



**T.C**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİROZ VE HEPATORENAL SENDROMDA ENDOTEL  
DİSFONKSİYONU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sümeyra DÖRTDUDAK**

**KAYSERİ-2014**



**T.C**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİROZ VE HEPATORENAL SENDROMDA ENDOTEL  
DİSFONKSİYONU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sümeyra DÖRTDUDAK**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR**

**KAYSERİ-2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerini benimle paylaşıp yolumu aydınlatan ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR olmak üzere tüm hocalarıma;

Tezimin oluşum sürecinde yönlendirmeleri ile tezimin şekillenmesini sağlayan ve her konuda desteğini gördüğüm Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT'e;

Tezimin biyokimyasal aşamasında çalışmama yaptığı katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Figen NARİN'e;

Tezimin istatistiksel aşamasında çalışmama yaptığı katkılarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr.Ferhan ELMALI'ya;

Tezime yaptığı katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Nihat KALAY ve Sayın Dr. Ebru ALTUNEL'e

Birlikte geçirdiğimiz zaman boyunca gösterdikleri dostluk ve samimi destekleri için araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Bugün bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan ve hayatımın her anında yanımda olan Canım Anneme, Babama, Kardeşlerime ve zor günlerimde desteğini esirgemeyen Sayın Halil DERİN'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Sümeyra DÖRTDUDAK

Kayseri–2014

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ii
<b>KISALTMALAR</b> .....	iv
<b>TABLOLAR LİSTESİ</b> .....	vi
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	vii
<b>ÖZET</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. Karaciğer Sirozu.....	2
2.1.1 Tanım .....	2
2.1.2 Etyoloji.....	2
2.1.3 Sınıflandırılması.....	4
2.1.4 Klinik Bulgular .....	5
2.1.5 Tanı .....	5
2.1.6 Prognoz .....	6
2.1.7 Komplikasyonlar.....	8
2.2. Hepatorenal Sendrom .....	8
2.2.1. Hepatorenal Sendrom Tanımı:.....	9
2.2.2. Tanı Kriterleri .....	9
2.2.3. Hepatorenal Sendrom Patogenezi.....	10
2.2.4. Hepatorenal Sendrom Klinik Tipleri: .....	13
2.2.5. Hepatorenal Sendrom Tedavisi:.....	14
2.2.5.1. Karaciğer Transplantasyonu.....	14
2.2.5.2. Volüm Ekspansiyonu ve Vazokonstrüktörler .....	15
2.2.5.3. Transjuguler intrahepatik Portosistemik Şant .....	16

2.2.5.4. Diğer Tedavi Modelleri.....	16
2.3. Endotel Disfonksiyonu Genel Bilgiler .....	16
2.3.1. Endotel:.....	16
2.3.2. Endotel Disfonksiyonu: .....	17
2.3.3. Endotel Tarafından Salgılanan Vaso-aktif Maddeler .....	17
2.3.4. Endotel Fonksiyon Göstergeleri .....	18
2.3.4.1. Nitrik Oksit (NO) .....	19
2.3.4.2. Endotelin .....	20
2.3.4.3. Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) .....	21
2.3.4.4. Akım aracılı dilatasyon ölçümü (FMD).....	22
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>25</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>
<b>TEZ ONAY SAYFASI.....</b>	<b>71</b>

## KISALTMALAR

A2	: Anjiotensin 2
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arginin
Alb	: Albümin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMA	: Antimitokondriyal antikor
ANA	: Antinükleer antikor
Anti-LKM1	: Anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikor 1
Anti-SMA	: Anti-düz kas antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
cGMP	: Siklik guanidin monofosfat
CPT	: Child-Pugh-Turcotte
Cr	: Kreatinin
Da	: Dalton
DDAH	: Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
ET-I	: Endotelin-I
FeNa	: Fraksiyone sodyum ekskresyonu
FMD	: Flow mediated dilatation
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gamma glutamil transpeptidaz
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HRS	: Hepatorenal Sendrom
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü-I

LDH	: Laktat dehidrogenaz
L-NMMA	: N-monometil-L-arjinin
NO	: Nitrik oksit
NOS	: NO sentetaz
PAI-1	: Plasminojen aktivatör inhibitörü-I
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PECAM-1	: Trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü
PGH <sub>2</sub>	: Prostaglandin H <sub>2</sub>
PGH <sub>2</sub>	: Prostaglandin H <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	: Prostaglandin I <sub>2</sub>
PHT	: Portal Hipertansiyon
PLT	: Trombosit
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
PRMT 1	: Protein arginin metiltransferaz tip 1
PT	: Protrombin zamanı
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RBC	: Kırmızı küre
RNA	: Ribonükleik asit
SDMA	: Simetrik dimetil arginin
T.bil	: Total bilirubin
TIPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
TNF- $\alpha$	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
t-PA	: Doku tipi plasminojen aktivatörü
TxA <sub>2</sub>	: Tromboksan A <sub>2</sub>
V	: Vazopressin
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-I immünglobulin M (IgM)
vWF	: von Willebrand faktör

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler .....	3
<b>Tablo 2:</b>	Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorlaması .....	7
<b>Tablo 3:</b>	HRS gelişimi için yüksek risk oluşturan faktörler .....	13
<b>Tablo 4:</b>	Çalışmaya alınmama kriterleri .....	26
<b>Tablo 5:</b>	Hasta gruplar ve kontrol grubunun verileri .....	29
<b>Tablo 6:</b>	HRS ve siroz hastalarının verilerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 7:</b>	HRS ve dekompanse siroz hastalarının verilerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 8:</b>	HRS ve prerenal ABY hastalarının verilerinin karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 9:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki verilerin korelasyon tablosu.....	33
<b>Tablo 10:</b>	Sirozlu hastalardaki verilerin korelasyon tablosu .....	34
<b>Tablo 11:</b>	Dekompanse sirozlu hastalardaki verilerin korelasyon tablosu .....	35
<b>Tablo 12:</b>	HRS' li hastalardaki verilerin korelasyon tablosu.....	36

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b>	HRS patogenezi.....	12
<b>Şekil 2:</b>	L-arjinin ve metillenen arjininlerin kimyasal yapıları.....	21
<b>Şekil 3:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki serum NO düzeyi ile Cr değeri arasındaki korelasyon eğrisi .....	36
<b>Şekil 4:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki serum ADMA düzeyi ile Cr değeri arasındaki korelasyon eğrisi .....	37
<b>Şekil 5:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki serum NO düzeyi ile GFR değeri arasındaki korelasyon eğrisi .....	37
<b>Şekil 6:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki serum ADMA düzeyi ile GFR değeri arasındaki korelasyon eğrisi .....	38
<b>Şekil 7:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki ET-1 düzeyi ile GFR değeri arasındaki korelasyon eğrisi .....	38
<b>Şekil 8:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki FMD ile Cr değerleri arasındaki korelasyon eğrisi .....	39
<b>Şekil 9:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki FMD değeri ile Child-Pugh skoru arasındaki korelasyon eğrisi .....	39
<b>Şekil 10:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki FMD değeri ile MELD skoru arasındaki korelasyon eğrisi .....	40
<b>Şekil 11:</b>	Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki FMD ile GFR değerleri arasındaki korelasyon eğrisi .....	40
<b>Şekil 12:</b>	Dekompanse sirozlu hastalardaki NO düzeyi ile total bilirubin değeri arasındaki korelasyon eğrisi .....	41
<b>Şekil 13:</b>	Dekompanse sirozlu hastalardaki ADMAdüzeyi ile total bilirubin değeri arasındaki korelasyon eğrisi .....	41
<b>Şekil 14:</b>	Dekompanse sirozlu hastalardaki ET-1 düzeyi ile total bilirubin değeri arasındaki korelasyon eğrisi .....	42
<b>Şekil 15:</b>	Dekompanse sirozlu hastalardaki NO düzeyi ile MELD skoru arasındaki korelasyon eğrisi .....	42

<b>Şekil 16:</b> Dekompanse sirozlu hastalardaki ADMA düzeyi ile MELD skoru arasındaki korelasyon eğrisi .....	43
<b>Şekil 17:</b> HRS'li hastalardaki FMD değeri ile Child-Pugh skoru arasındaki korelasyon eğrisi .....	43

## SİROZ VE HEPATORENAL SENDROMDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU

### ÖZET

**Amaç:** Sirozun oluşturduğu komplikasyonlardan ölüme en sık yol açanı hepatorenal sendrom (HRS) dur. HRS, akut veya kronik ağır karaciğer hastalığında gösterilebilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği gelişmesidir. Etyopatofizyolojisi tam aydınlatılamamıştır. Bizim amacımız HRS patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen endotel disfonksiyonunu serum nitrik oksit (NO), asimetrik dimetil arginin (ADMA), endotelin-1 (ET-1) seviyeleri ve Flow Mediated Dilatation-Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) yöntemi ile göstererek patogenezin aydınlatılmasına ve böylece yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktır.

**Metod:** Uluslararası Assit Kulübü hepatorenal sendrom tanı kriterlerine göre tanı konulmuş hepatorenal sendromlu 9, tanıları hepatobiliyer ultrasonografi, klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri ile desteklenen dekompanse karaciğer sirozlu 12 ve kompanse karaciğer sirozlu 11, tanıları renal ultrasonografi, klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve fraksiyonel sodyum ekskresyonunun hesaplanması ile konulmuş prerenal akut böbrek yetmezlikli 10 olmak üzere toplam 42 olgu ve kontrol grubu olarak 10 sağlıklı kişi çalışmaya alındı. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile endotel disfonksiyonu göstergeleri ( NO, ADMA, ET-1) ve non-invaziv ultrason metodu FMD ile endotel disfonksiyonu değerlendirildi.

İstatiksel analizler için SPSS - 22 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Karaciğer hastalığı bulunanlarda hastalığın derecesi ile korele olarak serum NO, ADMA, ET-1 seviyelerinde artış tespit edildi. Kontrol grubu ile tüm hasta grupları karşılaştırıldığında bu artış istatiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.25$ ,  $p=0.127$ ,  $p=0.464$ ).

FMD değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Karaciğer hastalığı bulunanlarda bu artış hastalığın derecesi ile korele idi.

Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda NO ve ADMA düzeyleri ile kreatinin (Cr) değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı ( $p=0.004$ ,  $p=0.005$ ). NO ve ADMA düzeyleri ile Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFR) değeri arasında negatif yönde

yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı ( $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ). FMD ile Cr değeri ve Child-Pugh-Turcotte (CPT) skoru arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı ( $p=0.004$ ,  $p=0.003$ ). FMD değeri ile GFR değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı ( $p=0.009$ ).

HRS hastalarında FMD değeri ile Child-Pugh skoru arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $p=0.007$ ).

**Sonuç:** Sirozlu hastalarda böbrek yetmezliği gelişiminde ve HRS patogeneğinde endotel fonksiyonundaki değişikliklerin rol aldığı düşünülmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile korele olarak endotel disfonksiyonunu gösteren biyokimyasal belirteçler NO, ET-1, ADMA düzeyindeki artış, siroz hastalarında gelişebilecek renal yetmezliğin tanısal göstergesi olarak bu maddelerin kullanılabilmesine işaret etmektedir. HRS hastalarında yüksek bulunan NO, ET-1 ve ADMA'nın üretimini engelleyen ve düzeyini düşüren ilaçların geliştirilmesi ile ölümcül olan bu durumun tedavisi mümkün olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Böbrek Yetmezliği, Endotel Disfonksiyonu, Hepatorenal Sendrom (HRS), Siroz.

# ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HEPATORENAL SYNDROME AND CIRRHOSIS

## ABSTRACT

**Aim:** Hepatorenal syndrome (HRS) is one of the most lethal complications of cirrhosis. HRS is a renal failure seen on advanced chronic or acute liver diseases with no defined reasons. Etiopathophysiology of HRS has not been defined entirely yet. Aim of this study is to enlighten pathogenesis by showing endothelial dysfunction which is considered taking a role in pathophysiology of HRS with levels of serum Nitric Oxide (NO), Asymmetric Dimethyl Arginine (ADMA), Endothelin-1 (ET-1) and Flow Mediated Dilatation (FMD) technique.

**Materials and Methods:** The study consisted of four patient groups as hepatorenal syndrome, decompensated cirrhosis, compensated cirrhosis, prerenal acute renal failure and a control group. In total, 42 patients and 10 healthy volunteers were examined. 9 HRS patients were diagnosed in accordance with the latest criteria, suggested by the International Ascites Club. Diagnosis of 12 decompensated and 11 compensated cirrhotic patients was established based on clinical, biochemical and ultrasonographic findings. Likewise, 10 prerenal acute renal failure patients were diagnosed according to clinical, biochemical, and ultrasonographic findings in addition to fractional sodium excretion values. Biochemical parameters of endothelial dysfunction (NO, ET-1, and ADMA) and endothelial dysfunction were evaluated by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) method and FMD technique respectively. In this study SPSS-22 program was used for statistical analysis.

**Results:** Positive correlation was found between liver disease stage and serum NO, ADMA, and ET-1 levels for cirrhosis. Likewise, as severity of liver disease increases so as FMD measurement does. When control groups and all patient groups studied on were compared, there was no statistical relationship as can be seen by  $p$  values ( $p=0.25$ ,  $p=0.127$ ,  $p=0.464$ ). FMD measurements were found higher for patients than the control groups ( $p<0.001$ ). Positive strong relationship between Creatinine (Cr) and NO levels for liver disease patients ( $p=0.004$ ) was established. Similarly, for liver disease patients, this study reveals positive strong relationship between (Cr) and ADMA as well ( $p=0.005$ ). On the other hand, there was a negative strong relationship between

Glomerular Filtration Rate (GFR) with NO and ADMA ( $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ) respectively. Furthermore there was a positive strong relationship between FMD and Cr levels ( $p=0.004$ ) and CPT score ( $p=0.003$ ). In contrast a negative strong relationship between FMD and GFR levels were observed ( $p=0.009$ ). Last but not least, this study displayed a positive strong relationship between FMD and CPT score in HRS patients ( $p=0.007$ ).

**Conclusion:** This study shows that changes in endothelial function plays a role on HRS pathogenesis and development of renal failure in cirrhosis. Increase in levels of endothelial dysfunction biochemical parameters (NO, ET-1, and ADMA) due to increase in severity of cirrhosis shows that these biochemical parameters can be used for the diagnosis of renal failure in cirrhosis.

In conclusion it seems probable to cure this lethal complication by new treatment modalities capable for decreasing the levels of NO, ET-1 and ADMA; which are usually high for HRS patients.

**Key Words:** Acute Renal Failure, Cirrhosis, Endothelial Dysfunction, Hepatorenal Syndrome (HRS).

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olan siroz, fibrozis ve normal yapının yerini anormal nodüllere bırakması ile karakterize diffuz bir süreçtir (1). Siroz hastalarında hastalık sürecinde hayatı tehdit eden, hemen ve hızla müdahale edilmez ise ölüme sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (2). Sirozun oluşturduğu komplikasyonlardan, ölüme en sık yol açanı hepatorenal sendromdur (HRS). HRS, akut veya kronik ağır karaciğer hastalığında klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği gelişmesidir. Hepatorenal sendromun erişkin asitli hastalarda insidansı % 8 olarak bildirilmektedir (3)

HRS böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış şekline ve şiddetine göre iki tipe sınıflandırılır: Tip 1 HRS iki haftadan daha kısa sürede bazal kreatinin değerinin %50 artması ile tanımlanan şiddetli ve hızla ilerleyen böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Yapılan çok sayıda çalışmaya göre spontan bakteriyel peritonit, gastrointestinal kanama, albumin replasmanı yapılmadan fazla miktarda parasentez yapılması tip 1 HRS oluşumunu presipite etmektedir. Tip 1 HRS ortalama yaşam süresi başlangıçtan itibaren 2 hafta olan en kötü prognozlu siroz komplikasyonudur. Tip 2 HRS Tip 1'e göre daha az şiddette böbrek yetmezliği bulunan diüretiklere dirençli asit ile karakterizedir. Tip 2 HRS'li hastalar enfeksiyon, kanama gibi presipitan faktörlere maruz kaldıklarında tip 1 HRS gelişimine eğilimlidir (4,5).

HRS'de temel bulgu böbreğin tübüler fonksiyonlarında etkilenme olmaksızın renal vasküler yatakta vazokonstrüksiyon ve buna bağlı renal perfüzyonun azalmasıdır. Etyopatofizyolojisi tam aydınlatılamamıştır. Patogenezi aydınlatmak için farklı hipotezler ileri sürülmektedir. Bunlardan en yaygın iki tanesi şu şekildedir:

İlk hipoteze göre renal hipoperfüzyon, karaciğer hastalığının kendisine bağlı gelişmektedir. Karaciğer hastalığında bu organdan köken alan renal vazodilatatör etkili faktörlerin sentezinin azalması renal hipoperfüzyona yol açmaktadır(6,7).

İkinci hipoteze göre ise başta splanknik alan olmak üzere sistemik arteriyel vazodilatasyona ve sistemik vasküler dirençte azalmaya bağlı baroreseptör ilişkili sistemik vazokonstriktör maddeler aktive olmakta, renal vasküler yatak ve tüm sistemde vazokonstriksiyon gelişmesiyle renal perfüzyon bozulmaktadır(3). Siroz ve HRS'da görülen periferik arteriyel vazodilatasyonda NO gibi endotel ilişkili vazodilatatörlerin artışı rol oynamaktadır(8).

Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde çeşitli biyokimyasal ve radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Endotel fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan dolaşımdaki belirteçler nitrik oksit (NO) ve metabolitleri, endotelial NO sentetaz (eNOS) inhibitörü asimetrik dimetil arginin (ADMA), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), e-selektin, p-selektin ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA) dır (9-12).

Endotel fonksiyon bozukluğunun saptanmasında arteriyel sertlik (pulse wave velocity; PWV), karotid intima media kalınlığı (carotid intima media thickness; IMT) ve akıma bağlı dilatasyon (flow mediated dilatation; FMD) gibi yöntemler de yaygın olarak kullanılmaktadır(13, 14)

Bizim amacımız HRS patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen endotel disfonksiyonunu serum NO, ADMA, ET-1 seviyeleri ve FMD yöntemi ile ortaya koymak, kompanse sirozlu, dekompanse sirozlu, akut böbrek yetmezlikli hastalar ve kontrol grubu ile HRS'li hastaları karşılaştırarak HRS'deki endotel disfonksiyonunu kanıtlamak ve böylece patogenezele ilgili bilgilere ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğer Sirozu

#### 2.1.1 Tanım

Kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olan siroz, fibrozis ve normal yapının yerini anormal nodüllere bırakması ile karakterize diffuz bir süreçtir. Bu rejeneratif nodüller normal organizasyondan yoksun olup fibroz doku ile çevrelenmiştir. Süreç tüm karaciğer dokusunu kapsar ve geri dönüşümsüzdür(1).

Siroz klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon (PHT) bulguları ile seyreden, mortal bir hastalıktır (15,16).

#### 2.1.2 Etyoloji

Karaciğer sirozu tanı ve tedavideki hızlı gelişmelere rağmen hala dünyada ve ülkemizde mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Siroza bağlı ölümler Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ölüm sıralamasında 12. sırayı almakta ve yılda yaklaşık 27,000 kişi bu nedenle ölmektedir (1,17,18). Siroz sıklığı 25-400/100000 kişidir (1). Afrika ve Asya ülkelerinde siroz etyojisinde hepatit B enfeksiyonu, Amerika'da ise alkol ilk sıradadır (18).

Tüm dünyada kronik hepatit C ve alkolik karaciğer hastalığı sirozun en sık nedenleri olup, bunları nonalkolik karaciğer yağlanması ve kronik hepatit B izler. Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği sirozun diğer sık rastlanan nedenleridir. Bütün nedenler aranıp dışlandığında siroz 'kriptojenik' kabul edilir (1).

**Tablo 1.** Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler(1)

<b>Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler</b>		
<b>A) Nedeni kanıtlanmış olanlar</b>	1. Kronik hepatitler	Viral hepatitler (B,C,D) Otoimmün hepatitler
	2. Alkol	
	3. Biliyer hastalıklar	Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Sekonder biliyer siroz
	4. Kalıtsal metabolik hastalıklar	Hemokromatozis Wilson hastalığı Alfa-1 antitripsin eksikliği Kistik fibrozis Glikojen depo hastalıkları Galaktozemi Hereditier tirozinemi Hereditier fruktoz intoleransı Hereditier hemorajik telenjektazi Abetalipoproteinemi Porfiryra
	5. İlaç ve toksinler	
	6. Venöz çıkış obstrüksiyonu	Budd-Chiari sendromu Veno-oklüzif hastalık
	7. Kalp yetmezliği	Kronik sağ kalp yetmezliği Triküspit yetmezliği
	8. İntestinal by-pass cerrahisi	Jejunoileal by-pass Gastroplasti
	9. Diğer sebepler	Sifiliz Sarkoidoz
<b>B) Kanıtlanmamış Nedenler</b>	1. Viral hepatit G	
	2. Şistozomiazis	
	3. Mikotoksinler	
	4. Malnutrisyon	
	5. Obezite	
	6. Diabetes Mellitus	
<b>C) Nedeni Bilinmeyenler</b>	1. Kriptojenik (idiyopatik)	
	2. İndian çocukluk sirozu	

### 2.1.3 Sınıflandırılması

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır.

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskobik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve mikst olmak üzere 3 morfolojik tipte tanımlanır(19).

1. Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Posthepatitik siroz bu gruba girer.
2. Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Zamanla makronodüler veya mikst tipte sonuçlanır. Alkolik siroz bu gruba girer.
3. Mikst tipte siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

Klinik olarak siroz kompanse ve dekompanse olarak sınıflandırılabilir(1).

