



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

**BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT'İN
KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA
OLUŞAN ASİT TAKİP VE TEDAVİSİNDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem ÇAKIN

Antalya, 2009



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

**BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT'İN
KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA
OLUŞAN ASİT TAKİP VE TEDAVİSİNDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem ÇAKIN

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Bülent YILDIRIM

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir ”

Antalya, 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Natriüretik Peptidler (NP)	2
2.2. BNP Sekresyonu	5
2.3. ANP Sekresyonu	7
2.4. CNP Sekresyonu	8
2.5. DNP Sekresyonu	8
2.6. NP Reseptör ve Natriüretik Peptidlerin Kandan Temizlenmesi	9
2.7. BNP Fizyolojik Etkileri Ve Genel Bilgiler	10
2.8. Klinik Kullanım	15
3. GEREÇ YÖNTEM	17
3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması	17
3.2. Çalışma Protokolü	17
3.3. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	22
6. ÖZET	23
7. ABSTRACT	24
8. KAYNAKLAR	25

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ANP	Atrial Natriüretik Peptit
BNP	Brain Natriüretik Peptit
CNP	C tip Natriüretik Peptid
DNP	D tip Natriüretik Peptid
EDTA	Etilen diamintetraasetat triasetat
GFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı
GMP	Guanozin Monofosfat
HRS	Hepatorenal Sendrom
LVD	Sol Ventrikül Disfonksiyonu
NP	Natriüretik Peptit
PVR	Periferik Vasküler Direnç
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi
SVR	Sistemik Vasküler Direnç

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Natriüretik peptidlerin özellikleri	9
4.1. Başlangıç ve kontrole gelen siroz hastalarında plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması	20
4.2. Başlangıçta ve kontrole gelen ve asit düzeyi artmış hastalarda plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması	20
4.3. Başlangıçta ve kontrole gelen ve asit düzeyi azalmış hastalarda plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması	20
4.4. Başlangıç ve kontrole gelen ve asit düzeyi aynı hastalarda plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması	20
4.5. Başlangıçta ve kontrole gelen ve diüretik tedavi alan hastalarda, asit düzeyleri ve plazma pro-BNP düzeylerinin karşılaştırılması	21
4.6. Başlangıçta ve kontrole gelen hastalarda Child skoru ve plazma BNP düzeyleri ile ilişkisinin karşılaştırılması	21
4.7. Başlangıçta ve kontrole gelen hastalarda, plazma pro-BNP düzeyleri, kadın ve erkeklerde karşılaştırılması	21

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Halkasal Yapılı Natriüretik Peptidler	2
2.2. NP'lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri	5
2.3. BNP'nin sentez ve sekresyonu	7
2.4. ANP'nin sentez, depo ve sekresyonu	8
3.1. Yaş dağılımı	18
3.2. Cins dağılımı	18
3.3. Etiyolojik dağılım	18
3.4. Hastaların Child dereceleri	18

1. GİRİŞ

Sıvı retansiyonu olan siroz, kronik karaciğer ve dolaşım yetmezlikli hastalarda hemostatik sistemler RAAS, natriüretik sistemler, sempatik sinir sistemi ve hipotalamik/nöropituitary nonosmotik vasopressin salınımı özellikle büyük oranda aktive durumdadır (1, 2).

RAAS'da vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu artırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. MSS'de ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler; perifede ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürezi artırıp, sistemik vasküler ve plazma volümünü düşürürler (3). Depolanma yeri atrium ve ventrikül olan ANP'den farklı olarak BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Kalp yetmezliği patogenezinde, önceki yıllarda başta hemodinamik değişiklikler, anatomik ve fonksiyonel değişiklikler yer alsa da; nörohumoral ajanlar ve enflamatuar sitokinlerin rolüde son yıllarda ortaya konmuştur. Konjestif kalp yetmezliğinin erken döneminde ventrikül duvar gerilimi artması ile ventriküler volüm genişlemesine yanıt olarak ventrikülden salınır. Sirozda ise sol ventrikül boyutlarındaki değişiklik hemodinamik disfonksiyonla ilişkilidir. Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliğinin erken döneminde ventrikül duvar geriliminin artması ile artan bir nörohormondur. ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. MSS'de ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler; perifede ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürezi artırıp, sistemik vasküler ve plazma volümünü düşürürler (4). Konjestif kalp yetmezliği ve kronik karaciğer parankim hastalığının dekompanse döneminde görülen komplikasyonlarından ve sıvı retansiyonunun göstergelerinden biri olan batında asit gelişimi durumunda natriüretik peptitlerden BNP'nin arttığı hatta preasitik siroz tablosunda bile pro-BNP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (5).

Dolaşımdaki ANP ve BNP düzeyleri konjestif kalp yetmezliğinde artar fakat ödemi önlemede yeterli değildirler. Buna ilave olarak (özellikle kalp yetmezliği ve batındaki asit durumlarında) ödematöz durumlarda NP'lerin etkilerine anormal bir direnç vardır. BNP pek çok yönü ile ANP'ye benzeyen potent bir vazodilatatör olup

Na ve sıvı ekskresyonuna neden olur ve dolaşımdaki renin ile aldosteronda azalmaya yol açar (Braunwald ve ark.). BNP düzeyindeki artış ile hiponatremi gelişir (Berendes ve ark. 1997; Nelson, Seif, Maroon,& Robinson, 1981). Bu da sirozda hepatorenal sendromun habercisi olabilir.

Dispine yakınması ile acil servise gelen hastaların ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek ve son dönemlerde oldukça güncel olan bir testtir. BNP'nin dolaylı yada doğrudan dispine ayırıcı tanısında kullanımını destekleyen birçok çalışma vardır. NP'nin klinik tablonun şiddeti ile düzeyinin orantılı olarak yükseldiği bilinmektedir; bu yüzden tedavi izlemi ve prognoz tahmini için iyi bir belirteç olarak nitelendirilmiştir (6, 7).

Karaciğer hastalığında hiperdinamik dolaşım mekanizması ise karışıktır ve tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Arteriyovenöz fistüller, vazokonstriktörlere duyarlılığın azalması ve artmış vazodilatör faktörler bundan sorumlu olabilir (8, 9). Deneysel ve klinik gözlemler dolaşan vasodilatatörlerin hem hepatik degradasyondan kaçan hem de portosistemik şant arasında karaciğerden bypass olmasında bir artış olduğunu destekler. Glukagon, vasoaktif intestinal peptit (VIP), prostoglandinler, substant-P, kalsitonin-ijen-ilişkili peptit ve nitrik oksit tümünde artmış olduğu bildirilmiştir fakat bunların önemleri açık değildir (10, 11, 12).

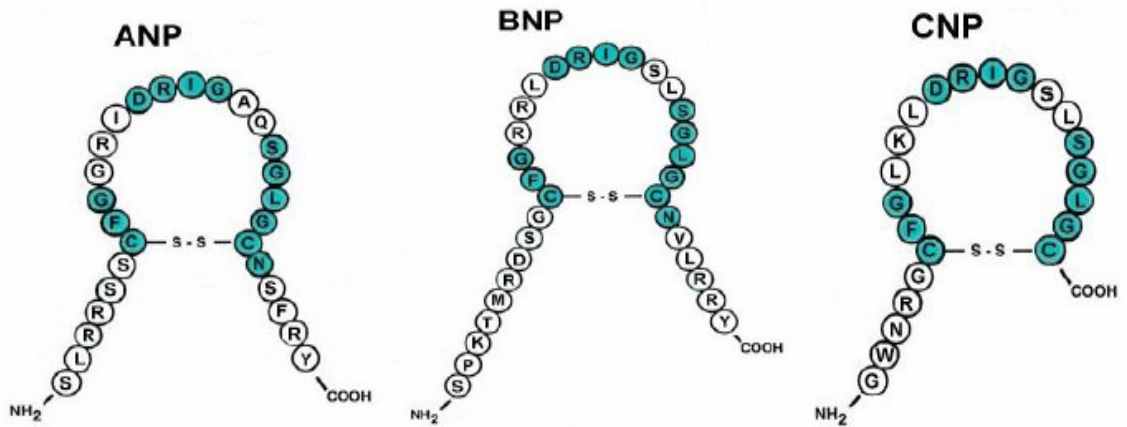
Siroz hastalarının dekompanzasyon belirtilerinden biri olan batında asit sıvı miktarı ile takip ve tedavide sırasında plazma BNP düzeyleri arasındaki ilişki ve asit sıvısı tedavisinde BNP'nin yol gösterilebilirliğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Natriüretik Peptidler (NP)

Sıvı volümünü, kan basıncını ve elektrolit dengesini regüle eden bir hormon sınıfıdır. NP'ler basınç ve hacim homeostasisinde anahtar rol oynar. NP ve antinatriüretik güçler arasındaki etkileşimde bu yönden önemlidir. NP'lerin sekresyonlarının artması beyinde, adrenal bezde, böbrek ve damarlarda koordineli hareketlerle kan basıncını ve plazma hacmini azaltır. Büyük olasılıkla vasküleritesi çok ve kalpde remodeling ve hipertrofiye yanıt veren inflamatuvar ve fibrotik uyarıyı ortadan kaldırır (13, 14). Diüretik, natriüretik ve vazokonstriktif etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptidler (NP), prohormon olarak sentezlenir. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon ragmanlar şeklinde bulunurlar (15).

