

# Karaciğer Sirozunda Plazma Endotelin Seviyesi

Dr. Vedat GÖRAL, Dr. Halil KAYA, Dr. Yemliha DOĞAN, Dr. Şehmus ERTOP,  
Dr. Levent KAYDAL, Dr. Fikri CANORUÇ

**Özet:** Endotelin, yeni bulunan potent bir vazokonstriktör maddedir. Sirozlularda endotelin seviyesi ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup, bazı çalışmalarda yüksek endotelin seviyesi bulunmuşken, bazılarında normal veya düşük endotelin seviyesi bulunmuştur. Karaciğer sirozunda endotelinin klinik önemini anlamak için, spesifik radioimmün assay yöntemi ile (Amerlex<sup>TM</sup> Endothelin 1,2 (I<sup>125</sup>) kiti kullanılarak), 14 KC sirozlu hastada endotelin ölçüldü. 15 kişilik sağlıklı kontrol grubu alınarak sonuçlar mukayese edildi. Karaciğer sirozlu hastalarda plazma endotelin seviyesi, kontrol grubuna oranla yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).

Bu sonuçlardan, karaciğer sirozlu hastalarda endotelin seviyesinin arttığı ve endotelinin, karaciğer sirozundaki renal ve hemodinamik bozukluklardan sorumlu olabileceği kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer sirozu, plazma endotelin seviyesi

**E**ndotelin, 21 aminoasitli peptidler familyasından olup, 3 formu vardır(1,2). Endotelin 1 vasküler endotel, endotelin 3 nöral doku kaynaklı olup, endotelin 2'nin orijini bilinmemekte ancak plazmada ölçmek mümkündür. Endotelinler kuvvetli uzun etkili vazokonstriktör maddelerdir. Bu özelliği ile hepatorenal sendrom, akut ve kronik böbrek yetmezliği, hipetansiyon, Raynaud fenomeni, sepsis, akut miyokart enfarktüsü subaraknoid kanama gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır(3,4,5). Bununla beraber, karaciğer sirozunda endotelin seviyesi ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup(6-14), oluşmuş

**Summary:** PLASMA ENDOTHELIN LEVEL IN LIVER CIRRHOSIS

Endothelin is a newly discovered potent vasoconstrictor peptide. Current information concerning endothelin in cirrhosis is conflicting. Plasma endothelin concentration has been found to be increased in some studies and normal or reduced in others. To explain the clinical significance of endothelin in patients with liver cirrhosis, we measured the plasma concentration of endothelin in patients with liver cirrhosis (n: 14) by using specific radioimmuno assay (Amerlex<sup>TM</sup> Endothelin 1,2 (I<sup>125</sup>) kit, Amersham) and we compared the findings with plasma concentration of endothelin in normal controls (n: 15). The plasma endothelin concentration was significantly higher in patients with cirrhosis with ascites than in normal controls ( $p<0.01$ ).

From these results, circulating plasma levels of endothelin are elevated in cirrhosis and endothelin may have a role in the pathogenesis of the renal and hemodynamic disturbances in the cirrhosis.

**Key words:** Liver cirrhosis, plasma endothelin level

renal ve hemodinamik bozukluklarda endotelinin rolü olduğu ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda, karaciğer sirozlu hastalardaki endotelin seviyesini ölçüp, klinik bulgular ile ilişkisini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik, ultrasonografik, endoskopik, biyokimyasal ve serolojik olarak dekompanse KC sirozu tanısı konan 14 hasta (5 bayan, 9 erkek, ort. yaş 41.2 yıl) ile, kontrol grubu olarak alınan tamamen sağlıklı 15 gönüllü (7 bayan, 8 erkek, ort. yaş 36.1 yıl) kişi çalışmaya alındı. Endotelin 1,2 seviyesi Amersham firmasından temin edilen Amerlex<sup>TM</sup> Endotelin 1,2 (I<sup>125</sup>) kiti ile (Kodak

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji,  
Nükleer Tıp, İç Hastalıkları, Anabilim Dalı, Diyarbakır.

