

UDK 616.36-004-06

UDK 616.381-003.217

COBISS.SR-ID 153314057

## ASCITES U CIROZI JETRE

*Zoran Joksimović, Dušan Bastać*

INTERNISTIČKA ORDINACIJA DR. BASTAĆ ZAJEČAR

**SAŽETAK:** Ascit ili ascites (*grč. ασκίτης*—askites—mešina) je medicinski izraz kojim se označava nakupljanje slobodne tečnosti u trbušnoj duplji. Javlja se kao jedan od znakova kod mnogih bolesti i poremećaja u trbušnoj duplji. Hepatički uzroci ascitesa: kod ciroze jetre, akutne insuficijencije jetre, alkoholnog hepatitisa, tromboze vene porte, Budd-Chiari sindroma, difuznih metastaza malignih tumora u jetri i venookluzivne bolesti. Nehepatički uzroci ascitesa su srčana insuficijencija, plućna hipertenzija, konstriktivni perikardit, nefrotski sindrom, karcinomatosa peritoneuma, tuberkuloza, akutni pankreatitis, miksedem, limfatična opstrukcija i autoimune bolesti (sistemski lupus erythematosus), što je važno za studijsku diferencijalnu dijagnozu. Jedan od najčešćih uzroka nastanka ascita je komplikacija u hroničnom toku ciroze jetre. Ciroza jetre je uzrok ascitesa kod približno 75% pacijenata sa prezentacijom ascitesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Generisanje cirotičnog ascitesa je multifaktorsko, u suštini je posledica portalne hipertenzije vođeno globalnim abnormalnostima u hormonskoj regulaciji i vaskularnom statusu. Ascites se razvija kod 60% pacijenata sa kompenzovanom cirozom jetre a u roku od 10 godina od postavljanja dijagnoze. Pored pažljive anamneze, kliničkog pregleda i laboratorijskih pretraga, u dijagnostičkoj proceduri potrebno je svakom pacijentu uraditi i punkciju ascitesa. Identifikacija ascitesa se lako utvrđuje fizikalnim pregledom i slikovnim tehnikama (za početak ultrazvukom abdomena). Ascites se potvrđuje klinički i drugim slikovnim pretragama (MSCT, MRI abdomena). Dijagnostička paracenteza je integralna procedura u određivanju etiologije ascitesa i daljem razgraničenju bilo koje povezane infekcije ili maligniteta. Među osobama s ascitesom koje su praćene godinu dana, spontani bakterijski peritonitis (SBP) razvije se u približno 10-30%. U većini slučajeva, SBP je rezultat translokacije bakterija iz lumena creva. Glavni uzročnici SBP-a jesu gram-negativne crevne bakterije, kao što su *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Dijagnoza se postavlja analizom punktiranog ascitesa, koji je obično mutan a biohemijski je obično transudat. Mikrobiološka analiza ascitesa pre uvođenja antibiotske terapije je opravdana da bi se identifikovale patogene bakterije i usmerio tretman prema antibiogramu. Lečenje treba započeti što je pre moguće, pošto je stopa mortaliteta od SBP 20%-30%. Cefalosporini treće generacije, kao što su cefotaksim (2 grama svakih 8 sati tokom 5 dana) i ceftriakson (1 gram svakih 12 sati ili 2 grama svakih 24 sata tokom 5 dana). Ponavljanje SBP u prvoj godini bez preventivnih antibiotika je 70%, pa je antibiotska profilaksa indikovana posle izlečenja SBP. **ZAKLJUČAK:** Identifikacija ascitesa se lako utvrđuje fizikalnim pregledom i slikovnim tehnikama. Dijagnostička paracenteza je integralna procedura u određivanju etiologije ascitesa i daljem razgraničenju bilo koje povezane infekcije ili maligniteta. Česta komplikacija ascitesa, spontani bakterijski peritonitis (SPB) je infekcija ascitesa kod pacijenata sa cirozom jetre. Ascites se može uspešno lečiti agresivnim ograničenjem soli i upotrebom diuretičkog režima kod većine pacijenata, međutim u nekim slučajevima može biti potrebna ugradnja transjungularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta ili razmotriti mogućnost transplantacije jetre.