Bu ailenin üyeleri Atrial/A tipi Natriüretik peptid (ANP), Brain /B tipi Natriüretik peptid BNP ve C tip Natriüretik peptid (CNP) ve D tip' Natriüretik peptidi dendroaspis NP) kapsar. Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kopyalanır. ANP, BNP ve CNP'de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir (16). Yapı, iki sistein aminoasid arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenir (Şekil 2.1).

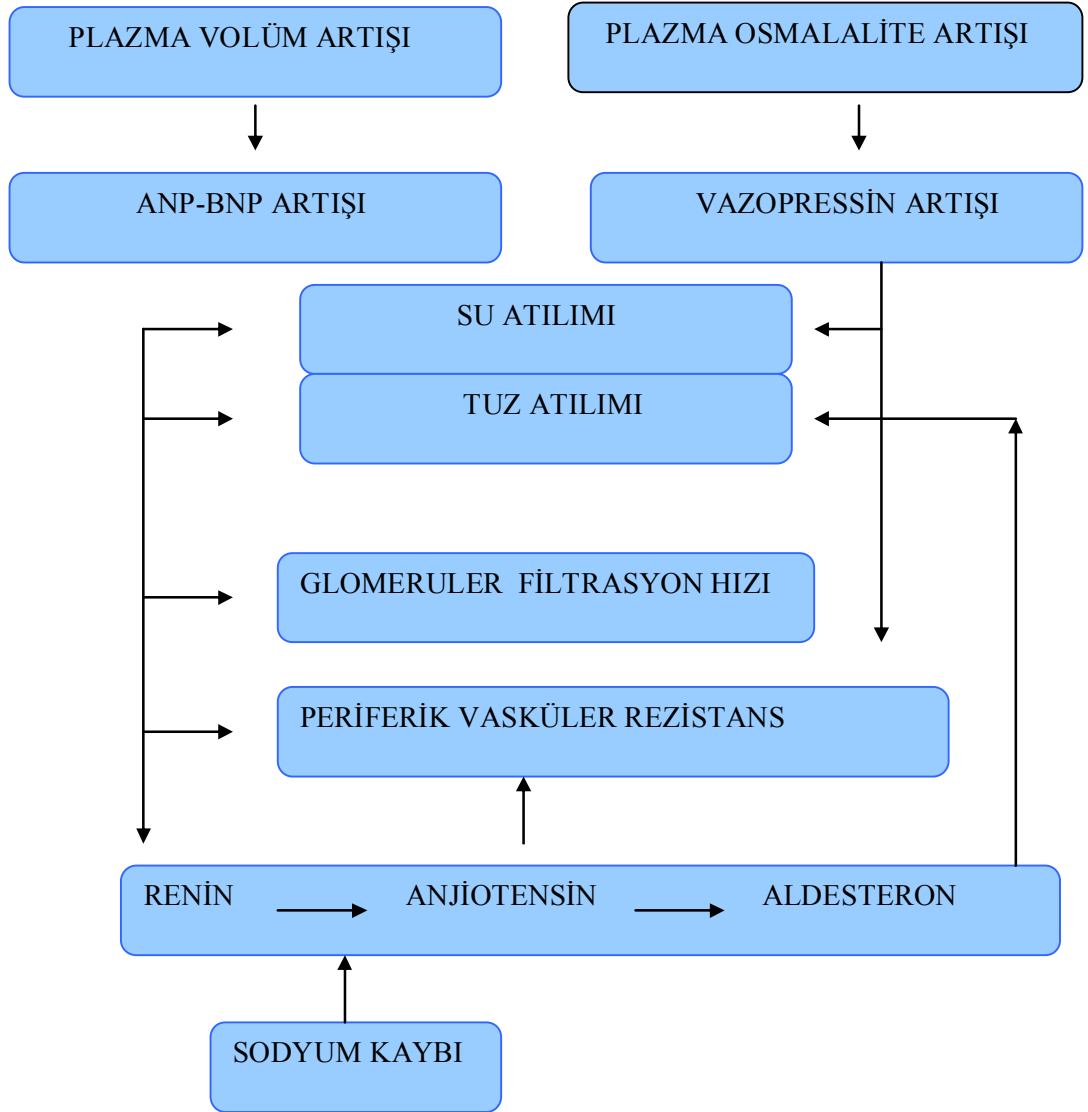


Şekil 2.1. Halkasal Yapılı Natriüretik Peptidler.

NP'ler, aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptidlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. Kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlar. ANP sentezinin inhibisyonu yada natriüretik peptid reseptör-A'nın (NPR-A) devre dışı kalırsa hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi oluşur (3, 17). Normal homeostasisi kontrol edenler kadar NP'in fonksiyonu; HT, kalp remodelingi ve obezite gibi uç organ hasarı için risk faktörlerini önlemek için büyük bir koruyucu rol olarak görev yapar (18). NP'ler, böbrek üzerinde natriüretik ve diüretik etkilidirler. Glomerülde Afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR'yi artırır. Aynı zamanda renin, AT-II ve aldosteron düzeyini baskılar (19). Proksimal tubuldeki anjiotensin -II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorpsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürez artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır. Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca myokard'ta fibrotik ve proliferatif süreci önler.

ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistidir. RAAS' da vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu artırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olur. MSS de ACTH salgılamasına ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler, periferde glomerüler filtrasyon hızı, diürez ve natriürez artırır sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar (3).

ANP ve BNP, otonom sinirlerin sonlanımındaki katekolamin supresyonu, baroreseptör azalması, santral sempatik sızıntının supresyonu boyunca sempatik uyumda azalmaya yol açar. Hem ANP hem de BNP'nin antimitojenik etkileri kardiyovasküler ve diğer sistemlerdeki etkileri bildirilmiştir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. NP'lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri.

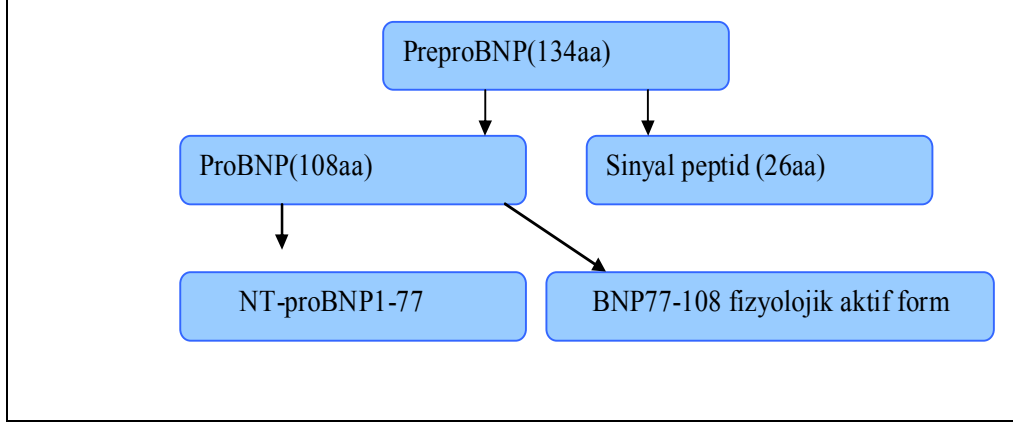
2.2. BNP Sekresyonu

32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. PreproBNP 134 aminoasitten oluşur ve myositlerden sentezlenmekle beraber son zamanlardaki çalışmalar bir miktar fibroblastlardanda salındıklarını göstermektedir. Pro BNP oluşması için 26 aminoasitlik sinyal peptid bölümü ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP, granüllerde depo edilir ve egzersiz gibi atrium duvar gerilimini değiştiren durumlarda yüksek düzeylerde kana salınır. Bu karşılıklı preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, m RNA yapım yıkım hızının yüksekliğine

ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Basınç yükü ve ventrikül genişlemesi ile salınım doğru orantılıdır (20). İnsanda BNP geni, 1.kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP yi kodlar (22). proBNP nin c-terminal-BNP(32 aminoasit, biyolojik olarak karboksiterminal aktif kısmı olarak) ve NT-proBNP (biyolojik aktivitesi olmayan 76 aminoasitlik aminoterminal) parçalarına ayrılır. Yani NT-proBNP, proBNP'den BNP ile birlikte salınan bir moleküldür NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. İnvitro deneylerde proBNP'nin NT-proBNP ve BNP'ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır. Dolaşımdaki (biyolojik aktif) insan BNP formu iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapalı 17 aminoasit halkalı 32 aminoasitlik bir peptitten oluşur. BNP düşük molekül ağırlıklı formu olarak daha az prekürsör peptit olan proBNP (1-108), BNP-32 şeklinde kalp dokusunda depolanır. Dolaşımdaki plasma BNP formu, BNP-32 ve proBNP'nin (1-108) aminoterminal kısmıdır. ProBNP (1-108), BNP-32 (77-108 aaler) ve aminoterminal proBNP (1-76)'nin nerede üretildiği bilinmiyor.

