygun koşullar

altında enfeksiyon gelişir (35). SBP ve tüberküloz peritoniti enfekte asitler içinde sık görülmekle beraber, leptospirozun komplikasyonu olarak asit gelişen vakalarda bildirilmiştir (36).

Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP): SBP, aniden ve belirgin bir enfeksiyon kaynağı olmaksızın karın boşluğunda kendiliğinden gelişen bakteriyel bir enfeksiyonu tanımlamak için kullanılır. Bu enfeksiyon genellikle karaciğer hastalığı ile ilişkilidir ve karın boşluğunda biriken sıvının bakterilerle enfekte olması sonucunda ortaya çıkar (37). SBP, karaciğer sirozu ve asidi olan hastalarda sık görülen, yaşamı tehdit eden bir bakteriyel enfeksiyondur. Portal hipertansiyon bağırsaktan artan bakteriyel translokasyona yol açar. Genetik yatkınlık zemininde ilerlemiş karaciğer hastalığı ile ilişkili bağışıklık kusurları nedeniyle saldırgan patojenlerin ortadan kaldırılamaması, SBP ile sonuçlanabilir (38).

Tüberküloz Peritonit (TB): Abdominal TB, akciğer dışı hastalıkların en yaygın biçimlerinden biridir (39). Abdominal TB, tanısal gecikmelere ve komplikasyonların gelişmesine yol açabilen, hastalığın spesifik olmayan özellikleri nedeniyle tanısal zorluk oluşturan, giderek yaygınlaşan bir hastalıktır. Bu durum, diğer abdominal patolojilerin büyük bir taklitçisi olarak kabul edilir. Yüksek şüphe indeksi erken tanıda önemli bir faktördür. Abdominal tutulum gastrointestinal sistem (GİS), periton, lenf nodları veya solid iç organlarda olabilir (40).

Tüberkülozun peritonitin patogenezindeki tutulum yolları Tablo-3'te verilmiştir (41).

Tablo-3: Abdominal Tüberkülozda Tutulum Yolları

Yutularak (Oral)
Enfekte gıda veya süt ile (Primer intestinal tüberkülozu)
Enfekte balgam ile (Sekonder intestinal tüberkülozu)
Uzak tüberküler odaktan hematogen yayılım
Enfekte komşu odaklardan bulaş
Lenfatik kanal yoluyla

Abdominal TB'li hastalar, klinik olarak asit ve karın ağrısından dolayı yavaş ilerleyen bir karıda şişlik şikayetiyle hastaneye başvururlar, bu hastaların yaklaşık %90'ında asit gelişimi gözlenmektedir (42).

Tüberküler asit sıvısı incelemesinde, 3 g/dL'den fazla protein vardır, toplam hücre sayısı 150-4000/ μ L arasındadır ve lenfosit hakimiyeti mevcuttur. Asit sıvısının kan glukozuna oranı 0,96'dan azdır

ve SAAG 1,1 g/dL'den azdır. Tüberküler asitte asit sıvısında adenzin deaminaz (ADA) seviyeleri yükselir. Serumdaki ADA düzeyi 54 U/L'nin üzerinde, asit sıvısındaki ADA düzeyi 36 U/L'nin üzerinde ve asit sıvısının/serum ADA'ya oranı 0,98'in üzerinde olması tüberkülozu düşündürür. Ayrıca malign asitlerde yalancı yüksek ADA değerleri görülebilir. İnterferon- γ seviyeleri tüberküler asitte yükselir. Tüberküler asit sıvısının laboratuvar bulguları Tablo 4'te verilmiştir (43-45).

Tablo-4: Tüberküler asit sıvısının laboratuvar bulguları

Total Protein	>3 g/dL
Toplam Hücre Sayısı	150-4000/ μ L
Lenfosit Sayısı	Artmış
Asit Glukoz/Kan Glukoz	<0,96
SAAG	<1,1g/dL
ADA Seviyesi	Artmış
Serum ADA/ Asit ADA	>0,98
İnterferon- γ Seviyesi	Artmış

TB tanısı için kullanılan çeşitli radyolojik çalışmalar arasında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), baryumlu görüntülemeler ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yer alır. USG, lenfadenopati, tüberküler asit, periton kalınlaşması, omental kalınlaşma ve bağırsak duvarı kalınlaşması gibi durumların saptanmasında faydalı bir başlangıç görüntüleme yöntemidir. Çoğu vakada BT veya MR'a ihtiyaç duyulur.

Hastaların çoğunluğu standart anti tüberküloz tedaviye çok iyi yanıt verir ve vakaların sadece küçük bir kısmında cerrahi ihtiyacı gerekebilir (43).

2.3. Klinik Semptom ve Bulgular

Hastalar tipik olarak ağırlı veya ağrısız karakterde olabilen progresif abdominal distansiyon, kilo alımı, erken doyma ve sıvı birikiminin neden olduğu abdominal basınca sekonder gelişen nefes darlığı ile başvurabilirler. Hastalarda sıvı birikimine bağlı her iki bacakta ödem, kilo alımı ve öligüri gelişebilir. Ayrıca spontan bakteriyel peritonit gelişen hastalarda ateş, karında hassasiyet ve konfüzyon gibi semptomlar görülebilir.

Asit hastalarda altta yatan hastalığın klinik bulguları da eşlik edebilir. Asitin en sık sebebi olan sirozlu hastalarda klinik daha çok halsizlik, yorgunluk, iştah kaybı gibi non-spesifik semptomlarla kendini göstermekle birlikte altta yatan hastalığa göre daha ağır semptomlar da görülebilir (46,47). Malign asidi olan hastalarda, kilo kaybını içerebilen malignite ile ilgili semptomlar olabilir. Öte yandan,

kalp yetmezliğine bağlı asitli hastalarda dispne, ortopne ve periferik ödem görülebilir. Şilöz asitli hastalarda ishal, steatore, malnütrisyon, ödem, bulantı, genişlemiş lenf düğümleri, erken doyma, ateş ve gece terlemeleri görülebilir (48, 49).

2.4. Fizik Muayene

Asitli hastalarda fizik muayene yöntemlerinden genellikle inspeksiyon, palpasyon ve perküsyon kullanılarak objektif anatomik bulguların değerlendirilmesi sağlanabilir (50). Fizik muayeneye asiti saptayabilmek için periton boşluğunda en az 1500 mililitre (mL) kadar sıvı bulunması gerekmektedir. Daha düşük miktarlar için USG gereklidir, USG ile 100 mL'ye kadar olan batın içi sıvılar tespit edilebilmektedir (19,51).

Grade 3 asitler ise inspeksiyonla dahi tespit edilebilmektedir. İnspeksiyonla altta yatan hastalığa ait bulgular tespit edilebilir. Örneğin sirozlu hastalarda sarılık, spider anjiom, palmar eritem, jinekomasti, çomak parmak, talenjektaziler, caput medussa, purpura ve sarkopeni görülebilir. Malignite olan hastalarda büyük kitleler gözle görülebilir. Yine malign hastalarda Rahibe Mary Joseph Nodülü gibi bağırsak veya omental olmayan bir göbek nodülü görülebilir. Kalp yetmezliğinde juguler venöz dolgunluk görülebilir (48,52).

Palpasyon ile asit sıvısının sebep olduğu dalgalanma hissedilebilir.

Perküsyon ile normalde karında timpanizm ile sonorite arası ses alınır. Asitli hastalarda yan dolgunluk ve batın alt kısmında matite saptanır. Tipik olarak karında perküsyonla açıklığı yukarı bakan ve pozisyonla yer değiştiren matite saptanmaktadır (51).

Fizik muayene ve görüntüleme malign asitleri başka bir nedenle gelişmiş asitlerden ayırmaya izin vermez (19,53,54).

2.5. Tanı Yöntemleri

Asitli hastaların ilk değerlendirmesi anemnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, kandaki biyokimyasal parametreler, idrar tetkikleri ve asit sıvısının analizi için tanısal parasentez prosedürünü içermelidir (52).

2.5.1. Görüntüleme Yöntemleri

Asit sıvısının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemi olarak en sık USG ve BT kullanılır. Bu yöntemler hem asiti tespit etmek için hem de altta yatan hastalığı tespit etmek için kullanılır. Karında 100 mL kadar az sıvı bulunan asit varlığı bile USG veya BT ile teşhis edilebilir (55).

USG non-invaziv, radyasyon olmaması ve maliyet etkin olduğu için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir (56). USG, küçük hacimlerdeki sıvıları güvenilir bir şekilde saptayabilir ve klinik triyaj için yararlı birinci basamak görüntüleme yöntemidir. USG, asit hacmini ölçebilir ve parasentez için karar verme sürecine yardımcı olabilir. USG, sıvının kalitatif değerlendirmesinde BT'den daha üstündür. Genel olarak, basit sıvılar anekoiktir (yansıma yapmayan). Oysa komplike sıvılar parçacıklı, katmanlı veya septasyonlar içerebilirler. BT'de her ikisi de tek tip hipodens bir görünüme sahiptir ve genellikle ayırt edilemez. BT'ye kıyasla USG güvenli, nispeten ucuz ve kolay erişilebilir olduğundan, asit değerlendirmesinde değerli bir araçtır. Ayrıca USG'nin parasentez işlemi yapılırken kullanılması komplikasyon gelişme riskini azaltır (9).

BT ve MR ile az miktarda asit sıvısının saptanabileceği iyi bilinmektedir, ancak USG'nin yukarıda anlatılan avantajları nedeniyle asit şüphesi olan hastalarda birincil tarama yöntemi olmaya devam etmektedir. BT'nin de bazı avantajları vardır. BT çok düşük miktarlarda sıvıları gösterebilir, özellikle sıvının pelvik, perihepatik ve perisplenik alanda toplandığı erken dönemde bile sıvıyı tespit edebilir (57). USG'den daha hızlı ve daha objektif sonuç verir. Nedeni bilinmeyen asitlerde etiolojide USG'den daha yararlıdır. USG'de karın boşluğunda aşırı gaz olduğu durumlarda yetersiz kalır, BT ise bu yönden daha avantajlıdır (58).

International Ascites Club tarafından yayınlanan asit evrelemesi Tablo-5'te gösterilmiştir (59).

Tablo-5: International Ascites Club tarafından tanımlanan asit evrelemesi

I. Derece (Hafif): Asit sadece USG ile saptanabilir.
II. Derece (Orta): Batında orta derecede simetrik distansiyona neden olan asit
III. Derece (Tens): Belirgin abdominal distansiyona neden olan asit

2.5.2. Parasentez

Hastada asit tespit edildikten sonraki aşama parasentez ile asit sıvısını alınması ve analizinin yapılmasıdır. Asitin nedenini teşhis etmenin muhtemelen en hızlı ve uygun maliyetli yöntemidir. Batın parantezi, bir iğne yardımıyla periton boşluğuna steril bir şekilde girilip, asit sıvısının alındığı basit bir yatak başlı prosedürdür (60,61).

Parasentez hem tanı hem de semptomatik tedavi sağlar. Tanısal parasentez, test için az miktarda sıvının çıkarılmasını ifade eder. Tanısal amaçlı alınan asit sıvısı, asitin etiyolojisini belirlemek veya enfeksiyonu değerlendirmek için kullanılabilir. Terapötik parasentez ise hastanın asitle ilişkili olan semptomlarını gidermek için yapılan, masif miktarda batın içi sıvısının boşaltılma işlemidir (10).

Parasentez işleminde hasta lateral dekübit veya sırtüstü pozisyonda tutulur. Batın perküsyonu yapılır ve asit tayin edilir. Cilt iyotlu solüsyon ile hazırlandıktan sonra steril eldiven giyilir. Daha sonra orta hat veya lateral alt kadrana bir iğne ile girişim yapılır. Bu konumlandırma, alt epigastrik arterlerin delinmesini önler. Görünür yüzeysel damarlardan ve cerrahi yara izlerinin olduğu yerlerden işlem yapılmamalıdır. Asit sıvısı sızıntısı gelişme riskini azaltmak için iğne 45 derecelik bir açıyla veya Z tekniğiyle sokulur. Daha sonra alınan sıvı tetkik edilir (62).

DIC ve akut karın tablosunda olunan hastalarda, parasentez işleminden kaçınılmalıdır (işlem yapmak zorunda kalırsa öncesinde kanama riski azaltılır). Gebe hastalar, organomegali, ileus ve gergin mesanesi olan hastalara ise dikkatli yapılmalıdır. Parasentez işleminde; asidik sıvı sızıntısı, lokal enfeksiyon, karın duvarı hematomları, intraperitoneal kanama, ciltte fistül oluşması ve barsak perforasyonunu gibi komplikasyonlar gelişebilir (10, 63-66).

Asit tespit edilen bir hastada parasentez endikasyonları Tablo-6'da verilmiştir (67).

Tablo-6: Asitli bir hastada abdominal parasentez endikasyonları

1. İlk kez tespit edilen asit
2. Hastane yatış yapılan durumlarda
3. Klinik kötüleşme, yatarak veya ayakta tedavi alan hastalarda aşağıdaki olaylar geliştiğinde <ul style="list-style-type: none">• Ateş• Karın ağrısı• Karın hassasiyeti• Mental durum değişikliği• İleus• Tansiyon düşüklüğü
4. Enfeksiyonu gösterebilecek laboratuvar anormallikleri: <ul style="list-style-type: none">• Lökositoz• Asidoz• Böbrek fonksiyonlarında bozulma
5. GİS kanama durumlarında

Asitli hastaların değerlendirilmesi: Asit tanısında, hastanın anemnez ve fizik muayene bulgularına dayanılarak şüphelenir ve genellikle abdomen USG ile teyit edilir. Asit sıvısı analizi yapılır, gerekli durumlarda ileri görüntüleme yöntemleri yapılır.

Asit sıvısının değerlendirilmesi: Asit sıvısını değerlendirmek için asitin makroskopik görünümü, hücre sayısı, SAAG, total protein, enzimler, makromoleküller, kültür ve gram boyama ve tümör belirteçleri gibi çeşitli tetkiklere bakılabilir. Hem laboratuvar verileri hem de klinik bulgular, tanı, tedavi ve hastalık prognozu sağlamak için birlikte kullanılır. Geleneksel olarak, tüm bu parametreler analiz edildiğinde, asitin altında yatan neden genellikle belirginleşir ve doğrudan tıbbi tedaviye yardımcı olur (68).