1. Kompanse Siroz: Bu evrede siroz çoğunlukla asemptomatiktir. Kronik karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisi yapıldığında ya da diğer nedenlerle veya batin operasyonları öncesi yapılan rutin fizik muayene, biyokimyasal testler ve görüntülemeler sırasında tesadüfen tanı alır. Nonspesifik halsizlik, libido kaybı, uyku bozuklukları tek yakınma olabilir. Kompanse sirozu olan hastaların yaklaşık %40 kadarında özofageal varis vardır. Kanamalı olmayan gastro-özofageal varisler asemptomatik olup, varlıkları (kanama olmadan) dekompanseasyon işareti değildir (1).
2. Dekompanse Siroz: Bu evrede dekompanseasyon işaretleri olan asit, varis kanaması, sarılık, hepatik ensefalopati ya da bulguların çeşitli kombinasyonları görülür. Dekompanseasyonun en sık bulgusu olan asit, dekompanse sirozlu hastaların %80'inde görülür (1).

#### **2.1.4 Klinik Bulgular**

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı assit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile başvurur, yapılan rutin muayeneler esnasında tesadüfen tanı konur. Hastaların bir kısmı başka bir nedenden ölene kadar kompanse siroz aşamasında kalabilir. Diğer kısmı ise aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde dekompanse siroz dönemine girerler (1,20). Klinik bulgular hepatoselüler yetmezliğe veya portal hipertansiyona bağlı olarak ortaya çıkar. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar; sarılık, kanama diatezi (burun, dişeti kanaması), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider anjiom), protein metabolizma bozuklukları (adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, assit ve ödem), hematolojik bozukluklardır (anemi). Portal hipertansiyona bağlı olanlar ise assit, ödem, splenomegali, özefagus varis kanaması, kollateral dolaşım ve pulmoner anormalliklerdir (siyanoz, dispne). Sirozun dekompanse olduğunun en önemli bulgusu assitin varlığıdır(1, 18, 19).

#### **2.1.5 Tanı**

Anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal testlerle karaciğer sirozu tanısı tipik vakalarda oldukça kolaydır. Portal hipertansiyon ve hepatoselüler yetersizlik belirti ve bulgularının birkaçının birarada bulunması ile tanı desteklenir. Assit varlığı nedeniyle abdominal distansiyon, spider anjioma, jinekomasti, palmar eritem, parotis hiperplazisi, beyaz tırnak, çomak parmak, dupuytren kontraktürü, splenomegali, hepatik ensefalopatide flapping tremor görülebilir.

Laboratuvar parametrelerinden tam idrar analizinde genellikle ürobilinojenüri izlenir. Sirotik hastaların % 75'inde anemi görülür. Bu zaman zaman kanama ve hemolize bağlı olabileceği gibi kronik hastalık anemisi de görülebilir. Portal hipertansiyona bağlı sekonder hipersplenizm nedeniyle lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni görülebilir. Protombin zamanı (PT)'nda artış gözlenir. Bilirübin, primer ve sekonder biliyer sirozlarda oldukça yüksek tespit edilir. Diğer nedenlere bağlı sirozda da hastalık aktivitesi ve evresiyle ilişkili yükseklikler izlenebilir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) olguların bir kısmında normal olabilir ancak aktif sirozda yüksektir. Biyokimyasal parametrelerden en önemlisi aynı zamanda karaciğerin

sentez kapasitesini de yansıtan serum albümin düzeyidir. Sirozda albümin düzeyinde düşme ve retiküloendotelyal sistemde aşırı antijenik stimulasyona bağlı globülin yüksekliği sebebiyle normalde yaklaşık 1 olan albümin globülin oranı ters döner. Alkolik, otoimmün ve kriptojenik sirozlarda immünglobülinlerde artış gözlenir. Primer biliyer siroz (PBS)'da immünglobulin M (IgM) artışı dikkat çekicidir. Serum elektrolit değişiklikleri, özellikle hiponatremi karşımıza çıkar. Viral hepatitlerin etiolojideki önemine istinaden hepatit B, C ve delta virüsünün serolojik belirteçleri özellikle hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit (HBV-DNA) ve hepatit C virüsü ribonükleik asit (HCV-RNA) testleri çalışılmalıdır. Ayrıca etiyojolojiyi aydınlatma amaçlı 24 saatlik idrarda bakır düzeyi, seruloplazmin düzeyi, alfa 1 antitripsin düzeyi, serum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, serum transferrin saturasyonu, antimitokondriyal antikor (AMA), antinükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (Anti-SMA), Anti-karaciğer böbrek mikrozom antikor - 1 (Anti-LKM1) düzeyleri incelenmelidir. Assit incelemesinde serum-assit albümin gradientinin 1.1'in üzerinde olması portal hipertansiyonun varlığı açısından %97 doğruluğa sahiptir (1,21).

Ultrasonografi değerli bir görüntüleme yöntemidir. Karaciğerin hipertrofisi veya atrofisi, rejenerasyon nodüllerinin görülmesi, sol lobda büyüme, kaudat lob hipertrofisi, splenomegali varlığı, kollaterallerin görüntülenmesi, assit varlığı önemli bulgulardır. Özofagogastroskopi özofagus ve midedeki varislerin tanımlanmasında tanısız ve kanama ile komplike olan hastalarda tedavi edici öneme sahiptir. Karaciğer sirozunun tanısında en kesin yöntem karaciğer biyopsisidir. Etiyolojide rol oynayan etken hakkında da bilgiler verebilir. Biyopsi perkütan, transjuguler ve laparoskopik olarak yapılabilir (22,23).

### **2.1.6 Prognoz**

Prognoz; etyoloji, klinik (tanı konulduğu zamanki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır (1). Kompanse sirozlu hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %90 olup bunların %50'si 10 yıl içinde dekompanse hale gelir (1). Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşama oranı %16, 5 yıllık yaşama oranı %8 civarındadır (24).

Siroz için her birinin farklı prognostik özellikleri olan dört klinik evre belirlenmiştir. Evre I yani varisi ya da assiti olmayan hastalarda mortalite %1 oranındadır. Varisi olan

ama assiti ya da varis kanaması olmayan Evre II hastalarda mortalite yılda %4 kadardır. Assiti olan Evre III hastalarda (varis eşlik edebilir veya etmeyebilir ancak varis kanaması olmamalıdır.) yıllık mortalite %20 civarındadır. Evre IV hastalarda (assit eşlik edebilir veya etmeyebilir) yıllık mortalite %57 civarında olup, ölümlerin yaklaşık yarısı ilk kanama epizodundan sonraki 6 hafta içinde gelişir. Evre I ve II kompanse siroz ile uyumludur, evre III ve IV ise dekompanse siroz anlamına gelir (1).

Hepatik ensefalopati, assit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özefagus varis kanaması kötü prognoza işaret eder. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorlamasıdır (Tablo2). Child-Pugh-Turcotte evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (1,2,19).

**Tablo 2: Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorlaması (19)**

Parametreler	Değerler	Puan
<b>Ensefalopati</b>	Yok	1
	Grade I-II( ya da presipite eden faktör varlığı)	2
	Grade III-IV( ya da spontan)	3
<b>Assit</b>	Yok	1
	Grade I-II ( ya da kolay tedavi edilebilir)	2
	Grade III-IV ( ya da refrakter)	3
<b>Bilirubin(mg/dl)</b>	< 2	1
	2-3	2
	> 3	3
<b>Albumin(gr/dl)</b>	> 3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
<b>Protrombin</b>	1-4/<1.7	1
<b>Zamanı</b>		
<b>(uzamış</b>	4-6/1.7-2.3	2
<b>saniye/İNR)</b>		
	>6/>2.3	3

Child A=5-6 Puan

Child B=7-9 Puan

Child C=10-15 puan

### **2.1.7 Komplikasyonlar**

Siroz hastalarında hastalık sürecinde hayatı tehdit eden, hemen ve hızla müdahale edilmez ise ölüme sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (2).

Karaciğer siroz komplikasyonları (19)

1. Portal hipertansiyon
2. Assit ve spontan assit enfeksiyonlar (Spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatoselüler karsinoma
5. Karaciğer yetmezliği
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm
9. Enfeksiyonlar
10. Hematolojik bozukluklar
11. Endokrin bozukluklar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

Sirozun oluşturduğu komplikasyonlardan, ölüme en sık yol açanı hepatorenal sendromdur. HRS ilerlemiş, assit ve portal hipertansiyonlu olguların ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer alır(3).

### **2.2. Hepatorenal Sendrom**

İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik, laboratuvar ve morfolojik yöntemlerle nedeni açıklanamayan böbrek yetmezliği tablosu hepatorenal sendrom olarak tanımlanmaktadır(23, 25).

Literatürde ilk defa 19. Yüzyılda Fredrichs tarafından bildirilmiştir. 1863 yılında Austin Flint, siroz hastalarında oluşan akut böbrek yetmezliğine bağlı ölümlerin otopsi incelemelerinde böbreklerde histolojik bir bozukluk olmadığını bildirmiştir. Bundan 93 sene sonra Hecker ve Sherlock HRS olgularında idrar sodyumunun düşük olduğu ve idrarda proteinüri saptanmadığını açıklamışlardır (3). HRS ilerleyici renal yetersizlikle sonuçlanan sirozun geç bir komplikasyonudur. Hastalığın yıllık insidansı asitle komplike olmuş sirozlularda %8 civarındadır (26). Son derece ölümcül seyirli bu tabloda azoteminin yerleşmesinden itibaren ölüm olasılığı %95'dir (25).

### **2.2.1. Hepatorenal Sendrom Tanımı:**

Portal hipertansiyon ile beraber ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan olgularda renal fonksiyonların bozulması ile karakterize bir sendromdur (27). Böbrek arteriyollerinde önemli miktarda vazokonstriksiyon, buna bağlı olarak glomeruler filtrasyonda düşme, böbrek dışı dolaşımda ise arteriyel vazodilatasyon ve buna bağlı olarak total sistemik dirençte azalma mevcuttur. Bu klinik tablo düşük efektif arteriyel volume bağlı olarak azalmış renal perfüzyona cevaben gelişen renal vazokonstrüksiyon ile karakterizedir(23).

### **2.2.2. Tanı Kriterleri**

HRS tanısı aşağıdaki kriterlerin tamamının karşılanmasıyla konur. Bu kriterler Uluslararası Assit Kulübü'nün 2007 yılındaki revizyonuyla güncellenmiştir (26,28):

- 1- Hastada siroz ve assit varlığı
- 2- Serum kreatinin düzeyinin  $>1.5$  mg/dL (veya 133mmol/L)
- 3- Diüretik tedavisinin kesilmesinden ve albümin replasmanı (önerilen doz: 1gr/kg/gün, azami 100 gr/gün) ile volüm ekpansiyonu sağlandıktan en az 48 saat sonra serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dL'nin altına inmemesi) veya düzelme olmaması
- 4- Hastada şok tablosunun olmaması
- 5- Yakın zamanda veya halen nefrotoksik ilaç kullanım anamnezinin olmaması
- 6-Parankimal böbrek hastalığının olmaması ( $>500$  mg/gün proteinüri, mikrohematüri)

>50 RBC/saha ve/veya ultrasonografide böbrekte anormal görünüm olmaması (26,29)

### **2.2.3. Hepatorenal Sendrom Patogenezi**

HRS patofizyolojisi karmaşıktır ve tam anlamıyla anlaşılammıştır. HRS patofizyolojisinde birbiri ile ilişkili dört mekanizma rol oynamaktadır. HRS gelişimi ve bu dört mekanizmanın her birinin renal vazokonstriksiyon üzerindeki muhtemel etkileri, hastadan hastaya farklılık göstermektedir.

1. Hiperdinamik sirkülasyon ile periferik arteriyel vazodilatasyon ve ardışık renal vazokonstriksiyon
2. Renal sempatik sinir sistemi stimülasyonu
3. Kardiyak disfonksiyonun neden olduğu dolaşım bozukluğu ve renal hipoperfüzyon
4. Farklı sitokin ve vazoaaktif mediyatörlerin renal dolaşım ve diğer vasküler yataklara etkisi

#### **1. Periferik Arteriyel Vazodilatasyon**

Vazodilatatör prostaglandinlerin artışı ile oluşan sistemik vazodilatasyona ve sirotik karaciğere doğru kan akımındaki dirence ikincil splanknik alanda kan göllenmesine bağlı olarak efektif dolaşım volümü azalmaktadır. Karotis arter ve aortik yaydaki baraoreseptörler uyarılmakta, sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktive olmakta, vazopressin salınımı artmaktadır. Bunun sonuçları, hiperdinamik dolaşım ile kardiyak output'un artması, sistemik vasküler direnç, hipotansiyon ve renal damarlarda vazokonstriksiyondur.

Bu hipotez siroz ve HRS'de hemodinamik değişikliklere basit ve geleneksel bir açıklama getirmekte olup, insan çalışmaları ile test edilmemiştir(30).

#### **2. Renal sempatik sinir sistemi stimülasyonu**

Sempatik sinir sistemi tonusunun sirozlu hastalarda arttığı bilinmektedir. Bu durum temel alındığında, hepatik sinuzoidal basınç artışı veya sinuzoidal akımın azalmasına bağlı olarak hepatorenal refleksin aktive olduğu söylenebilir. Portal hipertansiyonlu hayvan modellerinde de aynı splenorenal refleks gözlenmiştir. Bu görüşün desteği ile

Jalan ve arkadaşları tarafından insanlarda bir çalışma yapılmış (31) ve transjuguler intrahepatik şanlı siroz hastalarında şantın akut oklüzyonu ile renal kan akımının azaldığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada HRS hastalarında lumbar sempatektomi yapılmış; 5 HRS hastasında GFR 25 ml/dk artmış, 3 hastada ise artış olmamıştır. Bu çalışmalar renal vazokonstriksiyona neden olan renal sempatik sinir sistemi aktivitesinin seçilmiş hastalarda HRS patogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir. Şu andaki deliller splenorenal ve hepatorenal refleksin HRS deki rolünü tam olarak açıklayamamaktadır. Ancak bazı hastalarda renal sempatik sistemin HRS patogenezinde rolü olduğu söylenebilir (30).

### **3. Kardiak disfonksiyon**

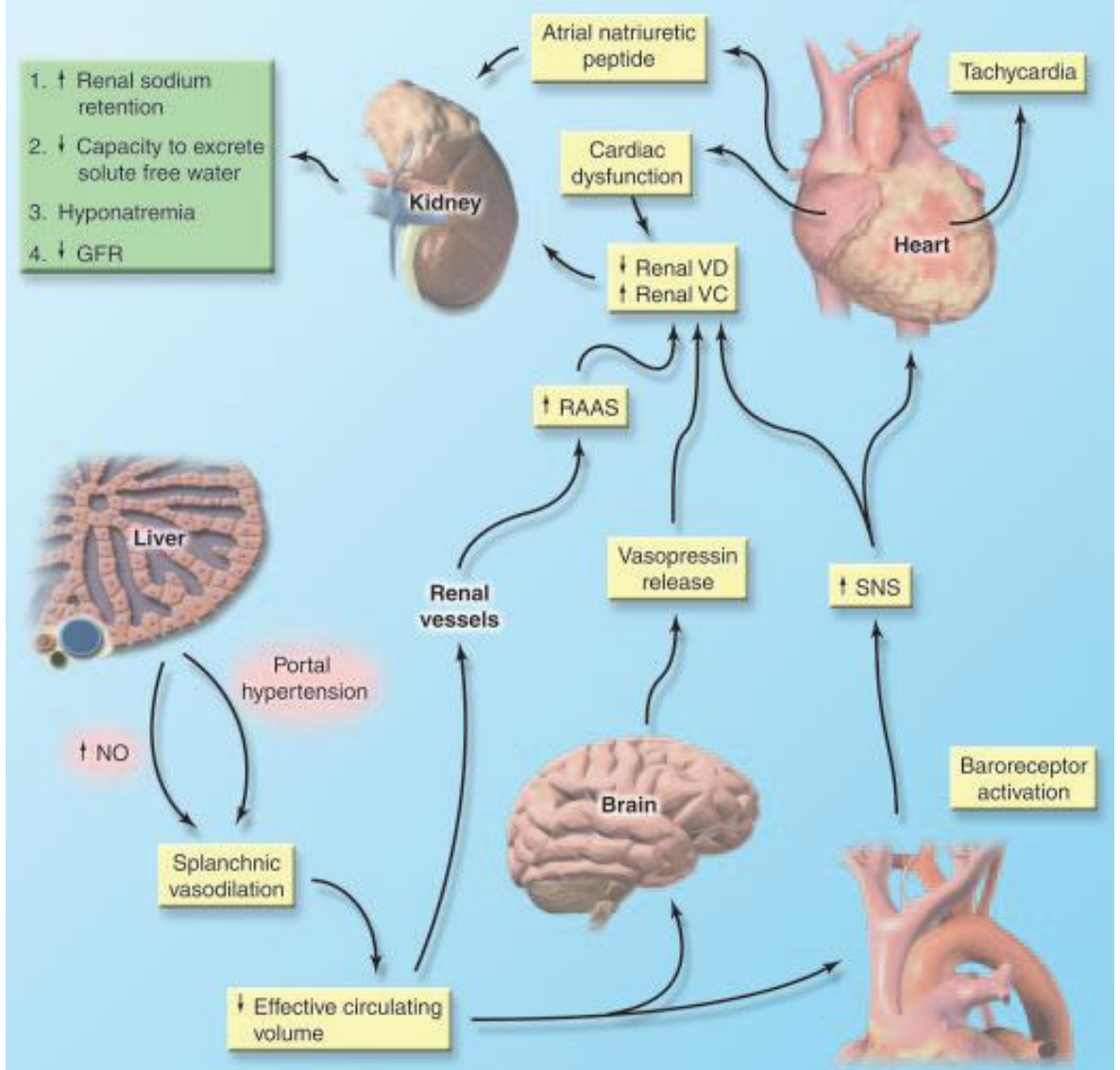
Kardiak output ve kalp hızındaki artış ileri karaciğer hastalığının hiperdinamik döneminin karakteristik özelliğidir. Buna bağlı olarak kardiak performans siroz hastalarında bozulmaktadır (30).

### **4. Sitokinler ve vazoaaktif mediyatörler**

Vazoaaktif ajanlar sistemik ve renal dolaşımı etkilemektedir. Bunlar: NO, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), endotelin, glukagon, intrarenal vazodilatatör prostaglandinlerdir. Siroz hastalarında splanknik alan ve sistemik dolaşımdaki gerilim stresinin artmasına bağlı olarak endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesi artmakta ve NO seviyesi yükselmektedir. Portal sistemdeki NO konsantrasyonu periferik plazma NO konsantrasyonundan daha yüksek olup, bu durum splanknik NO sentezinin fazla olduğunu desteklemektedir. Bu durum halen tartışmalı olan NO'nun hiperdinamik sirkülasyonda primer kaynak ve tetikleyici olma rolü için güçlü bir destektir (3,30). NO'nun vazodilatatör etkisi antagonistik olarak renal vazokonstriksiyona neden olmaktadır. HRS'de renal vazokonstriksiyona rağmen NO seviyeleri artmış bulunur.

Böbrekte renal vazokonstriksiyona intrarenal üretilen vazodilatatör prostaglandinler ve kalliklerin ile karşı konulmaktadır. Siroz ve assiti olan hastalarda üriner vazodilatatör prostaglandin atılımı normal kişilerden ve HRS'li hastalardan daha fazladır. Üriner prostaglandin atılımı en fazla dekompanse sirozlu hastalarda, en az HRS'li hastalarda görülmektedir. HRS'de prostaglandin üretimini azaltması ile ilişkili faktörler

bilinmemekte ancak şiddetli renal vazokonstiksiyonda azalmış prostaglandin üretiminin payı olduğu düşünülmektedir(30).



Şekil 1. HRS patogenezi (30)

HRS oluşumunu başlatan temel etken, karaciğer disfonksiyonudur. Ancak çoğu kez HRS'nin ortaya çıkmasına yardımcı olan diğer faktörler buna eşlik etmektedir (Tablo3).

**Tablo 3:** HRS gelişimi için yüksek risk oluşturan faktörler (3,32)

<b>Assiti olan non-azotemik sirozlu hastalarda HRS için yüksek risk oluşturan parametreler</b>
Daha önceki assit epizotları,
Hepatomegalinin olmaması
GFR'da ılımlı azalma
BUN'da ılımlı yükseklik
Serum kreatininde ılımlı yükseklik
Düşük serum sodyumu
Yüksek serum potasyumu
Kötü beslenme
Düşük idrar sodyumu
Başlangıç plasma osmolalitesinin düşük olması
Başlangıç idrar osmolalitesinin yüksek olması
Yüksek plasma renin aktivitesi
Düşük arter basıncı
Su yüklemesinden-sonra serbest su atılımının azalmış olması
Yüksek plasma norepinefrin düzeyi
Özofagus varislerinin olması.

#### **2.2.4. Hepatorenal Sendrom Klinik Tipleri:**

HRS'nin iki ayrı klinik formu tanımlanmaktadır:

1. Tip I HRS: Çok hızlı gelişen akut böbrek yetmezliğidir. Kreatininde 2 haftadan kısa bir süre içinde 2.5 mg/dl veya 220 µmol/l üzerine yükselme ve kreatinin klirensinde %50 azalma meydana gelir. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma 1-2 haftalık bir süre içinde ilerleyerek, kreatinin klirensi 20 ml/dk'nın altına iner (29).

Tanı esnasında bazı hastalarda günlük idrar atılımı 400-500 ml'nin altına inmektedir (4).

Tip I HRS spontan bir şekilde gelişmesine karşın, sıklıkla spontan bakteriyel peritonit başta olmak üzere presipitan faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar. Tip I HRS kötü prognoza sahiptir.

2. Tip II HRS: Bu tabloda böbrek yetmezliği çok daha yavaş olarak gelişmekte ve ağır renal yetmezliğin gelişmesi haftalar içinde oluşmaktadır. Serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl veya 133 µmol/l nin üzerindedir. Diüretiklere dirençli assit varlığı ile ilişkilidir (1,29).