**Ključne reči:** Ascites/dijagnoza; Ascites/etiologija; Ascites/terapija; Cirrhosis hepatis/komplikacije; Terminalna faza bolesti jetre/komplikacije; Spontani bakterijski peritonitis; Peritonitis/mikrobiologija; Peritonitis/ dijagnoza; Peritonitis/terapija; Hepatorenalni sindrom/ dijagnoza; Hepatorenalni sindrom/terapija

### UVOD

Ciroza jetre je uzrok ascitesa kod približno 75% pacijenata [1]. Ascites je najčešća komplikacija ciroze jetre, koja se razvija kod 60% pacijenata sa kompenzovanom cirozom jetre u roku od 10 godina od postavljanja

dijagnoze. Ascites se javlja samo kada je prisutna portna hipertenzija i povezan je sa nemogućnošću izlučivanja dovoljnih količina natrijuma u urin, što rezultuje pozitivnim bilansom natrijuma. Razvoj ascitesa kod pacijenata sa cirozom jetre povezan je sa lošom

prognozom i smanjenim kvalitetom života [1]. Prevalencija hronične bolesti jetre i ciroze u SAD se procenjuje na 4,5 miliona [2]. Očekuje se da će incidencija nealkoholne masne jetre i nealkoholnog steatohepatitisa porasti, što će dovesti do povećane incidencije ciroze [3].

Ascit može nastati iz mnogo razloga, hepatičkih i nehepatičkih ali u ovom prikazu je pažnja usmerena na najčešći uzrok ascitesa u sklopu ciroze jetre. U tabeli 1 prikazani su najčešći uzroci ascitesa [4].

Tabela 1. 1 NAJČEŠĆI UZROCI ASCITESA

HEPATIČKI UZROCI	NEHEPATIČKI UZROCI
Ciroza jetre	Srčana insuficijencija
Akutna insuficijencija jetre	Plućna hipertenzija
Tromboza vene porte	Nefrotski sindrom
Alkoholni hepatitis	Tuberkuloza
Budd-Chiari sindrom	Karcinomatiza peritoneuma
Metastaze u jetri	Miksedem
Venokluzivni sindrom	Akutni pankreatitis
	Limfatična opstrukcija (hilozni ascit)
	Imunološki razlozi (npr lupus eritematozu)

### ETIOPATOGENEZA

Na nastanak ascitesa kod ciroze jetre utiču 2 glavna faktora, a to su povećan hidrostatski pritisak usled portalne hipertenzije i smanjen onkotski pritisak usled smanjene koncentracije albumina u serumu. Kod hronične insuficijencije jetre regeneraciono tkivo pritiska sinusoide jetre, što izaziva portalnu hipertenziju i posledično, veći hidrostatski pritisak u portalnoj veni. Hipoalbuminemija, koja uzrokuje niži onkotski pritisak, rezultat je smanjene sintetičke funkcije jetre i manje proizvodnje proteina. Dodatni faktor u formiranju ascitesa je povećana transsinusoidna filtracija limfe u jetri. Kada se prekorači prag maksimalnog protoka limfe kroz torakalni kanal, limfa može da počne da teče direktno u peritonealnu šupljinu i doprinese formiranju ascitesa [5,6]. Kod ciroze jetre su hemodinamski značajni poremećaji sistemske cirkulacije krvi, odnosno smanjen sistemski vaskularni otpor, smanjen srednji arterijski pritisak i abnormalna raspodela zapremine krvi. Ukupni sistemski vaskularni otpor je smanjen zbog vazodilatacije u predelu splahnhičnih krvnih sudova. Tačni mehanizmi ove vazodilatacije nisu poznati, ali su verovatno rezultat povećane sekrecije vazodilatacionih peptida i azotoksida. Splahnhična vazodilatacija dovodi do abnormalne distribucija volumena krvi sa smanjenim protokom kroz vitalne organe

i velike arterije. Smanjeni protok sa rezultujućim padom arterijskog pritiska detektuju baroreceptori, koji pokreću pojačano lučenje vazokonstriktornih i antinatriuretskih supstanci (npr. aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema ili simpatičkog nervnog sistema). Ovo dovodi do zadržavanja natrijuma, a time i tečnosti u organizmu, koja se, prema prethodno opisanim mehanizmima, akumulira pretežno u trbušnoj duplji. Opisane hemodinamske promene mogu dovesti i do bubrežne insuficijencije (hepatorenalni sindrom) i smanjenja sposobnosti izlučivanja vode, što često dovodi do dilucione hiponatremije [5,6].