Asit sıvısının değerlendirilmesinde ilk yapılacak olan portal/non-portal ayırımını yapmak ve asitin enfekte olup olmadığını değerlendirmektir. Bunun için asit sıvısının görünümü değerlendirilir ve rutin testler yapılır. Tetkik sonuçlarına göre gerekirse ilgili ek tetkikler istenir (Tablo-7) (69).

Tablo-7: Asit sıvısında istenen tetkikler

Rutin Testler	Hücre Sayımı
	Albümin Konsantrasyonu
	Total Protein Konsantrasyonu
Gerekli Olduğunda İstenebilecekler	Glukoz
	Laktat Dehidrojenaz Konsantrasyonu
	Amilaz
	Kan Kültürü
	Gram Boyama
Nadir Gereken Testler	Tüberküloz Yayması ve Kültürü
	Adenosin Deaminaz Aktivitesi
	Sitoloji
	Trigliserit Konsantrasyonu
	Bilirubin Konsantrasyonu
	Serum Pro-Beyin Natriüretik Peptidi
	Karsinoembriyonik Antijen (CEA) Konsantrasyonu
	Alkalen Fosfataz Konsantrasyonu

Görünüm: Sıvı görünümü; berrak, pürülan, hemorajik veya şilöz olabilir. Asit sıvısının kaba görünümü, altta yatan bir hastalığın nedeni ile ilgili ön belirtilerin sağlanmasında yararlı olabilir. Berrak veya saman renkli asit sıvısı genellikle komplike olmayan sirotik asitlerle ilişkilidir. Bulanık asit, bakteriyel enfeksiyon veya SBP’de görülmekle beraber enfekte sıvı ile ilişkilidir. Süt renginde veya şilöz asit, sıklıkla malignite, tüberküloz veya paraziter hastalıkta görülen, trigliseritler ve proteinler açısından zengin bir sıvı olarak tanımlanır. Asit sıvısı RBC sayısı $>10\ 000/\mu\text{L}$ olarak tanımlanan hemorajik veya kanlı asit, parasentez sırasında travmaya sekonder gelişmiş olabilir veya hepatoselüler karsinom gibi maligniteye işaret edebilir (66,68). Asit sıvısının görünümüne göre etiyolojik sınıflaması Tablo-8’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-8: Görünüm türlerine göre asit etiyolojileri

Seröz/Berrak	Portal Hipertansif Asit
	Malign Asit
	Pankretik Asit
Pürülan	Enfektif Asit
	Malign Asit
Hemorajik	Malign Asit
	Travmatik Asit
	Pankretik Asit
Şilöz	Malign Asit

Hücre sayımı: Hücre sayımı, asit sıvısında enfeksiyonu değerlendirmek için yapılan en yararlı testtir. Terapötik parasentez numuneleri dahil olmak üzere her asit örneğinde hücre sayımı istenmelidir. Asit enfeksiyonu, erken tedavi ile klinik tablonun kötüye gidişatı engellenebilir. Asit enfeksiyonu önlenebilir bir ölüm nedenidir. Hayatta kalmanın anahtarı erken teşhis ve tedavidir (70).

Komplike olmayan sirotik asitte ortalama lökosit sayısı 281 ± 25 hücre/mm³ olarak bildirilmiştir. Üst sınırın 500 hücre/mm³ olduğu söylenmektedir. Komplike olmayan siroz sıvısında mutlak nötrofil sayısının üst sınırı genellikle 250 hücre/mm³ olarak belirtilir. SBP'de nötrofil sayısı 250'nin üzerinde olur ve SBP asitte beyaz küre sayısının yükselmesinin en yaygın nedenidir. Asit artmış lökosit sayısında mononükleer hücreler baskınsa, tüberküloz, neoplazm ve pankreatik asit düşünülmelidir (62). Peritoneal TB, vakaların yaklaşık %68'inde lenfositik baskın bir asit sıvısı gösterir, lökosit sayımları tipik olarak 500 ila 1500 beyaz hücre/mm³ arasındadır (71). Nötrofil sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$ olan hastalarda antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (72).

Serum – Asit Albumin Gradienti (SAAG): SAAG, serum ve asit sıvısındaki albümin arasındaki farktır. SAAG'nin hesaplanması, serum albümin ve asit sıvısı albümin konsantrasyonlarının aynı anda ölçülmesi ve ardından asit sıvısı albüminin serum albümininden çıkarılmasıyla hesaplanır (Numuneler aynı gün, tercihen aynı saat içinde alınmalıdır) (73). Asit ayırıcı tanısında SAAG'nin, toplam protein konsantrasyonundan (eksüda/transüda) ve diğer parametrelerden daha faydalı olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. SAAG, onkotik-hidrostatik dengeyle ilişkilidir. PHT, portal yatak ile asit sıvısı arasında anormal derecede yüksek bir hidrostatik basınç gradyanına neden olur. Aynı şekilde asit sıvısı ile damar içi onkotik basınç arasında da benzer şekilde büyük bir fark vardır. Onkotik basınca, proteinler içinde en fazla katkısı olan albümindir, Serum albümini ve asit sıvısı albümini konsantrasyonları arasındaki fark, doğrudan portal basıncı ile ilişkilidir. SAAG'nin 1,1 g/dL'ye eşit veya daha yüksek olması, portal hipertansiyon lehinedir, 1,1 g/dL'den düşük bir SAAG, hipoalbuminemi, malignite veya enfeksiyöz bir süreçte görülebilir. SAAG'nin 1,1 g/dL ve üzerinde olması durumunda asit %97 doğruluk oranıyla portal hipertansiyona bağlıdır. SAAG düzgün bir şekilde gerçekleştirilirse doğruluk %100'e yaklaşır. Çok nadiren sirotik bir hastada serum albümin seviyeleri $<1,1 \text{ gm/dl}$ olabilir (62,73,75).

SAAG'nin yüksek olması sirozu teşhis etmez, sadece portal hipertansiyonun varlığını gösterir. Kalp yetmezliği gibi siroz dışında portal hipertansiyonun başka nedenleri de vardır. Kalp yetmezliği asitindeki yüksek SAAG, muhtemelen kalbin sağ yapılarıdaki yüksek basıncından dolayı artan portal

basınç nedeniyle kaynaklanmaktadır. Düşük SAAG'nin en yaygın nedeni peritoneal karsinomatozis olsa da TB peritoniti, pankreatik asit, nefrotik sendrom ve safra kaçağı gibi başka nedenler de vardır (62,75).

Periferik hiperglobulinemi ($> 5\text{gm/dl}$), asit sıvısında yüksek globülin konsantrasyonuna yol açar ve onkotik basınca katkıda bulunarak SAAG'yi daraltabilir. Yüksek serum globulin düzeyi durumunda düzeltilmiş SAAG hesaplanır. Düzeltilmiş SAAG = $0,16 \times (\text{serum globulin} + 2,5) \times \text{SAAG}$ formülü ile hesaplanabilir (62).

SAAG sınıflaması Tablo-9'da verilmiştir (69).

Tablo-9: SAAG göre sınıflandırma

Yüksek Albümin Gradiyenti (SAAG $\geq 1,1$ g/dL)	Siroz
	Alkolik Hepatit
	Kalp Yetmezliği
	Masif Karaciğer Metastazları
	Kalp Yetmezliği/ Konstriktif Perikardit
	Budd-Chiari Sendromu
	Portal Ven Trombozu
	İdiyopatik Portal Fibrozis
Düşük Albümin Gradiyenti (SAAG $< 1,1$ g/dL)	Peritoneal Karsinomatozis
	Periton Tüberkülozu
	Pankreatit
	Serozit
	Nefrotik Sendrom

Total protein seviyesi: Asit sıvısı, toplam protein konsantrasyonu $\geq 2,5$ g/dL ise eksüda, bunun altındaysa transüda olarak sınıflandırılabilir. Bununla birlikte, asit sıvısı sınıflandırmasında eksüda/transüda sistemi, PHT'nin var olup olmadığını belirlemede daha yararlı bir ölçü olan SAAG ile değiştirilmiştir (76). Günümüzde artık SAAG kullanılmasına rağmen, bazı durumlarda asit sıvısı toplam protein konsantrasyonu faydalıdır. Bu parametre SBP gelişmesiyle değişmez ve değeri 1 g/dL'nin altında olan hastalarda yüksek SBP riski vardır (77, 78). Asitte toplam protein, glikoz ve LDH ölçümü, SBP'yi barsak perforasyonundan ayırmada değerli olabilir (79, 80). Düzeltilmiş nötrofil sayısı ≥ 250 hücre/mm³

olan ve aşağıdaki üç kriterden ikisini karşılayan asit sıvısı olan hastaların SBP'ye sahip olma olasılığı dūřüktür ve barsakta asit içine perforasyonun meydana gelip gelmediğini belirlemek için acil tanıda yardımcı olur (79,80).

- Toplam protein >1 g/dL
- Glikoz <50 mg/dL (2,8 mmol/L)
- LDH, serum için normalin üst sınırından daha yüksek

Komplike olmayan sirotik asit ve kardiyak asit durumlarında SAAG $\geq 1,1$ g/dL (≥ 11 g/L) beklenir. Bu durumlarda toplam protein konsantrasyonu iki durumu birbirinden ayırt etmek için kullanılabilir. Sirozdan kaynaklanan asit durumlarında toplam protein <2,5 g/dL (<25 g/L) olarak beklenirken, kardiyak asitte ise toplam protein $\geq 2,5$ g/dL (≥ 25 g/L) olarak beklenir.

Nefrotik asitli hastalarda SAAG <1,1 g/dL (<11 g/L) iken, asitteki toplam protein <2,5 g/dL (<25 g/L) olarak beklenir (69).

Gram Boyama: Gram boyama, yalnızca 10.000 bakteri/ml'den fazla sıvı mevcut olduğunda bakterileri gösterir. SBP'deki medyan bakteri koloni sayısının sadece 1 organizma/ml olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, asit sıvısının gram boyasının SBP'yi tespit etmedeki duyarlılığı %10'dan azdır. Asit sıvısının gram boyamasının temel faydası, barsak perforasyonu durumlarındaki polimikrobiyal büyüme ile SBP'deki monomikrobiyal büyüme arasındaki ayrımı yapmada yardımcı olmasıdır (66). Asit sıvısında bakteriler, ilerlemiş SBP veya asplenik pnömokokal sepsiste olduğu gibi, yalnızca ciddi enfeksiyon sırasında gram boyama ile tespit edilebilir (81).

Kültür: Asit sıvısı kültürü tekniğı, yakın zamanda yayınlanan verilere göre dramatik bir değışikliğı uğramıştır (82). Asit sıvısının en yaygın bakteriyel enfeksiyonu olan spontan bakteriyel peritonit, çok düşük bakteri konsantrasyonu ile monomikrobiyaldir, yani mililitreye düşen organizmanın median koloni sayısı dūřüktür.

Asit sıvısının kültürü, yeni tanı asitli hastalarda, asit nedeniyle hospitalize edilen ateş veya karın ağrısı gelişen hastalarda, birde açıklanamayan kötüleşme gelişen (progresif sarılık, azotemi, asidoz, veya ensefalopati) sirotik hastalarda yapılmalıdır.

Asit sıvısının sanki kanmış gibi kültür örneklerinin alınması daha doğru sonuçlar verir. Bir çift 100 ml'lik aerobik ve anaerobik şişe olmak üzere, her bir şişeye 10-20 ml asit sıvı eklemek, verimi optimize etmek için uygun görünmektedir. Bu durumda, asitik sıvı kültür ortamına oranı, kan kültüründe olduğu gibi 1:5 ila 1:10'dur.

Tüberküloz peritonitte düşük mikobakteri konsantrasyonundan dolayı doğrudan asit sıvısının yayması ile mikobakterilerin saptanması neredeyse hiçbir zaman mümkün değildir. TB peritonitte asit sıvısı kültürünün duyarlılığı sadece %50'dir (83).

Sitoloji: Sadece malign asitten şüpheleniliyorsa istenmelidir. Asit sitolojisinin, yalnızca tümör hücreleri periton boşluğunu (peritoneal karsinomatozis) kapladığında maligniteyi saptaması beklenir.

Portal hipertansiyona neden olan hepatom veya masif karaciğer metastazlarında ve buna bağlı asitte veya lenfatik obstrüksiyon yoluyla aside neden olan malign lenfomada olduğu gibi periton tutulumunun olmadığı durumlarda sitolojinin tümörü saptaması beklenmemelidir. Asit oluşumuna neden olan tümörün yeri ve tipi ile ilgili olarak altın standart bir teşhis içeren yakın zamanda yayınlanan bir çalışma, malignite ile ilişkili asitli hastaların yalnızca yaklaşık üçte ikisinde peritoneal karsinomatozis olduğunu göstermiştir.

Malign asit bağlamında, sitolojinin duyarlılığı tüm kanserler için %57 ila %62 iken, primer peritoneal karsinomatozis için %98'dir (74). Bu nedenle kansere bağlı tüm asitleri sitoloji saptamaz. Peritoneal karsinomatozis ile ilişkili malign asit vakalarının sitoloji ile saptanmasında duyarlılık çok yüksek iken periton tutulumu olmayan malign asit vakalarında duyarlılık daha düşüktür.

Hepatoselüler karsinom (HCC) nadiren peritona metastaz yapar (66). Hepatom nadiren peritona metastaz yaptığından, sitoloji neredeyse hiçbir zaman pozitif değildir.

Glukoz: Glikoz molekülü, vücut sıvısı boşluklarına kolayca dağılacak kadar küçüktür, bu nedenle asit sıvısı glikoz konsantrasyonu, lökositler veya bakteriler tarafından tüketilmedikçe serumunkine benzerdir.

Tüberküloz peritoniti ve peritoneal karsinomatozu olan hastalarda asit sıvısı glukozu orta derecede (50-80mg/dl) düşer. Ancak geç tespit edilen SBP'de ve barsakların perforasyonu durumunda,

uyarılmış nötrofiller ve bakteriler tarafından tüketilmesi nedeniyle glikoz seviyesi genellikle desilitrede sıfır mg'a düşer (62,84).