Tip II HRS'li hastaların yaşam süresi, assiti olup da böbrek yetmezliği bulunmayan hastalardan daha kısadır.

### **2.2.5. Hepatorenal Sendrom Tedavisi:**

Hepatorenal sendromlu olguların kötü prognozu karaciğer yetmezliğinden kaynaklandığından, böbrek fonksiyonlarında sağlanacak herhangi bir düzelme yaşam süresi üzerine daha az etkili olacaktır. HRS'deki böbrek yetmezliğinin tedavisi hastalığın doğal seyri üzerinde gerçekten etkili bir yaklaşım olarak kabul edilmemelidir. Karaciğer transplantasyonunun yaygınlaşması ve özellikle de canlı vericiden karaciğer transplantasyonuna başlanması sayesinde HRS'nin prognozu değişmiştir (29).

#### **2.2.5.1. Karaciğer Transplantasyonu**

Hepatorenal sendrom ileri karaciğer hastalığının fonksiyonel bir bozukluğu olduğu için karaciğer transplantasyonu HRS'li hastalarda ideal tedavidir (29). Bu sayede hem hastalıklı karaciğerin hem de beraberindeki renal fonksiyon bozukluğunun tedavisi yapılmış olur.

HRS artmış morbidite ve erken mortalite ile beraberdir. Ancak, karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilen sirozlu ve HRS'li hastaların sonuçları genellikle iyidir.

Transplantasyondan hemen sonra pek çok hastada böbrek fonksiyonlarında önemli derecede düzelme olur. Ancak hastaların 1/3'ten fazlasında halen hemodiyaliz gereksinmesi devam eder. Hastaların % 5'lik küçük bir bölümü de son dönem böbrek yetmezliğine ilerler.

HRS'siz transplante hastaların yalnızca %5'inde diyaliz gereksinimi vardır. Transplantasyon sonrası uygulanan siklosporin veya takrolimus gibi ilaçlar renal fonksiyonların düzeldiği görülünceye kadar verilmemelidir (48-72 saat) (33).

Karaciğer transplantasyonu yapılan HRS'li hastaların transplantasyon sonrası üç yıllık sağ kalım oranları oldukça iyi olup, %60 civarındadır (29,34).

Bu sağ kalım oranları HRS gelişmeden önce transplantasyon yapılan sirozlu hastalardaki %70-80'lik oranla kıyaslandığında hafifçe düşüktür (27).

#### **2.2.5.2. Volüm Ekspansiyonu ve Vazokonstriktörler**

Vazokonstriktörler ilaçların kullanım amacı sistemik vasküler direnci arttırmak, endojen vazokonstriktörlerin aktivitesini baskılamak ve bu sayede renal perfüzyonu düzeltmektir (23). HRS'li hastalar için ideal vazokonstriktör ekstrasplanknik dolaşımda ve renal sirkülasyonda herhangi bir etkisi olmayan ve dolayısıyla iskemik komplikasyonlara yol açmayan, splanknik arterlerde selektif etkili bir ilaç olmalıdır. Böyle bir vazokonstriktör günümüzde mevcut olmamakla beraber, bu gereksinimleri karşılamaya en yakın olan ilaç grubu vazopressin (V) V1 reseptör agonistleridir. Bunlar esas etkisini V1 reseptör üzerinde gösteren ve V2 reseptör üzerinde daha az etkili olan vazopressin analoglarıdır. Ornipressin ve terlipressin gibi V1 reseptör agonistlerinin uygulanması endojen vazokonstriktör sistemlerin aktivitesinin baskılanması, renal perfüzyonun ve GFR'nin belirgin düzelmesi, pek çok hastada serum kreatinin düzeylerinin normale dönmesi ile sonuçlanmaktadır (23,35). V1 agonistleri, renal fonksiyonlardaki düzelmelerin yavaş olması nedeni ile genellikle 7-15 günlük sürelerle verilmelidirler. Ornipressin 16 IU/saat dozunda sürekli intravenöz infüzyon olarak verilirken, Terlipressin 0.5-2 mg/4 saat şeklinde intravenöz bolüs dozla verilir. Eş zamanlı albumin uygulaması efektif arteriyel kan volümünün daha da düzeltilmesinde yardımcıdır (1,35). Ornipressinde ilacın kesilmesini gerektirecek önemli iskemik yan etkilerin sıklığı yüksektir. Terlipressinle tedavi edilen hastalarda iskemik komplikasyonlar daha az görülür (36).

Midodrin, oktreotid ve noradrenalin tedavide kullanılan diğer ilaçlardır. Splanknik alanda vazokonstriksiyon oluşturup efektif arteriyel volümün artmasına neden olmakta, renal kan akımını ve böbrek fonksiyonlarını düzeltmektedirler (23).

### **2.2.5.3. Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant**

Sirozdaki dolaşımsal fonksiyon bozukluğunun ilk bulgusu portal hipertansiyon olduğundan, portokaval anastomoz ile portal basıncın azaltılması, HRS'nin tedavisi için akılcı bir yaklaşımdır (29). TIPS HRS hastalarında renal akımı artırıp, glomeruler filtrasyonu düzelteren etkili bir tedavidir (23). Ancak 1 yıllık yaşam süresi TIPS uygulanmış tip 1 HRS hastalarında %20, tip 2 HRS hastalarında %45'tir. Portokaval şant operasyonu sonrasında HRS'nin düzeldiği gösterilmiştir. Ancak portokaval şant gibi büyük cerrahi işlemlerin HRS'li hastalardaki uygulanabilmesi güçtür. Bu nedenle HRS'yi portal basıncı düşürerek tedavi etmek amacıyla transjuguler intrahepatik portosistemik şant uygulanması başarılı bir tedavi yöntemidir (23,37).

### **2.2.5.4. Diğer Tedavi Modelleri**

Hemodiyaliz ve arteriyovenöz veya venovenöz hemofiltrasyon HRS'li hastalarda sıklıkla kullanılmakla birlikte, bunların etkinlikleri yeterince değerlendirilmemiştir. Karbon ve anyon değiştirici kolonların arasından resirküle ve perfüze edilen albumin içeren bir diyalizatın kullanıldığı ekstrakorporyal albumin diyaliz sisteminin tip 1 HRS'li hastalarda sistemik hemodinamikleri düzelttiği ve plazma renin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (38,39).

## **2.3. Endotel Disfonksiyonu**

### **2.3.1. Endotel:**

Endotel, damar duvarı ve kan arasında tek sıra hücrelerden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. Endotel katmanı eskiden düşünüldüğü gibi yalnızca kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan pasif yarı geçirgen bir tabaka değil; aksine sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile vasküler homeostazda çok önemli rol oynayan endokrin bir organdır. Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak çeşitli vazoaaktif maddeler salgılayarak damar düz kas hücresinin tonusunu ayarlar ve normal kan akışını devam ettirir. Normal endotel antitrombotik, antikoagulan ve fibrinolitik özelliğe sahiptir (40). Endotelin esas görevi normal kan akışını korumaktır. Bu prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), nitrik oksit, endotel derive hiperpolarizan faktör ve C tip natriüretik peptid gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin salınımı yoluyla gerçekleştirilir. PGI<sub>2</sub> ve NO ana vazodilatatörler

olmalarının yanında plateletler üzerinde antiagregan etkiye de sahiptirler. Vazodilatasyonu dengelemek için endotelden endotelin 1, anjiotensin 2 (A2), tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) gibi vazokonstriktörler de salınır. Vasküler açıklığın sağlanması ve perfüzyonun devam ettirilmesi esas olarak endotelden NO ve PGI<sub>2</sub> salınımı ile gerçekleşir (41). Ayrıca endotel; vasküler büyümede, lökositlerin adezyonu, ekstrasvazasyonu ve subendotelyal birikiminde, lipoprotein ve eikozanoidlerin metabolizmasında, dolaşım kaynaklı sinyallerin iletiminde görevlidir (40).

### **2.3.2. Endotel Disfonksiyonu:**

Endotel disfonksiyonu terimi ilk olarak asetilkolin, bradikinin gibi belli uyarıcılara karşı yetersiz endotel bağımlı vazodilatasyon şeklinde tanımlanmıştır (10). Endotel disfonksiyonu; bariyer fonksiyonundaki bozulmanın yanında antitrombojenik özellikte azalma, vasküler düz kas tonusunda yetersizlik, sentez fonksiyonlarının bozulması, nötrofil ve monositlerin migrasyon ve proliferasyonunda azalma olarak tanımlanabilir (42).

### **2.3.3. Endotel Tarafından Salgılanan Vazoaktif Maddeler**

Endotel kasıcı ve gevşetici olan birçok madde salgılar (10). Bu maddelerin uyum içinde salınması damar sağlığının korunmasında önemli rol oynar.

#### **Gevşetici Faktörler:**

- NO (nitrik oksit)
- PGI<sub>2</sub> (prostasiklin)
- Hiperpolarize edici faktör
- Bradikinin

#### **Kasıcı Faktörler**

- Endotelin
- TxA<sub>2</sub> (tromboksan A<sub>2</sub>)
- PGH<sub>2</sub> (prostaglandin H<sub>2</sub>)
- Anjiotensin II
- Serbest radikaller

Endotel fonksiyonu dört farklı yöntem ile değerlendirilebilir:

1. Damar duvarının morfolojik ve mekanik özelliklerinin ölçümü, (örneğin karotis intima media kalınlığı ölçümü)
2. Endotel belirteçlerinin ölçümü, (örneğin von Willebrand faktör (vWF), plasminojen aktivatör inhibitör kompleks, trombomodulin adezyon molekülleri, nitrik oksit)
3. Dolaşımın belirli bölgelerinden, endotel bağımlı vasküler tonusun ölçümü (örneğin akım aracılı dilatasyon (flow mediated dilatation, FMD)) (43)
4. İn vitro olarak endotel disfonksiyonu gluteal doku biyopsilerinden diseke edilen damarlarda miyograf kullanılarak da değerlendirilebilir (10).

#### **2.3.4. Endotel Fonksiyon Göstergeleri**

Endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri (44);

-Asimetrik dimetilarginin (ADMA) (nitrik oksit sentetazın endojen inhibitörü)

-Endotelin-I (ET-I)

-von Willebrand faktörü (vWF)

-Doku tipi plasminojen aktivatörü (t-PA)

-Plasminojen aktivatör inhibitörü-I (PAI-1)

-Adezyon molekülleri:

-Hücreler arası adezyon molekülü-I (ICAM-1)

-Vasküler hücre adezyon molekülü-I (VCAM-1)

-Trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1)

-E-selektin

-P-selektin

### 2.3.4.1. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit, L-arjinin'den NOS tarafından sentezlenen kısa ömürlü bir radikaldir. Bir atom nitrojen ve oksijenden oluşmuş, çiftleşmemiş elektronu bulunan küçük 30 Dalton (Da) ağırlığında yüksüz bir moleküldür. Nitrik oksitin bu özellikleri, onu ideal bir molekül haline getirir ve bu sayede NO; oksijen, süperoksit radikalleri ve geçiş metalleriyle (demir, bakır, kobalt, manganez gibi) reaksiyona girer. NO, küçük bir molekül olması nedeniyle membranlardan serbestçe geçebilir. Yüksek derecede reaktif olan NO, suda çok az çözünebilen bir gazdır. Nitrik oksitin dokuda, 10-60 saniyelik kısa bir yarı ömrü vardır. Daha sonra nitrite parçalanır (45).

NOS enziminin aktivitesine veya ilk tanımlandığı doku tipine göre üç izoformu mevcuttur (46). Bunlar beyin dokusundaki nöronal NOS, endoteldeki endotelial NOS ve makrofajlardaki indüklenebilir NOS'tur (47,48). Bu izoformlar isimlerinden bağımsız olarak birçok doku veya hücrede bulunabilir (46). Nöronal ve endotelial izoformlar, ayrıca yapısal NOS olarak ta adlandırılır (47,48). Yapısal NOS izoformları hücre içi kalsiyumla regüle olurlar. Hücre içi kalsiyum seviyesi artınca, kalmodülin (kalsiyum bağlayıcı protein) kalsiyuma bağlanır ve bu oluşan kompleks NOS aktivitesini ve NO sentezini artırır (48).

İndüklenebilir izoformlar ise birçok hücrede bulunurlar ve kalsiyum-kalmodülin kompleksinden bağımsız olarak indüklenirler. Vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar, renal tübüler epitelyal hücreler, Kupffer hücreleri, hepatositler ve endotelial hücreler iNOS içerirler. Nitrik oksit hücrelerel bağlantılarda bir mediatör olarak görev yapmaktadır. NO oluşturan hücreden hedef hücreye doğru hareket etmekte ve guanilat siklaz enzimini aktive ederek, intraselüller siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyinin artışına yol açmaktadır (45,49). Böylece hücre içi cGMP birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonuna, polimorf nüveli lökosit (PNL) kemotaksisinin inhibisyonuna, hem periferik hem de santral sinir sisteminde sinyal geçişi ile karakterize sonuçlara neden olur (8,49,50).

İlk olarak 1991'de Vallance ve Moncado (8) vasküler endotelde sentezlenen ve salgılanan vazodilatatör faktör olan NO'nun sirozun kardiyovasküler komplikasyonlarında rol oynadığını iddia etmişlerdir. Bu teoriye göre, NO direkt

endotoksinlerle veya indirekt olarak sitokinler aracılığıyla indüklenmektedir ve NOS inhibitörleri verilerek hemodinamik anormalliklerin ve vasküler yapının vazokonstriktörlere cevapsızlığı durumunun normale döndüğü öne sürülmektedir. O tarihten bu yana NO'nun siroz ve portal hipertansiyondaki rolü hem hayvan modellerinde hem de insanlarda araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda sirozlu hastalarda splanknik ve sistemik hemodinamik komplikasyonların (portal hipertansiyon, assit, hepatorenal ve hepatopulmoner sendrom, konjestif gastropati ve kolopati gibi) gelişmesinde NO'nun önemli rolü olduğu anlaşılmıştır (51-53).

Assiti olan sirozlu bireylerde bakılan serum NO seviyesi, non-sirotik kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, portal venöz plazma NO konsantrasyonu periferik venöz plazmadan daha yüksek bulunmuştur ki, bu da NO'nun splanknik alanda daha fazla üretildiğini düşündürmektedir (54).

#### **2.3.4.2. Endotelin**

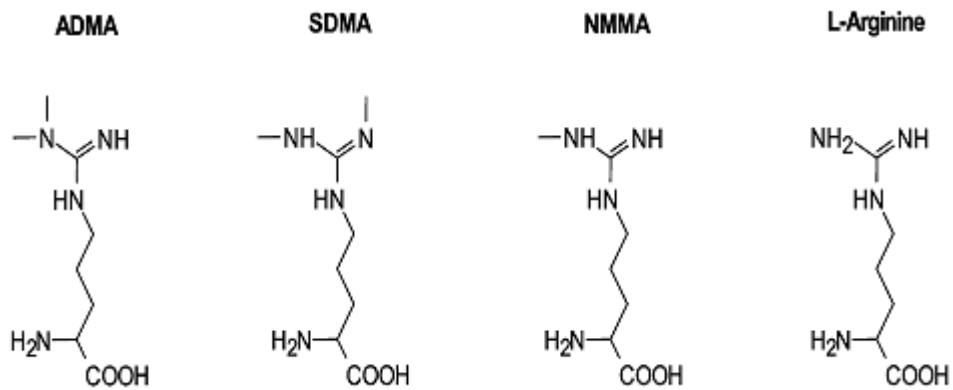
İlk olarak 1988'de Nature dergisinde Yanagisawa ve ekibi tarafından ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır (55). Şu ana kadar bilinen en güçlü vazokonstriktör peptid olan endotelin-1 ilk kez kültürdeki domuz aortası endotel hücrelerinden elde edilmiştir (55, 56). Ana endotelin kabul edilen ET-1 ile aynı peptid grubunda yer alan diğer endotelinler ise endotelin-2 (ET-2), endotelin-3 (ET-3) ve fare barsağından izole edilen endotelin-b ya da diğer adıyla vazoaaktif intestinal konstriktördür. Endotelin, 21 aminoasit ihtiva eden güçlü vazokonstriktif bir peptiddir. Damar düz kaslarındaki endotelde yapılmaktadır. Parakrin ve otokrin etki gösterir. Endotelin dolaşımında çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/ pikomolar) bulunur (55).

ET-1 vazokonstriktör etkisini protein kinaz C aktivasyonu ve sitozolik kalsiyum artışı üzerinden gösterir. Reseptör-ET birleşmesini takiben, G proteinler de reseptöre bağlanarak fosfolipaz C'yi aktiflerler. Aktiflenmiş fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan inozitol 1,4,5-trifosfat ve 1,2-diaçilgliserol sentezlenir. Glikositozolik kalsiyum düzeyini artırırken 1,2-diaçilgliserol ile protein kinaz C'yi aktifler. ET'ler vasküler düz kas hücresi, böbrek, hepatositler ve fibroblastlarda bu sinyal ileti yolu üzerinden etkili olurlar (57-59).

ET-1'in, güçlü ve uzun süreli vazokonstriktör etkileri, endotel hasarlı bölgeden salınması ve vasküler düz kas hücresi üzerine olan proliferatif etkileri nedeni ile birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

### 2.3.4.3. Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)

Asimetrik NG, NG dimetilarjinin, L-Arjininin guanidino analogu; endojen olarak sentezlenen, proteinlerdeki arjinin rezidülerinin protein arjinin metil transferazlarıyla (PRMT-1) metillenmesiyle meydana gelen bir türev aminoasittir. ADMA, NOS'un endojen inhibitörü iken simetrik dimetilarjininin (SDMA) NOS enzimi üzerine inaktive edici etkisi yoktur fakat arjinin ve ADMA ile hücre giriş yolunu etkileyerek NO üretim hızında dolaylı yoldan etkisi vardır (60). 3 adet metilarjinin (ADMA, SDMA ve L-NMMA) Y taşıyıcı protein adı verilen katyonik aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla endotel hücrelerin içine girerler. Metil arjininler birbirleriyle ve arjinin aminoasidi ile hücre içine giriş için yarışır. Yüksek konsantrasyondaki ADMA, L-Arjininin hücre içine transportunu engeller. Sonuç olarak NO sentezi azalır(60). Doğal bir aminoasit olan ADMA kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi çok çeşitli hücre ve organlarda bulunmaktadır. ADMA vücut sıvılarına salgılanır ve idrarla atılır. Fakat ADMA'nın yıkılımdaki ana yol DDAH enzimi ile metabolizmasıdır (61).



**Şekil 2.** L-arjinin ve metillenen arjininlerin kimyasal yapıları

Endotel kaynaklı NO endotel fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemlidir. NO'nun vazodilatasyon, antitrombotik proses ve inflamasyonun kontrolünde kritik rolleri vardır. NO biosentezinin bozulması endotel fonksiyonunun bozulmasıyla beraber çok sayıda vasküler hadiseyle birlikte. ADMA arjininden NO sentezini kompetitif olarak inhibe

eder. ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar vardır (60).

Plazma ve idrarda nitrik oksitin ve metabolitlerinin direkt olarak tespiti ile endotel fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Endotel disfonksiyonu bazı fonksiyonel testler ile de ölçülebilir. Nitrik oksite bağlı vazomotor aktivitenin ölçüldüğü bazı fonksiyonel testler;

-İnvaziv koroner test

-İnvaziv ön kol testi (pletismografi metodu)

-Non-invaziv koroner testi (pozitron emisyon tomografi)

-Non-invaziv ultrason metodu (FMD - Flow Mediated Dilatation - Akım Aracılı Dilatasyon)

Akım aracılı dilatasyon son dönemde çalışmalarda sıkça kullanılan, non invaziv, uygulaması kolay bir yöntemdir.

#### **2.3.4.4. Akım Aracılı Dilatasyon Ölçümü (FMD)**

Damar endoteli büyük bir parakrin organdır. Çok sayıda faktör salgılayarak vasküler tonusu, hücre proliferasyonunu, trombosit ve lökositler arası etkileşimi ve trombogenezi düzenler. Endotel; kompleks hücre membran reseptörleri, sinyal ileti mekanizmaları, vazoaaktif maddeler, tromboregülatuar maddeler ve büyüme faktörleri salgılayarak iç ve dış uyaranlara cevap verir. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akım ve dağılımını lokal ortam değişikliklerine göre ayarlar. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine (shear stres) dilatasyon yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) adı verilir. FMD'nin ana mediatörü endotel kaynaklı nitrik oksittir (62).

1992'de Celermajer ve arkadaşları femoral ve brakiyal arterde dolaylı olarak NO cevabını değerlendirmek amacıyla akım aracılı vazodilatasyon veya bir diğer deyişle flow mediated dilatation yöntemini geliştirmişlerdir (63). Bu teknikte geçici arteryal oklüzyon yoluyla reaktif hiperemi uyarılarak endotel fonksiyonu ölçülür ve ultrason ile kan damarı çapında meydana gelen izafi artış değerlendirilir. Endotelial fonksiyon

bozukluğu olan hastalar, düşük NO biyoyararlanımına sahiptirler ve kan damarlarının genişleyebilme kapasitesi normal endotel fonksiyonuna sahip bireylere göre daha düşüktür (64).

Shear strese, NO'nun artışını açıklayan birkaç mekanizma vardır. En erken değişiklik iyon kanallarının açılması ile hücre içindeki  $Ca^{++}$  artışından kaynaklanır. Daha uzun periyottaki değişiklik ise shear stresin indüklediği serin/threonin protein kinaz (Akt/PKB) tarafından sağlanan eNOS fosforilasyonunun, düşük  $Ca^{++}$  seviyelerinde bile gerçekleşerek eNOS aktivitesini artırması ve NO üretimine neden olmasıdır (63).