ProBNP ve BNP-32'nin plasma düzeyleri normal bireyler ile benzerlik gösterir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, egzersiz test zamanı ve kreatinin klirensi proBNP plasma konsantrasyonlarının bağımsız birer prediktörleri olduğu gösterilmiştir. ProBNP'nin normal değerlerinin üzerinde mutlak ve orantısal bir artış kardiyak bozuklukta BNP-32'yi gösterir. ProBNP'nin ise erken kardiyak disfonksiyonu saptamada BNP-32'den daha kesin bir belirteçtir. O yüzden teoride yüksek plasma konsantrasyonundan dolayı NT-proBNP'yi değerlendirmek BNP'yi değerlendirmekten daha kolaydır.

Pro BNP ProANP'nin aksine sekretuar granüller içinde paketlenmez. ProBNP kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. BNP konsantrasyonları bu sayede ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir basınç artışı ve ventriküler genişleme olduğunda proBNP kana salınır ve fizyoloik olarak aktif olan BNP ve inaktif metaboliti olan N terminal BNP ye parçalanır. B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğrudan orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (21).

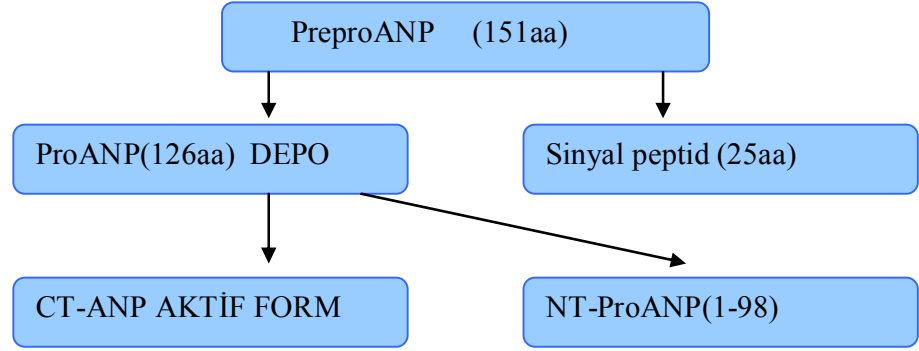


Şekil 2.3. BNP'nin sentez ve sekresyonu.

Plasma BNP ve proBNP kullanımı ile karaciğer eliminasyon oranları siroz hastalarında ve kontrol gruplarında önemli bir farklılık görülmedi (23). Günümüzde renal atılımı için NT-proBNP asıl klirens mekanizması olarak kabul edilir. NT-proBNP ve BNP'nin relatif konsantrasyonu sağlıklı kişiler ile kalp yetmezlikli hastalar karşılaştırıldığında değişken olabilir.

2.3. ANP Sekresyonu

ANP sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventriküllerden sentezlenir ama primer olarak atriumdan sentezlenir (24). Atrium duvarı geriliminde ANP sentezi uyarılır. Bunun yanında arginin, vazopressin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar. Atriumdaki kardiyomyositler içindeki granüllerde depo halde bulunur. ProANP membranda bulunan atriyopeptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal paçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur. N-terminal –proANP yüksek molekül ağırlığa sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir (25).



Şekil 2.4. ANP'nin sentez, depo ve sekresyonu.

2.4. CNP Sekresyonu

CNP esasen damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorektan etkiye sahip parakrin bir faktördür. 22 aminoasitten oluşan CNP; plazma, böbrek epitelyumi ve damar endotel hücrelerinde etkin olan şeklidir ve 53 aminoasitlik CNP' den daha etkilidir. CNP'nin plazma konsantrasyonu çok düşüktür ve saptanamaz (16).

2.5. DNP Sekresyonu

Dendroaspis natriüretik peptid (DNP) 38 aminoasitten oluşan ve en son tesbit edilen natriüretik peptiddir. 17 aminoasitlik disülfid halkası diğer 3 natriüretik peptid ile ortak, ancak N ve C-terminal bölgeleri farklı yapıdadır. DNP benzeri peptid insan plazma ve atriumdan izole edilmiştir. İnsandaki varlığı hala tartışmalıdır. ANP ve BNP'ye dönüşen primitif bir kardiyak natriüretik peptid prekürsörü olduğu ileri sürülmektedir (19).

Tablo 2.1. Natriüretik peptidlerin özellikleri

	ANP	BNP	NT-proBNP	CNP	DNP
Kromozomdaki yerleşimi	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2	?
Bileşenleri	CT-ANP NT-ANP	BNP	NT parçası NT proBNP	CNP-22 CNP-53	İnsanda DNP benzeri peptid
Aktif hormon	Endokrin Parakrin	Endokrin Parakrin	-	Parakrin	?
Oluşum	ProANP'nin bölünmesi ile	ProBNP'nin bölünmesi ile	Ventriküler miyositlerde n	ProCNP bölünmesi ile	?
Yarı Ömrü	-	20'	120'	-	?
Doku dağılımı	Kardiyak atriyum ve ventriküller	Kardiyak ventriküller	Kardiyak ventriküller	Beyin, over, testis, uterus epididimis	Yılan venomu

2.6. NP Reseptör ve Natriüretik Peptidlerin Kandan Temizlenmesi

Guanilat siklaz bağlantılı reseptörler, NP işlevlerinde aracılık görevi görürler. Siklik guanozil monofosfat (c GMP) ise NP'lerin ikincil habercisidir. Üç farklı natriüretik peptid reseptörü (NPR-A,B ve C) tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B, guanilat siklaz aktivitesine sahiptir. NPR-A'ya NP'lerin afiniteleri ANP>BNP, NPR-B'ye CNP>ANP şeklindedir. NPR-A büyük damarların endotelinde NPR-B ise damar düz kasında en sık bulunur. BNP ye özgü bir reseptör henüz tanımlanmamıştır. NPR-C ise NP'lerin bilinen fizyolojik etkilerinde rol almaz. Böbrek ve damar dokularındaki reseptörlerin %95'inden fazlası klirens reseptörüdür. Bağlanan NP'ler, ligand reseptör kompleksi şeklinde hücre içine alındıktan sonra enzimatik yıkıma uğrarlar. Reseptörler ise hücre yüzeyine geri dönerler, uzaklaştırılırlar. NP'ler nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılırlar. NP'lerin afiniteleri CNP>ANP>BNP şeklindedir. Bu da BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasını

sağlar. Nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım BNP'nin uzaklaştırılmasında esas yol olarak düşünülmektedir. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-terminal-proANP 1 saat, N-terminal-pro BNP'nin ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömrü vardır (15).

Plasma BNP ve proBNP kullanımı ile karaciğer eliminasyon oranları siroz hastalarında ve kontrol gruplarında önemli bir farklılık görülmedi (26). Günümüzde renal atılımı için NT-proBNP asıl klirens mekanizması NP'ler nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan olarak kabul edilir. NT-proBNP ve BNP'nin relatif konsantrasyonu sağlıklı kişiler ile kalp yetmezlikli hastalar karşılaştırıldığında değişken olabilir.

2.7. BNP Fizyolojik Etkileri Ve Genel Bilgiler

NP'ler, plasma konsantrasyonlarındaki anormallik veya kardiyak fonksiyonun azalmasının saptanmasında potansiyel noninvaziv belirteçler olarak yer almıştır.

BNP reseptörleri ile otonom sinir sistemini düzenlediğinin belirtileri vardır; santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı elektrolit dengesini düzenler. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek yada direkt tubuler etkiyle olur. Afferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyoller vazokonstriksiyon ile glomeruler filtrasyon hızı artırır. Endotel hücrelerinde plasminojen aktivatör inhibitör ekspresyonunu inhibe ederken son çalışmalarda BNP'nin myokard fibrozisini ve damarların orta kısmındaki düz kas hücre profilerasyonunu engellediği ve böylece trombozisi önlemeye yardım ettiği gösterilmiştir. Vagal tonusu artırır anjiotensin II ve endotelin-I etkilerini bloke eder.

BNP, epikard damarlarında dilatasyona neden olurken pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sağlıklı bireylerde olduğu kadar pulmoner arterleri genişletir, hiperventilasyona neden olur ve koroner arter spasmini önler (27, 28, 29).

Konjestif kalp yetmezliğinin erken döneminde sıvı yüklenmesinin kanıtı olarak ventrikül duvar geriliminin artması, sol ventrikül hacim, basınç fazlalığında ve ventriküler volüm genişlemesinde yanıt olarak ventrikülden salınan bir nörohormondur (30, 31, 32). Sol ventrikül basınç yükü volüm yükünden daha fazla ise plazma BNP konsantrasyonları daha çok artar (33). Fizyolojik şartlarda plazmada ve kardiyak atrial dokudaki BNP konsantrasyonu, kan basıncı-volüm homeostasisinde ANP'den daha düşük bir öneme sahiptir. Bununla beraber patolojik durumlar

oluştığında mesela ventriküler hipertrofi gibi myozitlerdeki BNP sentezi ANP'ninkin den çok daha yüksek veya benzer plazma düzeylerinde artışlar gösterir (34, 35). Koroner arter hastalığı varlığına bakmaksızın BNP plazma konsantrasyonlarının yaşam için bağımsız bir prediktif faktör olabileceğini gösteriyor (36-39). Öncelikle ventriküler monositlerden üretilen BNP'nin artışı, ventrikül fonksiyon ve yapısında olan değişiklikleri hemen hemen aynı oranda yansıtabilmektedir (40, 41).