Lökositler, bakteriler ve habis hücreler glikozu kullanır; bu yüzden peritoneal karsinomatoz ve bağırsak perforasyonunda glukoz konsantrasyonu düşebilir (66).

Laktat dehidrogenaz konsantrasyonu: LDH, asit sıvısına kandan difüzyonla ve ayrıca parçalanmış asit sıvısı beyaz hücrelerinden salınarak girer. LDH'nin asit sıvısı konsantrasyonu, komplike olmayan sirotik asitte genellikle serum seviyesinin yarısından azdır. Spontan bakteriyel peritonitte, asit sıvısı LDH seviyesi, LDH'nin nötrofil salınımı nedeniyle yükselir, öyle ki asit sıvısı konsantrasyonu serumdan daha yüksek olabilir. Sekonder peritonitte LDH düzeyi serumdan yedi kat daha yüksek olabilir (62). LDH'nin asit sıvısı/serum oranı non-enfektif sirotik asitte yaklaşık 0,4'tür. SBP'de LDH'nin asit sıvısı/serum oranı 1.0'a yaklaşacak şekilde yükselir. Bağırsak perforasyonu veya peritoneal karsinomatozis durumunda, LDH'nin asit sıvısı/serum oranı 1.0'dan fazladır (77).

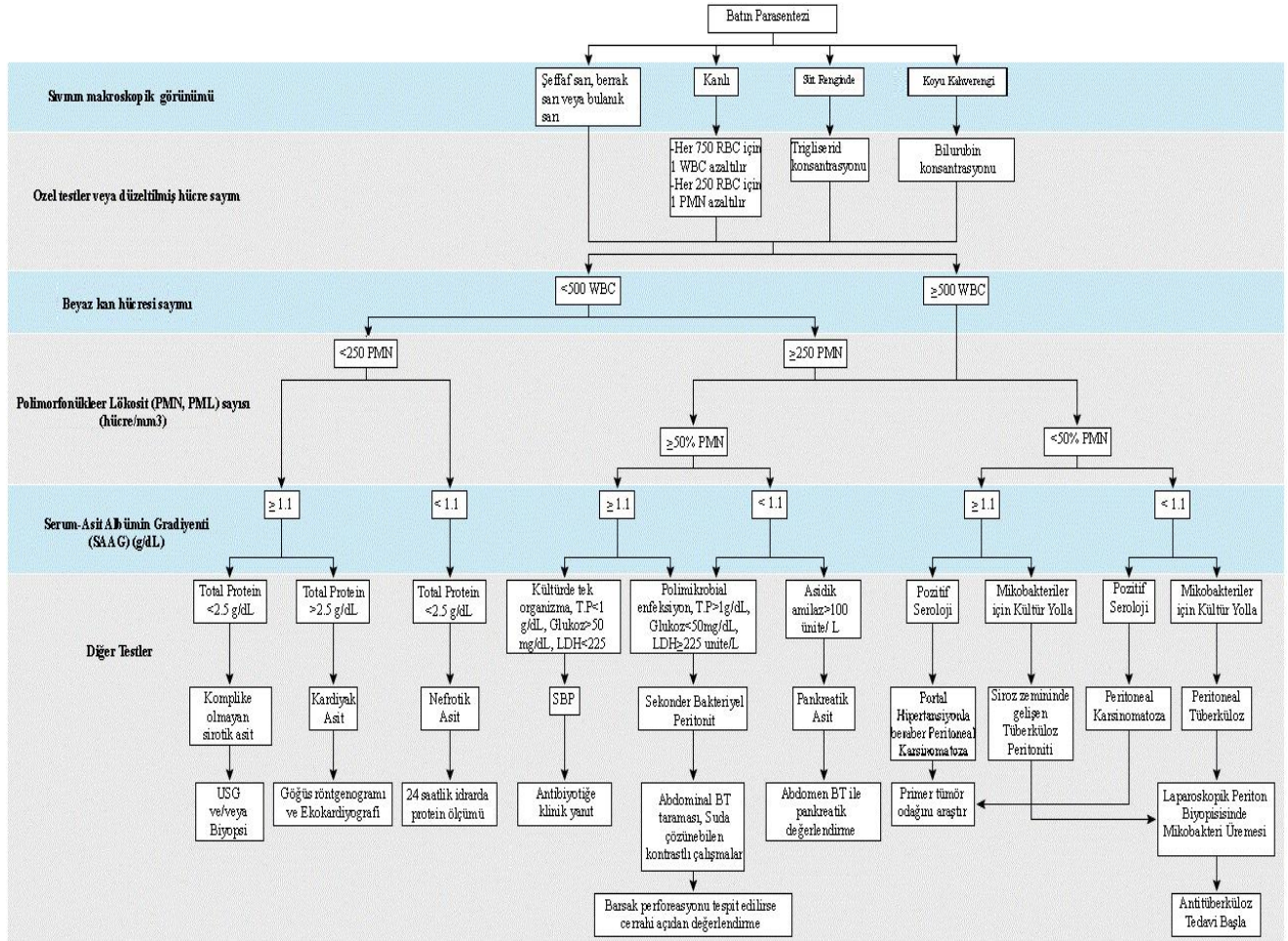
Amilaz: Komplike olmayan sirotik asitte, asit sıvısı amilaz konsantrasyonu genellikle serum değerinin yarısı, yaklaşık 50 IU/L'dir. Luminal amilazın sıvıya salınmasıyla birlikte pankreatit veya barsak perforasyonu olan hastalarda asit sıvısı amilaz konsantrasyonu genellikle 2000 IU/L'den fazladır (62). Asit sıvısı amilaz konsantrasyonu pankreatit veya barsak perforasyonunda artarak yaklaşık 2000 ünite/L'ye ulaşır (85).

Trigliserid: Tanım olarak şilöz asit, 200mg/dl'den daha fazla ve serum seviyesinden daha yüksek bir trigliserit konsantrasyonuna sahip olan asitlerdir. Trigliserit düzeyi, çok renkli veya açık süt rengindeki asitlerde ölçülmelidir. Genellikle seviye 1000 mg/dl'den fazladır (62).

Bilirubin konsantrasyonu: Asit sıvısı bilirubin değerinin serumdan daha yüksek olması bağırsak perforasyonu veya safra kaçağı olduğunu düşündürür (66).

Karsinoembriyonik antijen (CEA): Asit sıvısındaki CEA, malign asitin saptanmasında yardımcı bir test olarak önerilmektedir (62).

Asit sıvısına yaklaşım Şekil-3'te gösterilmiştir.



Şekil-3: Asit Sıvısına yaklaşım

2.6. Kalprotektin

Kalprotektin, inflamasyon sırasında nötrofiller ve monositler gibi doğal bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından salınan, S100 ailesine ait bir üyedir (86). S100 protein ailesinin; hücre iskeleti fonksiyonu, homeostaz, tümör baskılama, antimikrobiyal tepki, kemotaktik aktivite, aterojenez ve beyin dokusunu oksidatif hücre hasarından koruma gibi fonksiyonları vardır (87).

S100 ailesinin bir üyesi olan kalprotektin, ağırlıklı olarak nötrofil ve monositlerden türetilen kalsiyum (Ca²⁺) ve çinko (Zn) bağlayıcı bir protein kompleksidir (88). Çinko bağlama yeteneği, diğer S100 ailesi üyelerine kıyasla daha üstündür (89). S100A8 ve S100A9, homodimer (benzer alt birimlerden oluşan) yapıya sahiptirler, ancak anti-paralel heterotetramer (karşılıklı yönde düzenlenmiş farklı alt birimlerden oluşan) şeklinde birleştiklerinde kalprotektin adını alırlar. Bu kalprotektin

kompleksi (S100A8/A9), molekül ağırlığı 8.3 kDa olan S100A8 ve 13.3 kDa ağırlığındaki S100A9 proteinlerinin bir araya gelmesiyle meydana gelen, 36.5 kilodalton büyüklüğünde bir proteindir (90).

Kalprotektin, TLR4 aktivasyonu yoluyla endojen bir DAMP olarak doğal bağışıklığın önemli bir proinflamatuvar faktörü olarak incelenmiştir (87).

Kalprotektin, genellikle nötrofillerde baskın şekilde bulunurken, monositler ve aktive makrofajlar gibi hücrelerde daha az miktarda tespit edilir (91). Nötrofil aktivasyonu ve monositlerin endotele yapışması sırasında kalprotektin serbest bırakılır. Bu nedenle kan serumu veya vücut sıvılarında varlığı, potansiyel olarak klinik inflamatuvar bir marker olarak kullanılabilir (92). Kalprotektin düzeyi, kan plazmasında, sinovyal sıvı, idrar ve dışkı gibi farklı biyolojik sıvılarda ölçülebilir (93). Plazmadaki kalprotektin miktarına kıyasla, fekal kalprotektin düzeyi yaklaşık 6 kat daha yüksektir (94). Kalprotektin, laboratuvar ortamında yapılan invitro çalışmalarda ve canlı organizmalar üzerinde yapılan invivo çalışmalarda yıkıma karşı dayanıklı olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, dışkı numunelerinde uzun süre stabil kalarak oda sıcaklığında 1 hafta boyunca bozulmadan kalabilir (95).

Hücrel stresin meydana geldiği süreçte, zarar gören veya aktive olan hücrelerden kalprotektin salınımının arttığı görülmüştür (96).

Literatüre göre, uzun süre ve yoğun maruziyet durumunda kalprotektinin sitotoksik etkilere sahip olabileceği ve bu durumun kronik inflamasyona bağlı doku hasarını ve lokal doku iyileşmesini engelleyebileceği öne sürülmektedir (97).

İnflamasyon, kanser ve kalprotektin arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılmamıştır. İnflamasyonun kanserin her türünün oluşumuna katkıda bulunmadığı gibi kanser remisyon dönemlerinde veya metastaz öncesi dönemlerde inflamasyonun rolü hakkında çelişkili çalışma verileri vardır. Bu nedenle, kalprotektin de bu ilişki içinde tam olarak anlaşılmış bir konuma yerleştirilmemiştir (98). Önceki çalışmalar, kalprotektindeki artışın kanser evresi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. Kalprotektinin, transforming growth faktör (TGF) ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunu ve salgılanmasını artırarak tümör hücresi implantasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Öte yandan çalışmalar, kalprotektinin hedef hücrelerde kaspaz 3, 7 ve 8'i aktive ederek anti-tümör rolüne sahip olduğunu göstermektedir (92).

Araştırmalar, sağlıklı insanlardan alınan serum ve dışkı örneklerinde, inflamatuvar durumu olan hastalara kıyasla kalprotektin düzeylerinin oldukça düşük olduğunu göstermiştir. Enfeksiyöz hastalığı ve sepsisi olan hastalarda da yüksek kalprotektin serum seviyeleri gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kalprotektinin bakteriyel pnömoninin bir biyobelirteci olarak, prokalsitoninden daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu göstermektedir (87).

Çeşitli hastalıklarda, fekal kalprotektin düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Özellikle mide kanseri, kolorektal kanser, kolon polipleri ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gibi durumlarda, fekal kalprotektin seviyelerinde yükselme gözlemlenmiştir (99). Başka bir çalışmada kolorektal kanser, İBH ve belirli enfeksiyonlara sahip semptomatik hastaların dışkılarında artan konsantrasyonlarda bulunmuştur (100).

Romatizmal hastalıkları olan hastalarda artmış kalprotektin ekspresyonu bulunmuştur. Spondiloartropati, İBH ve tip 2 diyabet hastalarından alınan plazma, serum ve dışkı örneklerinde daha yüksek kalprotektin seviyeleri tespit edilmiştir. İBH'ta fekal kalprotektinin inflamatuvar aktivitenin daha duyarlı bir göstergesi olduğu gösterilmiştir ve günümüzde rutin klinik uygulamada hem tanı hem de takip için kullanılmaktadır. Kalprotektin konsantrasyon seviyelerinin yaş veya cinsiyetten etkilenmediği tespit edilmiştir (87, 101, 102).

2.7. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, ROS üretimi ile antioksidan mekanizma aktivitesi arasında bozulmuş bir denge durumudur (103). Artan oksidatif stres, hücrenel yapıya zarar verebilir ve potansiyel olarak dokuları yok edebilir. Bununla birlikte, mitokondri tarafından enerji üretimi de dahil olmak üzere yeterli hücre işlevi için ROS gereklidir. Artan oksidatif stres, yaşlanma ve egzersiz gibi fizyolojik koşullarda ve kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, inflamatuvar hastalıklar ve zehirlenmeler dahil olmak üzere çeşitli patolojik koşullarda suçlanmaktadır (104). Oksidatif stresin karsinogenezde potansiyel bir rolü olduğu gösterilmiştir. Antioksidan enzimler kanserin hem başlamasında hem de ilerlemesinde nötralize edici etkiye sahiptir (105). Çeşitli proinflamatuvar biyobelirteçlerin ve oksidatif stresin, kanserlerle ilişkisi tespit edilmiştir (106).

Oksidatif stres ve antioksidan durum göstergesi olan birçok parametre vardır. Bütün parametreleri aynı anda ölçmek ve değerlendirmek zor olacağından genel durum göstergesi olabilecek

laboratuvar parametresi arayışına girilmiştir. Geliştirilen metotlarla; TAS ve TOS ölçümü mümkün olabilmektedir (107).

TAS ve TOS oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdir. TAS, vücuttaki antioksidan kapasiteyi ölçerken, TOS ise oksidan seviyeyi belirler. Oksidatif Stres İndeksi (OSI), TOS değerinin TAS değerine bölünmesiyle hesaplanır (108).

2.7.1. Total Antioksidan Stres (TAS), Total Oksidan Stres (TOS)

Endojen ve egzogen yollarla organizmada kontrolsüz şekilde oluşan serbest radikaller oksidatif strese neden olur. Kan, vücuttaki antioksidan maddelerin taşınmasına yardımcı olur. Bu sayede, serbest radikallerin oksidatif stres oluşturma potansiyeli azalır (109).