Clinical Diagnostics), RIA yöntemi ile ölçüldü. Plasma üre, kreatin, idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri, endoskopi, ultrasonografi tetkikleri yapıldı. Serolojik olarak HBsAg, anti-HBs, HbeAg, anti-HBe, anti-Delta, anti-HCV, IgG anti-HBc (Abbott) bakıldı. Tüm hastaların aldığı çıkardığı mayi ölçümleri yapıldı.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda, 14 dekompanse KC sirozlu hastada plazma endotelin seviyesi ort. 17.2 pg/ml (3,3-41.6 pg/ml) olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ise, ort. 3.4 pg/ml (2,2-5,4 pg/ml) olarak saptandı. Hastalarımızın tümü Child C evresinde hastalar idi. 12 sirozlu olguda HBV (%85), 2 sirozlu olguda HCV (%15) etyolojik ajan idi. Kontrol grubunda, tüm laboratuvar ve ultrasonografik tetkikler normal idi. Endotelin seviyesi ile, plazma üre, kreatin, kreatin klirensi, albümin seviyesi arasında korelasyon saptanmadı.

## TARTIŞMA

Endotelin, 21 aminoasitli peptit olup esas olarak endotelial hücrelerde yapılır. Sentez edilip extrasellüler ortama verildikten sonra, spesifik reseptörlere giderek biyolojik etkisini gösterir (1,2). Kuvvetli bir vazokonstriktör olduğu bilinmektedir. Hayvan deneylerinde periferik vasküler rezistansda sınırlı bir artışa yol açarak, arteriyel hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir(15). Böbrek, endotelinin vazokonstriktör etkisinden, diğer organlara göre en çok etkilenen organdır. Endotelin renin, aldosteron, atrial natriüretik faktör, anti-diüretik hormon ve katekolaminlerin salınımını artırır(14). Buna rağmen, endotelinin biyolojik etkisi tam anlaşılammıştır. Genelde, vazoaaktif hormonların salınımı ve arteriyel vasküler tonus üzerine, lokal etkili bir hormon olduğu düşünülmektedir.

Karaciğer sirozunda endotelin seviyesi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır(6-14). Lerman ve ark. 12 asitli end-stage KC sirozlu ve ortotopik KC transplantasyonuna aday 10 asitli KC sirozlu hastada plazma endotelin seviyesinin normal olduğunu, transplantasyondan hemen sonra arttığını saptamışlardır(6,13). Veglio ve ark. 23 sirozlu (asitli) hastada plazma endotelin seviye-

sini düşük bulmuşlardır(10). Uchihara ve ark. 8 asitli KC sirozlu hastada yüksek, 12 asidi olmayan KC sirozlu hastada normal endotelin seviyesi saptamışlardır(8). Veglio ve Uchihara'nın yaptıkları çalışmada, plazma endotelin seviyesi ile, diğer vazoaktif hormonlar arasında (renin, aldosteron, ADH, ANF ve nonadrenalin) bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmalarda, Na<sup>+</sup> alınımları ve diüretik kullanımından bahsedilmemektedir. Asbert ve ark. çalışmasında, asitli sirozlu hastalarda plazma endotelin seviyesinin arttığı saptanmıştır(7). Normal kişilere nazaran, bu hastalarda, plazma endotelin seviyesinin 5 kat daha fazla arttığı saptanmıştır. Endotelin yüksekliği ile serum bilirubin düzeyi ve protrombin zamanı arasında yakın bir korelasyon saptanmış olması, endotelin seviyesindeki artışın KC yetmezliğinden dolayı, azalmış endotelin klirensine bağlı olabileceği iddia edilmektedir. Ancak, endotelin dolaşımdan tamamen akciğer ve böbrek ile atıldığı bilindiğinden bu teorinin doğruluğunu ortaya koyamamıştır. Bundan başka, endotelinin artmış endotelial sentezi sonucu yüksek seviyede saptandığı belirtilmiştir. Sirozlularda endotelin seviyesinin artmasının bir başka nedeni de, artmış olan endotelial orijinli vazodilatatör faktörlerin etkilerini kompanse etmek için olabileceği belirtilmektedir(7).

Bizim çalışmada da, endotelin seviyesinde önemli derecede yükseklik saptadık. Endotelin seviyesi ile üre, kreatin, kreatin klirensi arasında pozitif bir korelasyon yoktu. Hatta, 9 vakada endotelin yüksek olmasına rağmen üre ve kreatin düzeyleri normal idi. Çalışmamızda, ANF, renin, aldosteron, ADH, noradrenalin düzeyini ölçemediğimizden, endotelinin renal ve hemodinamik etkisini tam izah edememekteyiz.