Karaciğer hastalığında hiperdinamik dolaşımı açıklamak için birkaç hipotez öne sürülmüştür mekanizması ise açık değildir ve. Arteriovenöz fistüller, vazokonstriktörlere duyarlılığın azalması ve artmış vazodilatatör faktör düzeyleri bundan sorumlu tutulabilir (42, 43).

Deneysel ve klinik gözlemler dolaşan vasodilatatörlerin hem hepatik degradasyondan kaçan hem de portosistemik şant arasında karaciğerden bypass olmasında bir artış olduğunu destekler (44, 45, 46). Glukagon, vasoaktif intestinal peptit (VIP), prostoglandinler, substant-P, kalsitonin-ijen-ilişkili peptit ve nitrik oksitin tümünde artmış olduğu bildirilmiştir, fakat bunların önemleri açık değildir.

BNP'nin klinik tablonun şiddeti ile düzeyinin orantılı olarak yükseldiği bilinmektedir; bu yüzden tedavi izlemi ve prognoz tahmini için iyi bir belirleyici olarak nitelendirilmiştir (39). Yakın zamanda semptomlu veya asemptomatik LVD'lu hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli bir prediktörü olabileceği, minimal semptomlu hastalarda bile esasında ventriküllerden kaynaklanan yüksek plazma BNP düzeylerinin görülebileceği bildirilmiştir (47). Daha da ötesi plazma BNP düzeyinin diğer nörohormonal faktör düzeylerinden daha faydalı bir prediktör olduğu ve plazma BNP düzeyinin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end-diastolik basınç ve morbidite ve mortalitenin tahmini için sol ventrikül end-diastolik volüm indexi gibi önemli bağımsız hemodinamik parametrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

Son zamanlarda kardiyak disfonksiyona eşlik eden alkolik kalp kası hastalığında görülen farklı olarak "sirotik CMP" terimi kullanılmıştır.

Son dönem karaciğer hastaları ve sirozlu hastalarda dolaşım sisteminde bozukluk sık görülür. Asitli ve siroz hastalarında plazma hacmi, nonsantral kan hacmi ve kardiyak out-put artar, ortalama arteriyel kan basıncı ve SVR düşer. Periferik arteriyel vasodilatasyon asit oluşumunu kolaylaştırır. Kardiyak output 2-3 kata kadar artabilir. Bu hastalarda bazı vazokonstriktör ve natriüretik sistemler ki bunlar plazma

renini, plasma noradrenalinini, ADH ve endotelin gibi maddeler aktive olur. Siroz hastalarında görülen renal fonksiyon, dolaşım, vazokonstriktör ve anti-natriüretik sistemlerde bu belirgin değişikliklerin mekanizmaları ve sonuç itibarı ile oluşan asit formasyonunu araştırma ve ilgi konusu halen devam etmektedir (49).

Başlangıç olay dolaşım fonksiyonunda bir bozuklukla bağlantısı olmadan gelişen duyarlılık sonucu esas olarak görülen primer Na retansiyonudur (50). Böbreklerce alınan sıvı, plasma hacmini ve kardiyak out-putunu arttıracak ve PVR arteriyel hipervolemiye uyum sağlamak için azalacaktır (51). Portal hipertansiyona ilerleyen bir hepatorenal refleks sodyum retansiyonunu açıklamada önerilen bir mekanizmadır (50). Dekompanse sirozlu hastalarda sistemik dolaşım hiperdinamik olup kardiyak out-put ve kalp hızının artması ile azalmış SVR veya azalmış kan basıncı ile karakterizedir (52, 53).

Asit ve ödem gelişen siroz hastalarında ANP düzeyleride yüksektir. ANP; GFR ve natriürezisi arttırır. İleri siroz ve asitli hastalarda ANP'nin artmış düzeylerine karşın azalmış bir natriüretik yanıt görülür (54, 55). Peritonovenöz şantlar, akut volüm genişletilmesi ile ANP düzeylerinin daha da artması sonucu natriürezis gelişmesi sirozda ANP'ye cevapsızlık olduğunu desteklemektedir (56). Sirozun erken ve geç dönemlerindeki renal sodyum retansiyonundan ANP ile antinatriüretik faktörler arasındaki kompleks bir denge sorumludur. Erken dönemde, hepatic venöz çıkış obstrüksiyonu sonucu renal tuz retansiyonu ve intravasküler volüm genişlemesi meydana gelir bunu ANP düzeylerinde yükselme, antinatriüretik faktörlerde artma sonuç olarak da asit oluşumu meydana gelir. Geç dönemde ise, intravasküler volümün peritoneal kompartmana kaçmasıyla ANP salınımı için uyarı azalır ve ANP düzeyleri antinatriüretik süreci bertaraf edemez. Asitli hastalarda vasoaktif hormonlar; ANP, BNP ve adrenomedullin fizyolojik diüretik faktörler artar. O nedenle ANP ve BNP'nin volüm homeostaz regülasyonunda önemli rol oynadığına inanılır (57, 58).

ANP, BNP ve natriüretik hormonların plazma düzeyleri bu hastalarda endojen NP sentezinin azalmasına bağlı olmayarak Na retansiyonu artar (59, 60).

Karaciğer sirozu'nun uzun seyri sırasında batındaki asit en sık görülen görülen komplikasyonlardan biridir (61, 62). Şiddetli portal hipertansiyon ve hepatic yetersizlik durumlarında, hastalığın seyri sırasında geç dönemde gelişir. Bu hastalarda yaşam süresi azalır (63). Siroz hastalarında, genellikle periton kavitesinde geniş sıvı hacmi birikimi ile sonuçlanan normal sınırlarda ekstraselüler sıvı hacmini (ECF)

devam ettirmede bir yetersizlik gözlenir. Normal durumlarda 2-3 kat artış görülürken (70 kg'lık sağlıklı erişkinde ortalama 14 L kadar) şiddetli vakalarda ECF hacmi 40 litreyi aşabilir. Sirozda abdominal kavitede sıvı birikimi portal hipertansiyonun desteklediği splanchnik arteriyel dolaşımdaki değişikliklerin sonucudur. Splanchnik dolaşımdaki arteriyel vazodilatasyon, splanchnik dolaşım, su ve sodyum retansiyonuna yol açarak abdominal kaviteye sıvı sızması ve aynı anda da bozulan sistemik dolaşım asit formasyonunun oluşmasına neden olur. Damar direncinin azalmasında esas sorumlu yer splanchnik dolaşımdır (64, 65). Diüretik tedavisindeki uzamanın yan etkileri kadar, abdominal kavitede sıvının sürekli birikmesi yüzünden de inflamasyon ve kompresyon gelişerek asiti olan hastalarda hayat beklentisi daha da kötüye gider. Hastanın bu karmaşık patolojik faktörlerinden sadece asit varlığı bile prognozu kötüye götürür ve bu komplikasyonun tedavisinde ve önlenmesinde en önemli tarafı gösterir.

Karaciğer sirozunun uzun seyrinde asit ve hepatorenal sendromun gelişmesinden kaçınmanın en iyi yönü portal hipertansiyonun kendisinin tedavisidir. Sirozda oluşan ilk renal fonksiyon anormalliği hastalık hala kompanse iken asit gelişimi öncesinde saptanan renal sodyum metabolizmasındaki bir bozukluktur. Bu fazda hastalarda serbest su klirensi, GFR ve normal bir renal perfüzyon vardır ve diyetle alınan Na'u ekskrete edebilirler. Bununla beraber renal Na ekskresyonundaki hafif anormallikler olabilir (66). Örneğin sodyum klorür'ün akut birikimine natriüretik yanıt azalır (örneğin; tuzlu su infüzyonu sonrası) ve Na retansiyonu mineralokortikoid etkiden kaçamayabilir. Dolaşım fonksiyon bozukluğunu gösteren PVR'da düşme ve portal basıncı daha yüksek hastalarda bu anormalliklerden bazılarının gelişmesi ilginçtir. İleri bir zamanda hastalar düzenli Na alımlarını ekskrete edemez olur (67, 68). Üriner Na ekskresyonu normal bireylerle karşılaştırıldığında supin pozisyonunda artar, dik pozisyonda azalır (69,70). Hastalığın ilerlemesinin sonucu olarak Na daha sonra su ile birlikte alınır ve sıvı asit olarak abdominal kavitede birikir. Üriner Na ekskresyonu her ne kadar azalsa da genellikle 10 mEq/gün'den daha yüksektir ve bazı durumlarda 50-90 mEq/gün'ün üzerinde olur. Bundan dolayı negatif bir Na dengesi daha sonra ise sadece diyetle Na içeriğinin azalması ile asit kaybında başarı sağlanabilir (71, 72). Gerçekte pre-asitik dönemde anormal Na ve su retansiyonu görülürse genellikle renin aktivitesi deprese olur tedavisinde özellikle bir aldosteron antagonisti diüretik'in erken verilmesi o yüzden

gereklidir. Portal hipertansiyon, asit ve hepatorenal sendromun oluşması durumunda bile Na kısıtlı diyet alan hastalara spiranolakton veya metabolitlerinin (ör: canrenon veya potasyum canreonate) verilmesi su ve sodyum ekskresyonunda bir artışa neden olur (73, 74).