Serbest demiri bağlayan transferrin (serbest demirin taşınmasından sorumlu olan proteindir ve serbest demiri zararsız hale getirerek hücrelerin hasar görmesini engeller) ve seruloplazmin (bakırın taşınmasından ve hücrelerdeki bakır metabolizmasından sorumludur ve aynı zamanda serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif strese karşı koruma sağlar) gibi zincir kırıcı antioksidanlarda plazmada bulunur. Plazmada bulunan diğer önemli antioksidanlar arasında ürik asit, albümin ve askorbik asit (C vitamini) yer alır (110). Bu bileşikler, serbest radikallerle reaksiyona girerek onların zararlı etkilerini önlemeye ve oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olur. Özellikle ürik asit, plazmadaki total antioksidan düzeyinin büyük bir kısmını oluşturur. C vitamini de güçlü bir antioksidandır ve oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir rol oynar. Antioksidanlar plazmada etkileşim halindedirler (111).

Çoğu oksidan ve antioksidan molekülün serum veya kan seviyelerini ölçen bir dizi çözümleyici yöntemler bulunmaktadır (112). Fakat bu moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi ekonomik açıdan ve zaman açısından zorlayıcıdır. Bu nedenle “total antioksidan status” ve “total oksidan stres” ölçümü tek bir örnekteki tüm oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesine göre daha pratiktir yaklaşımdır (113).

TAS düzeyi, serbest radikallerin oluşturabileceği oksidatif stresle başa çıkma kapasitesini yansıtır (114). TAS düzeyi, antioksidanların ayrı ayrı ölçümüne göre daha faydalı bilgi verir (115). Oksidatif stres, vücuttaki oksidatif dengenin bozulması sonucu meydana gelir, bu da oksidanların antioksidanlara kıyasla üstünlük kazandığı anlamına gelir. TOS ölçümü, reaktif oksijen radikallerinin

veya diğerk oksidanların vücutta oluşturduğu toplam etkiyi yansıtır. Reaktif oksijen radikalleri, hücrenin temel yapı taşları olan DNA, lipit ve proteinler üzerinde oksidatif hasara yol açar (113).

Oksidatif stresin derecesi, oksidan moleküllerin oluşma hızı ve antioksidan moleküllerin etki gücü arasındaki dengeye bağlıdır ve bu nedenle sadece antioksidan moleküllerin ayrı ayrı incelenmesi, hücre içindeki toplam oksidan stresin tam bir resmini sunmakta yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca serumda henüz bilinmeyen antioksidanlar olma ihtimali var bu nedenle TAS, TOS ve OSI ölçümü oksidatif stresin genel durumunu daha iyi anlamamıza yardımcı olur (113).

OSI, TOS değerini TAS değerine bölerek hesaplanır. TAS'ın değeri, µmol Trolox Ekivalent/L birimine çevrildikten sonra OSI hesaplanır. OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir. OSI bir oksidatif stres indikatörüdür (116).

2.7.2. Tiyol-Disülfid Dengesi

Tiyoller, sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşikler olarak adlandırılan ve serbest radikallerle etkileşerek dokulardaki ve hücrelerdeki reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu hasarı önlemeye yardımcı olan maddelerdir. Diğerk bir adı merkaptanlar olan tiyoller, alkollerin (-2) değerlikli oksijeni yerine (-2) değerlikli kükürt geçmiş türevleridir. Kimyasal genel formülleri R-SH şeklindedir ve bu özelliği sayesinde tiyoller, hücrelerin oksidatif stresin olumsuz etkilerine karşı korunmasına yardımcı olur (117,118).

Tiyoller insanlarda en önemli antioksidan bariyerlerden biridir ve tiyol/disülfid (SS) homeostazisi nispeten yeni bir oksidatif stres belirteçidir. Oksidasyon ve anti-oksidasyondan sorumlu moleküller olan fonksiyonel sülfhidril gruplarını [(SS)+(SH)] içerir. Tiyol/SS homeostazının antioksidan koruma ve detoksifikasyona katıldığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (119, 120). Artan oksidatif stres birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir role sahiptir (118).

Tiyol-disülfid (TD) homeostaz sistemi, hücreleri koruyan ve oksidatif hasarın etkilerini en aza indiren bir antioksidan sistemdir. Oksidatif stres ortadan kalktığında disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına dönüşür. Bu döngü, hücresel antioksidan savunma mekanizmasına, protein moleküllerinin stabilizasyonuna ve apoptozise katılan TD homeostazını korur. Bu yöntemle vücuttaki toplam tiyol içeriği hesaplanabilir (121).

Kan tiyol seviyesi, albümin tiyoller, protein tiyoller ve daha az oranda sistein, glutatyon, homosistein ve ayrıca γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller tarafından belirlenmektedir (122). Albumin, dolaşımdaki yüksek konsantrasyonu ile proteine bağımlı tiyolleri taşıyan en önemli bileşenlerden biridir. Albumin içinde bulunan sistein kalıntıları, tiyollerin sülfidril gruplarına bağlanır (120,123).

Serum tiyol grupları, oksidatif stresin etkilerine karşı vücutta önemli bir koruyucu rol oynayan antioksidan bileşiklerdir. Oksidatif stres altında, sülfidril gruplarının okside olması, redükte formlarında azalmaya yol açar. Yani, bu süreçte sülfidril gruplarındaki (-SH) atomlarının sayısı azalır. Bu durum, hücrelerin ve plazma membranlarının normal işlevlerini yerine getirmesini zorlaştırabilir ve hücre hasarının artmasına neden olabilir (124). Serumda protein tiyol düzeylerinin azalması, hücrelerdeki antioksidan savunma sisteminin zayıflamasına ve oksidatif stresin artmasına işaret eder. Bu durumda, serbest radikallerin hücrelerdeki lipidlerle reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksidasyonu artar. Lipid peroksidasyonu, hücre zarlarında hasara ve hücre fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (125).

Plazma total tiyol (TT) düzeyleri, vücuttaki antioksidan sistemlerin etkinliğini yansıtır. Antioksidanlar, serbest radikallerin zararlı etkilerini nötralize ederek hücreleri ve dokuları korurlar. Plazma TT düzeyleri, antioksidan kapasitenin bir ölçüsüdür ve oksidatif stresle mücadele etmede vücudun ne kadar etkili olduğunu gösterir. Yapılan çalışmalarda birçok madde arasında, en iyi koruyucu etkinin sülfür içeren bileşiklerde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, tiyol bileşikleri hidrojen atomları sağlar ve DNA'da meydana gelen hasarlı bölgelerin kimyasal onarım süreçlerini kolaylaştırır. DNA hasarlı olduğunda, tiyol bileşikleri bu hasarlı bölgelerin onarımına katkıda bulunarak hücrelerin sağlıklı kalmasına yardımcı olur (126).

TD homeostazının düzenlenmesi, hücrenin antioksidan savunmasında ve zararlı maddelerin temizlenmesinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda, hücresel sinyal iletimi, genetik bilgi aktarımı ve hücre ölümü (apoptozis) mekanizmalarında kritik bir fonksiyona sahiptir. Oksidatif stres altında serum tiyol düzeylerindeki düşüş bu bileşiklerin oksidatif stresin olumsuz etkilerine karşı mücadele ederken kullanılmasından kaynaklanır (127).

Yapılan çalışmalarda, TD dengesinin çeşitli hastalıkların gelişiminde etkili olduğu gözlenmiştir. Bu hastalıklar arasında diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek

hastalığı, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedreich ataksisi, multipl skleroz ve kronik karaciğer hastalığı gibi çeşitli rahatsızlıklar yer almaktadır (117,128).

Biyokimyasal bakımdan, 2014'e kadar düşük molekül ağırlıklı tiyol ve disülfid seviyelerinin ölçümü mümkündü. Fakat düşük molekül ağırlıklı tiyollerin toplam tiyol havuzunda küçük bir orana sahip olması nedeniyle, organizmanın genel prooksidan-antioksidan durumu hakkında güvenilir bilgi elde edilemiyordu. Fakat 2014'ün ikinci yarısından itibaren Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni bir teknik sayesinde plazma tiyol ve disülfid düzeyleri ayrı ayrı ve toplam olarak ölçülebilmektedir (117).

Sonradan bulunan bu teknikle elde edilen tiyol disülfid parametreleri:

- Native tiyol [-SH],
- Dinamik disülfid [-S-S-],
- Toplam tiyol [(-SH) +(-S-S-)] değerleridir.

Native tiyol indirgenmemiş etkin tiyol grubu barındıran moleküllerdir. Oksidatif stresin arttığı durumlarda, antioksidan savunma sisteminin bu önemli bileşenlerinde düşüş gözlenir.

TT, denge halindeki tiyol/disülfid oranını gösterir. TT düzeyleri, oksidasyona uğramış ve okside olmamış tiyollerin birleşimini temsil eder.

Bunun yanı sıra, tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesinde aşağıdaki hesaplamalardan da yararlanılır (129).

- disülfid/native tiyol [SS/SH],
- disülfid/total tiyol [SS/SH+SS],
- native tiyol/total tiyol [SH/SH+SS]

3. MATERYAL VE METOD

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde batında asit tespit edilen ve parasetez işlemi yapılan 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri prospektif olarak toplandı. Yapılan fizik muayene ve USG ile asit tespit edilen hastalara parasetez işlemi yapıldı. Batında minimal asit tespit edilen ve parasetez işlemi yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Vitamin takviyesi ve antioksidan ilaç kullanan hastalar çalışma dışı tutuldu. Asit evrelemesi, International Ascites Club tarafından önerilen evreleme ile, grade 1(hafif), grade 2(orta), grade 3(ileri) olarak evrelendi. Grade 1 asiti olan hastalara USG eşliğinde, kalın uçlu iğne ile steril bir şekilde parasetez yapıldı. Grade 2-3 asitli hastalarda ise fizik muayene ile kalın uçlu iğne kullanılarak steril olarak yapıldı. Bu örnekler -40°C sıcaklıkta saklandı. Parasetez işlemi yapılan hastaların asit sıvısında glukoz, albümin, LDH, total protein, hemogram, kalprotektin, tiyol-disülfid, total antioksidan ve total oksidan parametreleri çalışıldı. Çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış onam formları ile bilgilendirme yapılarak onamları alındı ve çalışma Helsinki Deklorasyonu ilkelerine göre yapıldı.

Batında asit sıvısı toplanan hastalar, SAAG ve malignite durumuna göre gruplandırıldı. Hastaların asit sıvısı malign ve non-malign duruma göre değerlendirilip, istatistiksel analiz yapıldı. Ayrıca aynı hastalar portal ve non-portal durumu göre değerlendirilip, istatistiksel analizler yapıldı. Daha sonra non-portal grup kendi içinde malign ve non-malign asit olarak değerlendirilip, istatistiksel analiz yapıldı.

Kalprotektin için; hastalardan asit sıvısı alındıktan sonra, asit sıvısı örnekleri çalışma gününe kadar -40 santigrad derecede saklandı. Yeterli sayıda asit sıvısı örneği elde edilince Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji bölümünde çalışıldı. Asit KLP tayini için "Human Calp (Calprotection) Elisa Kit " kullanıldı.

TAS için; hastalardan asit sıvısı alındıktan sonra, asit sıvısındaki TAS seviyesi "Rel Assay" markalı ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi, örnekte bulunan tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini indirgeyerek renkli radikalini antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak renksizleşmesine dayanmaktadır. Kalibrasyon için E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılmıştır. Sonuçlar mmol Trolox Eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir.

TOS için; hastalardan asit sıvısı alındıktan sonra, örnekler “Rel Assay” markalı ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm, testin çalışma prensibi gereği, örneklerde bulunan oksidan moleküllerin ferroz iyonunu ferrik iyon haline kümülatif olarak oksitlemesine dayanan bir kolorimetrik yöntem kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eşdeğeri/L cinsinden ifade edilmiştir.

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSI), TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (99). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$OSI = \frac{TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./ L.}}{TAS, \text{mmol trolox Equiv./ L.} \times 10}$$

Tiyol disülfid için; hastalardan asit sıvısı alındıktan sonra, Tiyol/Disülfid homeostazı, Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen yeni bir yöntemle otomatik ve spektrofotometrik kullanılarak ölçülmüştür. Bu yöntem, ticari olarak temin edilebilen kitler (Rel Assay Diagnostics) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde, örneklerdeki dinamik ve indirgenebilir disülfür bağları, sodyum borhidrür kullanılarak serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgenmiştir. Ayrıca, indirgenmiş sodyum borhidrürün ditiyonit-2 nitrobenzoik (DTNB) ile reaksiyona girmesini önlemek amacıyla NaBH₄ formaldehit ile uzaklaştırılmıştır. DTNB ile reaksiyon sonrasında, native tiyol (SH) ve TT seviyeleri hassas bir şekilde ölçülmüştür. TT içeriğinden SH miktarının çıkarılmasıyla elde edilen sonucun yarısı, SS seviyesini yansıtmaktadır. SS/SH, SS/TT, SH/TT oranları da hesaplama yöntemi ile elde edildi (Erel ve ark., 2014).

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 20 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. İki den fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlara One Way ANOVA analizi, normal dağılım göstermeyenlere ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin

incelenmesinde normal dađılım gösterenlerde Pearson, normal dađılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıřtır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık dűzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiřtir. Roc analizi tanı koymada etkinlik ölçűmű için kullanıldı. Yöntemlerin karřılařtırılması ROC eđrileri altında kalan alan, optimum kesim noktası, duyarlılık, özgűllűk ve Youden İndeksi göz önűnde bulundurulurak gerçekteřtirildi.

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır.



4. BULGULAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji servisinde batında asit tespit edilen ve parasentez işlemi yapılan, eş zamanlı kan örnekleri alınan 88 hastanın verileri prospektif olarak toplandı ve incelendi.

Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın 56'sı (%63,6) kadın, 32'si (%36,4) erkek, yaş ortalaması $60,43 \pm 18$ (dağılım 16-87) yaş idi. 50 (%56,8) hastada portal tip, 38 (%43,2) hastada non-portal tipte asit iken, hastaların 60'ı (%68,2) non-malign, 28'i (%31,8) malign hasta idi.

Asitli hastaların asit tipi ve malignite durumuna göre yaş ortalaması: Tüm asit örneklerinde SAAG hesaplaması gerçekleştirildi ve bu örnekler portal ve non-portal olmak üzere iki gruba ayrıldı. Toplamda 50 (%56,8) hastada portal tip asit tespit edilirken, 38 (%43,2) hastada non-portal tipte asit tespit edildi. Non-portal tip asit hastalarının yaş ortalaması 60 ± 17 (16-85) yaş iken, portal tip asit hastalarının yaş ortalaması 60 ± 18 (21-87) yaş olarak belirlendi.