### KLINIČKA SLIKA

Kod ciroze jetre, ascites se postepeno razvija tokom nekoliko nedelja do meseci pre nego što se manifestuje. Javlja se brže kada je funkcija jetre dekompenzovana ili dodatno oštećena (npr. tokom infekcije ili krvarenja). Zbog gore opisanih mehanizama, ascites se kod ciroze jetre obično javlja pre perifernih edema, za razliku od ascitesa zbog drugih razloga (npr. srčana insuficijencija). Ascites je klinički dokaziv ako je prisutno najmanje 500ml tečnosti u peritonealnoj duplji. Pri manjim količinama ascitesa, tečnost se u ležećem položaju razliva u stranu, pa je trbuh u sredini spljošten, a sa strane proširen (tzv. žablji trbuh).

Pri većoj količini ascitesa, trbuh je simetrično potpuno ispupčen i iznad je nivoa grudnog koša. Pupak je izravnian, ili čak izbočen, pa je pupčana kila česta kod ascitesa. Klinički, ascites se potvrđuje perkusijom. Kada pacijent leži na leđima, slobodna tečnost se pomera u stranu, tako da je perkusioni zvuk u sredini trbuha timpaničan (vijuge sa vazduhom "plivaju" iznad ascitesa), dok je sa strane perkusioni zvuk prigušen-tmuo. Ako se pacijent okrene u stranu, ascitna tečnost se preliva u donje delove. Tada će se u višim ležećim delovima trbuha čuti timpaničan zvuk, a u nižim (strana na kojoj pacijent leži) zvuk će biti prigušen. Ascites se takođe dokazuje i fenomenom talasanja (undulacije) (engl. Fluid thrill). Tokom ovog testa, lekar je sa desne strane pacijenta okrenut prema njegovim stopalima. Doktor postavlja levi dlan na levi bočni deo trbuha, a desnom rukom lupka prstima "čvrge" po desnoj strani trbuha. Lupkanje izaziva talasanje tečnosti i osećamo udar tečnosti na levi dlan [4,7].

### DIJAGNOZA

Ascites se potvrđuje klinički i slikovnim pretragama (za početak ultrazvukom abdomena, ali i MSCT i MRI abdomena u daljoj evaluaciji). Pored pažljive anamneze, kliničkog pregleda i laboratorijskih pretraga, u dijagnostičkoj proceduri potrebno je svakom pacijentu uraditi i punkciju ascitesa. Ovo je neophodno kod prve pojave ascitesa i kod pacijenata hospitalizovanih zbog egzacerbacije ascitesa ili komplikacija ciroze [1]. Za dobijenu tečnost mora se odrediti specifična težina, koncentracija proteina i albumina, broj leukocita i njihova diferencijacija [6]. U vreme uzimanja, razumno je uzorak uzeti u boce za mikrobiološku analizu. U slučaju nejasne dijagnoze ili sumnje na tuberkulozu, malignu bolest ili bolest pankreasa, moguća su dodatna ispitivanja, odnosno kultura i PCR na tuberkulozu, citološki pregled ili određivanje amilaze [1]. Kod ciroze jetre ascites ima malo proteina i naziva se transudat. Karakteriše ga specifična težina ispod 1016 g/L i koncentracija proteina ispod 25 g/L. Kod drugih bolesti peritoneuma (npr. karcinomatoza ili tuberkulozni peritonitis), ascites je eksudat koji ima veću specifičnu težinu i više proteina. Transudat i eksudat možemo dodatno razlikovati ako izračunamo razliku između koncentracije albumina u serumu i ascitesa. Ako je razlika jednaka ili veća od 11 g/L, ascites je posledica portalne hipertenzije sa tačnošću od 97% [1]. Vrednost neutrofila u nekomplikovanom ascitesu je ispod 250/mm<sup>3</sup>. Rizik od spontanog bakterijskog peritonitisa se povećava ako je koncentracija proteina niska (manja od 15 g/L) [1].