Akım aracılı dilatasyon testi genellikle brakial arter veya femoral arterden yapılır. Brakial arterden yapılan testte antekübital çukurun yaklaşık 5 cm üzerinden yüksek çözünürlüklü (>10 Mhz) ultrason probu ile brakial arter çapı ölçülür (bazal ölçüm). Ardından ön kola takılan tansiyon aleti genellikle 250 mmHg'ye kadar şişirilerek brakial arter oklüde edilir ve 4-5 dakika kadar beklenir (65) Daha sonra manşon indirilerek oklüzyon ortadan kaldırılır ve brakial arter çapı 5 dakika boyunca ölçülür. İskemi sonucunda damarda vazodilatasyon gelişir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşet basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakial arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (62,63).

$$FMD = \frac{\% \text{ hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{ bazal çap}}{\text{Bazal çap}}$$

Bazal çap

Damarda akım etkisiyle oluşan yanıtları ortam sıcaklığı, beslenme, ilaçlar ve sempatik uyarılar gibi pek çok faktör etkiler. Çalışma, sessiz ve sıcaklığı kontrol altında olan bir ortamda yapılmalıdır. Hastalar egzersizden kaçınmalı, son 4-6 saatte kafein, fazla yağlı gıdalar, C vitamini gibi antioksidanlar almamalı ve sigara içmemelidirler. Çapı 3 mm'den daha küçük arterioller ve 6 mm'den büyük arterler teknik nedenlerle tercih edilmez. Bu nedenle çocuklarda yüzeysel femoral veya temporal arterler ile erişkinde brakial arterlerler en uygun bölgelerdir (62,63).

Akım aracılı dilatasyon; oklüzyon ortadan kaldırıldıktan sonra ölçülen damar çapının bazal arter çapından çıkarılması ve bu değerin bazal arter çapına bölünmesi ile

hesaplanır. Damarda maksimum genişleme manşon gevşetildikten sonra genellikle 1-2 dakika içerisinde elde edilir. Manşonun gevşetilmesi, brakiyal arterin %10 oranında akım aracılı genişlemesi ile sonuçlanmıştır.

Bu yöntemin en büyük avantajı, invaziv olmayışı ve güvenilirliğidir. Semptomu olmayan vakalara da tarama amaçlı kullanılabilir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır.

Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve ultrasonografiyi yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır.

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu çalışma prospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kuruluna sunulmuş ve 08.05.2012 tarih ve 2012/311 protokol numarası ile onay alınmıştır. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir.

Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş ve kendilerine “bilgilendirme onay formu” imzalatılmıştır.

Çalışma grubunu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji ve Nefroloji kliniğinde izlenen hastalar oluşturdu. Uluslararası Assit Kulübü (The International Ascites Club) hepatorenal sendrom tanı kriterlerine göre tanı konulmuş hepatorenal sendromlu 9, tanıları hepatobiliyer ultrasonografi, klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri ile desteklenen dekompanse karaciğer sirozlu 12 ve kompanse karaciğer sirozlu 11, tanıları renal ultrasonografi, klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve fraksiyonel sodyum ekskresyonunun hesaplanması ile konulmuş prerenal akut böbrek yetmezlikli 10 olmak üzere toplam 42 olgu çalışmaya alındı. Tablo 4’deki çalışmaya alınmama kriterlerini taşıyan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

**Tablo 4:** Çalışmaya alınmama kriterleri

<b>Çalışmaya alınmama kriterleri</b>
Diyabetes mellitusu olanlar
Kanıtlanmış solid veya hematolojik tümörü saptananlar
Sigara kullananlar
Kronik böbrek yetmezliği olanlar
Alkol ve intravenöz ilaç bağımlılığı olanlar
Esansiyel hipertansiyonu olanlar
Koroner arter hastalığı olanlar
Amiloidoz saptananlar
Renal parankim hasarı olanlar
Enfeksiyonu olanlar
18 yaşından küçük olanlar

Kontrol grubu olarak, aynı bölgede yaşayan coğrafi ve kültürel olarak benzer alışkanlığı olan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan 10 sağlıklı birey (Erkek:5, Kadın:5) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan olguların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların rutin tam kan parametreleri, kan gazı parametreleri, açlık kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), ürik asit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubin, protrombin zamanı (PT), total protein, albümin, serum elektrolitleri, idrar sodyum ve kreatinin seviyeleri, hepatobiliyer ve renal ultrasonografi bilgileri hastane dosya ve bilgisayar sisteminden temin edildi.

Serum örnekleri -80 derecede derin dondurucuda saklandı ve serum örneklerinden total ADMA kantitatif düzeyleri, yarışmalı ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, ADMA (Human) ELISA test kiti (YH Biosearch-Human asymmetrical dimethylarginine) kullanılarak ölçüldü.

Plazma örnekleri -80 derecede derin dondurucuda saklandı ve serum NO seviyesi ELISA yöntemi ile NO (Human) ELISA test kiti (YH Biosearch-Human Nitric Oxide)

kullanılarak ölçüldü. Serum endotelin düzeyleri ELISA yöntemi ile Endotelin test kiti (YH Biosearch-Human Endothelin 1 (ET-1)) kullanılarak ölçüldü.

Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi için brakial arter üzerinden akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü Vivid-7 Ekokardiyografi cihazı ile 5-12 mHz lineer prob kullanılarak, hastanın dominant kolundan yapıldı. Lineer prob antekübital fossanın yukarısına yerleştirildi ve longitudinal olarak kullanılarak brakial arter çapı ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD değerlendirildi. Hem bazal hem de iskemi sonrası brakial arter çapı için üçer ölçüm yapıldı. Ölçümlerin ortalaması kaydedildi. Sonuçlar bazal değerlere göre yüzde değişiklik olarak ifade edildi. Endotel kaynaklı dilatasyonu ve endotel fonksiyonunu gösteren Flow Mediated Dilatation (FMD) aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{FMD} = \frac{\% \text{ hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{bazal çap}}{\text{Bazal çap}}$$

Bazal çap

Sağlıklı insanlarda FMD % 7- 10 arasındadır.

Çalışmanın verileri IBM SPSS Statistics 22.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin özet istatistikleri normal dağılım gösteren değişkenler için *ortalama±standart sapma*, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan, 25 ve 75. Persentil [*medyan(Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)*] değerleri olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi, çoklu karşılaştırma testi olarak Student-Newman-Keuls testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Kruskal Wallis Analizi ve çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn's testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon analizi ile bakıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Mayıs 2012- Ekim 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Nefroloji Anabilim Dalı kliniklerine başvuran siroz, dekompanse siroz, HRS ve prerenal akut böbrek yetmezlikli hastaların prospektif takibi yapıldı. Çalışmaya toplam 52 birey alındı. Bireyler 5 gruba ayrıldı. 1. Grupta siroz tanısı konulan 11 hasta, 2. Grupta dekompanse siroz tanısı konulan 12 hasta, 3. Grupta HRS tanısı konulan 9 hasta, 4. Grupta prerenal akut böbrek yetmezliği tanısı konulan 10 hasta ve 5. Grupta (Kontrol Grubu) 10 sağlıklı birey bulunmaktaydı.

Hasta grupları ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve standart sapmaları sırası ile 1.grup (58.27±8.4), 2.grup (62.5±14.22), 3.grup (63.78±18.05), 4.grup (59.4±17.43) ve kontrol grubu (48±6.36) idi. Tüm gruplar yaş açısından birbirine benzemekte idi.

1.gruptaki 11 hastanın 5'i (%45,5) kadın, 6'sı (%54,5) erkek, 2.gruptaki 12 hastanın 7'si (%58,3) kadın, 5'i (%41,7) erkek, 3.gruptaki 9 hastanın 4'ü (%44,4) kadın, 5'i (%55,6) erkek, 4.gruptaki 10 hastanın 6'sı (%60) kadın, 4'ü (%40) erkek, kontrol grubu olan 5.gruptaki bireylerin 4'ü (%40) kadın, 6'sı (%60) erkek idi.

Hasta gruplarında AST, total bilirubin (T.bil), BUN, Cr, PT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. 1.grup, 2.grup, 3.grup ALT değerleri 4.grup ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Albümin, trombosit (PLT) ve FeNa değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. GFR değeri kontrol grubuna göre 1.grup, 2.grup ve 3.grupta anlamlı olarak düşük tespit edildi. NO düzeyi hasta gruplarında, kontrol grubuna göre düşüktü. 1. grup (297,9 µmol/l), 2. grup (333,4 µmol/l) ve 3. gruptaki (398,9 µmol/l) hastaların NO düzeylerinde sırayla artış olmasına

rağmen bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ADMA düzeyi kontrol grubuna (6529,995 ng/l) göre 1.grup (4796,66 ng/l) ve 2.grupta (5763,33 ng/l) düşük, 3.grup (7663,33 ng/l) ve 4.grupta (8829,995 ng/l) yüksek idi. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. ET-1 düzeyi kontrol grubuna (91,995 ng/l) göre hasta gruplarında düşük idi. 1.grup (57,88 ng/l), 2.grup (59,155 ng/l), 3.grup (71,8 ng/l) ve 4.gruptaki (84,935 ng/l) hastaların ET-1 düzeylerinde sırayla artış olmasına rağmen bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi. FMD değerleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında anlamlı olarak yüksek bulundu. Siroz, dekompanse siroz, HRS, prerenal ABY tanıları olan toplam 42 hasta ve kontrol grubunun verileri Tablo 5' te gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Hasta grupları ve kontrol grubunun verileri

	Siroz	Dekompanse Siroz	HRS	Prerenal ABY	Kontrol	<i>p</i>
<b>AST* (IU/L)</b>	45.0 (32.75-79.5)	43.7 (31,5-68)	163.0 (58.25-398)	17.5 (11-24)	17.5 (15-22)	<0.001
<b>ALT* (IU/L)</b>	33.0 (20-43.75)	27.0 (16,5-37,95)	81.0 (31,75-356)	14.5 (9-23)	19.8 (16-30)	0.007
<b>T. Bil* (mg/dl)</b>	1.29 (0.76-2.09)	1.49 (0.66-5.45)	11.0 (1.63-21.57)	0.32 (0.28-0.54)	0.48 (0.42-0.61)	<0.001
<b>Alb** (g/dl)</b>	3.33±0.8	2.82±0.69	2.53±0.51	3.38±0.52	4.31±0.31	<0.001
<b>BUN* (mg/dl)</b>	14.0 (10.47-22.25)	22.5 (16.0-35.0)	65.0 (56.0-79.4)	52.75 (44.0-67.5)	12.0 (12.0-16.4)	<0.001
<b>Cr* (mg/dl)</b>	0.81 (0.6-1.02)	0.91 (0.76-1.045)	3.3 (2.48-4.05)	1.96 (1.34-3.1)	0.82 (0.69-1.0)	<0.001
<b>Plt** (10<sup>3</sup>/μl)</b>	101909±48621	142333±97242	133000±79719	196500±136845	252300±71924	0.005
<b>PT* (sn)</b>	13.8 (11.82-15.87)	15.65 (14.5-19.45)	15.7 (14.67-21.07)	13.15 (11.6-14.6)	10.5 (10.4-11.1)	<0.001
<b>GFR* (ml/dk)</b>	92.36 (66.93-139.52)	78.65 (57.26-93.2)	18.84 (13.45-25.15)		94.27 (84.75-106.16)	<0.001
<b>NO* (μmol/l)</b>	297.9 (144.9-340.15)	333.4 (207.9-679.9)	398.9 (339.9-881.15)	400.4 (337.9-758.9)	411.1 (243.9-813.8)	0.250
<b>ADMA* (ng/l)</b>	4796.66 (2446.66-7288.32)	5763.33 (4446.66-18730)	7663.33 (6721.66-19296.67)	8829.99 (5496.66-13230.0)	6529.99 (4463.33-11463.33)	0.127
<b>ET-1* (ng/l)</b>	57.88 (24.14-67.78)	59.15 (44.54-174.54)	71.8 (48.07-269.34)	84.93 (54.94-159.64)	91.9 (51.6-140.43)	0.464
<b>FMD* (%)</b>	6.0 (4.9-6.93)	8.91 (8.31-13.71)	18 (12.32-65.45)	7.24 (6.0-8.3)	5.9 (4.8-6.66)	0.001
<b>FeNa* (%)</b>	0.55 (0.39-0.73)	0.54 (0.31-1.41)	0.50 (0.28-0.54)	0.44 (0.28-0.62)	0.67 (0.25-0.88)	0.712

\*medyan( $Q_1$ - $Q_3$ ) değerleri verilmiştir.

\*\*ortalama ±standart sapma değerleri verilmiştir

HRS ve siroz hastalarının verileri karşılaştırıldığında BUN, Cr değerleri ve FMD değeri HRS hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p<0.05$ ) AST, ALT, T.bil, Plt, PT, NO, ET-1, ADMA düzeyleri HRS hastalarında, siroz hastalarına göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Albümin ( $p<0.05$ ) ve GFR ( $p<0.001$ ) değerleri HRS hastalarında siroz hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. Fraksiyone sodyum ekskresyonu (FeNa) değeri HRS hastalarında, siroz hastalarına göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6).

**Tablo 6:** HRS ve siroz hastalarının verilerinin karşılaştırılması

	<b>HRS</b>	<b>Siroz</b>	<b><math>p&lt;0.05</math></b>
<b>AST*</b>	163.0 (58.25-398)	45.0 (32.75-79.5)	Hayır
<b>ALT*</b>	81.0 (31,75-356)	33.0 (20-43.75)	Hayır
<b>T Bil*</b>	11.0 (1.63-21.57)	1.29 (0.76-2.09)	Hayır
<b>Alb**</b>	2.53±0.51	3.33±0.8	Evet
<b>BUN*</b>	65.0 (56.0-79.4)	14.0 (10.47-22.25)	Evet
<b>Cr*</b>	3.3 (2.48-4.05)	0.81 (0.6-1.02)	Evet
<b>Plt**</b>	133000±79719	101909±48621	Hayır
<b>PT*</b>	15.7 (14.67-21.07)	13.8 (11.82-15.87)	Hayır
<b>GFR*</b>	18.84 (13.45-25.15)	92.36 (66.93-139.52)	Evet
<b>NO*</b>	398.9 (339.9-881.15)	297.9 (144.9-340.15)	Hayır
<b>ADMA*</b>	7663.33 (6721.66-19296.67)	4796.66 (2446.66-7288.32)	Hayır
<b>ET-1*</b>	71.8 (48.07-269.34)	57.88 (24.14-67.78)	Hayır
<b>FMD*</b>	18 (12.32-65.45)	6.0 (4.9-6.93)	Evet
<b>FeNa*</b>	0.50 (0.28-0.54)	0.55 (0.39-0.73)	Hayır

\**medyan*( $Q_1$ - $Q_3$ ) değerleri verilmiştir.

\*\**ortalama* ±*standart sapma* değerleri verilmiştir

HRS ve dekompanse siroz hastalarının verileri karşılaştırıldığında BUN, Cr değerleri HRS hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). GFR değeri HRS hastalarında dekompanse siroz hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0.002$ ). AST, ALT, T.bil, PT, NO, ET-1, ADMA düzeyleri ve FMD değeri HRS hastalarında, dekompanse siroz hastalarına göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Albümin, Plt, FeNa değerleri HRS hastalarında, dekompanse siroz hastalarına göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

**Tablo 7:** HRS ve dekompanse siroz hastalarının verilerinin karşılaştırılması

	<b>HRS</b>	<b>Dekompanse Siroz</b>	<b><math>p&lt;0.05</math></b>
<b>AST*</b>	163.0 (58.25-398)	43.7 (31,5-68)	Hayır
<b>ALT*</b>	81.0 (31,75-356)	27.0 (16,5-37,95)	Hayır
<b>T Bil*</b>	11.0 (1.63-21.57)	1.49 (0.66-5.45)	Hayır
<b>Alb**</b>	2.53±0.51	2.82±0.69	Hayır
<b>BUN*</b>	65.0 (56.0-79.4)	22.5 (16.0-35.0)	Evet
<b>Cr*</b>	3.3 (2.48-4.05)	0.91 (0.76-1.045)	Evet
<b>Plt**</b>	133000±79719	142333±97242	Hayır
<b>PT*</b>	15.7 (14.67-21.07)	15.65 (14.5-19.45)	Hayır
<b>GFR*</b>	18.84 (13.45-25.15)	78.65 (57.26-93.2)	Evet
<b>NO*</b>	398.9 (339.9-881.15)	333.4 (207.9-679.9)	Hayır
<b>ADMA*</b>	7663.33 (6721.66-19296.67)	5763.33 (4446.66-18730)	Hayır
<b>ET-1*</b>	71.8 (48.07-269.34)	59.15 (44.54-174.54)	Hayır
<b>FMD*</b>	18 (12.32-65.45)	8.91 (8.31-13.71)	Hayır
<b>FeNa*</b>	0.50 (0.28-0.54)	0.54 (0.31-1.41)	Hayır

\**medyan*( $Q_1-Q_3$ ) değerleri verilmiştir.

\*\**ortalama ±standart sapma* değerleri verilmiştir

HRS ve prerenal ABY hastalarının verileri karşılaştırıldığında AST, ALT, T.bil değerleri HRS hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). BUN, Cr, PT, FMD ve FeNa değeri HRS hastalarında, prerenal ABY hastalarına göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Plt, Albumin, NO, ET-1, ADMA düzeyleri HRS hastalarında, prerenal ABY hastalarına göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 8).

**Tablo 8:** HRS ve prerenal ABY hastalarının verilerinin karşılaştırılması

	HRS	Prerenal ABY	$p<0.05$
<b>AST*</b>	163.0 (58.25-398)	17.5 (11-24)	Evet
<b>ALT*</b>	81.0 (31,75-356)	14.5 (9-23)	Evet
<b>T Bil*</b>	11.0 (1.63-21.57)	0.32 (0.28-0.54)	Evet
<b>Alb**</b>	2.53±0.51	3.38±0.52	Evet
<b>BUN*</b>	65.0 (56.0-79.4)	52.75 (44.0-67.5)	Hayır
<b>Cr*</b>	3.3 (2.48-4.05)	1.96 (1.34-3.1)	Hayır
<b>Plt**</b>	133000±79719	196500±136845	Hayır
<b>PT*</b>	15.7 (14.67-21.07)	13.15 (11.6-14.6)	Hayır
<b>NO*</b>	398.9 (339.9-881.15)	400.4 (337.9-758.9)	Hayır
<b>ADMA*</b>	7663.33 (6721.66-19296.67)	8829.99 (5496.66-13230.0)	Hayır
<b>ET-1*</b>	71.8 (48.07-269.34)	8493 (54.94-159.64)	Hayır
<b>FMD*</b>	18 (12.32-65.45)	7.24 (6.0-8.3)	Hayır
<b>FeNa*</b>	0.50 (0.28-0.54)	0.44 (0.28-0.62)	Hayır

\*medyan( $Q_1-Q_3$ ) değerleri verilmiştir.

\*\*ortalama ±standart sapma değerleri verilmiştir

Karaciğer hastalığı bulunan (1.grup, 2.grup, 3.grup) hastalarda NO ve ADMA düzeyleri ile Cr değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı (Şekil 3-4). NO ve ADMA düzeyleri ile CPT skoru ve MELD skoru arasında pozitif yönde ilişki olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. NO ve ADMA düzeyleri ile GFR

değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı (Şekil 5-6). NO ve ADMA düzeyleri ile T.bil ve FeNa değeri arasında negatif yönde ilişki mevcut olup, istatikselsel olarak anlamlı değildi.

Karaciğer hastalığı bulunan (1.grup, 2.grup, 3.grup) hastalarda ET-1 düzeyi ile GFR değeri arasında negatif yönde, orta düzeyde ilişki vardı ( Şekil 7). ET-1 düzeyi ile T.bil ve FeNa değeri arasında negatif yönde ilişki olmasına rağmen istatikselsel olarak anlamlı değildi. ET-1 düzeyi ile Cre değeri, CPT skoru ve MELD skoru arasında pozitif yönde ilişki mevcut olup, istatikselsel olarak anlamlı değildi.

Karaciğer hastalığı bulunan (1.grup, 2.grup, 3.grup) hastalarda FMD ile Cre değeri ve CPT skoru arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı (Şekil 8-9). FMD değeri ile MELD skoru arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki vardı (Şekil 10). FMD değeri ile T.bil ve FeNa değeri arasında pozitif yönde istatikselsel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı. FMD değeri ile GFR değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı (Tablo 9) (Şekil 11).

**Tablo 9:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki verilerin korelasyon tablosu

(rho - p)	NO	ADMA	ET-1	FMD
<b>T.bil</b>	rho= -0.120 p= 0.514	rho= -0.058 p= 0.751	rho= -0.179 p= 0.326	rho= 0.319 p=0.075
<b>Cre</b>	rho= <b>0.489</b> p= <b>0.004</b>	rho= <b>0.482</b> p= <b>0.005</b>	rho= 0.336 p=0.60	rho= <b>0.495</b> p= <b>0.004</b>
<b>Child-Pugh</b>	rho= 0.238 p= 0.19	rho= 0.303 p=0.92	rho= 0.147 p= 0.423	rho= <b>0.514</b> p= <b>0.003</b>
<b>MELD</b>	rho=0.185 p=0.311	rho= 0.196 p= 0.283	rho =0.107 p= 0.561	rho= <b>0.402</b> p= <b>0.23</b>
<b>GFR</b>	rho= <b>-0.542</b> p= <b>0.001</b>	rho= <b>-0.526</b> p= <b>0.002</b>	rho= <b>-0.411</b> p= <b>0.020</b>	rho= <b>-0.454</b> p= <b>0.009</b>
<b>FeNa</b>	rho= -0.010 p= 0.959	rho= -0.090 p= 0.623	rho= -0.029 p=0.873	rho=0.098 p=0.595

Siroz hastalarında elde edilen veriler kendi aralarında karşılaştırıldı. NO, ADMA, ET-1, düzeyleri ve FMD değeri ile T.bil, GFR değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı. NO, ADMA, ET-1 düzeyleri ve FMD değeri ile CPT skoru, MELD skoru, FeNa ve Cre değeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı ( Tablo 10).