Toplam örneklerin 60'ı (%68,2) non-malign asit karakteri taşıırken, 28'i (%31,8) malign asit karakterindeydi. Non-malign tipteki asit hastalarının yaş ortalaması 57 ± 19 (16-87) yaş iken, malign asit saptanan hastaların yaş ortalaması ise 66 ± 18 (44-85) yaş olarak bulundu.

Sonuçlara göre, malignite durumuna bağlı olarak non-malign grup ile malign grup arasında yaş ortalamalarında belirgin bir fark görülmektedir. Non-malign asit grubundaki hastaların yaş ortalaması daha düşük iken, malign asit grubundaki hastaların yaş ortalaması daha yüksekti.

Asit tipine göre ise non-portal ve portal gruplar arasında yaş ortalamalarında anlamlı bir fark gözlenmemektedir. Her iki gruptaki hastaların yaş ortalamaları birbirine oldukça yakındı.

Tablo-10'da hastaların yaş, malignite durumu ve asit tiplerine göre dağılımı görülmektedir.

Tablo-10: Asitli hastaların asit tipi ve malignite durumuna göre yaş ortalaması

		Yaş	
		Ortalama	Standart sapma
Malignite	Non-Malign	57,63	19,81
	Malign	66,43	11,60
Asit Tipi	Non-Portal	60,13	17,92
	Portal	60,66	18,28

Asitli hastaların cinsiyet dağılımları: Hastaların cinsiyet dağılımları, malignite durumu ve asit tipine göre farklılık göstermektedir.

Malignite durumuna göre incelendiğinde, non-malign gruptaki kadın hasta sayısının erkek hasta sayısına kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Ancak, malign grupta kadın ve erkek hasta sayıları arasındaki fark daha az saptandı.

Asit tipine göre değerlendirildiğinde, her iki grupta da kadın hastaların sayısı erkek hastalara göre daha yüksekti. Ancak asit tipi ile cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir ilişki görünmemektedir (Tablo-11).

Tablo-11: Asitli hastaların asit tipi ve malignite durumuna göre cinsiyet dağılımları

		Cinsiyet	
		Kadın	Erkek
		Sayı(n)	Sayı(n)
Malignite	Non-Malign	36	24
	Malign	20	8
Asit Tipi	Non-Portal	25	13
	Portal	31	19

Asit tipi ve malignite durumuna göre çapraz karşılaştırma: Hastaların malignite durumu ve asit tipi faktörlerine göre nasıl dağıldığı çapraz tabloyla incelendi. Non-malign asit grubundaki hastaların büyük çoğunluğu portal asit tipine sahipken, malign gruptaki hastaların çoğunluğu non-portal asit tipine sahiptir. Toplamda, 60 non-malign hastanın 48'i (%80) portal asit tipine, 28 malign hastanın ise 26'sı

(%92) non-portal asit tipine sahipti. Non-malign olan asitlerin 12'si (%20) non-portal, 48'i (%80) portal idi. Malign olanların 26'sı non-portal, 2'si portal idi (Tablo-12).

Tablo-12: Asit tipi ve malignite durumuna göre çapraz karşılaştırma

	AsitTipi		Total
	Non-Portal	Portal	
Non-Malign	12	48	60
Malign	26	2	28
Total	38	50	88

Kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stress parametrelerinin portal ve non-portal tip asitlerde istatiksalsal analizi: Portal tip asitli grupta ortalama kalprotektin değeri $17,49 \pm 2,72$ ng/mL, ortalama TAS değeri $1,03 \pm 0,15$, ortalama TOS değeri $15,34 \pm 5,47$, ortalama OSI değeri $1,55 \pm 0,73$, SS/SH oranı $5,01 \pm 2,25$, SS/TT oranı $4,48 \pm 1,79$, SH/TT oranı $91,02 \pm 3,58$ iken, non-portal tip asitli grupta ortalama kalprotektin değeri $23,83 \pm 5,01$ ng/mL, ortalama TAS değeri $0,81 \pm 0,25$, ortalama TOS değeri $17,45 \pm 4,08$, ortalama OSI değeri $2,60 \pm 2,28$, SS/SH oranı $6,93 \pm 2,32$, SS/TT oranı $6,02 \pm 1,77$, SH/TT oranı $87,95 \pm 3,55$ ($p < 0,001$) idi (Tablo-13).

Tablo-13: Kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stress parametrelerinin non-portal ve portal tip asitlerde istatiksalsal analizi

	AsitTipi				P değeri
	Non-Portal		Portal		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Kalprotektin ng/mL	23,8359162	5,0127008	17,4865556	2,7179017	<0.001
TAS	,8159387	,2542407	1,0306918	,1598323	<0.001
TOS	17,4589474	4,0860050	15,3478000	5,4716581	<0.001
OSI	2,6007476	2,2874527	1,5540027	,7393704	<0.001
SH μ mol/L	322,6201053	64,6739033	367,8754000	74,2175164	<0.001
TT μ mol/L	366,2208421	69,1626046	403,2087600	76,8841874	0.02
SS μ mol/L	21,8003684	6,9134416	17,6666800	6,5682441	<0.001
SS/SH	6,9367125	2,3244481	5,0182173	2,2576003	<0.001
SS/TT	6,0209880	1,7785387	4,4887051	1,7901713	<0.001
SH/TT	87,9580240	3,5570774	91,0225897	3,5803425	<0.001

Kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stress parametrelerinin malign ve malign olmayan asitlerde istatiksalsal analizi: Malign olmayan asitlerde kalprotektin değeri ortalama $17,63 \pm 3,062$

ng/mL, TAS değeri $1,04 \pm 0,18$, TOS değeri $15,11 \pm 5,20$, OSI değeri $1,53 \pm 0,71$, SS/SH oranı $5,25 \pm 2,24$, SS/TT oranı $4,68 \pm 1,78$, SH/TT oranı $90,6 \pm 3,5$ iken, malign olan asitlerde ortalama kalprotektin değeri $25,8 \pm 3,51$ ng/mL, TAS değeri $0,72 \pm 0,17$, TOS değeri $18,7 \pm 3,53$, OSI değeri $3,03 \pm 2,51$, SS/SH oranı $7,11 \pm 2,47$, SS/TT oranı $6,14 \pm 1,89$, SH/TT oranı $87,7 \pm 3,7$ iken, ($p < 0,001$) idi. (Tablo-14).

Tablo-14: Kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stress parametrelerinin malign ve malign olmayan asitlerde istatıksal analizi

	Malignite				P değeri
	Non-Malign		Malign		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Kalprotektin ng/mL	17,6252469	3,0566486	25,8063492	3,5123384	<0.001
TAS	1,0377770	,1819397	,7240586	,1729061	<0.001
TOS	15,1098333	5,1969468	18,7228571	3,5395907	<0.001
OSI	1,5255170	,7117691	3,0356259	2,5137981	<0.001
SH $\mu\text{mol/L}$	361,9834667	69,5331951	319,0830714	74,1595986	0.01
TT $\mu\text{mol/L}$	398,5729333	71,9153218	362,9447857	78,5998537	0.07
SS $\mu\text{mol/L}$	18,2947333	6,6101999	21,9308571	7,2544327	0.02
SS/SH	5,2567840	2,2470032	7,1106751	2,4766781	<0.001
SS/TT	4,6855713	1,7827722	6,1463758	1,8905719	<0.001
SH/TT	90,6288574	3,5655444	87,7072484	3,7811438	<0.001

Kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stress parametrelerinin non-portal tip asitlerde malign ve malign olmayan gruplarla istatıksal analizi: Kalprotektin değeri malign olmayan non-portal tip asitlerde ortalama $18,15 \pm 4,10$ iken, malign olan non-portal tip asitlerde ortalama $26,46 \pm 2,67$ olarak bulunmuş olup, malign olan non-portal tip asit grubunda anlamlı derecede yüksekti ($< 0,001$).

TAS değeri malign olmayan non-portal tip asitlerde ortalama $1,068 \pm 0,258$ iken, malign olan non-portal tip asitlerde ortalama $0,699 \pm 0,146$ olarak saptanmış. Bu da istatıksel olarak malign olan non-portal tip asit grubunda TAS değerinin anlamlı olarak düşük olduğunu gösteriyor ($< 0,001$).

TOS değeri malign olmayan non-portal tip asitlerde ortalama $13,72 \pm 3,19$ iken, malign olan non-portal tip asitlerde ortalama $19,19 \pm 3,23$ olarak bulunmuş. Bu fark da malign olan non-portal tip asitlerde istatıksel olarak anlamlı yüksek görünüyor ($< 0,001$).

OSI değeri malign olmayan non-portal tip asitlerde ortalama $1,36 \pm 0,52$ iken, malign olan non-portal tip asitlerde ortalama $3,17 \pm 2,56$ olarak saptanmış. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı görünüyor (<0.001).

SH değeri ise malign olmayan non-portal tip asitler ve malign olan non-portal tip asitler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p=0.09$). Diğer parametrelerin (TT, SS, SS/SH, SS/TT, SH/TT) ise malign olmayan non-portal tip asitler ve malign olan non-portal tip asitler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği görülmektedir ($p>0.05$).

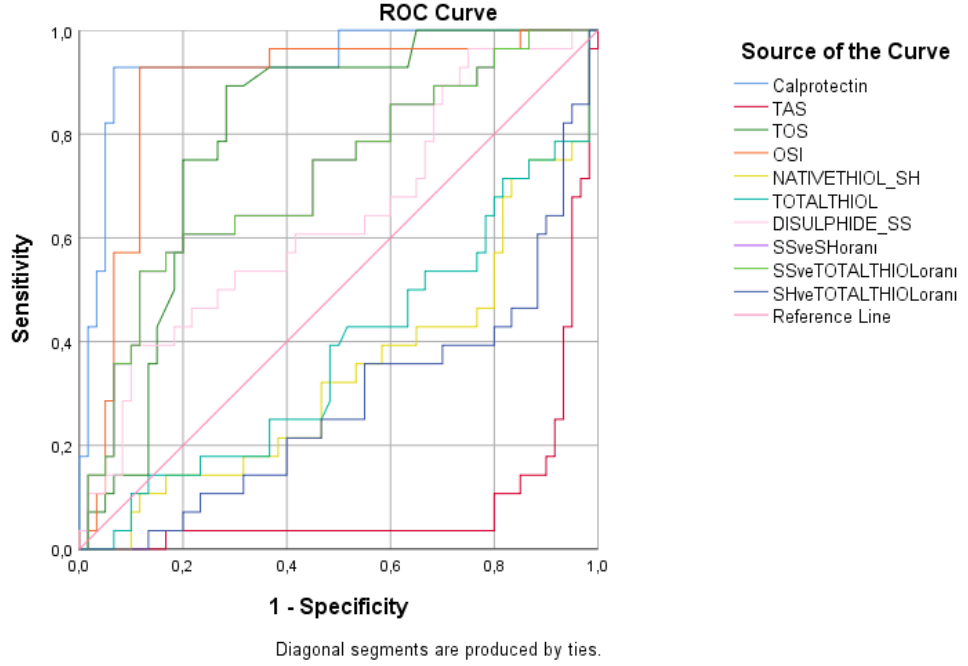
Sonuç olarak bu istatistikler, malign olmayan non-portal tip asitler ve malign olan non-portal tip asitler arasında kalprotektin, TAS, TOS ve OSI parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Ancak diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Tablo-15).

Tablo-15: Kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stress parametrelerinin non-portal tip asitlerde malign ve malign olmayan gruplarla istatiksali analizi

	Non-Portal Asit				P değeri
	Non-Malign ve Non-Portal Asit		Malign ve Non-Portal Asit		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Kalprotektin ng/mL	18,1535494	4,1026679	26,4585470	2,6702062	<0.001
TAS	1,0686808	,2588520	,6992885	,1461833	<0.001
TOS	13,7166667	3,1904156	19,1861538	3,2257998	<0.001
OSI	1,3596136	,5190166	3,1735787	2,5582855	<0.001
SH $\mu\text{mol/L}$	348,6136667	43,4787249	310,6230769	69,8901670	0.09
TT $\mu\text{mol/L}$	388,9796667	43,0143227	355,7167692	76,8248378	0.24
SS $\mu\text{mol/L}$	20,1830000	6,3348999	22,5468462	7,1585499	0.33
SS/SH	5,9170411	2,0951834	7,4073301	2,3098934	0.64
SS/TT	5,2338715	1,6628968	6,3842726	1,7407460	0.64
SH/TT	89,5322571	3,3257935	87,2314549	3,4814921	0.64

ROC Curve Analizi: Malign asite sahip hastalarda yapılan ROC Curve analizinde, asit kalprotektin oranının cut offu 20,68 olarak alındığında; 20,68'in üstündeki değerlerin malign asit, altındaki değerlerin ise non-malign olan hastaları %92,3 sensitivite, %93 spesifite ile gösterdiği saptandı.

Asit kalprotektin, TAS, TOS, OSI, NT, TT, SS, SS/SH, SS/TT, ve SH/TT ROC Curve grafisi Şekil-4'te verilmiştir.