### LEČENJE

Lečenje zavisi od količine ascitesa. Ukoliko se radi o minimalnoj količini koja se može otkriti samo ultrazvučnim pregledom, lečenje nije neophodno [1]. U slučaju umerene količine ascitesa cilj lečenja je sprečavanje bubrežne retencije natrijuma i postizanje negativnog bilansa natrijuma. Ovo postižemo primenom nefarmakoloških mera (smanjenje količine natrijuma u ishrani) i primenom dvostrukog diuretčkog tretmana sa spironolaktonom i furosemidom u odnosu 5:2 (npr. spironolakton 100mg, furosemid 40mg). Kod pacijenata sa prvom epizodom umerenog ascitesa, terapija je moguća samo spironolaktonom. Doze diuretika se shodno

tome prilagođavaju uz redovno praćenje telesne težine, elektrolita i azotnih retenata.

Poželjan je gubitak težine do 0,5 kg/dan kod pacijenata bez perifernog edema i do 1 kg/dan kod pacijenata sa perifernim edemom kako bi se sprečile komplikacije tokom lečenja diureticima (bubrežna insuficijencija, hepatična encefalopatija, poremećaji elektrolita, grčevi mišića itd.). Ograničenje unosa tečnosti savetuje se samo u slučaju (dilucione) hiponatremije [1].

Ako se ascites ne smanjuje diureticima (spironolakton 400 mg/dan i frusemid 160 mg/dan tokom najmanje jedne nedelje) i nefarmakološkim merama ili ako se ponavlja, govorimo o obliku ascitesa otpornog na diuretike. Ascites otporan na diuretike potvrđuje se furosemidnim testom. Pacijentu 3 dana ukidamo diuretike. Potom mu dajemo diuretsku terapiju i skupljamo mokraću 8 sati posle nje. Manje od 50 mmol natrijuma u prikupljenom urinu potvrđuje dijagnozu ascitesa otpornog na diuretike.

Komplikacije kao što su pogoršanje funkcije bubrega, hepatična encefalopatija ili poremećaji elektrolita (hiponatremija, hipokalemija i hiperkalemija) mogu se javiti tokom lečenja diureticima. Ako diuretici izazivaju komplikacije ili se ne tolerišu zbog neželjenih učinaka ili ako se radi o ascitesu koji ne reaguje na diuretike, govorimo o refraktornom ascitesu i odlučujemo se na povremenu terapijsku abdominalnu punkciju-paracentezu radi pražnjenja tečnosti sa supstitucijom albumina ili ugradnju transjungularnog intrahepatičnog portosistemskeg šanta (TIPS). Prosečno preživljavanje bolesnika sa refraktornim ascitesom je 6 meseci, pa treba razmotriti mogućnost transplantacije jetre [1,4].

Ako je prisutan obilni ili tesni ascites ili su simptomi usled ascitesa izraziti treba uraditi drenažnu paracentezu. Svaka paracenteza treba da bude praćena istovremenom infuzijom humanog albumina (8 g albumina za svaki litar uklonjenog ascitesa) da bi se sprečile hemodinamske komplikacije. Ukoliko se ne radi o refraktornom ascitesu potrebno je uvesti diuretike da bi se sprečilo ponovno nakupljanje tečnosti [6]. Kod ciroze jetre sa ascitesom, ne savetuju se korišćenje ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II, jer mogu imati sinergistički efekat sa spironolaktonom. (hiperkalemija, hipotenzija, bubrežna insuficijencija). Nefrotoksični lekovi kao što su

aminoglikozidi i nesteroidni antireumatski lekovi se takođe ne preporučuju. Ovi drugi dodatno izazivaju hiponatremiju i zadržavanje natrijuma. Inhibitori alfa-1 receptora povećavaju zadržavanje natrijuma i vode, pa je smisleno izbegavati ih kod pacijenata sa cirozom jetre i ascitesom [1, 4].

### PROGNOZA

Širom sveta, ciroza uzrokuje oko 1 milion smrtnih slučajeva godišnje [8]. Ambulantni pacijenti sa epizodom cirotičnog ascitesa imaju trogodišnju stopu mortaliteta od 50%. Razvoj refraktornog ascitesa ima lošu prognozu, sa stopom preživljavanja od jedne godine manjom od 50%. [3] Negativni prognostički faktori su hiponatremija, niske vrednosti krvnog pritiska, veće vrednosti kreatinina i nizak nivo natrijuma u urinu. Zbog loše prognoze, ima smisla razmotriti transplantaciju jetre kao opciju lečenja u razvoju klinički evidentnog ascitesa [4].

### SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS

Spontani bakterijski peritonitis (SPB) je infekcija ascitesa kod pacijenata sa cirozom jetre. Među osobama s ascitesom koje su praćene godinu dana, spontani bakterijski peritonitis (SBP) razvije se u približno 10-30% i ima procenjenju stopu bolničke smrtnosti od 20% do 30%. Među osobama s cirozom, prevalencija SBP-a je 1,5-3,5% u vanbolničkom okruženju i približno 10% u bolničkim uslovima. U većini slučajeva, SBP je rezultat translokacije bakterija iz lumena creva. Ređe je SBP rezultat bakterijemije koja potiče sa udaljenog mesta, kao što je infekcija urinarnog sistema. Većina slučajeva SBP-a uzrokovana je gram-negativnim crevnim mikroorganizmima, kao što su *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Poslednjih godina se značajno povećao broj slučajeva SBP-a uzrokovanih gram-pozitivnim kokama, kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* i *Enterococcus* sojevi. Faktori rizika povezani s razvojem SBP-a uključuju cirozu, nizak ukupni protein ascitne tečnosti manji od 10 g/L, ukupni bilirubin u serumu veći od 2,5 mg/dL, krvarenje iz varikoziteta i prethodnu epizodu SBP. Upotreba inhibitora protonske pumpe može malo povećati rizik od razvoja SBP kod pacijenata sa cirozom i ascitesom; stoga, u tim slučajevima, inhibitore protonske pumpe treba propisivati samo osobama koje imaju jasnu indikaciju [9].

Kod hospitalizovanih pacijenata sa cirozom jetre i ascitesom, uvek je neophodna dijagnostička punkcija. Pacijenti sa niskim sadržajem proteina u ascitesu (manje od 15 g/L), imaju nisku opsonizatorsku aktivnost ascitesa, što omogućava rast mikroba i posebno su u opasnosti. Dodatni faktori rizika za SBP su: napredna ciroza jetre (stepen C prema Child skali), krvarenja iz gastrointestinalnog trakta i prethodni SBP (česti recidivi) [6]. Infekcija je najčešće monobakterijska, za razliku od sekundarnog peritonitisa sa perforacijom šupljeg organa ili lokalizovanog zapaljenja abdomena, gde je infekcija polimikrobna [1,2]. Klinička slika je često nekarakteristična i može se javiti bez simptoma ili znakova infekcije. Tipična klinička slika akutne peritonealne infekcije (difuzni bol u truhu, groznica, jeza, osetljivost pri palpaciji, odsustvo peristaltike) je retko prisutna. Često se infekcija manifestuje samo kao pogoršanje funkcije jetre, hipotenzija, sa hepatičnom encefalopatijom ili pogoršanjem funkcije bubrega. SBP može da prati krvarenje u probavni kanal. Loš prognostički faktor je bubrežna insuficijencija, koja se javlja kod trećine pacijenata sa SBP [1,2].

Prilikom lečenja pacijenata sa ascitesom kod ciroze treba obratiti pažnju na sledeće: Ponavljanje fizikalnih pregleda i obraćanje posebne pažnje na osetljivost abdomena može biti najbolji način da posumnjamo na mogući razvoj ove komplikacije. U studiji od 133 hospitalizovana pacijenta sa ascitesom, bol u truhu i osetljivost abdomena bili su češći kod pacijenata sa spontanim bakterijskim peritonitisom ( $P < 0,01$ ), ali nijedan drugi fizički znak ili laboratorijski test ne bi mogli da odvoje slučajeve spontanog bakterijskog peritonitisa od drugih slučajeva [10].