**Tablo 10:** Sirozlu hastalardaki verilerin korelasyon tablosu

<b>(rho - p)</b>	<b>NO</b>	<b>ADMA</b>	<b>ET-1</b>	<b>FMD</b>
<b>T.bil</b>	<i>rho</i> = -0.073 <i>p</i> = 0.832	<i>rho</i> = -0.082 <i>p</i> = 0.751	<i>rho</i> = -0.137 <i>p</i> = 0.689	<i>rho</i> = -0.291 <i>p</i> = 0.385
<b>Cr</b>	<i>rho</i> = 0.382 <i>p</i> = 0.247	<i>rho</i> = 0.355 <i>p</i> = 0.285	<i>rho</i> = 0.228 <i>p</i> =0.501	<i>rho</i> = 0.555 <i>p</i> = 0.077
<b>Child-Pugh</b>	<i>rho</i> = 0.399 <i>p</i> = 0.224	<i>rho</i> = 0.477 <i>p</i> = 0.138	<i>rho</i> = 0.244 <i>p</i> = 0.470	<i>rho</i> = 0.175 <i>p</i> = 0.606
<b>MELD</b>	<i>rho</i> =0.480 <i>p</i> = 0.135	<i>rho</i> = 0.402 <i>p</i> = 0.220	<i>rho</i> =0.357 <i>p</i> = 0.282	<i>rho</i> = 0.014 <i>p</i> = 0.968
<b>GFR</b>	<i>rho</i> = -0.555 <i>p</i> = 0.077	<i>rho</i> = -0.545 <i>p</i> = 0.083	<i>rho</i> = -0.547 <i>p</i> = 0.082	<i>rho</i> = -0.427 <i>p</i> = 0.190
<b>FeNa</b>	<i>rho</i> = 0.491 <i>p</i> = 0.125	<i>rho</i> = 0.225 <i>p</i> = 0.450	<i>rho</i> = 0.405 <i>p</i> = 0.216	<i>rho</i> =0.200 <i>p</i> = 0.555

Dekompanse siroz hastalarında elde edilen veriler kendi aralarında karşılaştırıldı. NO, ADMA, ET-1 düzeyleri ile T.bil değeri arasında negatif yönde, orta düzeyde anlamlı ilişki vardı (Şekil 12-13-14). NO, ADMA düzeyleri ile MELD skoru arasında negatif yönde, orta düzeyde anlamlı ilişki vardı (Şekil 15-16). ET-1 düzeyi ile MELD skoru arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı. NO, ADMA, ET-1 düzeyleri ile CPT skoru, GFR ve FeNa değeri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı. FMD değeri ile T.bil, GFR değeri, MELD ve CPT skoru arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı. FMD değeri ile FeNa değeri arasında pozitif yönde anlamlı olmayan ilişki vardı. NO, ADMA, ET-1 düzeyleri ile FMD ve Cr değeri arasında pozitif yönde ilişki olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 11).

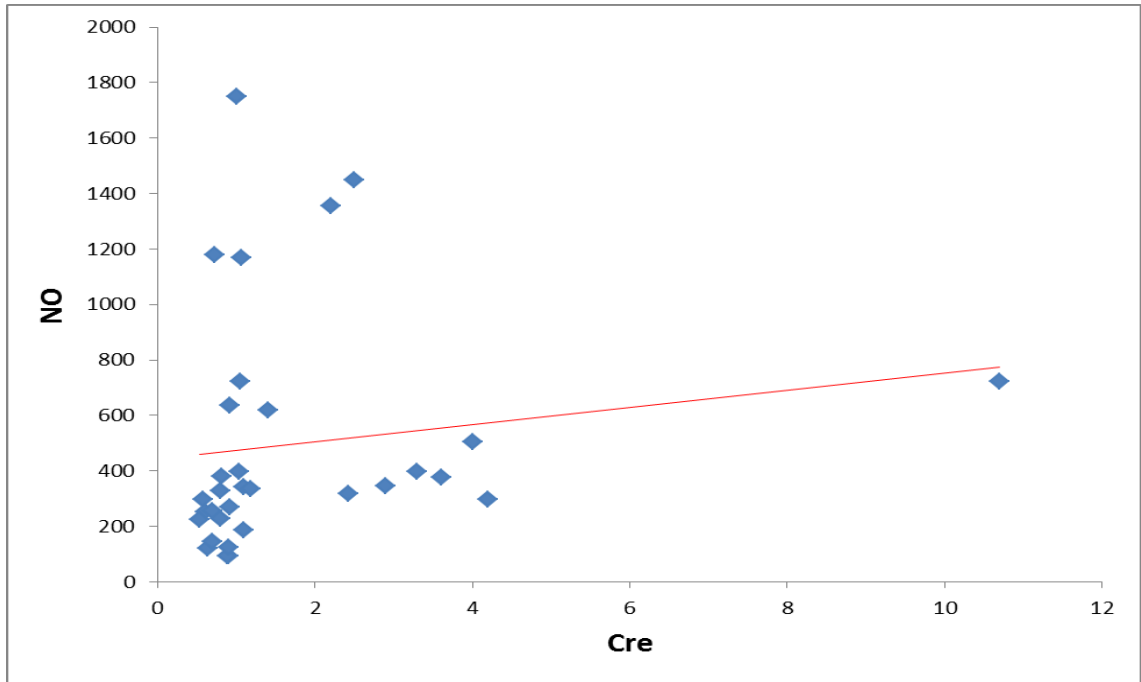
**Tablo 11:** Dekompanse sirozlu hastalardaki verilerin korelasyon tablosu

<b>(rho - p)</b>	<b>NO</b>	<b>ADMA</b>	<b>ET-1</b>	<b>FMD</b>
<b>T.bil</b>	<i>rho</i> = <b>-0.601</b> <i>p</i> = <b>0.39</b>	<i>rho</i> = <b>-0.622</b> <i>p</i> = <b>0.031</b>	<i>rho</i> = <b>-0.643</b> <i>p</i> = <b>0.024</b>	<i>rho</i> = -0.210 <i>p</i> = 0.513
<b>Cr</b>	<i>rho</i> = 0.302 <i>p</i> = 0.340	<i>rho</i> = 0.158 <i>p</i> = 0.624	<i>rho</i> = 0.189 <i>p</i> =0.555	<i>rho</i> = 0.505 <i>p</i> = 0.094
<b>CPT skoru</b>	<i>rho</i> = -0.542 <i>p</i> = 0.069	<i>rho</i> = -0.506 <i>p</i> = 0.093	<i>rho</i> = -0.553 <i>p</i> = 0.062	<i>rho</i> = -0.242 <i>p</i> = 0.449
<b>MELD</b>	<i>rho</i> = <b>-0.586</b> <i>p</i> = <b>0.045</b>	<i>rho</i> = <b>-0.642</b> <i>p</i> = <b>0.024</b>	<i>rho</i> = -0.484 <i>p</i> = 0.111	<i>rho</i> = -0.239 <i>p</i> = 0.455
<b>GFR</b>	<i>rho</i> = -0.399 <i>p</i> = 0.199	<i>rho</i> = -0.210 <i>p</i> = 0.513	<i>rho</i> = -0.357 <i>p</i> = 0.255	<i>rho</i> = -0.343 <i>p</i> = 0.276
<b>FeNa</b>	<i>rho</i> = -0.347 <i>p</i> = 0.269	<i>rho</i> = -0.186 <i>p</i> = 0.564	<i>rho</i> = -0.448 <i>p</i> = 0.144	<i>rho</i> =0.144 <i>p</i> = 0.656

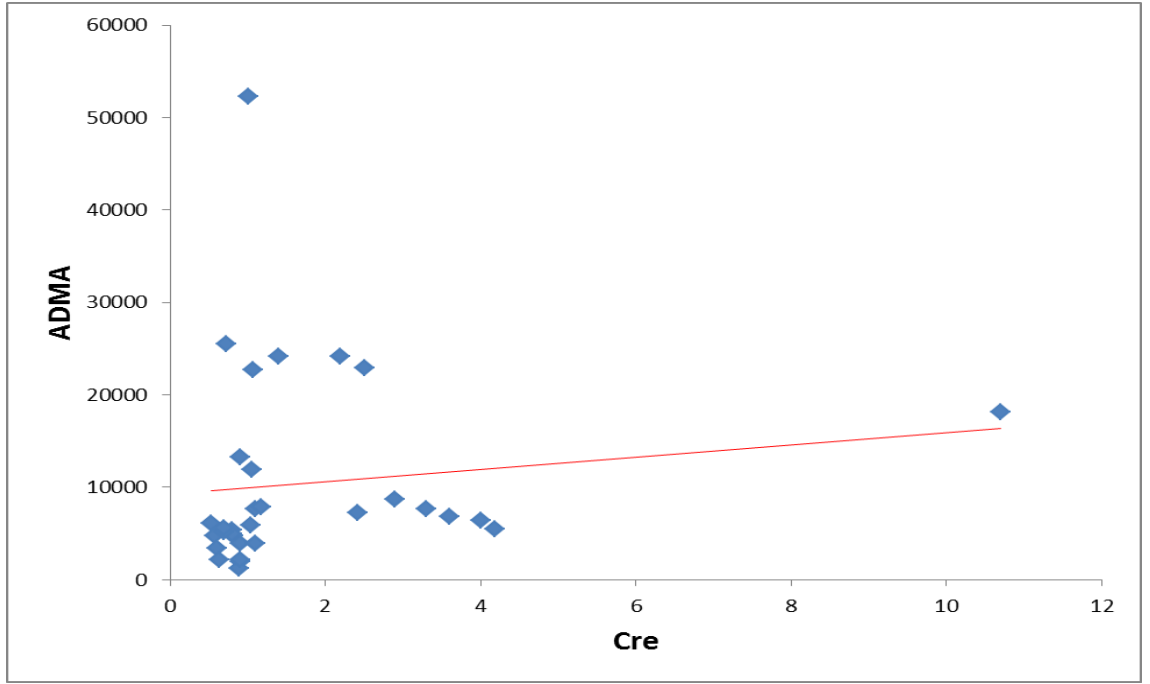
HRS hastalarından elde edilen veriler kendi aralarında karşılaştırıldı. FMD değeri ile CPT skoru arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı (Şekil 17). NO ve ET-1 düzeyleri ile T.bil ve Cr değerleri arasında negatif yönde, CPT skoru, GFR ve FeNa değeri arasında pozitif yönde ilişki vardı. Bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi. NO düzeyi ile MELD skoru arasında negatif yönde anlamlı olmayan ilişki vardı. ET-1 düzeyi ile MELD skoru arasında pozitif yönde anlamlı olmayan ilişki vardı. ADMA düzeyi ile T.bil, GFR, FeNa değeri, MELD ve CPT skoru arasında pozitif yönde, Cr değeri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı. FMD değeri ile T.bil, Cr, FeNa değeri ve MELD skoru arasında pozitif yönde, GFR değeri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı (Tablo 12).

**Tablo 12:** HRS' li hastalardaki verilerin korelasyon tablosu

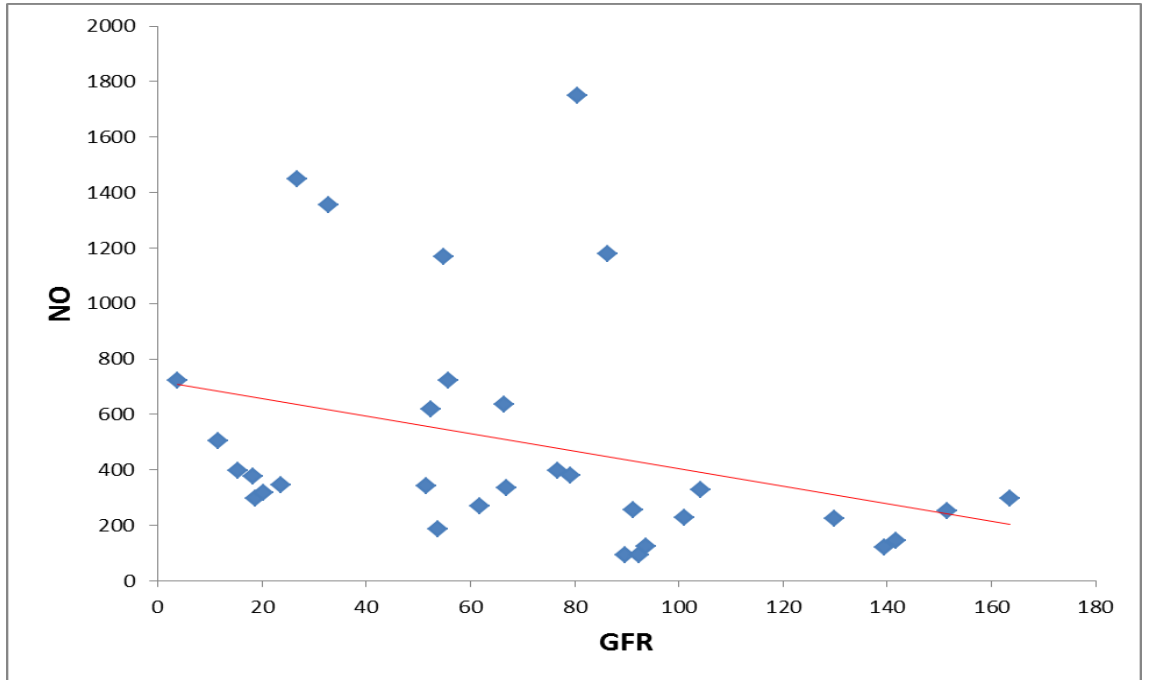
$(r^{ho} - p)$	NO	ADMA	ET-1	FMD
<b>T.bil</b>	$rho = -0.083$ $p = 0.831$	$rho = 0.350$ $p = 0.356$	$rho = -0.025$ $p = 0.949$	$rho = 0.517$ $p = 0.154$
<b>Cr</b>	$rho = -0.200$ $p = 0.606$	$rho = -0.533$ $p = 0.139$	$rho = -0.201$ $p = 0.604$	$rho = 0.017$ $p = 0.966$
<b>CPT skoru</b>	$rho = -0.137$ $p = 0.726$	$rho = 0.513$ $p = 0.158$	$rho = 0.283$ $p = 0.460$	$rho = \mathbf{0.821}$ $p = \mathbf{0.007}$
<b>MELD</b>	$rho = -0.050$ $p = 0.897$	$rho = 0.261$ $p = 0.498$	$rho = 0.114$ $p = 0.770$	$rho = 0.664$ $p = 0.051$
<b>GFR</b>	$rho = -0.117$ $p = 0.765$	$rho = 0.483$ $p = 0.187$	$rho = 0.335$ $p = 0.379$	$rho = -0.217$ $p = 0.576$
<b>FeNa</b>	$rho = -0.393$ $p = 0.295$	$rho = 0.000$ $p = 1.0$	$rho = 0.378$ $p = 0.316$	$rho = 0.351$ $p = 0.354$



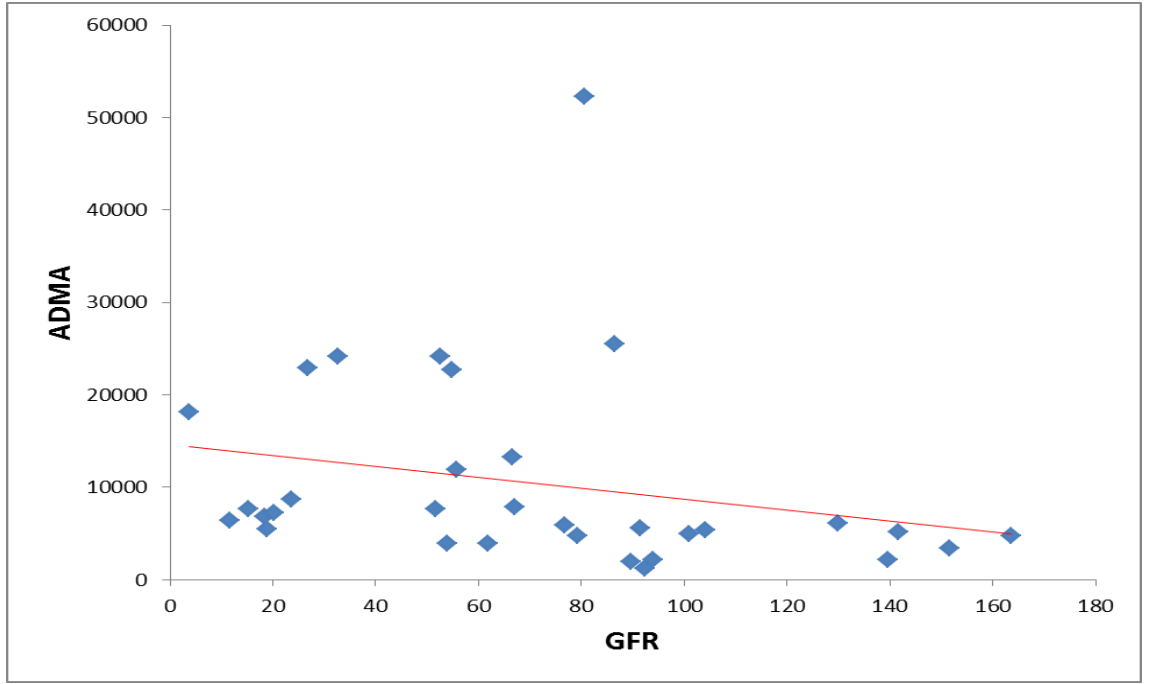
**Şekil 3:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki serum NO düzeyi ile Cre değeri arasındaki korelasyon eğrisi



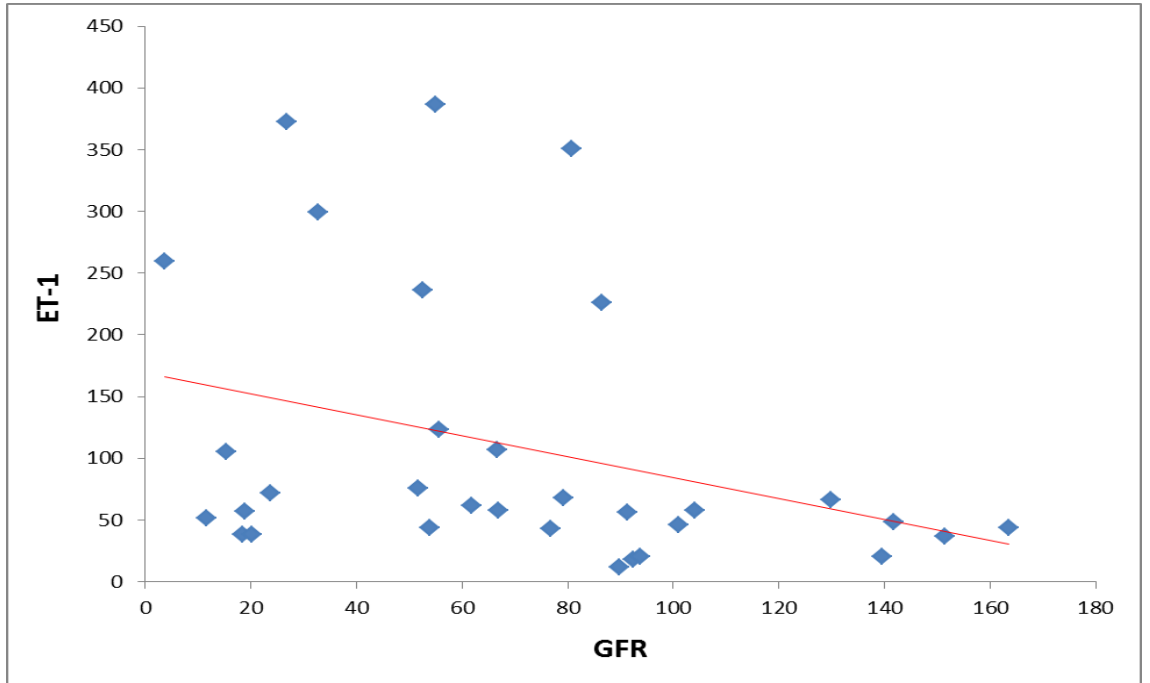
**Şekil 4:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki serum ADMA düzeyi ile Cre değeri arasındaki korelasyon eğrisi



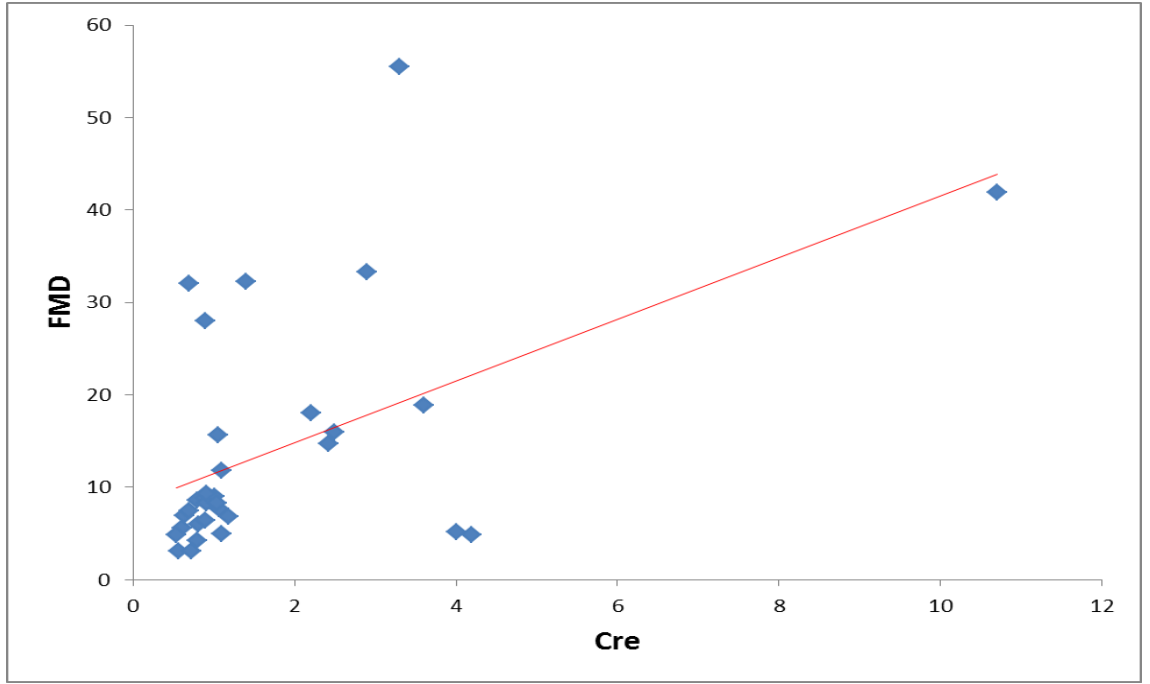
**Şekil 5:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki serum NO düzeyi ile GFR değeri arasındaki korelasyon eğrisi