Böbrek; böbrek perfüzyonu, GFR, plasma renin aktivitesi ve plasma ADH konsantrasyonları serbest suyu ekskrete etmek için normal olarak çalışır (75, 76, 77). Bu durumda Na retansiyonu, renin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi ilişkili değildir.

Karaciğer hastalarındaki dolaşım bozukluklarında gizli kardiyak yetersizlik olabilir (78, 79, 80). İlerlemiş karaciğer hastalarında sıvı birikiminin hemodinamik dengeyi bozmasından dolayı kalp myokard kontraktilesinde bazı defisitler görülebilir (81). Sirozlu hastalarda çoğu çalışmalarda kalp kitlesi normal değerler arasında bulunmuştur ama bazılarında sol ventrikül kitlesi artmıştır ve BNP, ventrikül ve sol atriumunun büyüklüğü artıncaya kadar normaldir (82, 83) ve dolaşımdaki ANP, BNP düzeyinin artması kardiyak disfonksiyonu gösterebilir (3). Hatta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda önemli bir düşme olmaksızın dahi plasma BNP konsantrasyonlarının nedeni bilinmese de arttığı gösterilmiştir (2, 4).

Akciğerler, böbrek, beyin, kas, deri, karaciğer ve splanchnic bölgeler ilerleyen sirozlu hastaların çoğunda bozular. Böylece çeşitli organların fonksiyonu ve yoğun hemodinamik çalışmaları multiorganları etkileyerek (84) bir sendrom olarak sirozda hiperdinamik durumu ortaya koyar ve sonuçta multi-organ dolaşım yetmezliği gelişir. Siroz hastalarında genellikle dolaşım sisteminde bozukluk olur. Karaciğer hastalığının hiperdinamikleri olarak, kalp hızı, kardiyak output, kardiyak indeks, splanchnik akış ve plasma hacminde artış, etkili kan hacminde azalma, arteriyel kan basıncında azalma, sistemik vasküler rezistansda azalma ve çok sayıda vasküler bölgelerdeki hemodinamik değişiklikleri içerir (45, 85, 86, 87). Vazokonstriktör ve natriüretik sistemlerde göze çarpan bozukluk ise plasma renin, plasma noradrenalin, ADH ve endotelin gibi mediatörlerde aktivasyonun gerçekleşmesidir.

Dekompanse sirozdan asit zamanla tedavi cevap vermez ve aldosteron antagonistleri ve diüretiklerin dozları arttırılmış olsa da, daha az etkili olur. Günlük 400 mg spiranolakton ve 160 mg furosemide hastalar daha uzun yanıt vermediğinde veya ilaç verilmesini engelleyen ciddi yan etkiler gelişir. (88, 89). Dirençli asitin ortaya çıkması angiotensin II ve katekolaminlerin böbrekdeki etkilerinden dolayı

proksimal Na reabsorpsiyonunun artmasına bağlıdır (90). Proksimal tubülde, diüretik (luup) sekresyonu ve bu ilaçların üriner ekskresyonunun azalması katkı sağlayan faktörlerdir (91). Son zamanlarda dirençli asitlerin nedeni olarak aldosteronun ekstra-adrenal üretimi gibi bazı patolojik durumlar da ileri sürülmüştür. Refrakter asit, hepatorenal sendrom ve dilusyonel hiponatremili hastalarda prognoz son derece kötüdür ve bunların gelişmesi durumunda hastalar Karaciğer transplantasyonuna hazırlanmalıdır (92).

Asitli siroz hastalarında prognostik değeri gösteren diğer parametreler ise; plasma renin ve norepinefrin konsantrasyonu, idrar sodyum ekskresyonu, arteriyel basınç, serbest suyu ekskrete etmek için böbreğin yeteneği, karaciğer büyüklüğü, serum bilirubin ve albumin konsantrasyonu ve protrombin zamanıdır (93, 94, 95).

2.8. Klinik Kullanım

Plasma BNP düzeyleri Sol ventrikül disfonksiyonu, ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği tanısı akut myokard infarktüsü sonrası ve genel kardiyak durumun prognozu, esansiyel hipertansiyonun tanısında düzeyleri artar ve önemli bir belirteçtir. BNP-32 düzeylerinin ise ACE-I optimizasyon tedavisi (fayda görebilecek hastaların seçimi ve BNP'nin azalması süresince artan ACE-I dozları ile daha iyi bir tedavi etkinliği (toksik dozlara gelmeden önce) Kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak mortalite prognozu, kronik böbrek yetmezliğinin tanısı ve karaciğer hastalığının tanısı gibi durumlarda iyi bir belirteçtir.

Her ne kadar plasma BNP konsantrasyonları yaş (ileri yaşda hafifçe artar), cinsiyet (kadınlarda hafifçe daha yüksek), böbrek yetmezliği ve bilhassa diüretikler ve beta blokör gibi ilaç kullanımı ile etkilendiği bilinse de normal BNP değerleri henüz tam belirlenememiştir (96).

Hemoglobinin 10 gr/dl'nin altında, kolesterol 1000 mg/dl, trigliserit 1000 mg/dl ve bilirubin 20 mg/dl'nin üzerinde olmadığı takdirde BNP düzeyinde etkileşim görülmez. Hematokrit, BNP'de önemli olmayan bir etkisi ile %27 ile %51 arasında değişkenlik gösterir (97).

BNP plasma konsantrasyonları endopeptidaz ve vazopeptidaz inhibitörleri gibi BNP degradasyonunu inhibe eden ilaçlara karşı olan bozukluklardan da etkilenebilir. ACE inhibisyonu BNP düzeyinde hafif bir azalmaya neden olurken β -adrenerjik blokörler BNP'de hafif bir artışa neden olur. Her ne kadar bu düşüşün nedenleri için

henüz veri yok ise de kalp yetmezliği stabilizasyonu sonrası BNP düzeylerinde azalma fark edilir.

BNP konsantrasyonu sıvı fazlalığı (Böbrek yetmezliği, asitli karaciğer sirozu, primer hiperaldosteronizm) tümörlerden uygunsuz BNP salınımı, tiroid bozuklukları, dolaşımdaki glukokortikoidlerde artışı, hipoksi durumlarında artar.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilen, başlangıçta batında asiti olan veya preasitik durumdaki 47 siroz hastası 3 aylık süre sonrası kontrollere çağrılarak çalışmaya alındı. Yaş ortalamaları 54 ± 11.2 (En küçük 21 ile en yüksek 78 yaşlar arasında) idi (Şekil 3.1.). Hastaların 31'i erkek, 16'sı bayandı (Şekil 3.2.). Siroz tanıları ultrasonografi, laboratuvar, karaciğer biyopsisi ve portal doopler ultrasonografi ile kondu. Çalışmaya alınan tüm hastalarda minimalden massif düzeye kadar batında asit mayi mevcut idi. Başlangıçta batında asiti mevcut olan hasta sayısı 44 ve 10 hastada masif, 13 hastada orta düzeyde, 21 hastada minimal düzeyde asit vardı ve olmayan hasta sayısı ise 3 idi. Kontrole gelen hastaların 12 hastada massif düzeyde, 12 hastada orta düzeyde, 16 hastada minimal düzeyde asit mevcuttu.

Hastaların 9'unda HBV, 22 hastada HCV, 16 hastada kriptojenik olarak kabul edildi (Şekil 3.3.). Hastalarımızın hiçbirinde etiyojide alkol yoktu. Hastaların çoğu karaciğer transplantasyon bekleme listesinde idi. Child-Pugh sınıflamasına göre 28 hasta child B ve 18 hasta child C grubunda idi. A grubunda 1 hastamız vardı (Şekil 3.4) Asiti olan siroz hastalarına (40 mmol/hergün) ve gereğinde yüksek doz diüretik tedavisi (furosemid 160 mg/gün, spiranolakton 400 mg/gün) verildi Asit mayi varken ve kontrolde kaybolduktan sonraki plasma BNP düzeyleri değerlendirildi.

Hastaların hiçbirinde kalp yetmezliği, akciğer ve böbrek hastalığı, hipertansiyon, diabet, kanser ve diğer major hastalıklar yoktu. Tüm hastanın kalp muayeneleri normal ve kardiyomegali bulguları yoktu. Hastaların EKG'leri normal görüldü.