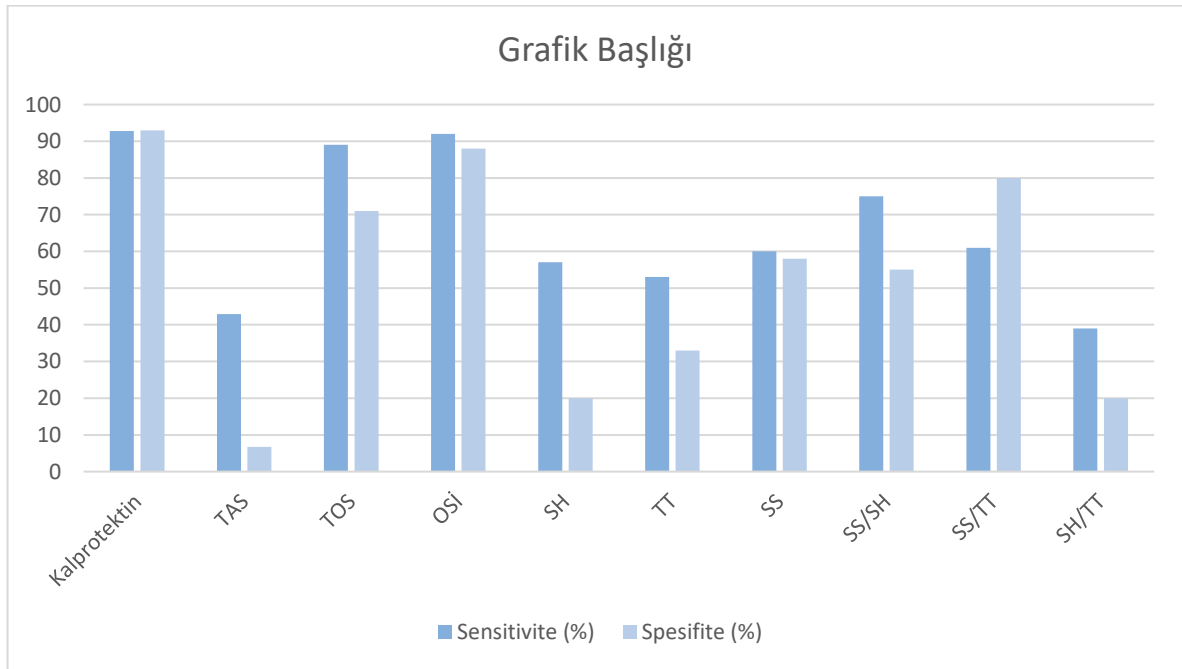
Şekil-4: Malign asitli hastalarda ROC analizi

Malign asitli hastaların kalprotektin, TAS, TOS, OSI, SH, TT, SS, SS/SH, SS/TT ve SH/TT değerlerinin sensitivite ve spesifitesi Tablo-16'da verilmiştir.

Tablo-16: Malign Asitli Hastalarda Sensitivite-Spesitifite ve Cut Off değerleri

Parametre	AUC (95%)	Cut Off	P değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Kalprotektin ng/mL	0,935 (0,877-0,993)	20,68	<0.05	92,8	93
TAS	0,089 (0,017-0,161)	0,751	<0.05	42,9	6,7
TOS	0,797 (0,702-0,891)	16,16	<0.05	89	71
OSİ	0,885 (0,803-0,966)	2,041	<0.05	92	88
SH μ mol/L	0,339 (0,212-0,465)	308	<0.05	57	20
TT μ mol/L	0,380 (0,250-0,509)	367	0.07	53	33
SS μ mol/L	0,638 (0,511-0,765)	19,17	<0.05	60	58
SS/SH	0,718 (0,600-0,837)	5,04	<0.5	75	55
SS/TT	0,718 (0,600-0,837)	5,9	<0.5	61	80
SH/TT	0,282 (0,163-0,400)	88	<0.5	39	20

Malign asitli hastaların kalprotektin, TAS, TOS, OSI, SH, TT, SS, SS/SH, SS/TT, ve SH/TT değerlerinin sensitivite ve spesifitesini gösteren grafik Şekil-5'te verilmiştir.

**Şekil-5:** Malign asitli hastalarda bakılan kitlerin sensitivite ve spesifitesi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada batında patolojik olarak biriken asit sıvısında, kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stres parametrelerinin ayırıcı tanıdaki önemi araştırılmıştır. Asit sebebini bulmak hastaların tedavi planı için önemlidir. Ayırıcı tanıya giderken invaziv ve noninvaziv birçok ileri inceleme gerekmekte ve bu da yüksek maliyet ve zaman kaybına neden olabilmektedir. Biz de çalışmamızda asit sıvısında kalprotektin, tiyol disülfid ve oksidatif stres parametrelerini (TAS, TOS) değerlendirip, asit sıvısında bu biyokimyasal parametrelerin ayırıcı tanıdaki yerini araştırdık (130).

S100 ailesinin bir üyesi olan kalprotektin, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tespiti ve hastalık aktivitesinin izlenmesi için kullanılan bir biyobelirteçtir (131). İnflamatuvar bir marker olarak kullanılan kalprotektin, bazı çalışmalarda çeşitli kanser türlerinde tanısız, prognostik veya metastatik bir belirteç olarak kullanılabilir olacağı ön görülmüştür (132). Özellikle barsak kanserlerinde, kalprotektin düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (133). Kalprotektinin diferansiyel ekspresyonunun, mesane, deri, meme, mide, kolorektal, akciğer, pankreas, prostat ve skuamöz hücreli özofagus karsinomlarının malignitelerinde kanser gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir rol aldığı gösterilmiştir (134). Asit sıvısında kalprotektin ile sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda asit sıvısındaki kalprotektinin; SPB, hepatik ensefalopati, alkolik karaciğer hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Bununla beraber kalprotektin değerlerinin portal ve non-portal ile malign ve non-malign asit ayırımı üzerine literatürde az sayıda çalışma mevcut olup, bu çalışmalarda serum kalprotektin değeri baz alınmıştır (88, 135-137).

Bulgularımız, asit sıvısında kalprotektin düzeylerinin önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle malign olmayan non-portal tip asitlerde ortalama kalprotektin değeri $18,15 \pm 4,10$ iken, malign olan non-portal tip asitlerde ortalama $26,46 \pm 2,67$ olarak bulunmuştur. Bu farklılık anlamlı derecede yüksekti ve ayırıcı tanıda kullanılabilir bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

Tabur ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada, papiller tiroid kanseri ile takipli hastaların, kanser cerrahisi öncesi ve sonrası serum kalprotektin değerleri karşılaştırılmış. Serum kalprotektin seviyesi kanser cerrahisi öncesi yüksek, cerrahi sonrasında ölçülen seviyeleri anlamlı bir şekilde düşük ölçülmüş ve papiller tiroid ca ile serum kalprotektin seviyesi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (138). Ross ve arkadaşları ise 2022'de yayınladıkları bir meta analizde, kolorektal neoplazinin tanı ve evrelemesinde fekal kalprotektinin rolünü inceleyen 35 çalışma araştırılmış olup,

fekal kalprotektinin kolorektal kanserli hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (139). Yine Polonya’da 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada, over ve uterus tümörü olan kadınların serumunda kalprotektin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (140). Bizim çalışmamızda da bu yayımlara benzer olarak asitte bakılan kalprotektin seviyesi malign asitli hastalarda yüksek idi ($p<0.001$).

Asit sıvısında kalprotektin düzeyini inceleyen Hanafy ve arkadaşları 100 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, sirotik asiti olan 50 HCC tanımlı hasta ile HCC’si olmayan 50 sirotik asitli hastanın değerlerini karşılaştırmış ve HCC’li grupta kalprotektin değerini anlamlı derecede yüksek saptamıştır. Bu çalışmada asitik kalprotektin, HCC'nin erken oluşumunu tahmin edebilen kolay, uygun fiyatlı bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (141).

Sánchez-Otero ve arkadaşları tarafından 2012’de yayımlanan bir çalışmada ise, 156 hastanın (67 malign, 89 non-malign) plevra sıvısında kalprotektin değeri çalışılmış olup, malign grupta düşük bulunmuştur. Benzer bir çalışma Casado-Rey ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılmış ve benzer şekilde benign plevral efüzyon sıvısında kalprotektin değeri yüksek çıkmıştır (142, 143). Bizim çalışmamızda ise malign asit grubunda kalprotektin seviyeleri yüksek olup, bu çalışmalara zıt düşmektedir.

Çalışmamızda asidik kalprotektin değeri ölçülmüş olup, malign hastalarda ve non-portal tip asitli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer çalışmalar çok az olup, genellikle asidik sıvıda kalprotektinin SBP ile ilişkisi araştırılmıştır. Kalprotektin ile ilgili çalışmalar daha çok serum kalprotektini olarak yapılmıştır. Serumda kalprotektinin bakıldığı çalışmalarda, malign gruplarda serum kalprotektin seviyesi yüksek çıkmış olup, bizim çalışmamızda da asit kalprotektin seviyesi malign grupta yüksek çıkmıştır.

Antioksidanlarla karşılaştırıldığında reaktif oksijen türlerinin (ROS) göreceli fazlalığı olarak tanımlanan oksidatif stres, nörodejeneratif hastalık, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve diğer birçok patolojiyle ilişkilendirilmiştir. Serbest radikallerin DNA üzerinde birçok tesiri mevcuttur. Bilimsel araştırmalar, serbest oksijen radikallerinin (SOR) DNA ve kromozomlarda baz modifikasyonları, baz eksiltmeleri ve zincir kopmalarına neden olduklarını göstermiştir. DNA'nın yıkımı tipik olarak mutasyonların meydana gelmesine yol açar; bu da onkogenlerde aktifleşme veya tümör baskılayıcı

genlerde baskılanma şeklinde sonuçlanabilir. Bu bağlamda kanser ile oksidatif stres bağlantısı, bilimsel literatürde incelenen bir alan olarak dikkat çeker (144).

Rathan Shetty ve arkadaşları tarafından 2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, oral karsinomu tanısı konmuş hastalarda, operasyon öncesi ve sonrası TAS değerleri karşılaştırılmış ve TAS değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (145). Bu bulgu, kendi çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu bir görünüm sergilemektedir.

Yine 2017 yılında Çin'de gerçekleştirilen çalışma, kolorektal kanser tanısı almış hastaların serum oksidan/antioksidan değerlendirmesi sonucunda TOS ve OSI seviyelerinin kolorektal kanser tanılı hastalarda anlamlı derecede arttığını ve TAS düzeyinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kolorektal kanser grubunda önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (146). Çalışmamızda da benzer şekilde, asit sıvısında TOS ve OSI değerlerinin malign grupta arttığı ve TAS düzeyinin azaldığı sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu benzer sonuçlar, asit sıvısındaki TOS ve OSI değerlerinin, malign durumlarda oksidan/antioksidan dengesindeki değişikliklerin bir yansıması olabileceğini işaret etmektedir.

Wang ve arkadaşları tarafından 2011 yılında gerçekleştirilen tiroid kanseri tanılı hastalar üzerine yapılan çalışma, tiroid kanseri tanılı hastalarda kontrol grubuna göre serum TAS değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğunu, ayrıca serum TOS düzeylerinin ve OSI değerlerinin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu göstermiştir (147). Bizim çalışmamız da asit sıvısında bakılan seviyeler benzer sonuçlar doğrultusunda idi.

Du ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, evre 3 primer mide kanserli hastalarda operasyon öncesi antioksidan durum ve OSI analiz edilmiş olup, mide kanserli hastaların OSI değeri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Özellikle OSI cut off değeri 1,42 alındığında, sensitivite %94 ve spesifite %64 olarak hesaplanmıştır. Bizim yürüttüğümüz çalışmamızda da benzer sonuçlar vermiş olup malign asiti olan hastalarda OSI yüksek bulunmuş olup, cut off değeri 2,04 alındığında sensitivite % 92 ve spesifite %88 olarak hesaplandı (148).

Huang ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayımlanan bir çalışmada, 92 özefagus kanserli hasta ve 64 sağlıklı hasta grubunda TAS, TOS ve OSI değerleri ölçülmüş olup, gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Özofagus kanseri hastalarında yüksek TOS ve OSI seviyeleri gözlenmiş,

bununla birlikte TAS seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamız da malign asit içeren vakalarda yüksek TOS ve OSI seviyeleri ile birlikte düşük TAS seviyelerini benzer şekilde göstermiştir (149).

Yukardaki çalışmaların aksine, Yılmaz ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yayımlanan bir çalışmada ise, çocuk kanser hastalarında serumda TAS, TOS ve OSI biyobelirteçleri değerlendirilmiş olup, bu çalışmaya göre TOS ve OSI kanserli çocuk hastalarında düşük düzeyde, TAS ise kanserli çocuk hastalar grubunda ise yüksek tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise zıt bulgular elde edilmiş olup, malign grupta yüksek TOS ve OSI, düşük TAS değerleri tespit edilmiştir (105).

Tiyoller antioksidan özelliklere sahip organik bileşiklerdir. Moleküler yapılarında sülfhidril (SH) grupları bulunur. Oksidatif koşullar altında bu sülfhidril grupları tersine çevrilebilir şekilde disülfid (S-S) bağları oluşturur. Bu bağların oluşumu ve yıkımı arasındaki denge, yaşam boyunca dinamik tiyol disülfid hemostazını sürdürür. Dinamik tiyol disülfid hemostazı birçok hücre içi süreçte çok önemli bir rol oynar. Tiyol disülfid dengesizliği dejeneratif ve proliferatif hastalıkların patogenezinde gözlenmektedir. Malign hastalıklarda anormal tiyol disülfid hemostazının oluştuğunu gösteren çalışmalar da vardır (150). Benzer çalışmalar daha çok serum sıvısında bakılmış olup, bizim çalışmamızda asitli hastaların asit sıvısında tiyol-disülfid dengesi bakılmış olup, gruplar arasında anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

Görmeli Kurt ve arkadaşları tarafından 2021 yılında, plevral effüzyon tanısı alan ve toresentez yapılan hastalarda torasentez sıvısında SH, TT ve SS çalışılmış. TT ve SH değerleri transüdatif plevral efüzyon grubunda, eksüdatif plevral efüzyon grubuna göre anlamlı derecede düşük, ancak SS açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiş. Bizim çalışmamızda benzer şekilde, parasentez yapılan hastaların asit sıvısında incelenen SH, TT ve SS değerleri açısından portal asit grubu ve non-portal asit grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (151).

Özdemir ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada, meme ca tanılı grup ve sağlıklı grupta serumda bakılan tiyol-disülfid miktarları karşılaştırılmış olup, gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da malign asit ve non-malign asit grupları arasında da anlamlı fark yoktu (152).