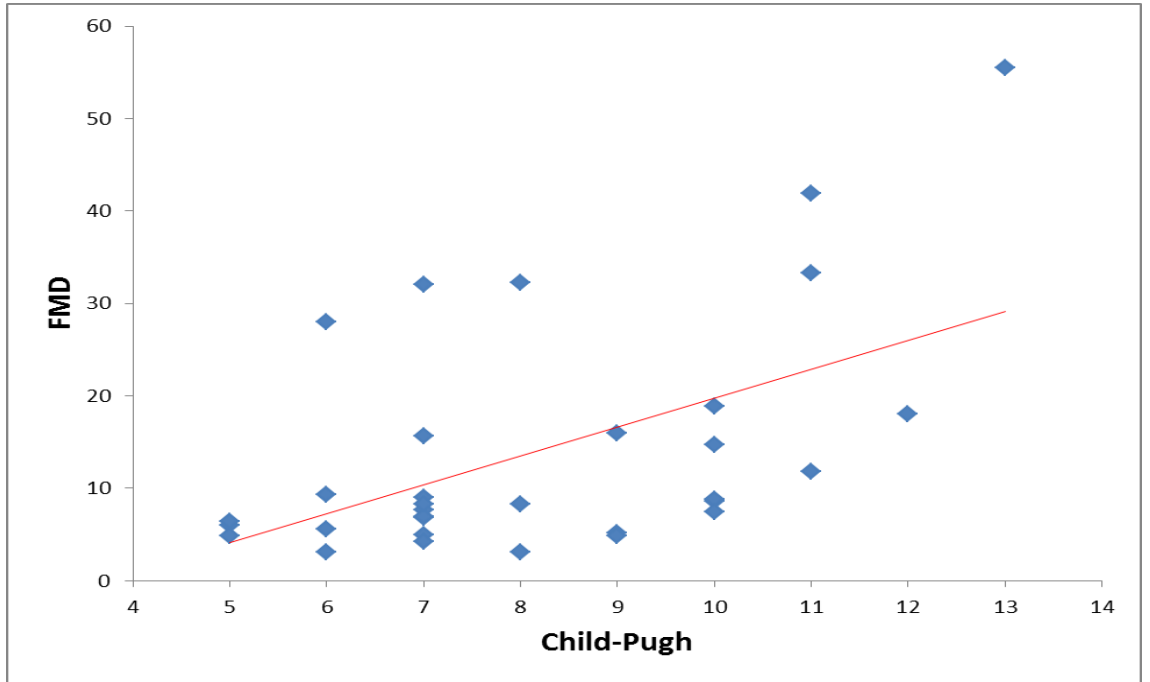
**Şekil 6:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki serum ADMA düzeyi ile GFR değeri arasındaki korelasyon eğrisi



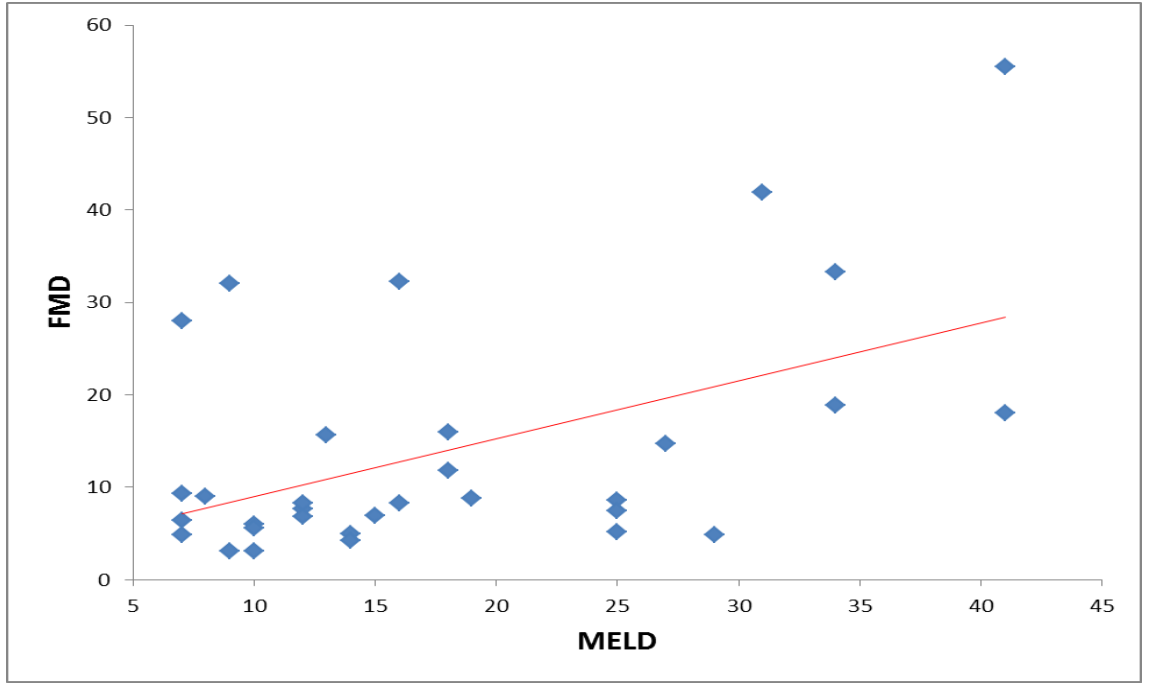
**Şekil 7:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki ET-1 düzeyi ile GFR değeri arasındaki korelasyon eğrisi



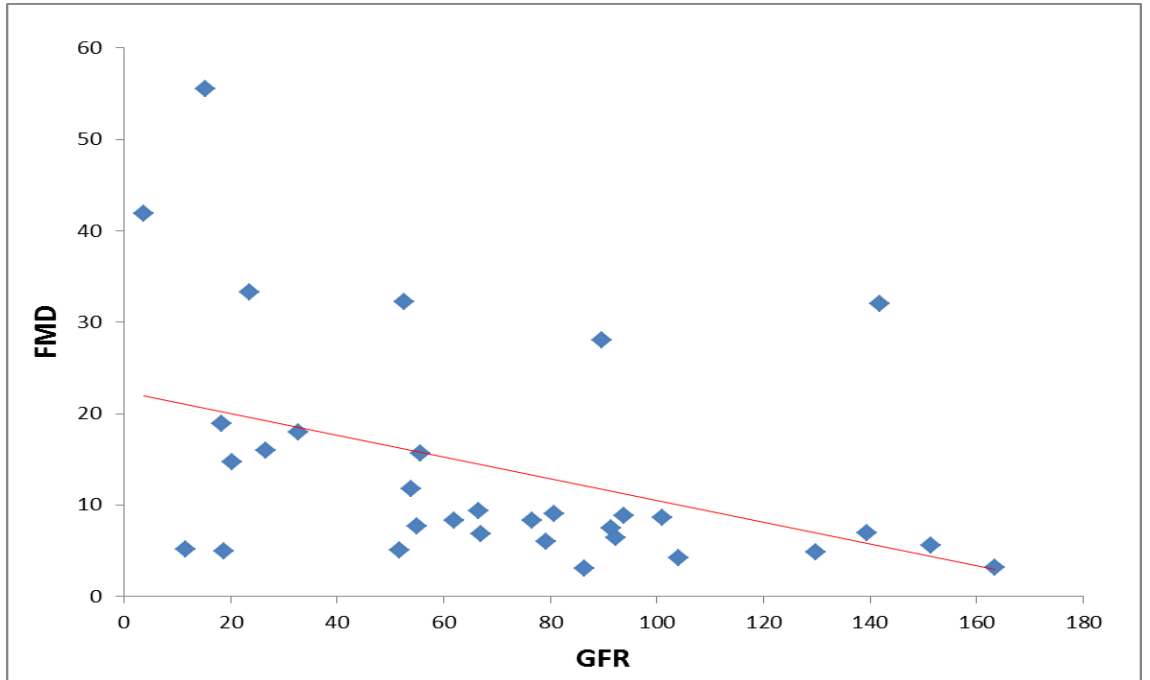
**Şekil 8:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki FMD ile Cre değerleri arasındaki korelasyon eğrisi



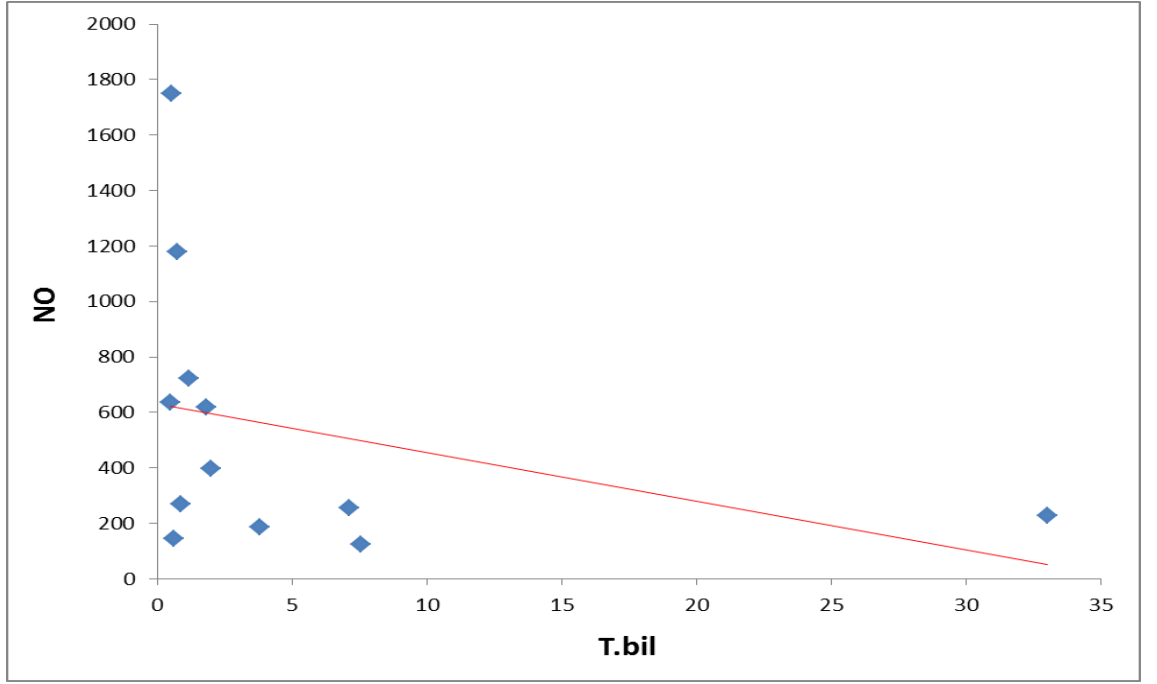
**Şekil 9:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki FMD değeri ile Child-Pugh skoru arasındaki korelasyon eğrisi



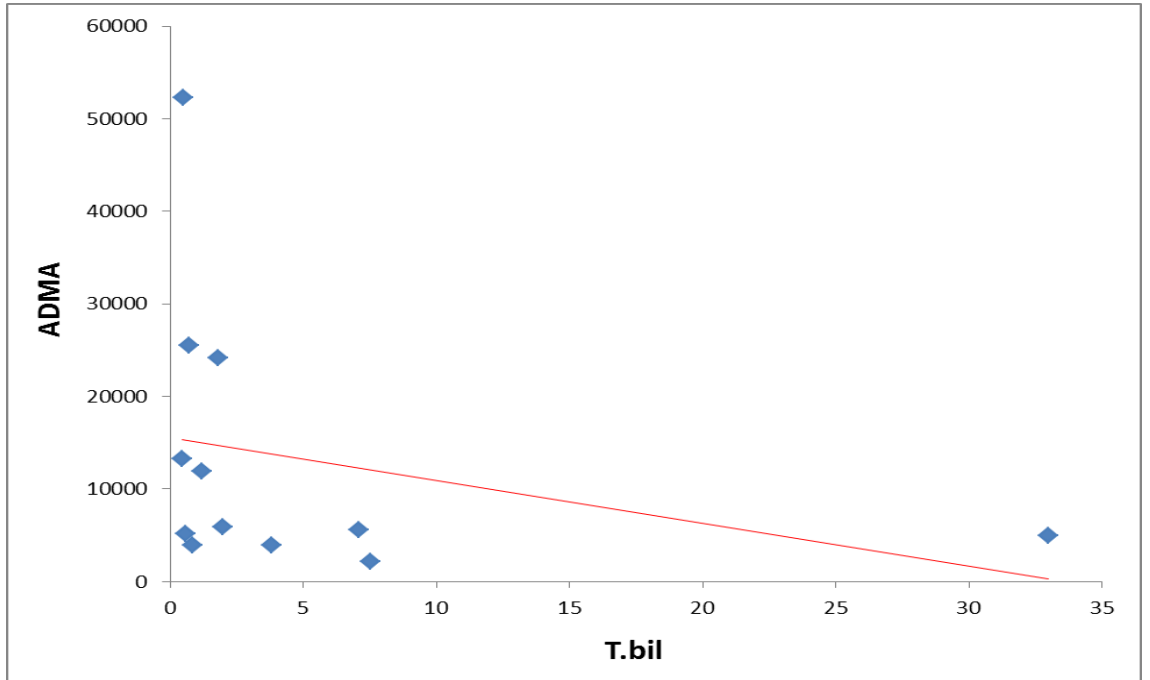
**Şekil 10:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki FMD değeri ile MELD skoru arasındaki korelasyon eğrisi



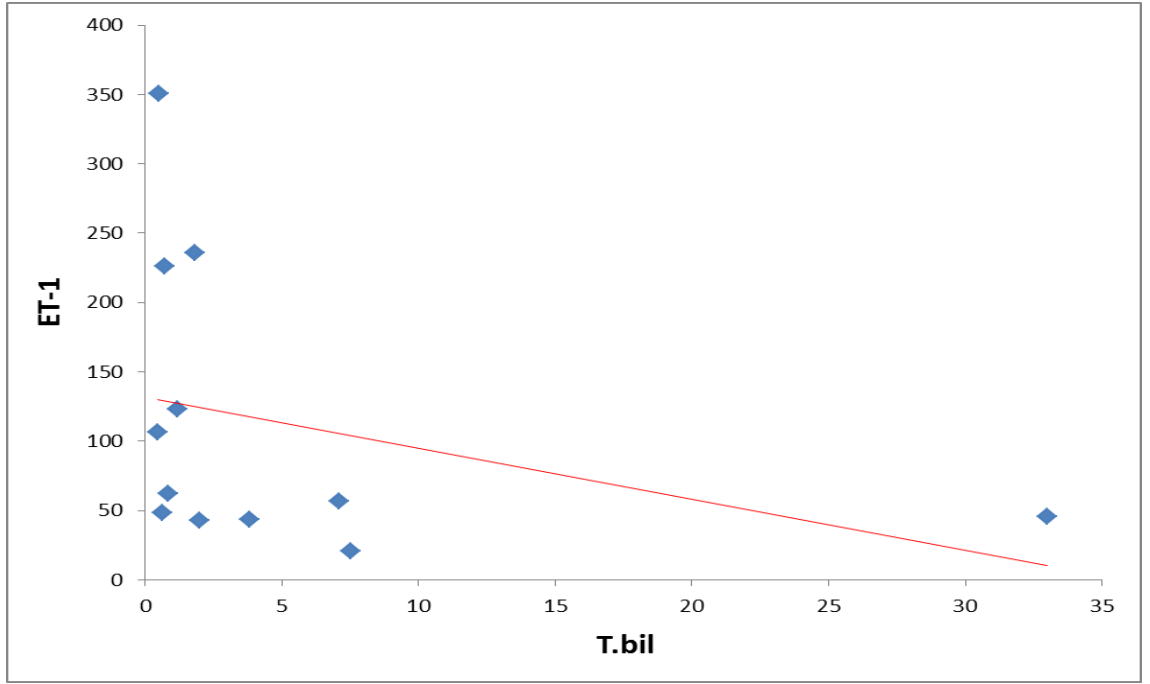
**Şekil 11:** Karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki FMD ile GFR değerleri arasındaki korelasyon eğrisi



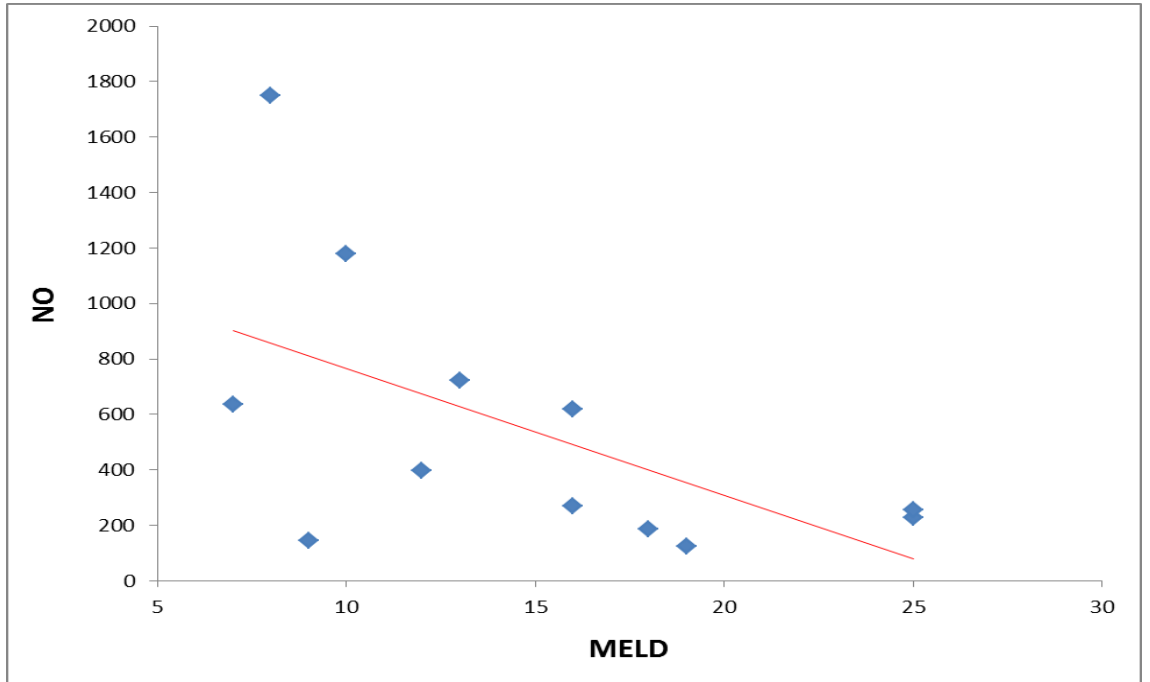
**Şekil 12:** Dekompanse sirozlu hastalardaki NO düzeyi ile T.bil değeri arasındaki korelasyon eğrisi



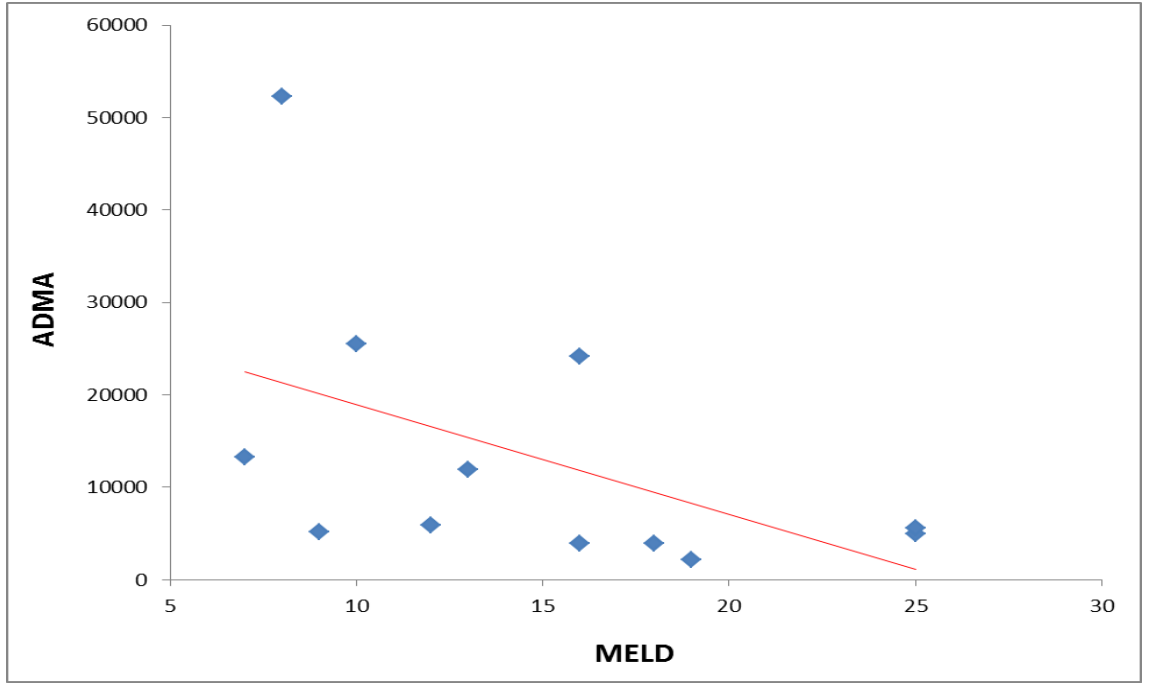
**Şekil 13:** Dekompanse sirozlu hastalardaki ADMA düzeyi ile T.bil değeri arasındaki korelasyon eğrisi



