

Karaciğer sirozunda santral ve nonsplanknik hemodinamik değişiklikler*

Central and nonsplanchnic hemodynamic changes in liver cirrhosis

Dr. Dinç DİNÇER¹, Dr. Fatih BEŞİŞIK¹, Dr. Onur DEMİRKOL², Dr. Kadir DEMİR¹,
Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU¹, Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU¹, Dr. Atilla ÖKTEN¹

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı¹ ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı², İstanbul

ÖZET: Bu çalışmada karaciğer sirozu hastalarda meydana gelen santral ve nonsplanknik hemodinamik değişiklikler ve bu değişikliklerin hastalığın evresi ile olan ilişkisi ortaya konulmaya çalışıldı. Bu amaçla, karaciğer sirozu tanısı konulmuş 30 hasta Child-Pugh sınıflamasına göre ayrıldı (8 hasta Child A, 11 hasta Child B, 11 hasta Child C grubunda olarak) ve 10 adet sağlıklı kontrol vakası ile birlikte anjiotensin I, aldosteron, femoral arter kan akımı, kardiyak indeks, serbest su klirensi ve renal akım indeksleri ölçüldü. Ayrıca bu parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisi de araştırıldı. Child-Pugh skoru anjiotensin I, aldosteron, kardiyak indeks ve renal akım indeksi ile uyumlu iken (sırastıyla $r=0.60$, $p<0.001$; $r=0.57$, $p<0.01$; $r=0.55$, $p<0.01$ ve $r=0.65$, $p<0.001$), serbest su klirensi ve femoral arter kan akımı ile ters uyumlu (sırastıyla $r=0.72$, $p<0.001$; $r=0.71$, $p<0.001$) idi. Asit miktarıyla anjiotensin I ve aldosteron düzeyleri uyumlu bulundu (sırastıyla $r=0.82$, $p<0.001$ ve $r=0.56$, $p<0.01$). Kardiyak indeks ile anjiotensin I ve aldosteron düzeyleri uyumluydu (sırastıyla $r=0.49$, $p<0.01$ ve $r=0.62$, $p<0.001$). Kontrol ile Child A grubu arasında anjiotensin I, aldosteron, serbest su klirensi ve renal akım indeksi değerleri yönünden anlamlı bir fark yok iken ($p>0.05$), femoral arter kan akımı ve kardiyak indeks Child A grubunda anlamlı olarak artmaya başladı. Sonuç olarak, karaciğer sirozunda bu parametrelerin hastalığın прогнозunu saptamada yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Karaciğer sirozu, hemodinamik değişiklikler

SUMMARY: In this study, central and nonsplanchnic hemodynamic changes in liver cirrhosis and correlation between stages of the disease and these hemodynamic changes were evaluated. With this aim, angiotensin I, aldosterone, femoral blood flow, cardiac index, free water clearance and renal blood flow index were evaluated in 30 cirrhotic patients (8 patients were in Child group A, 11 in Child B and 11 in Child C) and healthy control subjects. Also, correlation between these parameters were evaluated. Child-Pugh score was directly correlated with angiotensin I, aldosterone, cardiac index, renal blood flow index ($r=0.60$, $p<0.001$; $r=0.57$, $p<0.01$; $r=0.55$, $p<0.01$ and $r=0.65$, $p<0.001$ respectively), and indirectly correlated with free water clearance and femoral blood flow ($r=0.72$, $p<0.001$ and $r=0.71$, $p<0.001$ respectively). There was an indirect correlation between the amount of ascites and angiotensin I and aldosterone ($r=0.82$, $p<0.001$ and $r=0.56$, $p<0.01$ respectively). Cardiac index was directly correlated with angiotensin I and aldosterone ($r=0.49$, $p<0.01$ and $r=0.62$, $p<0.001$ respectively). There were no significant differences in angiotensin I, aldosterone, free water clearance and renal blood flow index between the healthy control subjects and Child A group ($p>0.05$), but femoral blood flow and cardiac index were significantly increased in Child A group ($p<0.01$ and $p<0.001$ respectively). We concluded that these hemodynamic parameters can be helpful in evaluating the prognosis of liver cirrhosis.