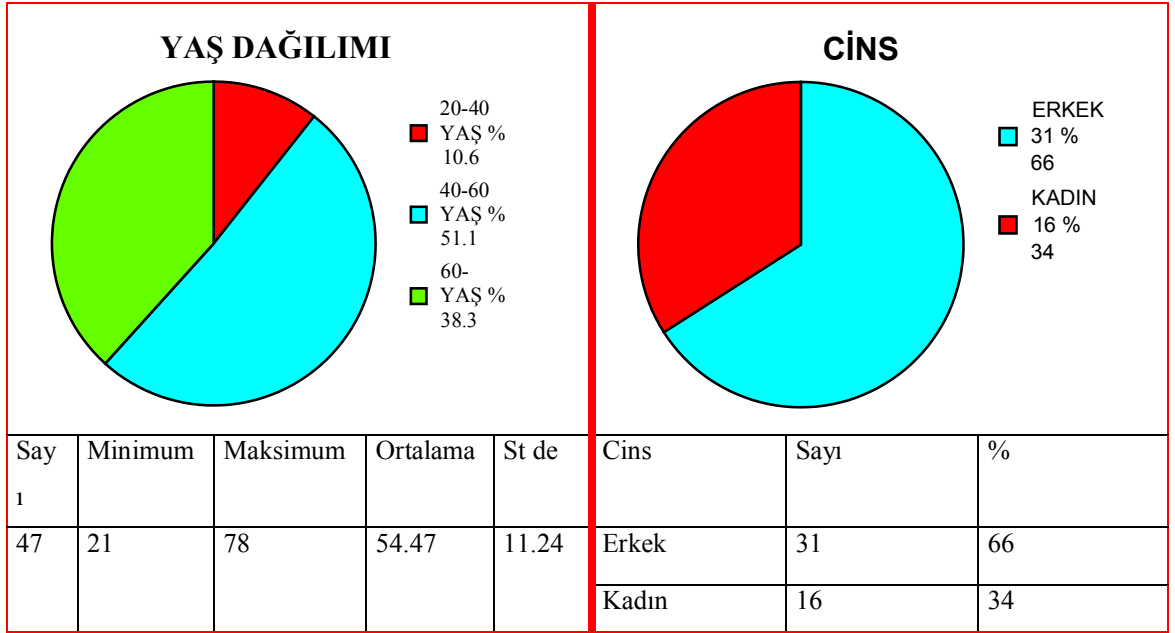
3.2. Çalışma Protokolü

Başlangıçta batında asit sıvısı olan veya olmayan siroz hastalarında ve takip süresince BNP'leri için kan sabah vakti ön koldan alındı. Aynı gün içinde USG yapılarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

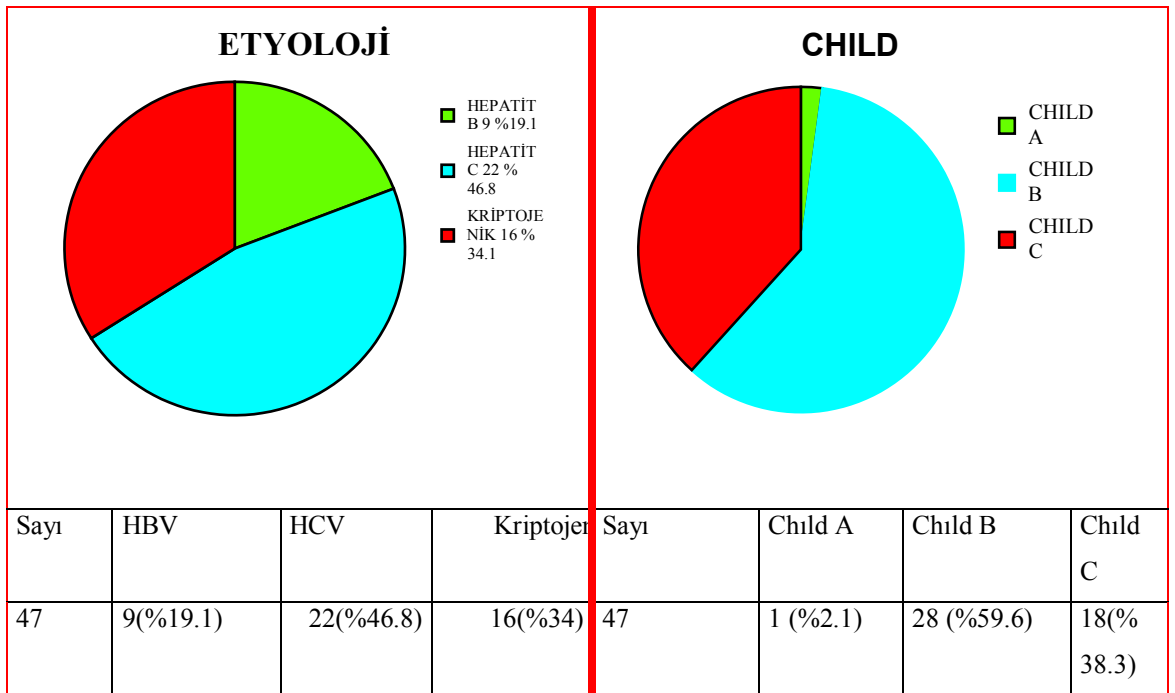
Tüm istatistikler kişisel bilgisayarda SPSS istatistik paketi (13 Versiyon,

SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Çalışmamızda birbirine bağımlı gruplar ölçülebilir değişkenlerle karşılaştırılarak, sonuçlar normal dağılım gösterdiğinde parametrik testlerden iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired Samples T Test) ve normal dağılım göstermediğinde nonparametrik testlerden Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.



Şekil 3.1. Yaş dağılımı

Şekil 3.2. Cins dağılımı



Şekil 3.3. Etiyolojik dağılım

Şekil 3.4. Hastaların Child dereceleri

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 47 siroz hastasında plazma BNP düzeyleri anlamlı oranda artmış bulundu.

Başlangıçta ve ortalama 3 ay sonra kontrole gelen 47 siroz hastasında plazma BNP düzeyleri karşılaştırıldığında başlangıç grubunda $137,04 \pm 69$ pg/ml ve kontrol grubunda $160,78 \pm 76$ pg/ml bulundu ve anlamlı yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 4.1.).

Başlangıçta ve kontrolde asit miktarı artmış ve değişmemiş olan gruplardaki BNP düzeyleri artmıştır ve artış anlamlıdır. Asit miktarı artanlarda başlangıçta 140 ± 59.3 pg/ml ve kontrolde 206.01 ± 61.91 bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2.). Asit miktarı sabit seyreden grupta başlangıçta 111.7 ± 47.4 pg/ml ve kontrol grubunda 148.34 ± 71.9 bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.3.). Öte yandan kontrol grubunda asit düzeyi azalan hastalarda ise değişim anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.4.).

Diüretik tedavisi alan hasta grubunda kontrole geldiğinde 11 hastanın asit miktarı artmış, 19 hastanın azalmış ve 17 hastanın sabit kalmıştır. Bu hasta gruplarının başlangıç ve kontrol BNP leri çalışılmış ve artanlarda başlangıçta 140.2 ± 51 pg/ml ve kontrolde 206.1 ± 58 pg/ml bulunmuştur artış anlamlıdır ($p<0.05$). Sabit kalanlarda BNP düzeyleri başlangıçta 127.66 ± 7 kontrol grubunda 165.6 ± 8 'dir ve bu artış anlamlı olmuştur ($p<0.05$). Asit sıvısı azalan hastalardaki değişim ise anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.5.).

Child skoru B ve C olan ve aynı zamanda asit sıvısı artış gösteren hastaların plazma BNP düzeyleri Child skoru B olanlarda artmakla beraber bu artış anlamlı değildir. Child skoru C olanlarda ise BNP düzeyi anlamlı oranda artmıştır. Başlangıçta 129.68 ± 68 pg/ml ve kontrol grubunda 240.1 ± 75 pg/ml bulundu ve artış anlamlıdır ($p<0.01$) (Tablo 4.6.).

Kadın ve erkek hastalarda başlangıç ve kontrol asit ve BNP düzeyleri çalışılmış ve BNP düzeylerinde artma görülmüştür. Başlangıçta 121.68 ± 06 pg/ml iken kontrol grubunda 155.1 ± 80 pg/ml bulundu ve bu artış anlamlıdır ($p<0.05$). Erkekler için artma gözlenmekle beraber anlamlı değildir (Tablo 4.7)

Tablo 4.1. Başlangıçta ve kontrole gelen siroz hastalarında plazma bnp düzeyi karşılaştırılması

	Ortalama	Std Deviasyon
Tedavi Öncesi Pro BNP	137.04	69.63
Tedavi Sonrası Pro BNP	160.78	76.93
SAYI	47	
	P<0.05	

Tablo 4.2. Başlangıçta ve kontrole gelen ve asit düzeyi artmış hastalarda plazma pro-BNP düzeylerinin karşılaştırılması

Asit Düzeyi Artmış Hastalar	Ortalama	Std Deviasyon
Başlangıç Pro BNP	140.27	59.13
Kontrol Pro BNP	206.01	61.91
SAYI	11	
	P<0.05	

Tablo 4.3. Başlangıçta ve kontrole gelen ve asit düzeyi azalmış hastalarda plazma pro-BNP düzeylerinin karşılaştırılması

Asit Düzeyi Azalmış Hastalar	Ortalama	Std Deviasyon
Başlangıç Pro BNP	158.31	67.4
Kontrol Pro BNP	206.01	64.91
SAYI	19	
	P>0.05	

Tablo 4.4. Başlangıçta ve kontrole gelen ve asit düzeyi aynı kalan hastalarda plazma pro-BNP düzeylerinin karşılaştırılması

Asit Düzeyi Aynı Hastalar	Ortalama	Std Deviasyon
Başlangıç Pro BNP	111.7	47.4
Kontrol Pro BNP	148.34	71.91
SAYI	17	
	P<0.05	