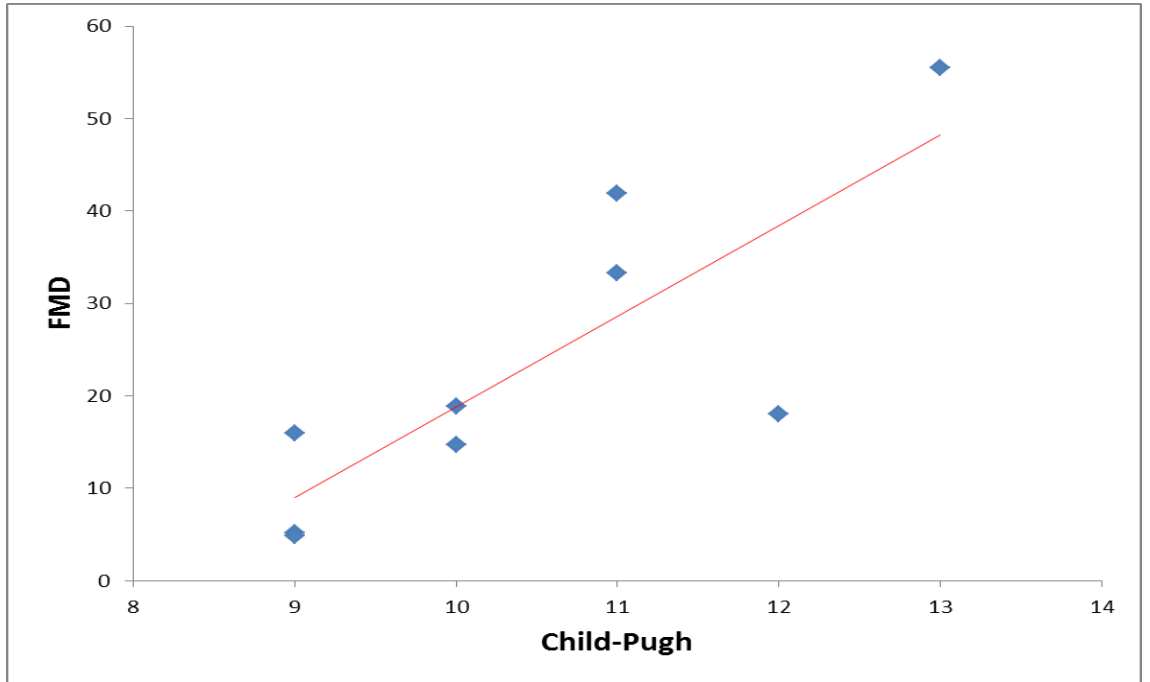
**Şekil 14:** Dekompanse sirozlu hastalardaki ET-1 düzeyi ile T.bil değeri arasındaki korelasyon eğrisi



**Şekil 15:** Dekompanse sirozlu hastalardaki NO düzeyi ile MELD skoru arasındaki korelasyon eğrisi



**Şekil 16:** Dekompanse sirozlu hastalardaki ADMA düzeyi ile MELD skoru arasındaki korelasyon eğrisi



**Şekil 17:** HRS' li hastalardaki FMD değeri ile Child-Pugh skoru arasındaki korelasyon eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Hepatorenal sendrom, akut ve kronik karaciğer hastalığı bulunan kişilerde görülen akut böbrek yetmezliğinin nedenlerindedir. Karaciğer hasarının artmasıyla birlikte renal perfüzyon azalmakta ve hasarın son dönemlerinde hepatorenal sendrom kliniği ortaya çıkmaktadır. Hepatorenal sendrom diğer nedenlerin dışlanması ile tanısı konulan kötü prognozlu bir tablodur (27,30,66). Siroz hastalarında görülen splanknik alandaki arteriyel vazodilatasyonun HRS patogenezinde ana rol oynadığı düşünülmektedir. Nitrik oksit ve diğer vazodilatatör mediatörlerin üretim ve aktivitesindeki artış olduğu varsayılmaktadır (66-68). İleri dönem karaciğer hastalığında progresif olarak kardiyak output ve sistemik vasküler direnç azalmakta, splanknik vazodilatasyon oluşmakta ve buna bağlı olarak ortalama arteriyel basınç düşmektedir. Bunun üzerine renin anjiyotensin aldosteron sistemi ve sempatik sistem aktive olmakta renal vazokonstriksiyona ikincil renal perfüzyon bozulmaktadır (30,66,69).

Renal vazokonstriksiyon nedeni ile glomeruler filtrasyon hızı ve renal sodyum atılımı (ileri evre siroz hastalarında  $<10$  meq/gün) azalmaktadır (70,71).

Ornipresin, terlipresin gibi antidiüretik hormon analoglarının siroz ve HRS hastalarına uygulanması ile renal perfüzyonun düzeldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.

İleri evre siroz hastalarında bu ilaçların verilmesi ile plazma renin aktivitesi ve norepinefrin konsantrasyonu azalmakta böylece ortalama arteriyel basınç yükselmektedir. Bunun sonucunda renal kan akımı, GFR (18-29ml/dk artış) ve üriner sodyum ekskresyonu artmaktadır (72).

HRS' nin erken döneminde sempatolitik ajan klonidin uygulanmasının sempatik tonus ve renal vasküler resistansı azaltarak GFR' de %25 oranında düzelme sağladığı gösterilmiştir.

HRS patofizyolojindeki temel nokta renal vazokonstriksiyon olup, vazokonstriksiyon oluşum mekanizması net olarak anlaşılamamıştır (73,74).

Bizim amacımız siroz ve HRS hastalarında endotel disfonksiyonunu gösteren bazı biyokimyasal parametreler ve non invaziv bir yöntem olan flow mediated dilation ile patogenezin aydınlatılmasına katkıda bulunmaktır.

Bachmann ve ark. tarafından HRS'li hastalarda karaciğer transplantasyonu öncesi ve sonrasında endotelin-1 seviyelerine bakılmıştır. Çalışmaya serum kreatinin seviyesi <1.2 mg/dl olan 10 karaciğer hastalığı bulunan hasta, serum kreatinin seviyesi >1.2 mg/dl olan 5 HRS'li hasta, kronik böbrek yetmezlikli 20 hasta, 12 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Karaciğer transplantasyonu öncesinde ve transplantasyondan sonraki birinci haftada endotelin-1 seviyelerine bakılmıştır. Plazma endotelin-1 düzeyi sağlıklı gönüllüler (1.2±0.18 ng/l) ve kronik böbrek yetmezlikli hastalar (2.4±0.4 ng/l) ve HRS olmayan karaciğer hastalığı bulunanlarla (4.9±1.1 ng/l) karşılaştırıldığında HRS'li hastalarda yüksek (19.5±8.6 ng/l) saptanmıştır. ( $p<0.001$ ) Karaciğer transplantasyonu öncesi HRS'li hastalar ile HRS olmayan hastaların kreatinin (2.42±0.6 mg/dl vs. 0.89±0.05  $p<0.05$ ), GFR değeri (44,6±5.5 ml/dk vs. 107±9ml/dk  $p<0.001$ ), 24 saatlik üriner sodyum ekskresyon değeri (102±16 mmol/l vs. 42±14.5 mol/l  $p<0.05$ ) bilirubin değeri (11.4±3.8 vs. 3.7±1 mg/dl  $p<0.05$ ) ve ET-1 düzeyi (19.5±8.6 vs. 4.9±0.6 ng/l  $P<0.05$ ), karşılaştırılmıştır. HRS'li hastalarda kreatinin, bilirubin, üriner sodyum ekskresyonu ve ET-1 seviyeleri anlamlı yüksek, GFR değeri anlamlı düşük tespit edilmiştir. Karaciğer transplantasyonu yapılan HRS' li 5 hastadan transplantasyondan sonraki 3. haftada bakılan serum kreatinin ve plazma ET-1 seviyelerinde anlamlı düşme görülmüştür(75). Bu çalışma ET-1'in HRS patogenezinde önemli rol oynadığını destekleyen bir çalışmadır.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, HRS'li olmayan hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HRS'li hastalarda bilirubin ve kreatinin değeri anlamlı yüksek, GFR değeri anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Çalışmamızda üriner sodyum ekskresyonu yerine FeNa değerine bakılmıştır. Bu değer HRS'li hastalarda kompanse

sirozlu, dekompanse sirozlu hastalar ve kontrol grubuna göre düşük, prerenal ABY'li hastalara göre yüksek bulunmuştur. Serum ET-1 düzeyi kontrol grubunda en yüksek seviyede bulunmuştur. ET-1 düzeyi HRS'li hastalarda, kompanse siroz ve dekompanse sirozlu hastalar ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kompense siroz, dekompanse siroz ve HRS hastalarında sırayla ET-1 düzeylerinde progresif bir artış olması ET-1'in HRS patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir.

Vallance ve arkadaşlarının siroz hastalarındaki dolaşım sal değişikliklerin NO üretimindeki artış ile ilişkili olduğunu destekleyen çalışması bulunmaktadır (8).

Bu çalışmanın ışığında Arkenau ve arkadaşları tarafından kronik karaciğer hastalığı ve sirozu olan hastalarda serum ve idrar NO seviyesi ile hastalığın derecesi arasındaki korelasyona bakılmıştır. Çalışmaya kronik aktif hepatiti olan 10 hasta, biyopsi ile tanısı konulmuş ve Child-Pugh skoru ile sınıflandırılmış 33 sirozlu hasta ve 10 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Siroz hastalarından 10 hasta Child A, 13 hasta Child B, 10 hasta Child C'dir. NO düzeyi kontrol grubunda ( $33.4 \pm 5 \mu\text{mol/l}$ ), kronik aktif hepatiti olan hastalarda ( $36.5 \pm 4 \mu\text{mol/l}$ ), Child A sirozlularda ( $36.1 \pm 5 \mu\text{mol/l}$ ), Child B sirozlularda ( $63.2 \pm 10 \mu\text{mol/l}$ ), Child C sirozlularda ( $96.1 \pm 8 \mu\text{mol/l}$ ) tespit edilmiştir. Hastalık ilerledikçe serum NO seviyelerinde progresif ve anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. ( $p < 0.001$ ). İdrar NO seviyelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (76). Bu çalışmada kronik karaciğer hastalıklarında görülen splanknik ve sistemik dolaşımda oluşan değişikliklerin, vazodilatasyon ve vasküler hipokontraktilitede rolü olan NO ile ilişkisi gösterilmiştir. Hastalığın derecesi arttıkça ortaya çıkabilen ölümcül komplikasyonlardan olan hepatopulmoner sendrom ve HRS oluşumunun NO seviyesindeki artış ile ilişkili olabileceği desteklenmektedir (77,78).

Bizim çalışmamızda 7 hasta Child A, 15 hasta Child B, 10 hasta Child C'dir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CPT skoru arttıkça serum NO düzeyinin arttığı bulunmuştur. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda serum NO düzeyi kontrol grubunda HRS'li hastalardan yüksek bulunmuştur. NO düzeyleri arasında gruplar arasında farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Siroz, dekompanse siroz ve HRS hastalarında sırayla NO düzeylerinde progresif bir artış olması NO'nun HRS patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir.

Lluch ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada alkolik sirozlu hastalarda plazma NO ve ADMA konsantrasyonlarına bakılmıştır. Çalışmaya 20 alkolik sirozlu hasta ve 7 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Sirozlu hastaların 9'u kompanse siroz, 11'i dekompanse sirozdur. Plazma ADMA düzeyi dekompanse grupta ( $1.12 \pm 0.08$   $\mu\text{mol/l}$ ), kompanse grup ( $0.58 \pm 0.07$   $\mu\text{mol/l}$ ) ve kontrol ( $0.58 \pm 0.05$   $\mu\text{mol/l}$ ) grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Plazma NO düzeyi de benzer şekilde dekompanse grupta ( $97.90 \pm 10.27$   $\mu\text{mol/l}$ ), kompanse grup ( $37.42 \pm 3.91$   $\mu\text{mol/l}$ ) ve kontrol ( $40.43 \pm 5.30$   $\mu\text{mol/l}$ ) grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Child-Pugh skoru ile plazma ADMA ( $r^2 = 0.547$   $P < 0.01$ ) ve NO ( $r^2 = 0.689$   $p < 0.01$ ) düzeyi arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Plazma ADMA ile NO düzeyi arasında kompanse sirozlu grup ( $r^2 = 0.561$   $P < 0.05$ ) ve kontrol grubunda ( $r^2 = 0.632$   $P < 0.05$ ) negatif korelasyon gösterilmiştir. Tüm gruplarda plazma kreatinin seviyesi ile NO ve ADMA düzeyi arasında korelasyon tespit edilememiştir (79).

Bizim çalışmamızda serum ADMA düzeyi siroz, dekompanse siroz ve HRS'li grupta sırayla progresif artış gösterirken, kontrol grubunda HRS'li gruptan düşük, dekompanse sirozlu gruptan yüksek bulunmuştur. Serum NO düzeyi kontrol grubunda HRS'li hastalardan yüksek bulunmuştur. Siroz, dekompanse siroz ve HRS hastalarında sırayla NO düzeylerinde progresif bir artış olduğu görülmektedir. NO düzeyleri arasında gruplar arasında farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Benzer şekilde CPT skoru ile serum ADMA ve NO düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bizim çalışmamızda farklı olarak serum ADMA ve NO düzeyi arasında tüm gruplar ve kontrol grubunda pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Plazma kreatinin ile NO ve ADMA düzeyi arasında sirozlu ve dekompanse sirozlu grupta pozitif, HRS'li grupta ve kontrol grubunda negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Karaciğer hastalığı bulunan gruplar birlikte değerlendirildiğinde plazma kreatinin düzeyi ile serum NO ve ADMA düzeyi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur.

Bu veriler ışığında NO ve ADMA'nın HRS patogenezinde rolü olabileceğini söylemek mümkündür.

Lluch ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Hepatorenal Sendromda ADMA birikimine bakılmıştır. Çalışmaya 11 HRS'li siroz, 7 HRS olmayan siroz hastası ve 6 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Plazma ADMA ve NO düzeyleri tüm gruplarda kontrol grubundan anlamlı yüksek tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). HRS'li sirozlu hastalar ile HRS'siz sirozlu hastalar arasında plazma ADMA ve NO düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.33$ ,  $p=0.49$ ). HRS'li hastalarda plazma ADMA ve NO düzeyleri ile plazma kreatinin değeri arasında korelasyon saptanmamıştır ( $r^2=0.038$ ,  $p=0.564$  –  $r^2=0.024$ ,  $p=0.648$ ) (80).

Bizim çalışmamızda serum ADMA düzeyi siroz, dekompanse siroz ve HRS'li grupta sırayla progresif artış gösterirken, kontrol grubunda HRS'li gruptan düşük, dekompanse sirozlu gruptan yüksek bulunmuştur. Serum NO düzeyi kontrol grubunda HRS'li hastalardan yüksek bulunmuştur. Ancak siroz, dekompanse siroz ve HRS hastalarında sırayla NO düzeylerinde progresif bir artış olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda HRS'li hastalarda serum ADMA ve NO düzeyi ile plazma kreatinin değeri arasında negatif yönde korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Karaciğer hastalığına sahip gruplar birlikte değerlendirildiğinde serum ADMA ve NO düzeyi ile plazma kreatinin değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur. Serum ADMA ve NO düzeyi ile GFR değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur. Mevcut iki durum göz önünde bulundurulduğunda sirozlu hastalarda gelişen böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın patogenezinde ve HRS patogenezinde ADMA ve NO'nun rol aldığı söylenebilir.

Nickovic ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada alkolik karaciğer sirozlu hastalarda HRS oluşumunda tanısal gösterge olarak dimetilargininin düzeyine bakılmıştır. Çalışmaya ileri evre sirozu olan 42 hasta ve 42 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Sirozlu hastaların 18'ine HRS teşhisi konulmuştur. Karaciğerin sentez yeteğini değerlendirmek amacı ile albümin düzeyine, karaciğer ekskresyon yeteneğini değerlendirmek amacı ile total bilirubin düzeyine bakılmıştır. HRS'li grupta HRS'siz grup ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında albumin düzeyi düşük ( $25\pm 5.6$  g/l,  $27.1\pm 6.6$  g/l,  $40.9\pm 4.2$  g/l  $p<0.01$ ), total bilirubin düzeyi yüksek ( $115.8\pm 81.1$   $\mu$ mol/l,  $54.7\pm 35.8$   $\mu$ mol/l,  $5.7\pm 1.9$   $\mu$ mol/l  $p<0.01$ ) bulunmuştur. Böbrek fonksiyon göstergesi olarak üre ve kreatinin düzeylerine bakılmıştır. Üre ve kreatinin düzeyi HRS'li grupta, (üre: $15.05\pm 7.8$   $\mu$ mol/l, Cre: $218.6\pm 106.6$  mmol/l) HRS'siz grup (üre: $6.7\pm 3.2$   $\mu$ mol/l,

Cre:94.5±17.2 mmol/l) ve kontrol grubuna (üre:4.58±1.5 µmol/l, Cre:84.4±15.2 mmol/l) göre anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ). ADMA düzeyi HRS'li grupta en yüksek, kontrol grubunda en düşük düzeyde tespit edilmiştir. HRS'siz grupta daha belirgin olarak, tüm gruplarda kreatinin ile ADMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Sirozlu hastalarda renal yetmezlik tanı göstergesi olarak ADMA'nın kullanılabilmesi düşünülmektedir (81).

Bizim çalışmamızda benzer şekilde tüm gruplar ile karşılaştırıldığında HRS'li hastalarda karaciğerin sentez fonksiyon göstergesi olan albümin değeri anlamlı düşük, karaciğerin ekskresyon fonksiyon göstergesi T.bil değeri anlamlı yüksek bulunmuştur. Böbrek fonksiyonları bizim çalışmamızda BUN, kreatinin ve GFR değeri ile değerlendirilmiştir. Tüm gruplar ile karşılaştırıldığında HRS'li hastalarda BUN ve kreatinin değeri anlamlı yüksek, GFR değeri anlamlı düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda farklı olarak karaciğer hastalığına sahip gruplar birlikte değerlendirildiğinde serum ADMA düzeyi ile plazma kreatinin değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde, GFR ile negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu fark nedeni ile bizim çalışmamız sirozlu hastalarda renal yetmezlik tanı göstergesi olarak ADMA'nın kullanılabilmesini ve patogenezedeki ADMA'nın rolü olduğunu daha kuvvetli desteklemektedir.

Cazzaniga ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada asiti olan sirotik hastalarda FMD ve renal resistif indeks arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Çalışmaya Child-Pugh skoru ile sınıflandırılmış 32 siroz hastası ve 12 sigara içmeyen sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hastalardan 8'i Child A, 8'i Child B, 16'sı Child C'dir. FMD değeri asiti olan hastalarda pre-asitik hastalardan ( $p<0.05$ ) ve kontrol grubundan ( $p<0.01$ ) yüksek bulunmuştur. Sirotik hastalarda MELD skoru ile FMD değeri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ( $r=0.45, p=0.01$ )(5).

Bizim çalışmamızda endotel disfonksiyonunu gösteren non-invaziv tanısal testlerden FMD değerine bakılmış, dekompanse sirozlu hastalarda sirozlu hastalardan anlamlı yüksek, HRS'li hastalarda dekompanse sirozlu hastalardan anlamlı yüksek tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). Karaciğer hastalığına sahip gruplar birlikte değerlendirildiğinde MELD skoru ve FMD değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak; çalışmamızda elde edilen bulgular ve bu konuda daha önce yapılan çalışmaların verileri, sirozlu hastalarda böbrek yetmezliği gelişiminde ve HRS patogenezinde endotel fonksiyonundaki değişikliklerin rol aldığını düşündürmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile korele olarak endotel disfonksiyonunu gösteren biyokimyasal markerlar NO, ET-1, ADMA düzeyindeki artış, siroz hastalarında gelişecek renal yetmezliğin tanısal göstegesini olarak bu maddelerin ölçümünün kullanılabilmesine dikkat çekmektedir. HRS ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken prerenal ABY hastaları ile siroz ve HRS hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Disfonksiyonu gösteren bu biyokimyasal parametreler prerenal ABY' li hastalarda sirozlu, dekompanse sirozlu ve HRS'li hastalardan yüksek bulunmuştur. Bu durum HRS ve prerenal ABY ayırıcı tanısında NO, ET-1, ADMA düzeylerinin ölçümünün kullanılabilmesini düşündürmektedir. Bu gözlemler dikkate alınarak HRS hastalarında yüksek bulunan NO, ET-1 ve ADMA'nın üretimini engelleyen ve düzeyini düşüren ilaçların geliştirilmesi ile ölümcül olan bu durumun tedavisi mümkün gibi gözükmektedir. Ancak bu öngörümüzün yeterli hasta içeren kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇLAR

1. Karaciğer hastalığı bulunanlarda hastalığın derecesi ile korele olarak serum NO, ADMA, ET-1 seviyelerinde artış tespit edildi.
2. FMD değerleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında anlamlı olarak yüksek bulundu.
3. Karaciğer hastalığı bulunanlarda hastalığın derecesi ile korele şekilde FMD değerinde artış olduğu görüldü.
4. Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda NO ve ADMA düzeyleri ile Cr değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki tespit edildi
5. NO ve ADMA düzeyleri ile GFR değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı.
6. FMD ile Cr değeri ve CPT skoru arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı
7. FMD değeri ile GFR değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı.
8. HRS hastalarında FMD değeri ile CPT skoru arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Sonuç olarak sirozlu hastalarda hastalığın ilerlemesi ile endotel disfonksiyonunu gösteren NO, ADMA, ET-1 düzeyinde ve FMD ölçümünde artış olması bu maddelerin

patogenezde rolü olduğunu desteklemektedir. Cr düzeyinin artması ve GFR değerlerinde düşme ile NO, ADMA, ET-1 arasındaki ilişki, renal yetmezlik ve HRS patogenezine de ışık tutmaktadır. Bu maddelerin üretiminin durdurulması ve düzeyinin düşürülmesi ile HRS tedavisinin mümkün olacağı düşünölmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Garcia G, Siroz ve Komplikasyonları. In: Armitage A, Drazen C, LaRusso G (eds) Cecil Medicine(23. Baskı) Güneş Tıp Kitapevi İstanbul,2011 pp:1140.
2. Christensen E, Schlichting P, Andersen PK, et al. Updating prognosis and therapeutic effect evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time-dependent variables. Scandinavian journal of gastroenterology. 1986;21(2):163-74.
3. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. Gastroenterology. 2002;122(6):1658-76.
4. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, et al. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. Digestive diseases and sciences. 2007;52(3):742-8.
5. Cazzaniga M, Salerno F, Visentin S, et al Increased flow-mediated vasodilation in cirrhotic patients with ascites: relationship with renal resistive index. Liver International. 2008;28(10):1396-401.
6. Epstein M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. Journal of the American Society of Nephrology. 1994;4(10):1735-53.
7. Bataller R, Sort P, Gines P, et al. Hepatorenal syndrome: definition, pathophysiology, clinical features and management. Kidney international Supplement. 1998;66:S47-53.
8. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? The Lancet. 1991;337(8744):776-8.
9. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, et al. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. Free Radical Biology and Medicine. 2006;40(2):295-302.
10. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(8):1983-92.

11. Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *The Lancet*. 2001;358(9299):2113-7.
12. Cooke JP. Asymmetrical Dimethylarginine The Über Marker? *Circulation*. 2004;109(15):1813-8.
13. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, et al. Flow-Mediated Vasodilation A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? *CHEST Journal*. 2005;127(6):2254-63.
14. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2351-3.
15. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. *Diseases of the liver and biliary system*. 1989:371-84.
16. Memik F Dolar E. Karaciğer sirozu, In: Tabak F, ed. *Klinik Gastroenteroloji*. I.Baskı. İstanbul: Nobel ve Güneş Tıp Kitapevleri, 2005; 626-633. Karaciğer sirozu. 2005:626-33.
17. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *The Lancet*. 2006;367(9504):52-6.
18. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system: John Wiley & Sons*; 2008.
19. Pratt DS Evolution of Liver Function, Fauci AS (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine (17th ed)* Newyork 2008, pp:1923-1977.
20. Büyüköztürk K, İç Hastalıkları Kitabı. 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007; 1080-1077.
21. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Annals of internal medicine*. 1992;117(3):215-20.
22. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study

- comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *Journal of hepatology*. 1997;27(6):979-85.
23. Sanyal AJ BT, Renal Failure in Cirrhosis, Hepatorenal Syndrome, and Hyponatremia. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, Zakim and Boyer's *Hepatology* (6 th ed) Elsevier, Philedelphia 2012 pp:352-68.
  24. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, eds. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. *Hepatology*. 1992;15(2):175-9.
  25. Laffi G, La Villa G, Gentilini P, et al. Pathogenesis and management of the hepatorenal syndrome. *Seminars in liver disease*; 1994.
  26. Dong MH, Saab S. Complications of cirrhosis. *Disease-a-Month*. 2008;54(7):445-56.
  27. Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. *The Lancet*. 2003;362(9398):1819-27.
  28. Arroyo V, Terra C, Gines P, eds. *New treatments of hepatorenal syndrome*. *Seminars in liver disease*; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
  29. Nevah MI FM, Hepatic Encephalopathy, Hepatorenal Syndrome, Hepatopulmonary Syndrome, and Systemic Complications of Liver Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger&Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Diseases* (9.th ed) Philedelphia 2006 pp:1546-48.
  30. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, et al. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(5):1066-79.
  31. Jalan R, Forrest E, Redhead D, Dillon J, et al. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut*. 1997;40(5):664-70.
  32. Gokcan G, Muderrisoglu C, Polat H, ark. Hepatorenal Sendrom. *İstanbul Tıp Dergisi* 2006;3;32-35

33. Navasa M, Feu F, Garcia-Pagan JC, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1993;17(3):355-60.
34. Lerut J, Goffette P, Laterre P, et al. Sequential treatment of hepatorenal syndrome and posthepatic cirrhosis by intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS) and liver transplantation. *Hepato-gastroenterology*. 1994;42(6):985-7.
35. Gines P, Rodes J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment* Malden: Blackwell Science. 1999:36-62.
36. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36(4):941-8.
37. Brensing K, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000;47(2):288-95.
38. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplantation*. 2000;6(3):277-86.
39. Sorkine P, Abraham RB, Szold O, et al. Role of molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2001;39(S 2):40-1.
40. Önder Remzi., Barutcuoglu Burcu. *Endotel*. Ocak 2007(2.th ed), İyi işler matbaası, pp:1-177
41. Hartge MM, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35(3):551-60.
42. O'Riordan E, Chen J, Brodsky SV, et al. Endothelial cell dysfunction: the syndrome in making. *Kidney international*. 2005;67(5):1654-8.

43. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002;282(1):H1-H5.
44. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948-54.
45. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Annals of internal medicine*. 1994;120(3):227-37.
46. Siekmeier R, Grammer T, Marz W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2008.
47. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *Journal of vascular research*. 1994;31(3):131-43.
48. Nathan C, Xie Q. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem*. 1994;269.
49. Moncada S, Palmer R, Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*. 1991;43(2):109-42.
50. Calver A, Collier J, Vallance P. Nitric oxide and blood vessels: physiological role and clinical implications. *Biochemical education*. 1992;20(3):130-5.
51. Ros J, Jimenez W, Lamas S, et al. Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats. *Hepatology*. 1995;21(2):554-60.
52. Pizcueta M, Pique J, Bosch J, et al. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *British journal of pharmacology*. 1992;105(1):184-90.
53. Sogni P, Moreau R, Ohsuga M, et al. Evidence for normal nitric oxide—mediated vasodilator tone in conscious rats with cirrhosis. *Hepatology*. 1992;16(4):980-3.
54. Battista S, Bar F, Mengozzi G, et al. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *Journal of hepatology*. 1997;26(1):75-80.

55. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332(6163):411-5.
56. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, et al. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1989;161(2):859-64.
57. Gandhi CR, Berkowitz DE, Watkins WD. Endothelins: biochemistry and pathophysiologic actions. *Anesthesiology*. 1994;80(4):892-905.
58. Rubin SA, Levin ER. Clinical review 53: The endocrinology of vasoactive peptides: synthesis to function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;78(1):6-10.
59. Miller R, Pelton J, Huggins J. Endothelins—from receptors to medicine. *Trends in pharmacological sciences*. 1993;14(2):54-60.
60. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(6):1023-30.
61. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1999;33(4):652-8.
62. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257-65.
63. Celermajer DS, Sorensen K, Gooch V, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
64. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2006;101(2):545-8.

65. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery row-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clinical cardiology*. 2000;23(8):571-5.
66. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(13):1279-90.
67. Epstein FH, Martin P-Y, Gines P, et al. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(8):533-41.
68. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *Journal of clinical gastroenterology*. 2007;41:S288-S94.
69. Garcia-Plaza A, Leal J. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology*. 1989;97:1304-12.
70. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis: the role of active vasoconstriction. *The American journal of medicine*. 1970;49(2):175-85.
71. Gines P, Sal J, Jimnez W, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993;105(1):229-36.
72. Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991:1060-7.
73. Esler M, Dudley F, Jennings G, et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Annals of internal medicine*. 1992;116(6):446-56.
74. Roulot D, Moreau R, Gaudin C, et al. Long-term sympathetic and hemodynamic responses to clonidine in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology*. 1992;102(4 Pt 1):1309-18.

75. Bachmann-Brandt S, Bittner I, Neuhaus P, et al. Plasma levels of endothelin-1 in patients with the hepatorenal syndrome after successful liver transplantation. *Transplant international*. 2000;13(5):357-62.
76. Arkenau H-T, Stichtenoth D, Frölich J, et al. Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver disease and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2002;40(11):907-13.
77. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Annals of internal medicine*. 1995;123(2):110-3.
78. Woitas RP, Heller J, Stoffel-Wagner B, et al. Renal functional reserve and nitric oxide in patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 1997;26(4):858-64.
79. Lluch P, Torondel B, Medina P, et al. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2004;41(1):55-9.
80. Lluch P, Mauricio MD, Vila JM, et al. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome. *Experimental Biology and Medicine*. 2006;231(1):70-5.
81. Nickovic V, Nikolic J, Dindic N, et al. Diagnostic significance of dimethylarginine in the development of hepatorenal syndrome in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Vojnosanitetski pregled*. 2012;69(8):686-91.

## **EKLER**

### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

#### **Katılımcının**

**Adı-Soyadı** :

**Adresi** :

**Protokol No** :

**Tel. No**

**Araştırmanın Adı:** Siroz ve Hepatorenal Sendromda Endotel Disfonksiyonu

**Araştırma Protokol No:**

#### **BİLGİLENDİRME**

Katılımcı olarak davet edildiğiniz ve hakkında sizi bilgilendireceğimiz çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından yapılan bir araştırmadır. Hepatorenal sendrom akut veya kronik ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülen klinik, laboratuvar ve histolojik olarak gösterilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği gelişmesidir. Bu duruma damar duvar yapısındaki işlev bozukluğu ve buna bağlı böbrek kanlanmasıdaki bozulmanın sebep olduğu düşünülmektedir. Kan dolaşımındaki parametrelerin ve akıma bağlı damar duvarındaki genişlemenin ölçülmesi ile bu bozukluğun gösterilmesi mümkündür. Hastalığınızla ilgili tedavi sırasında kan alınarak biyokimyasal parametrelere bakılacak, radyolojik olarak damar duvarında fonksiyon bozukluğu olup olmadığı gösterilecektir. Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde çok sayıda sizin gibi ağır karaciğer yetmezlikli hasta izlenmektedir.

#### **Materyal ve Metod**

Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde tedavi gören ağır karaciğer yetmezlikli ve buna bağlı böbrek yetmezliği gelişen hastalar alınacaktır. Şok bulguları olan, altta yatan bakteriyel enfeksiyonu, sıvı kaybı, böbrek dokusuna zarar veren ilaç kullanımı, ultrasonografide idrar yollarında tıkanıklık ve böbrek doku hasarı bulunan hastalar çalışmaya alınmayacaktır. Her gönüllü en fazla 3

gün araştırma sürecine katılacaktır. 24 saatlik idrar tahlili yapılacak, 1 defaya mahsus 10 cc kan alınacak ve damar duvar fonksiyonu ultrasonografik olarak değerlendirilecektir. Sizin gibi kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülere araştırma ile ilgili olarak herhangi bir ilaç verilmeyecek, sadece böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kan sayımı çalışılmak üzere 10 ml kan alınacak ve 24 saatlik idrar toplanıp glomeruler filtrasyon hızınız (böbreğinizin ne düzeyde çalıştığını ortaya koymak için) ve idrada protein düzeyiniz ortaya konacak ayrıca damar duvar fonksiyonunuzu değerlendirmek için ultrasonografi yapılacaktır.

***Kan alınması ve assit mayi örnekleme sırasında oluşabilecek riskler:***

1. İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
2. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışma esnasında ya da çalışma sonunda ilgili veriler yayınlanacak hale geldiğinde dahi kimliğiniz hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Etik Kurul, izleyici(ler), yoklama yapan kişi(ler) ve ilgili diğer sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilecekler ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Söz konusu erişime bu formu imzalamanızla izniniz almış bulunmaktayız. Araştırma sırasında ortaya çıkan ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde derhal bilgilendirileceksiniz. Sizden alınmış materyal(ler) üzerinde, araştırma planlanırken öngörülmemiş ancak araştırma sırasında ihtiyaç duyulmuş yeni analiz(ler) hakkında yeniden bilgilendirileceksiniz.

***Hastanın Beyanı***

Sayın Dr. .... tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm

açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.” İmzalı bu formun bir kopyası onam veren kişi olarak tarafıma verilmiştir.

**Tarih:**

**Katılımcı**

**Adı, Soyadı**

**İmza:**

**Bilgilendirmeyi Yapan Dr.**

**Adı, Soyadı**

**Sümevra DÖRTDUDAK**

**İmza**

**Tel: 0506 291 45 65**

## KARACİĞER SİROZLU HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

### Katılımcının

**Adı-Soyadı** :

**Adresi** :

**Protokol No** :

**Tel. No**

**Araştırmanın Adı:** Siroz ve Hepatorenal Sendromda Endotel Disfonksiyonu

**Araştırma Protokol No:**

### BİLGİLENDİRME

Katılımcı olarak davet edildiğiniz ve hakkında sizi bilgilendireceğimiz çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından yapılan bir araştırmadır. Hepatorenal sendrom akut veya kronik ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülen klinik, laboratuvar ve histolojik olarak gösterilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği gelişmesidir. Bu duruma damar duvar yapısındaki işlev bozukluğu ve buna bağlı böbrek kanlanmasıdaki bozulmanın sebep olduğu düşünülmektedir. Kan dolaşımındaki parametrelerin ve akıma bağlı damar duvarındaki genişlemenin ölçülmesi ile bu bozukluğun gösterilmesi mümkündür. Hastalığınızla ilgili tedavi sırasında kan alınarak biyokimyasal parametrelere bakılacak, radyolojik olarak damar duvarında fonksiyon bozukluğu olup olmadığı gösterilecektir. Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde çok sayıda sizin gibi ağır karaciğer yetmezlikli hasta izlenmektedir.

### **Materyal Ve Metod**

Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde tedavi gören ağır karaciğer yetmezlikli ve buna bağlı böbrek yetmezliği gelişen hastalar alınacaktır. Şok bulguları olan, altta yatan bakteriyel enfeksiyonu, sıvı kaybı, böbrek dokusuna zarar veren ilaç kullanımı, ultrasonografide idrar yollarında tıkanıklık ve böbrek doku hasarı bulunan hastalar çalışmaya alınmayacaktır. Her gönüllü en fazla 3

gün araştırma sürecine katılacaktır. 24 saatlik idrar tahlili yapılacak, 1 defaya mahsus 10 cc kan alınacak ve damar duvar fonksiyonu ultrasonografik olarak değerlendirilecektir. Sizin gibi karaciğer sirozu olan hastalardan böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kan sayımı çalışılmak üzere 10 ml kan alınacak ve 24 saatlik idrar toplanıp glomeruler filtrasyon hızınız (böbreğinizin ne düzeyde çalıştığını ortaya koymak için) ve idrada protein düzeyiniz ortaya konacak, varsa asit mayi örnekleri alınacak (karın zarında enfeksiyon olup olmadığını anlamak için), damar duvar fonksiyonunuzu değerlendirmek için ultrasonografi yapılacaktır.

***Kan alınması ve asit mayi örnekleme sırasında oluşabilecek riskler:***

1. İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
2. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışma esnasında ya da çalışma sonunda ilgili veriler yayınlanacak hale geldiğinde dahi kimliğiniz hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Etik Kurul, izleyici(ler), yoklama yapan kişi(ler) ve ilgili diğer sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilecekler ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Söz konusu erişime bu formu imzalamanızla izniniz almış bulunmaktayız. Araştırma sırasında ortaya çıkan ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde derhal bilgilendirileceksiniz. Sizden alınmış materyal(ler) üzerinde, araştırma planlanırken öngörülmemiş ancak araştırma sırasında ihtiyaç duyulmuş yeni analiz(ler) hakkında yeniden bilgilendirileceksiniz.

***Hastanın Beyanı***

Sayın Dr. .... tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm

açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.” İmzalı bu formun bir kopyası onam veren kişi olarak tarafıma verilmiştir.

**Tarih:**

**Katılımcı**

**Adı, Soyadı**

**İmza:**

**Bilgilendirmeyi Yapan Dr.**

**Adı, Soyadı**

**Sümevra DÖRTDUDAK**

**İmza**

**Tel: 0506 291 45 65**

## AKUT BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

### Katılımcının

**Adı-Soyadı** :

**Adresi** :

**Protokol No** :

**Tel. No**

**Araştırmanın Adı:** Siroz ve Hepatorenal Sendromda Endotel Disfonksiyonu

**Araştırma Protokol No:**

### BİLGİLENDİRME

Katılımcı olarak davet edildiğiniz ve hakkında sizi bilgilendireceğimiz çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından yapılan bir araştırmadır. Hepatorenal sendrom akut veya kronik ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülen klinik, laboratuvar ve histolojik olarak gösterilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği gelişmesidir. Bu duruma damar duvar yapısındaki işlev bozukluğu ve buna bağlı böbrek kanlanmasıdaki bozulmanın sebep olduğu düşünülmektedir. Kan dolaşımındaki parametrelerin ve akıma bağlı damar duvarındaki genişlemenin ölçülmesi ile bu bozukluğun gösterilmesi mümkündür. Hastalığınızla ilgili tedavi sırasında kan alınarak biyokimyasal parametrelere bakılacak, radyolojik olarak damar duvarında fonksiyon bozukluğu olup olmadığı gösterilecektir. Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde çok sayıda sizin gibi ağır karaciğer yetmezlikli hasta izlenmektedir.

### **Materyal Ve Metod**

Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde tedavi gören ağır karaciğer yetmezlikli ve buna bağlı böbrek yetmezliği gelişen hastalar alınacaktır. Şok bulguları olan, altta yatan bakteriyel enfeksiyonu, sıvı kaybı, böbrek dokusuna zarar veren ilaç kullanımı, ultrasonografide idrar yollarında tıkanıklık ve böbrek doku hasarı bulunan hastalar çalışmaya alınmayacaktır. Her gönüllü en fazla 3

gün araştırma sürecine katılacaktır. 24 saatlik idrar tahlili yapılacak, 1 defaya mahsus 10 cc kan alınacak ve damar duvar fonksiyonu ultrasonografik olarak değerlendirilecektir. Sizin gibi böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kan sayımı çalışılmak üzere 10 ml kan alınacak ve 24 saatlik idrar toplanıp glomeruler filtrasyon hızınız (böbreğinizin ne düzeyde çalıştığını ortaya koymak için) ve idrada protein düzeyiniz ortaya konacak ayrıca böbrek boyutlarınızı ve damar duvar fonksiyonunuzu değerlendirmek için ultrasonografi yapılacaktır.

***Kan alınması ve assit mayi örnekleme sırasında oluşabilecek riskler:***

- 1- İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2- Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışma esnasında ya da çalışma sonunda ilgili veriler yayınlanacak hale geldiğinde dahi kimliğiniz hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Etik Kurul, izleyici(ler), yoklama yapan kişi(ler) ve ilgili diğer sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilecekler ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Söz konusu erişime bu formu imzalamanızla izniniz almış bulunmaktayız. Araştırma sırasında ortaya çıkan ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde derhal bilgilendirileceksiniz. Sizden alınmış materyal(ler) üzerinde, araştırma planlanırken öngörülmemiş ancak araştırma sırasında ihtiyaç duyulmuş yeni analiz(ler) hakkında yeniden bilgilendirileceksiniz.

***Hastanın Beyanı***

Sayın Dr. .... tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm

açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.” İmzalı bu formun bir kopyası onam veren kişi olarak tarafıma verilmiştir.

**Tarih:**

**Katılımcı**

**Adı, Soyadı**

**İmza:**

**Bilgilendirmeyi Yapan Dr.**

**Adı, Soyadı**

**Sümevra DÖRTDUDAK**

**İmza**

**Tel: 0506 291 45 65**

## HASTA TAKİP FORMU

**ADI SOYADI:**

**DOSYA NO:**

**YAŞI:**

**TANI:**

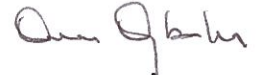
### LABORATUAR BULGULARI

<b>AST:</b>	<b>ALT:</b>	<b>ALP:</b>	<b>GGT:</b>	<b>LDH:</b>
<b>T.PROT:</b>	<b>ALB:</b>	<b>PT:</b>	<b>aPTT:</b>	<b>INR:</b>
<b>BUN:</b>	<b>CRE:</b>	<b>Ü.A:</b>	<b>Na:</b>	<b>K:</b>
<b>CA:</b>	<b>P:</b>	<b>İdrar Na:</b>	<b>İdrar Cre:</b>	<b>İdar m.prot:</b>
<b>WBC:</b>	<b>HB:</b>	<b>PLT:</b>	<b>T.Bil:</b>	<b>D.Bil:</b>
<b>Kan gazı pH:</b>	<b>HCO<sub>3</sub>:</b>	<b>pCO<sub>2</sub>:</b>	<b>pO<sub>2</sub>:</b>	<b>sO<sub>2</sub>:</b>
<b>NO:</b>	<b>ET-1</b>	<b>ADMA:</b>	<b>FeNa:</b>	<b>TİT:</b>
<b>e GFR:</b>				
<b>FMD:</b>				
<b>BATIN USG:</b>				

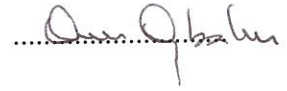
T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sümeyra DÖRTDUDAK'a ait "Siroz ve Hepatorenal Sendromda Endotel Disfonksiyonu" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

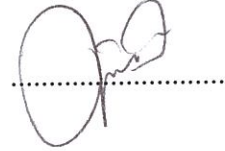
Tarih: 5.1.1./2015

  
İmza

Başkan : Prof. Dr. Ömer Özbakır



Üye : Doç. Dr. M. İbrahim İnanç



Üye : Doç. Dr. Mehmet Gelibolulu