Dijagnoza se postavlja analizom punktiranog ascitesa, koji je obično mutan. Biohemijski, obično je transudat. Glavni dijagnostički kriterijum za SBP je broj neutrofila  $\geq 250$  mm<sup>3</sup>. Mikrobiološka analiza ascitesa pre uvođenja antibiotske terapije je opravdana da bi se identifikovale patogene bakterije i usmerio tretman prema antibiogramu, ali je kultura negativna u 60% [1,4,6]. Lečenje treba započeti što je pre moguće, pošto je stopa mortaliteta od SBP 20%-30%. Cefalosporini treće generacije, kao što su cefotaksim (2 grama svakih 8 sati tokom 5 dana) i ceftriakson (1 gram svakih 12 sati ili 2 grama svakih 24 sata tokom 5 dana), agensi prve linije humani albumin (1,5 g/kg

telesne težine pri postavljanju dijagnoze i 1 g/kg trećeg dana) za prevenciju hepatorenalnog sindroma, koji se javlja kod SBP u 30%. Antibiotički tretman SBP je uspešan u 90% slučajeva, uspeh se proverava drugom paracentezom nakon 48 sati antibiotičke terapije [4,9,10,11]. Ponavljanje SBP u prvoj godini bez preventivnih antibiotika je 70%, pa je antibiotička profilaksa indikovana posle izlečenja SBP. Predloženi ambulantni profilaktički režimi uključuju sledeće: Norfloksacin - 400 mg dnevno/trajno ili Ciprofloksacin - 750 mg nedeljno. Profilaktička terapija antibioticima je neophodna i za pacijente sa cirozom jetre i akutnim gastrointestinalnim krvarenjem (ceftriakson kod pacijenata sa uznapredovalom cirozom jetre ili norfloksacin), jer smanjuje učestalost teških infekcija i mortalitet. Preventivni antibiotik (norfloksacin 400 mg/dan) može se uvesti i kod pacijenata sa uznapredovalom cirozom jetre i niskim sadržajem proteina u ascitesu (manje od 15 g/L) bez prethodne epizode SBP, jer smanjuje pojavu SBP i poboljšava opstanak [11].

### ZAKLJUČAK

Ascites je patološka akumulacija tečnosti unutar peritonealne šupljine koja se

najčešće nalazi kod pacijenata sa cirozom, a njeno prisustvo najavljuje značajan morbiditet i mortalitet. Generisanje cirotičnog ascitesa je multifaktorsko, u suštini je posledica portalne hipertenzije vođeno globalnim abnormalnostima u hormonskoj regulaciji i vaskularnom statusu. Identifikacija ascitesa se lako utvrđuje fizikalnim pregledom i slikovnim tehnikama. Dijagnostička paracenteza je integralna procedura u određivanju etiologije ascitesa i daljem razgraničenju bilo koje povezane infekcije ili maligniteta. Spontani bakterijski peritonitis je jedna od najčešćih bakterijskih infekcija kod pacijenata sa cirozom, a najčešće se javlja kod pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti jetre. Ponavljanje SBP u prvoj godini bez preventivnih antibiotika je 70%, pa je antibiotička profilaksa indikovana posle izlečenja SBP. Predloženi ambulantni profilaktički režimi uključuju sledeće: Norfloksacin 400 mg dnevno/trajno ili Ciprofloksacin 750 mg nedeljno. Ascites se može uspešno lečiti agresivnim ograničenjem soli i upotrebom diuretičkog režima kod većine pacijenata, međutim u nekim slučajevima može biti potrebna ugradnju transjungularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta ili razmotriti mogućnost transplantacije jetre.

### Literatura

1. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397–417.
2. CDC/National Center for Health Statistics. Chronic liver disease and cirrhosis. Centers for Disease Control and Prevention. January 17, 2023. Available at <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/liver-disease.htm>. preuzeto 28.avgust 2024
3. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151-71.
4. Gregor Novak Ascites. *Gastroenterolog* 2018; suplement 3: 20–24.
5. Drnovšek J, Štabuc B. Jetrna ciroza. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina*. 5th ed. Ljubljana: Medical faculty: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 651–4.
6. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646–54.
7. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 124–37.
8. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Sinha RA. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(2):206-37.
9. Jennifer Price Recognition and Management of Spontaneous Bacterial PeritonitisHepatitis C Online Last Updated: March 4th, 2024 <https://cdn.hepatitisc.uw.edu/pdf/management-cirrhosis-related-complications/spontaneous-bacterial-peritonitis-recognition-management/core-concept/all> preuzeto 28.avgusta 2024.)
10. Wallerstedt S, Olsson R, Simren M, et al. Abdominal tenderness in ascites patients indicates spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Intern Med*. 2007;18(1):44-7.
11. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74:1014-48.