Tablo 4.5. Başlangıçta ve kontrole gelen ve diüretik tedavi alan hastalarda, asit düzeyleri ve plazma pro-BNP düzeylerinin karşılaştırılması

	Diüretik Ted. Alan Asit Düzeyi Artan Hastalar	Diüretik Ted. Alan Asit Düzeyi Azalan Hastalar	Diüretik Ted. Alan Asit Düzeyi Sabit Hastalar
Sayı	11	18	12
BaşlangıçBNP	140.2 ± 51	156.27±77	127.66±7
Kontrol BNP	206.1± 58	143.5±6	165.6 ±8
	P<0.05	P>0.05 np	P<0.05

Tablo 4.6. Başlangıçta ve kontrole gelen hastalarda, Child skoru ve plazma pro-BNP düzeylerinin karşılaştırılması

	CHILD B	CHILD C
Sayı	28	18
BaşlangıçBNP	129.68 ± 68	154.27±67
Kontral BNP	240.1± 75	198.5±63
	P>0.05	P<0.05

Tablo 4.7. Başlangıçta ve kontrole gelen hastalarda, plazma pro-BNP düzeyleri, kadın ve erkeklerde karşılaştırılması

	Kadın	Erkek
Sayı	16	31
BaşlangıçBNP	121.68 ± 06	145.29±67
Kontral BNP	155.1± 80	163.45±76
	P<0.05 (0.004)	P>0.05

5. TARTIŞMA

Peptit ölçümleri çok önemli olmasına rağmen siroz hastalarında dolaşımdaki pro-BNP konsantrasyonları şimdiye kadar çok az çalışmada değerlendirilmiş ve ne yazık ki geçmişte preasitik sirozlu hastada plasma BNP düzeyinin günlük dağılımını gösteren çalışma sayısı çok azdır (98). Ama bazı sirozlu ve preasitik hastalarda plasma pro-BNP konsantrasyonlarının kontrollere göre arttığı da bilinmektedir (99, 100, 101). Bunun aksine kompanse sirozlu hastalarda plasma pro-BNP düzeylerinin normal olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (102). Siroz hastalarında renal Na retansiyonu asit oluşumunda önemli bir rol oynar (103, 104, 105). NP'lere renal yanıtızlığın kaybolması ile Na metabolizmasında başlangıçta bir anormallik gelişir. Çalışmamızda sirozlu hastalarda asit sıvı miktarı ne olursa olsun asit sıvısı olmayanlara göre plasma pro-BNP düzeylerinde anlamlı fark saptadık (Tablo 4.1. ve 4.2.).

Çalışmamızda asit sıvısı olan diğer siroz hasta grubunda plazma pro-BNP düzeyinin miktar ile bağlantılı olması daha önceki çalışmalarda da gözleendiği üzere sirozun son dönemlerinde gelişen asit sıvısının oluşumunda, hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak kardiyak disfonksiyon sonucu kardiyak sekresyonun artmasının rol oynayabileceği gerçeğini desteklemektedir (104). Asit oluşan siroz hastalarında düzenli olarak verilen tuz kısıtlı diyet (2 gr/gün) ve diüretik (spiranolakton 200 mg/gün ve furosemid 80 mg/gün) tedavisi sonucunda santral hipervoleminin azalması ve bunun sonucunda kontrol asitli siroz hastalarının asit sıvısı miktarında azalmaya yol açması ve sonuçta da plasma pro-BNP düzeylerinin azalması veya normal olmasının tedavide pro-BNP'nin yol gösterici bir markır olabileceğini göstermektedir.

6. ÖZET

KRONİK KARACİĞER PARANKİM HASTALIĞINDA OLUŞAN BATINDAKİ ASİT TEDAVİSİNDE “BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT’İN” (BNP) YERİ

Giriş ve Amaç: Sirozun bir çok organ ve sistemleri etkileyen semptom ve bulguları içerdiği gösterilmiştir. Bu yüzden sirozda plazma pro-BNP düzeyleri hemodinamik dolaşımdan dolayı artmıştır. Sirozda pro-BNP düzeyleri kardiyak disfonksiyondan bağımsız olarak asit sıvı derecesinden etkilenebilir. Siroz hastalarındaki asit sıvı derecesi ile pro-BNP düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 47 siroz hastası ve başlangıçta ve ortalama 3 ay sonra kontrole geldiğinde bakılan plazma pro-BNP düzeyleri ile ilaç tedavisi alan asit sıvı miktarları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hem başlangıçta hem de kontrolde asit sıvısı olan hastalarda plazma pro-BNP düzeyleri anlamlı bir şekilde artmıştır Öte yandan diüretik tedavisi alan asiti olan başlangıç siroz hasta grubunda ve kontrolde asit mayisi artmış ve sabit kalmış siroz hasta grubunda plazma pro-BNP düzeylerinde anlamlı bir artış tesbit edilmiştir (Başlangıç grubunda $137,04 \pm 69$ pg/ml $p<0,05$ kontrol grubunda $160,78 \pm 76$ pg/ml $p<0,05$). Ayrıca yine bu grupta kontrole geldiğinde batında asit sıvı miktarı azalan asit sıvı miktarı kaybolan hastada plazma pro-BNP düzeyleri asit sıvı miktarı ile birlikte değişkenlik göstermiştir. Asit sıvısında artmış ve değişmemiş diüretik alan hasta grubunda ise pro-BNP düzeyi artmıştır ve artış anlamlıdır.

Sonuç: Başlangıç siroz hastalarında plazma pro-BNP düzeyleri anlamlı yüksek bulundu. Siroz hastalarında oluşan asit sıvı miktarı ile plazma pro-BNP düzeyleri arasında daha da anlamlı bir ilişki vardı. Asit sıvının tedavisi sonrası kontrole gelen hastaların pro-BNP düzeyleri asit miktarı ile bağlantılı değişkenlik gösterdi ($p<0.05$). Asit miktarı artmış grupta ise plazma pro-BNP düzeyi artmış fakat artış anlamlıdır. ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Siroz, pro-BNP, Asit

7. ABSTRACT

THE POSITION OF “BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE” (BNP) AT THE TREATMENT OF ASCITES DEVELOPING WITH CHRONIC LIVER PARANCHYMAL DISEASE

Introduction and Scope: Cirrhosis has been indicated to comprise symptoms and findings affecting many organs and systems. For this reason, at cirrhosis plasma pro-BNP levels increase due to hemodynamical circulation. Pro-BNP levels may be affected by the degree of ascites fluid at cirrhosis, independent of cardiac dysfunction. We aimed to evaluate the degree of ascites fluid and pro-BNP levels at cirrhotic patients.

Material and Method: Fourty seven cirrhotic patients were included to the study. The relation between pro-BNP levels, measured at startup and 3 months later, and degree of ascites fluid under treatment was evaluated.

Findings: At patients with ascites fluid both at startup and control visit, the levels of plasma pro-BNP were significantly high. Besides, there was a significant increase at plasma pro-BNP levels at patients under diuretic treatment with ascites at startup and patients with same or less amount of ascites at control visit (at startup group: $137,04 \pm 69$ pg/ml $p<0,05$ at control group $160,78 \pm 76$ pg/ml $p<0,05$). Additionally, at this group plasma pro-BNP levels varied with amount of ascites fluid at patients with decreased ascites fluid.

Conclusion: Plasma pro-BNP levels were significantly high at startup cirrhosis patients. There was a significant relation between amount of ascites developing at cirrhosis patients and plasma pro-BNP levels. After the treatment of ascites fluid, there was a variability between pro-BNP levels of patients and amount of ascites fluid at control visit ($p<0.05$). Plasma pro-BNP levels were higher at the group with increased amount of ascites fluid and the increase was significant. ($p<0.05$).

Keywords: Cirrhosis, pro-BNP, Ascites

8. KAYNAKLAR

1. Arroyo V, Claria J, Salo J, Jimenez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Sem Liver Dis* 1994; 14:44-58.
2. McDoagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13.
3. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assesment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349- 1353.
4. Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002;69:243-51.
5. Laffi G, Pinzani M, Meacci E, et al. Renal hemodynamic and natriuretic effects of human atrial natriuretic factor infusion in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1989; 96:167-77.
6. Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Birolleau S, Beigelman C, Riou B. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care MED.* 2004 Oct 22; (Epub ahead of print).
7. Maisel A, Hollender JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT), A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, andoutcomes in patients presenting with shortness of breat. *J Am Coll Cardiol.* 2004 15;44(6):1328-33.24.
8. Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K et al. Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69:1500-6.
9. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-8.
10. Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:1343-50.
11. Groszmann RJ. Vasodilatation and hyperdynamic circulatory state in chronic liver disease. In: Bosch J, Groszmann RJ, editors. *Portal hypertension. Pathophysiology and treatment.* Oxford: Blackwell 1994: 17-26.