Key words: Liver cirrhosis, hemodynamic changes

Karaciğer parankim dokusunun diffüz kaybı, bağ dokusunun artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşması ile karakterize kronik, ilerleyici bir hastalık olan karaciğer sirozunda birçok sistem etkilendiği gibi, dolaşım sisteminde de önemli değişiklikler olmaktadır. Organizmanın bir bütün olduğu ve dengenin bozulduğu durumlarda, farklı dengeleyici mekanizmaların devreye girdiği göz önünde tutulursa, gelişen değişiklikleri tek bir yönü ile ele almak, mevcut olan soru-

lara aranan yanıtları bulmada yetersiz kalmaktadır.

Asit oluşmuş karaciğer sirozu hastalarda vazopressör sisteme aktif aktivasyona, artmış plazma hacmi ve kalb debisine rağmen, periferik vasküler dirençte azalmaya ve arteriyel hipotansiyona eğilim olur (1-7). Periferik vasküler dirençteki azalmadan öncelikle splanknik vazodilatasyon sorumludur (8-10). Splanknik alandaki bu

genişleme, portal hypertansiyonun ve hepatoselüler yetersizliğin meydana getirdiği fiziksel, nöral, metabolik ve hormonal değişikliklerin yol açtığı arteriyel vazodilatasyon ve gelişen arteriyo-venöz şantlar sonucunda oluşmaktadır (11-16).

Karaciğer sirozu yıllar içinde gelişen dinamik bir süreçtir. Çalışmamızda, bu süreç içinde, anjiotensin I, aldosteron, kalp debisi, femoral arter kan akımı, serbest su klirensi ve renal akım indeksinin etkilenmesi araştırılmış ve bu değişiklikler ile hastlığın evresi arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 30 karaciğer sirozlu hasta ile 10 sağlıklı kontrol vakası dahil edilmiştir.

Hastaların kadın ve erkek sayıları eşit, yaş ortalaması ise 49.97 ± 12.29 yıl (17-67 arası) idi. Kontrol grubunun üçü kadın, yedisi erkek ve yaş ortalamaları 40.30 ± 14.71 yıl (26-62 arasında) idi.

Karaciğer sirozu tanısı laparoskopi ve/veya karaciğer ponksiyon biyopsisi ile konuldu. Asit varlığı klinik yöntemlerin yanı sıra ultrasonografi ile de araştırıldı.

Etiyolojik değerlendirme yapılrken HBsAg pozitif bulunanlarda (Sanofi Pasteur Diagnostic ELISA II) etkenin Hepatit B virusu, anti-HCV pozitif bulunanlarda (United Biomedical Inc. ELISA II) etkenin Hepatit C virusu, en az 8 yıldır 80 g/gün saf alkol alanlarda etkenin alkol olduğu kabul edildi (17). Bir hastaya ise seruloplazmin, karaciğer doku bakırı ve 24 saatlik idrarda bakır tayini ile Wilson hastlığı tanısı konuldu (18). Hiçbir sebebin bulunamadığı vakalar ise kriptojenik karaciğer sirozu olarak kabul edildi.

Bu değerlendirmeye göre vakaların 10'undan hepatit B virusu, yedisinden hepatit C virusu, 6'sından alkol ve 1'inden Wilson hastlığı sorumlu idi; 6 olgu ise kriptojenik idi. Child-Pugh sınıflamasına göre 7 puanın altındaki hastalarda Child A, 7 ile 9 puan arasındaki Child B, 9 puanın üzerindekiler ise Child C grubunda kabul edildi (19).