Sezgin ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayımlanan bir yayında, rahim ağız kanseri tanısı olan grup ve sağlıklı grupta dinamik tiyol-disülfid değerleri karşılaştırılmış. Rahim ağız kanseri grubunda SH ve TT seviyeleri kontrol grubuna göre düşük çıkmış fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (153). Bizim çalışmamızda da malign asit ve non-malign asit grupları arasında da anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda non-portal asitli grupta kalprotektin ve oksidatif stres parametrelerinin yüksek saptanması, bu grupta malign hastaların ağırlıkta olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Bu sonuçlar, malignite hastalarının oksidatif stres düzeylerinin belirlenmesi ve özellikle malign asit varlığında bu değerlerin klinik kullanımı açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır. Araştırmalarımızın, malign asitli hastaların, erken teşhis ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve daha kişiselleştirilmiş bir tıbbi müdahale sağlama konusunda katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Asit sıvılarını değerlendirirken, asit sıvısında bulunan kalprotektin düzeyi, tiyol-disülfid dengesi ve oksidatif stres parametreleri, ayırıcı tanıda potansiyel bir yardımcı olarak işlev gösterebilecek önemli belirteçler olarak düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda malign asit grubunda yaş ortalaması, non-malign asit grubuna göre yüksek olduğundan, batında asit tespit edilen yaşlı hastalarda ayırıcı tanıda ön planda kanserler akla gelmelidir.

Kalprotektin düzeyinin asit sıvısında ölçülmesi, malign ve non-malign asitlerin ayırımında potansiyel bir yardımcı belirteç olarak işlev gösterebilir. Asit sıvısında yüksek kalprotektin düzeyi tespit edilen hastalarda, kanser taramalarına erken başlanması tanı ve tedaviyi hızlandırabilir.

Asit sıvılarının ayırıcı tanısında kalprotektin düzeyi, portal ve non-portal asitlerin ayırımında potansiyel bir yardımcı olarak kullanılabilir. Çalışmamızda non-portal asitlerde, asit kalprotektin düzeyi daha yüksek bulundu. SAAG'nin ölçülemediği durumlarda veya şüphede kalınan durumlarda ayırıcı tanıya gitmekte asit kalprotektin düzeyinin yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamıza göre asit sıvısında kalprotektin oranının cut off değeri olarak 20,68 belirlendiğinde, bu değer üstündeki değerlerin malign asit sıvıları, altındaki değerlerin ise malign olmayan asit sıvıları işaret ettiği görülmüştür. Bu cut off değeri ile, malign asitlerin %92,3 sensitivitesi ve %93 spesifitesi elde edilmiştir. Bu sonuçlar, asit sıvıların tanısında kalprotektin düzeylerinin kullanılabilirliğini vurgulamaktadır. Malign asit ve non-malign asitlerin ayırıcı tanısında bu belirtecin yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle, klinik uygulamada bu biyobelirteç kullanılarak daha doğru tanı konulabilir ve hastaların yönetimi iyileştirilebilir.

Çalışmamızda TAS, TOS, OSI, NT, TT, SS, SS/SH, SS/TT, ve SH/TT değerlerinin portal asit ve non-portal asit ile, malign ve non-malign asit ayırıcı tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışma, asitli hastaların ayırıcı tanısında yeni bir yaklaşım sunmuş ve klinik uygulamada potansiyel olarak kullanılabilir biyobelirteçleri değerlendirmiştir. Asit sıvılarının ayırıcı tanısında çalışmamızda sunulan kanıtlara dayanarak, kalprotektinin yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle ayırıcı tanıya yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Asit sıvısında bakılan TAS, TOS, OSI, SH, TT, SS, SS/SH, SS/TT ve SH/TT değerleri, ayırıcı tanıya önemli katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Huang LL, Xia HH, Zhu SL. Ascitic Fluid Analysis in the Differential Diagnosis of Ascites: Focus on Cirrhotic Ascites. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(1):58-64.
2. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffeiner B, Punzi L, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(8):859-73.
3. Homann C, Christensen E, Schlichting P, Philipsen EK, Graudal NA, Garred P. Ascites fluid and plasma calprotectin concentrations in liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(4):415-20.
4. Gupta DK, Palma JM, Corpas FJ. Reactive oxygen species and oxidative damage in plants under stress: Springer; 2015;
5. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;
6. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res*. 2010;44(5):479-96.
7. Babiuch K, Bednarczyk A, Gawlik K, Pawlica-Gosiewska D, Kęsek B, Darczuk D, et al. Evaluation of enzymatic and non-enzymatic antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in saliva of patients with oral squamous cell carcinoma and oral leukoplakia: a pilot study. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2019;77(6):408-18.
8. Kochman J, Jakubczyk K, Bargiel P, Janda-Milczarek K. The influence of oxidative stress on thyroid diseases. *Antioxidants*. 2021;10(9):1442-3.
9. Rudralingam V, Footitt C, Layton B. Ascites matters. *Ultrasound*. 2017;25(2):69-79.
10. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087-107.
11. Samad M. Therapeutic management of ascites in an Indian breed of Spitz dog in Bangladesh with a brief review on canine ascites. *Journal of Veterinary Medical and One Health Research*. 2019;1(1):49-62.
12. La Mura V, Nicolini A, Tosetti G, Primignani M. Cirrhosis and portal hypertension: The importance of risk stratification, the role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J Hepatol*. 2015;7(4):688-95.
13. Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):43-58.

14. Singh V, De A, Mehtani R, Angeli P, Maiwall R, Satapathy S, et al. Asia-Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease. *Hepatology International*. Epub 2023; 526-7. doi: 10.1007/s12072-023-10536-7. PubMed PMID: 37237088.
15. Buob S, Johnston AN, Webster CR. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med*. 2011;25(2):169-86.
16. An J, Cai D, Chen G, Chen H, Chen X, Ding H, et al. Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis. *Hepatology International*. 2019;13(1):1-21.
17. Han MY, Borazanci EH. Malignant ascites in pancreatic cancer: Pathophysiology, diagnosis, molecular characterization, and therapeutic strategies. *Front Oncol*. 2023;13:1138759.
18. Moore CM, Van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2013;5(5):251-63.
19. Szkodziak P, Czuczwar P, Pyra K, Szkodziak F, Paszkowski T, Tinto HR, et al. Ascites Index - an attempt to objectify the assessment of ascites. *J Ultrason*. 2018;18(73):140-7.
20. Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer*. 2006;42(5):589-97.
21. Terlikiewicz J, Marciniak L. Wodobrzusze. *Pol Med Paliatywna*. 2003;2:105-9.
22. Lee CW, Bociek G, Faught W. A survey of practice in management of malignant ascites. *J Pain Symptom Manage*. 1998;16(2):96-101.
23. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2804-11.
24. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis*. 2002;6(4):947-67.
25. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol*. 2014;6(1):41-54.
26. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(8):1397-405.
27. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(2):87-97.
28. Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, da Costa Seguro LF, de Campos Mazo DF, Bacal F, et al. Serum B-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: a diagnostic accuracy study. *Hepatology*. 2014;59(3):1043-51.
29. Ford RM, Book W, Spivey JR. Liver disease related to the heart. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29(1):33-7.
30. Hilscher M, Sanchez W. Congestive hepatopathy. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016;8(3):68-71.

31. Fortea JJ, Puente Á, Cuadrado A, Huelin P, Pellón R, González Sánchez FJ, et al. Congestive Hepatopathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24): 1210-1.
32. Wang Y, Attar BM, Gandhi S, Jaiswal P, Bedrose S, Paranji N, et al. Characterization of ascites in cardiac cirrhosis: the value of ascitic fluid protein to screen for concurrent cardiac cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(8):898-903.
33. Crossman L, Ronald Funk C, Kandiah S, Hemrajani R. Disseminated Peritoneal Tuberculosis Initially Misdiagnosed as Nephrogenic Ascites. *Case Reports in Nephrology.* 2023;
34. Hampton S, Hollis S, Beier K. Nephrogenic ascites in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2022;54:327-8.
35. Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic Medicine: Evidence and Research.* 2019;11:13-22.
36. Efe C, Nasirğlu N, Ozaslan E, Yuksel O, Tunca H, Sennaroglu E. Ascites and peritonitis due to leptospirosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(3):376-7.
37. Harvey JJ, Prentice R, George J. Diagnostic and therapeutic abdominal paracentesis. *The Medical Journal of Australia.* 2023;218(1):18-9.
38. Lutz P, Nischalke HD, Strassburg CP, Spengler U. Spontaneous bacterial peritonitis: The clinical challenge of a leaky gut and a cirrhotic liver. *World J Hepatol.* 2015;7(3):304-14.
39. Uygur-Bayramicli O, Dabak G, Dabak R. A clinical dilemma: abdominal tuberculosis. *World J Gastroenterol.* 2003;9(5):1098-101.
40. Aslan M, Nida U, UYANIKOĞLU A. Batında asitle başvuran periton tüberkülozu olgusu. *Maltepe Tıp Dergisi.* 2021;13(2):70-3.
41. McGuinness FE, Hamilton D, Al Nabulsi J. *Clinical Imaging in non-pulmonary tuberculosis:* Springer; 2000;
42. Mehershahi S, Haider A, Fortuzi K, Shaikh DH, Patel H. Abdominal Ascites of Unknown Origin: Diagnostic Accuracy of Adenosine Deaminase for Tuberculous Peritonitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2021;15(1):418-23.
43. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14831-40.
44. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120(4):305-15.
45. Uyanıkoğlu H, Uyanıkoğlu A, Büyükfırat E, Gengeç K. Importance of laparoscopic intervention in the differential diagnosis of peritonitis carcinomatosa and tuberculous peritonitis. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(6):528-30.

46. Xu X, Duan Z, Ding H, Li W, Jia J, Wei L, et al. Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis. *Hepatology*. 2019;13(1):1-21.
47. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1990;12(4 Pt 1):710-5.
48. Chiejina M, Kudaravalli P, Samant H. Ascites. *StatPearls*. Treasure Island (FL) 2023;
49. Steinemann DC, Dindo D, Clavien PA, Nocito A. Atraumatic chylous ascites: systematic review on symptoms and causes. *J Am Coll Surg*. 2011;212(5):899-905.
50. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston: Butterworths Copyright © 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.; 1990;
51. Uyanıkoğlu A, Dursun, H. , Cindoğlu, Ç. , Uyanıkoğlu, H. & Yenice, N. Şanlıurfa Yöresi Asitli Hastaların Değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2019;18(1):23-6.
52. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(2).
53. Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future. *J Am Coll Surg*. 2004;198(6):999-1011.
54. Cattau EL, Jr., Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *Jama*. 1982;247(8):1164-6.
55. Hodge C, Badgwell BD. Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol*. 2019;120(1):67-73.
56. Getnet W, Kebede T, Atinafu A, Sultan A. The Value of Ultrasound in Characterizing and Determining the Etiology of Ascites. *Ethiop J Health Sci*. 2019;29(3):383-90.
57. Jolles H, Coulam C. CT of ascites: differential diagnosis. *American Journal of Roentgenology*. 1980;135(2):315-22.
58. Thoeni RF. The role of imaging in patients with ascites. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(1):16-8.
59. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 6(Suppl 6):1-12.
60. Sundaram V, Manne V, Al-Osaimi AM. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: recommendations from two United States centers. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(5):279-87.

61. Runyon BA. Diagnostic and therapeutic abdominal paracentesis. UpToDate; Accessed. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-and-therapeutic-abdominal-paracentesis>. July 15, 2023;
62. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and Biliary system. Ninth ed-1993;
63. Thomsen TW, Shaffer RW, White B, Setnik GS. Videos in clinical medicine. Paracentesis. N Engl J Med. 2006;355(19):21-2.
64. Aponte E, Katta S, O'Rourke M. Paracentesis. [Updated 2023 May 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435998>; 2023;
65. Sharzehi K, Jain V, Naveed A, Schreibman I. Hemorrhagic complications of paracentesis: a systematic review of the literature. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:985141.
66. Mohamed Omar A, Hussien E. Ascites: Causes, Diagnosis, and Treatment. In: Georgios T, editor. Liver Cirrhosis. Rijeka: IntechOpen; 2017; 6-7.
67. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology. 2013;57(4):1651-3.
68. Quanungo H, Quanungo H, Naderzad E, Venter F, Deemer E, Petersen G, et al. A Rare Hemorrhagic, Orange-Colored Ascites, Challenging Traditional Ascitic Fluid Analysis. J Investig Med High Impact Case Rep. 2023;11:23247096221150630.
69. Sheer TA, Joo E, Runyon BA. Usefulness of serum N-terminal-ProBNP in distinguishing ascites due to cirrhosis from ascites due to heart failure. J Clin Gastroenterol 2010; 44:e23.
70. Bolia R, Srivastava A. Ascites and Chronic Liver Disease in Children. Indian Journal of Pediatrics. 2023:1-10.
71. Koff A, Azar MM. Diagnosing peritoneal tuberculosis. BMJ Case Rep. 2020;13(2): 206-7.
72. Riggio O, Angeloni S. Ascitic fluid analysis for diagnosis and monitoring of spontaneous bacterial peritonitis. World J Gastroenterol. 2009;15(31):3845-50.
73. Shilakis E, Bassi R, Prakash P, Balakrishnan E, Ginory A, Caestino M. Negative Serum Ascites Albumin Gradient (SAAG) in the Setting of Cholangiocarcinoma: A Case Report. Cureus. 2023;15(4):37528.
74. Subhani M, Sheth A, Palaniyappan N, Sugathan P, Wilkes EA, Aithal GP. Diagnostic accuracy of serum ascites albumin gradient (SAAG) in a contemporary unselected medical cohort. J Int Med Res. 2022;50(11):3000605221140310.

75. Trongtorsak A, Kittipibul V, Antala D, Meng Q, Puwanant S. Heart Failure-Related Ascites With Low Serum-Ascites Albumin Gradient: Diagnostic Clues From Triphasic Abdominal Computed Tomography. *Cureus*. 2022;14(1):21251.
76. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992;117(3):215-20.
77. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1985;5(2):257-9.
78. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1986;91(6):1343-6.
79. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology*. 1984;4(3):447-50.
80. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990;98(1):127-33.
81. Negron-Ocasio GM, Roman PL, Reimon-Garcia L, Ocasio J, Chahin JJA, Vargas-Otero P, et al. S3400 Elevated Ascitic Fluid Amylase? Think Twice It Could Be a Foreshadowing of Intestinal Perforation. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2022;117(10S):2150.
82. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med*. 1986;146(11):2259-61.
83. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*. 1990;28(12):2811-2.
84. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC, Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77(4):507-13.
85. Runyon BA. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(2):172-4.
86. Frade-Sosa B, Chacur CA, Augé JM, Ponce A, Sarmiento-Monroy JC, Azuaga AB, et al. Calprotectin in Patients with Rheumatic Immunomediated Adverse Effects Induced by Checkpoints Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(11):
87. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:1001025.