12. Bomzon A, Binah O, Blendis LM. Hypotension in experimental cirrhosis-Is loss of vascular responsiveness to norepinephrine the cause of hypotension in chronic bile-duct-ligated dogs. *J Hepatol* 1993; 17:116-23.
13. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, Christensen NJ, Ring-Larsen H, Sorensen TIA. 2003; Estimated central blood volume in cirrhosis-relationship to sympathetic nervous activity, beta-adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 1992; 16:1163-70.
14. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 105:2392-2397.
15. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Inv Suppl* 1999; 230: 132-142.
16. Friedl W, Mair J, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3'-5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left-ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136
17. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28:988-94.
18. Schulz S. C-type natriuretic peptide and guanylyl cyclase B receptor. *Peptides* 2005; 26:1024-34.
19. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6:261-2628
20. Ramond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The Influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 89:745-51
21. Levy J, Morgan J, Brown E (ÇEV ed: uslan İ.) SDBH komplikasyonları Kardiyovasküler hastalıklar. In: *Oxford Diyaliz El Kitabı*. İstanbul Nobel Kitabevi. 2002;474-484
22. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Bhuripanyo O K. Serum N terminal pro brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003;86:Suppl 1:S -46-51
23. Trevisani F, Bernardi M, Gasbarrini A, et al. Bed-rest-induced hypernatremia in cirrhosis patients without ascites: does it contribute to maintain 'compensation'? *J Hepatol* 1992; 16:190-196.
24. McCullough PA, Omland T, Maissel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80

25. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Gianness The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:371-7
26. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-76.
27. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al: B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study *Circulation* 2002; 106:416-422.
28. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Karla PR, Kemp M, et al: Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106:92-99.
29. Levin ER, Gardner DG et al. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8
30. Mark D, Felker G. B-type natriuretic peptide-a biomarker for all seasons? *N Engl J Med*, 2004; 350(7):718-720.
31. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991 87:1402-12.
32. Yasue H, Yoshimura M, Jougasaki M, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in normal subjects and patients with chronic heart failure: measurement by immunoradiometric assay (IRMA). *Horm Clin* 1993; 41:397-403.
33. Lubien E, DeMaria A, et al: Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction. Comparison with doppler velocity recordings *Circulation* 2002; 105: 595-601.
34. Molkenin JD. A friend within the heart: Natriuretic peptide receptor signaling. *J Clin Invest* 2003; 111:1275-5.
35. Yasue H, Yoshimura M, Shimada H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195-203.
36. Goetze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61(suppl 234): 47-51.
37. Moller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol.* 1997 Nov;17(6):505-19.

38. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288:1252-1259.
39. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Karla PR, Kemp M, et al: Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106:92-99.
40. Thomas Maack. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metab.* April 2006; 50:2.
41. Sutovsky I, Katoh T, Takayama H, et al. Brain natriuretic peptide reflects the severity of ventricular arrhythmia. *J Arrhythmia* 2001; 17:479-82.
42. Groszmann RJ: Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*, 1994; 20:1359-63.
43. Fernandez-Rodriguez CM, Prieto J, Zozaya JM et al. Arteriovenous shunting, hemodynamic changes, and renal sodium retention in liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 1993; 104:1139-45.
44. Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:1343-50.
45. Groszmann RJ. Vasodilatation and hyperdynamic circulatory state in chronic liver disease. In: Bosch J, Groszmann RJ, editors. *Portal hypertension. Pathophysiology and treatment.* Oxford: Blackwell 1994: 17-26.
46. Bomzon A, Binah O, Blendis LM. Hypotension in experimental cirrhosis-Is loss of vascular responsiveness to norepinephrine the cause of hypotension in chronic bile-duct-ligated dogs. *J Hepatol* 1993; 17:116-23.
47. Feola M, MD, Aspromonte N, MD, Canali C, MD, et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide, urea nitrogen, and creatinin in outpatients > 70 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96:705-709.
48. Boland DG, Abraham WT. Natriuretic peptides in heart failure. *Congest Heart Fail* 1998; 4:23-33.
49. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:699-708.
50. Lieberman FL, Ito S, Reynolds TB. Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug-induced diuresis. *J Clin Invest* 1969; 48:975-981.

51. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume portal hypertension, ascites, and renal sodium retention in cirrhosis: the "overflow" theory of ascites formation. *Ann N Y Acad Sci* 1970; 170:202-206.
52. Gerbes AL. Medical treatment of ascites in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 17(Suppl.2):S4-S9.
53. Saló J, Ginès A, Anibarro L, et al. Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohormonal systems in cirrhotic patients with sodium retention and normal supine plasma renin, aldosterone, and norepinephrine levels. *Hepatology* 1995; 22:479-487.
54. Wong F, Liu P, Allidina Y, et al. Pattern of sodium handling and its consequences in patients with preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 108:1820-27.
55. Wong F, Liu P, Lilly L, et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999; 97:259-67.
56. Guardiola J, Xiol X, Escribà JM, et al. Prognosis assessment of cirrhotic patients with refractory ascites treated with a peritoneovenous shunt. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2097-2102.
57. Levy M. Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal circulation. *Am J Physiol* 1977; 233:F572-85.
58. Epstein M, Pins D, Schneider N, et al. Determinants of deranged sodium and water homeostasis in decompensated cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1976; 87:822-39.
59. La Villa G, Riccardi D, Lazzeri C, et al. Blunted natriuretic response to low-dose brain natriuretic peptide infusion in nonazotemic cirrhotic patients with ascites and avid sodium retention. *Hepatology* 1995; 22:1745-50.
60. Fernández-Rodríguez C, Prieto J, Quiroga J, et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis: relationship to renal function and hemodynamic changes. *J Hepatol* 1994; 21:211-216.
61. Vicente Arroyo, Jordi Colmenero. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *Journal of Hepatology* 2003; 38:69-89.
62. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-128.
63. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31:468-475.

64. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium
65. Arroyo V, Ginès P. Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102:1077.
66. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Kanstrup IL, et al. Splanchnic and renal elimination and release of catecholamines in cirrhosis. Evidence of enhanced sympathetic nervous activity in patients with decompensated cirrhosis. *Gut* 1984; 25:1034-1043.
67. Caregaro L, Lauro S, Angeli P, et al. Renal water and sodium handling in compensated liver cirrhosis: mechanism of the impaired natriuresis after saline loading. *Eur J Clin Invest* 1985; 15:360-364.
68. La Villa G, Salmerón JM, Arroyo V, et al. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992; 102:2114-2119.
69. Trevisani F, Bernardi M, Gasbarrini A, et al. Bed-rest-induced hypernatremia in cirrhosis patients without ascites: does it contribute to maintain 'compensation'? *J Hepatol* 1992; 16:190-196.
70. Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, et al. Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105:188-193.
71. Ginès P, Arroyo V, Rodès J. Pharmacotherapy of ascites associated with cirrhosis. *Drugs* 1992; 43:316-332.
72. Gerbes AL. Medical treatment of ascites in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 17 (Suppl.2): S4-S9.
73. Wong F, Liu P, Lilly L, et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999; 97:259-67.
74. Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, et al. Ascite and hepatorenal syndrome. *European J of Gastroenterology & Hepatology* 2001; 13:313-16.
75. Bernardi M, Trevisani F, Santini C, et al. Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and during the early phase of ascites formation. *Gut* 1983; 24:761-766.
76. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Kanstrup IL, et al. Splanchnic and renal elimination and release of catecholamines in cirrhosis. Evidence of enhanced sympathetic nervous activity in patients with decompensated cirrhosis. *Gut* 1984; 25:1034-1043.

77. Ring-Larsen H, Hesse B, Henriksen JH, et al. Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release. *Hepatology* 1982; 2:304-310.
78. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20:1359-63.
79. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989; 151:530-5.
80. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter *Hepatology* 1996; 24:451-9.
81. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis is of the liver. *Am J Gastroenterology* 1997; 92:1-7.
82. Llach J, Gines P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-487.
83. Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997;17:505–19
84. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20:1359-63.
85. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodès J. Peripheral artery vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 5:1151-7.
86. Shrier RW, Niederberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilatation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Sem Liver Dis* 1994; 14:14-22.
87. Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TIA, Staeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97:1506-13.
88. Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, et al. Ascite and hepatorenal syndrome. *European J of Gastroenterology& Hepatology* 2001; 13:313-16.
89. Laffi G, Pinzani M, Meacci E, et al. Renal hemodynamic and natriuretic effects of human atrial natriuretic factor infusion in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1989; 96:167-77
90. Gerbes AL. Medical treatment of ascites in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 17(Suppl.2):S4-S9.
91. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodès J. Peripheral artery vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 5:1151-7.

92. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-128.
93. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31:468-475.
94. Arroyo V, Ginès P, Planas R, et al. Management of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1986; 6:353-369.
95. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
96. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-7.
97. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Circulation* 1991; 84:2448-54.
98. Iwao T, Oho K, Nakano R, et al. High plasma cardiac natriuretic peptides associated with enhanced cyclic guanosine monophosphate production in preascitic cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2000; 32:426-33.
99. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-76.
100. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003;52:1511-1517.
101. Amarapurkar DN, Parikh SS, Shankaran K, et al. Correlation between splenomegaly and oesophageal varices in patients with liver cirrhosis (Letter). *Endoscopy* 1994; 26:563.
102. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 105:2392-2397.
103. Bie P, Wang BC, Leadley RJ Jr, et al. Hemodynamic and renal effects of low dose infusions of atrial peptide in awake dogs. *Am J Physiol* 1988; 254(2 Pt 2):R161-9.
104. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *Am Coll Cardiol* 2002; 40: 718-722.