Artmış plazma endotelin seviyesinin patolojik sonucunu açıklamak, diğer çalışmalarda da kolay olmamıştır. Asidi bulunan sirozlu hastalarda, yüksek ANF düzeyi mevcuttur(7). Son çalışmalar(7), plazma endotelin ve ANF konsantrasyonları arasında yakın bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu sonuçtan, endotelin sirozlu hastalarda ANF için bir sekreteruar stimüle edici neden olabileceği sanılmaktadır. Endotelin seviyesi ile üre, kreatin klirensi arasında ters bir ilişki olması, köpeklere exogen endotelin verilmesi ile, böbrek kan akımı ve glo-

merül filtrasyonunun azalması, endotelinin fonksiyonel böbrek yetmezliğinden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Muhtemelen endotelin, renal kortikal arterlerde vazokonstriksiyona yol açarak, hepatorenal yetmezliğe yol açar. Bir çalışmada(9,12), hepatorenal sendromlu hastalarda, plazma endotelin seviyesi yüksek bulunmuştur.

Endotelin seviyesinin bazı çalışmalarda normal, yüksek veya düşük olması, farklı metodolojik ölçümlerin kullanılmasına bağlı olabilir(7). Endotelin ölçümleri için farklı antikorların kullanılması, farklı sonuçlara neden olur. Etiyolojisinde, alkol, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolonjit v.s gibi farklı siroz tiplerinde, farklı sonuç-

ların olabileceği iddia edilmektedir. Gelecekte, spesifik endotelin antagonistleri ile yapılacak çalışmalar, endotelinin patofizyolojik rolünün daha iyi anlaşılmasına yol açar. Böylece endotelinin, sirozlularda sistemik, renal hemodinamik ve nörohümorale etkileri daha iyi anlaşılacaktır.

Sonuç olarak, asitli (dekompanse) karaciğer sirozlu olgularda endotelin seviyesi yüksek bulunmaktadır. Kronik hepatit ve kompanse (asitsiz) KC sirozu olgularındaki endotelin seviyesi, normal kontrol grubu ile aynı bulunmuştur(8). KC yetmezliği artınca ve asit oluşunca, endotelin artmakta, bu ise hepatorenal sendrom başta olmak üzere, renal ve nörohümorale bazı olaylara yol açmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cell. *Nature* 1988; 332: 411-415.
2. Yanagisawa M, Masaki T. Endothelin, a novel endothelium derived peptide. *Biochem pharmacol* 1989; 38: 1877-1883.
3. Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, Inoue T, Morii H, et al. Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet* 1989; 1:991-992.
4. Pittet JF, Morel DR, Hemsén A, et al. Elevated plasma endothelin concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg* 1991; 213:261-264.
5. Schrader J, Tehbe U, Borries M, et al. Plasma endothelin in normal persons and in patients with various disease. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 774-779.
6. Lerman A, Click RL, Narr BJ et al. Elevation of plasma endothelin associated with systemic hypertension in humans following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 646-650.
7. Asbert M, Gines A, Gines P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1485-1492.
8. Uchihara M, Izurai N, Sato C, Marumo F. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 95-99.
9. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immuno-reactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1774-8.
10. Veglio F, Pinna G, Melchio R, et al. Plasma endothelin levels in cirrhotic subjects. *J Hepatology* 1992; 15(1-2), 85-87.
11. Gulberg V, Gerbes AL, Vollmar AM, Paumgartner G. Endothelin-3 like immunoreactivity in plasma of patients with cirrhosis of the liver. *Life Sci* 1992; 51(14), 1165-1169.
12. Moore KP, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin (ET) levels in acute and chronic renal failure, chronic liver disease and hepatorenal syndrome (HRS) (abstr). *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 652.
13. Lerman A, Hildebrand FL Jr, Aarhus LL, et al. Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations. *Circulation* 1991; 83: 1808-1814.
14. Vierhapper H, Wagner O, Nowotny P, et al. Effects of endothelin-1 in man. *Circulation* 1990; 81: 1415-1418.
15. Maddedu P, Troffa C, Glorioso N, Pazzola A, Soro A et al. Effect of endothelin on regional hemodynamics and renal function in awake normotensive rats. *J Cardiovasc. Pharmacol* 1989; 14: 818-825.