88. Kronborg O, Ugstad M, Fuglerud P, Johne B, Hardeastie J, Scholefield JH, et al. Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia. *Gut* 2000;46:795-800
89. Loomans HJ, Hahn BL, Li QQ, Phadnis SH, Sohnle PG. Histidine-based zinc-binding sequences and the antimicrobial activity of calprotectin. *J Infect Dis.* 1998;177(3):812-4.
90. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev.* 2018;39(3):77-90.
91. Nys G, Cobraiville G, Servais AC, Malaise MG, de Seny D, Fillet M. Targeted proteomics reveals serum amyloid a variants and alarmins S100A8-S100A9 as key plasma biomarkers of rheumatoid arthritis. *Talanta* (2019) 204:507–17. doi: 10.1016/j.talanta.2019.06.044
92. Khosravi P, Abroun S, Kaviani S, Masoudifar S, Farahani HS. Calprotectin as new potential clinical marker for multiple myeloma. *PLoS One.* 2023;18(3):2828-41.
93. Muharam R, Rizal MS. Correlation of calprotectin serum levels with degrees of endometriosis: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine.* 2021;19(7):637-8.
94. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. *Critical reviews in clinical laboratory sciences.* 2019;56(5):307-20.
95. Puolanne A-M. Faecal calprotectin in monitoring disease activity and risk of neoplasia in inflammatory bowel disease. *Dissertationes scholae doctoralis ad sanitatem investigandam Universitatis Helsinkiensis.* 2023;
96. Hammer HB, Fagerhol MK, Wien TN, Kvien TK. The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):178-9.
97. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24-57.
98. Ghavami S, Rashedi I, Dattilo BM, Eshraghi M, Chazin WJ, Hashemi M, et al. S100A8/A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP kinase-dependent pathway. *J Leukoc Biol.* 2008;83(6):1484-92.
99. Kan YM, Chu SY, Loo CK. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in predicting significant gastrointestinal diseases. *JGH Open.* 2021;5(6):647-52.
100. Blad N, Palmqvist R, Karling P. Pre-diagnostic faecal calprotectin levels in patients with colorectal cancer: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2022;22(1):315-6.
101. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29(7):369-72.

102. Andrés Cerezo L, Mann H, Pecha O, Pleštilová L, Pavelka K, Vencovský J, et al. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):122-3.
103. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2021;17(1):22-8.
104. Preiser JC. Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2):147-54.
105. Yilmaz Y, Dincaslan H, Ozdemir S, Tuncer H, Tanrioveri B, Kutukcu HB, et al. Serum Total Oxidant And Antioxidant Status In Children With Cancer. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2022;44:44-5.
106. Cantón-Romero JC, Miranda-Díaz AG, Bañuelos-Ramírez JL, Carrillo-Ibarra S, Sifuentes-Franco S, Castellanos-González JA, et al. Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Ascites and Plasma in Patients with Platinum-Sensitive, Platinum-Resistant, and Platinum-Refractory Epithelial Ovarian Cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2873030.
107. Savaş HB. Klinik Biyokimyada Kanıta Dayalı Yaklaşım. Savaş HB, editör 2019;
108. Karademirci M, Kutlu R, Kilinc I. Relationship between smoking and total antioxidant status, total oxidant status, oxidative stress index, vit C, vit E. *The clinical respiratory journal.* 2018;12(6):2006-12.
109. Admassu S, Kebede M. Application of antioxidants in food processing industry: Options to improve the extraction yields and market value of natural products. *Adv Food Technol Nutr Sci.* 2019;5:38-49.
110. Bogacka A, Sobczak-Czynsz A, Balejko E, Heberlej A, Ciechanowski K. Effect of Diet and Supplementation on Serum Vitamin C Concentration and Antioxidant Activity in Dialysis Patients. *Nutrients.* 2022;15(1):78-9.
111. Roumeliotis S, Roumeliotis A, Dounousi E, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Dietary Antioxidant Supplements and Uric Acid in Chronic Kidney Disease: A Review. *Nutrients.* 2019;11(8): 815-6.
112. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(3):431-44.
113. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112-9.

114. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yıldız A, Erel O, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008;36(8):536-40.
115. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(11):1106-14.
116. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):61-4.
117. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry.* 2014;47(18):326-32.
118. Uyanıkoğlu A, Sabuncu T, Yıldız R, Cindioğlu Ç, Kirit A, Erel Ö. Impaired thiol/disulfide homeostasis in patients with mild acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(10):899-902.
119. Uyanikoglu H, Sak ME, Tatli F, Hilali NG, Sak S, Incebiyik A, et al. Serum ischemia modified albumin level and its relationship with the thiol/disulfide balance in placenta percreta patients. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2018;38(8):1073-7.
120. Altıparmak I, Erkuş M, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal).* 2016;74(11):1346-53.
121. Sezgin B, Kinci MF, Piriñçi F, Camuzcuoğlu A, Erel Ö, Neşelioğlu S, et al. Thiol-disulfide status of patients with cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(11):2423-9.
122. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 Suppl):653-69.
123. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol.* 2008;4(5):278-86.
124. Kükürt A, Gelen V, Başer ÖF, Deveci HA, Karapehlivan M. Thiols: Role in oxidative stress-related disorders. *Accenting Lipid Peroxidation London: IntechOpen.* 2021:27-47.
125. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2000;58(6):2571-8.
126. Gates KS. An overview of chemical processes that damage cellular DNA: spontaneous hydrolysis, alkylation, and reactions with radicals. *Chemical research in toxicology.* 2009;22(11):1747-60.
127. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(5):551-64.

128. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep.* 2016;21(5):197-203.
129. Ozyurt S, Ozcelik N, Kara BY, Arpa M, Metin Y, Erel O, et al. Evaluation of Thiol/Disulfide Homeostasis in Bronchiectasis. *Can Respir J.* 2022; 8340450.
130. Zhu S, Du L, Xu D, Lu Z, Xu T, Li J, et al. Ascitic fluid total protein, a useful marker in non-portal hypertensive ascites. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(2):271-7.
131. Gisbert J, McNicholl A. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease.* 2009;41(1):56-66.
132. Kostakis ID, Cholidou KG, Kallianidis K, Perrea D, Antsaklis A. The role of calprotectin in obstetrics and gynecology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2010;151(1):3-9.
133. Zheng W, Wu J, Peng Y, Sun J, Cheng P, Huang Q. Tumor-associated neutrophils in colorectal cancer development, progression and immunotherapy. *Cancers.* 2022;14(19):4755-6.
134. Blanco-Prieto S, Vázquez-Iglesias L, Rodríguez-Girondo M, Barcia-Castro L, Fernández-Villar A, Botana-Rial MI, et al. Serum calprotectin, CD26 and EGF to establish a panel for the diagnosis of lung cancer. *PLoS One.* 2015;10(5):127318.
135. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, Elhelaly R, Elzehery R, Elbaz S, et al. Ascitic Fluid Calprotectin and Serum Procalcitonin as Accurate Diagnostic Markers for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gut Liver.* 2016;10(4):624-31.
136. Fernandes SR, Santos P, Fatela N, Baldaia C, Tato Marinho R, Proença H, et al. Ascitic Calprotectin is a Novel and Accurate Marker for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):1139-45.
137. Bender M, Hartmann L, Anemüller J, Schepp W, Gundling F. Calprotectin as Diagnostic Marker for Hepatic Encephalopathy and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis. *Clinical Laboratory.* 2020;(6):
138. Tabur S, Korkmaz H, Özkaya M, Elboğa U, Tarakçıoğlu M, Aksoy N, et al. Serum calprotectin: a new potential biomarker for thyroid papillary carcinoma. *Tumour Biol.* 2015;36(10):7549-56.
139. Ross FA, Park JH, Mansouri D, Combet E, Horgan PG, McMillan DC, et al. The role of faecal calprotectin in diagnosis and staging of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology.* 2022;22(1):176-7.

140. Mielczarek-Palacz A, Sikora J, Kondera-Anasz Z, Nocoń M. [Changes in calprotectin concentration--inflammation marker in serum of women with gynecological cancer]. *Ginekol Pol.* 2011;82(11):822-6.
141. Hanafy AS, Mohamed MS, Alnagar AA. Ascitic Calprotectin as an early predictor of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhotic ascites. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(12):3207-14.
142. Sánchez-Otero N, Blanco-Prieto S, Páez de la Cadena M, Vázquez-Iglesias L, Fernández-Villar A, Botana-Rial MI, et al. Calprotectin: a novel biomarker for the diagnosis of pleural effusion. *Br J Cancer.* 2012;107(11):1876-82.
143. Botana-Rial M, Vázquez-Iglesias L, Casado-Rey P, Cadena MP, Andrade-Olivié MA, Abal-Arca J, et al. Validation of Calprotectin As a Novel Biomarker For The Diagnosis of Pleural Effusion: a Multicentre Trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):5679.
144. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell.* 2020;38(2):167-97.
145. Rathan Shetty KS, Kali A, Rachan Shetty KS. Serum total antioxidant capacity in oral carcinoma patients. *Pharmacognosy Res.* 2015;7(2):184-7.
146. Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, et al. Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer. *PLoS One.* 2017;12(1):170003.
147. Wang D, Feng JF, Zeng P, Yang YH, Luo J, Yang YW. Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(6):773-82.
148. Du X-F, Zhang L-L, Zhang D-Z, Yang L, Fan Y-Y, Dong S-P. Clinical significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with operable and advanced gastric cancer. *OncoTargets and Therapy.* 2018;11:6767-75.
149. Huang Q, Feng J, Wu R, Yang Y, Dai C, Li J, et al. Total Oxidant/Antioxidant Status in Sera of Patients with Esophageal Cancer. *Med Sci Monit.* 2017;23:3789-94.
150. Sezgin B, Pirinççi F, Camuzcuoğlu A, Erel Ö, Neşelioğlu S, Camuzcuoğlu H. Assessment of thiol disulfide balance in early-stage endometrial cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2020;46(7):1140-7.
151. Gormeli Kurt N, Gokhan S, Erel O, Gunes C, Kahraman AF, Ozhasenekler A. The role of pleural fluid thiol/disulphide homeostasis in the differentiation between transudative and exudative pleural effusions. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):14051.

- 152.** Ayşe Özdemir Udd, Dalyan Özdemir, Salim Neşelioğlu, Özcan Erel. Meme Kanseri Hastalarında Dinamik Tiyol, Disülfid Dengesi İle Ca-15-3 Seviyeleri Arasındaki İlişki. Afyon Kocatepe Üniversitesi Kocatepe Tıp Dergisi. 2020;21(1):70-5.
- 153.** Cruz-Gregorio A, Manzo-Merino J, Lizano M. Cellular redox, cancer and human papillomavirus. Virus Res 2018; 246: 35–45



ASİT

ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	306 words — 2%
2	acikerisim.nku.edu.tr:8080 Internet	85 words — 1%
3	www.utsakcongress.com Internet	80 words — 1%
4	dergipark.org.tr Internet	66 words — 1%
5	pdfs.semanticscholar.org Internet	45 words — < 1%
6	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 Internet	42 words — < 1%
7	akademik.tgv.org.tr Internet	35 words — < 1%
8	dromersenturk.com Internet	34 words — < 1%
9	tkb.dergisi.org Internet	32 words — < 1%
10	books.akademisyen.net Internet	

		27 words — < 1%
11	www.merckmanuals.com Internet	24 words — < 1%
12	www.atlantis-press.com Internet	20 words — < 1%
13	www.thefreelibrary.com Internet	20 words — < 1%
14	docplayer.biz.tr Internet	18 words — < 1%
15	9lib.net Internet	17 words — < 1%
16	utsakcongress.com Internet	17 words — < 1%
17	acikerisim.harran.edu.tr:8080 Internet	16 words — < 1%
18	secureservercdn.net Internet	15 words — < 1%
19	tez.sdu.edu.tr Internet	13 words — < 1%
20	web.citius.technology Internet	11 words — < 1%
21	Seckin Ulusoy, Nilhan Nurlu Ayan, Mehmet Emre Dinc, Abdulhalim Is, Cemile Bicer, Ozcan Erel. "A new oxidative stress marker for thiol-disulphide homeostasis in	10 words — < 1%

seasonal allergic rhinitis", American Journal of Rhinology & Allergy, 2016

Crossref

-
- 22 docplayer.gr 10 words — < 1%
Internet
-
- 23 www.mdpi.com 10 words — < 1%
Internet
-
- 24 Sina Heydari, Najmeh Alizadeh, Milad Rezaie, Mohammad Ali Sheikh Beig Goharrizi et al. "COMPARISON BETWEEN CLOSED PINNING AND PLATE PLASTERING TREATMENT METHODS FOR DISTAL RADIUS FRACTURE IN YOUNG PATIENTS ADMITTED TO LMAM KHOMEINI HOSPITAL IN JIROFT IN 2019", Journal of Musculoskeletal Research, 2021 9 words — < 1%
Crossref
-
- 25 halic.edu.tr 9 words — < 1%
Internet
-
- 26 medilib.ir 9 words — < 1%
Internet
-
- 27 www.hahk.turkiyekongre.com 9 words — < 1%
Internet
-
- 28 www.hakanyuceyar.com.tr 9 words — < 1%
Internet
-
- 29 www.manuscriptmodule.com 9 words — < 1%
Internet
-
- 30 İskender, Elif. "Preeklampatik Hastalarda Selenoprotein W (Sepw1) Polimorfizmin Önemi", Sakarya Universitesi (Turkey), 2022 9 words — < 1%

31	kongre.akademikiletisim.com Internet	8 words — < 1%
32	repositorio.ufmg.br Internet	8 words — < 1%
33	scholar.archive.org Internet	8 words — < 1%
34	www.uksek.org Internet	8 words — < 1%
35	Mustafa Armağan ONGUN, Faruk TURGAY, Muzaffer ÇOLAKOĞLU. "The Effects of Annual Swimming Season on Oxidative Stress and Swimming Performance in Children", <i>Turkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences</i> , 2015 Crossref	6 words — < 1%
36	tipdergisi.bozok.edu.tr Internet	6 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES OFF

EXCLUDE MATCHES OFF