Aşağıda belirtilen hemodinamik parametreleri etkileyebilecek komplikasyonları veya siroz dışı hastlığı olan hastalar çalışmaya alınmadı: aktif veya kısa bir süre önce geçirilmiş gastrointestinal

kanama, hepatik encefalopati, aktif enfeksiyon, akciğer veya kalp hastlığı, hypertansiyon, diabetes mellitus, karaciğer kanseri ve diğer tümörler.

Hastaların kullandığı diüretikler ve vazoaktif ilaçlar gibi kalp ve böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek tüm ilaçlar çalışmadan en az 1 hafta önce kesildi.

Hasta ve kontrol gruplarındaki olgularda anjiotensin I ve aldosteron düzeyleri, kardiyak indeks, femoral arter kan akımı, serbest su klirensi ve böbrek perfüzyonu tayin edildi.

Serbest su klirensini hesaplamak için “[24 saatlik idrar hacmi] $\times [1 - (\text{idrar osmolalitesi} \div \text{serum osmolalitesi})]$ ” formülü ile hesaplandı (20).

Anjiotensin I tayinleri için kan örnekleri etilen-diamintetraasetik asid (EDTA) içeren tüplere alınarak, buzlu kaplarda muhafaza edilirken, aldosteron tayini için kan örnekleri kuru tüplere alındı. Her iki örnek de hemen santrifüj edilerek, çalışılana kadar -20°C 'de saklandı. Anjiotensin I (Immunotech) ve aldosteron (Diagnostic System Laboratories) düzeyleri ticari radyoimmunoassay (RIA) kitleri kullanılarak tayin edildi.

Kardiyak indeks (kalp debisi/vücut yüzey alanı) ölçüyü ATL Ultramark 7 ekokardiografi ile ve 2.5 Mhz'lık sürekli ve "pulsed" probe kullanılarak, Teichholz formülü (21) ile saptandı. Femoral arter kan akımı ise ATL Ultramark 9, HDL scanner 5-7 Mhz konveks probu, renkli Doppler cihazı ile ölçüldü.

Tc-99m dietiltiaminpentaasetikasid (DTPA) ile yapılan renal akım indeksinin hesaplanmasıında böbrek ve aort üzerinde ilgi alanları çizilerek, zaman-aktivite eğrileri çizildi. "Pike" kadar olan aort eğrisinin integrali \div aort eğrisinin pikine kadar olan böbrek eğrisinin integrali $\times 100$ " formülü kullanıldı (22) (formüle göre renal akım indeksi artınca renal kan akımı azalmaktadır).

İstatistiksel analizler, Pearson korelasyon katsayısı ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı (r değeri 0.20'nin üzeri ve p değeri 0.05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi).

BULGULAR

Child-Pugh sınıflamasına göre 8 hasta Child A (dördü kadın, dördü erkek, yaş ortalamaları 51.75 ± 14.05 yıl), 11 hasta Child B (altı kadın, beşi erkek, yaş ortalamaları 45.72 ± 15.17 yıl),

Tablo 1. Kontrol ve Child gruplarına göre parametrelerin ortalama değerleri

	Kontrol (n=10)	Child A (n=8)	Child B (n=11)	Child C (n=11)
Anjiotensin I (ng/mL)	3.10 ± 0.67	3.89 ± 0.73	6.72 ± 4.32	20.58 ± 12.89
Aldosteron (pg/mL)	229.64 ± 68.05	261.12 ± 87.79	474.36 ± 217.58	1501.45 ± 1220.10
Serbest su klirensi (mL/24 saat)	771.40 ± 94.25	675.23 ± 443.07	238.54 ± 370.11	-271.09 ± 209.47
Kardiyak indeks (L/dk/m ²)	3.68 ± 0.16	4.39 ± 0.58	4.75 ± 0.68	5.25 ± 0.70
FAK (mL/dk/m ²)	630.60 ± 113.21	852.00 ± 156.50	706.30 ± 293.40	299.20 ± 162.00
RAI (%)	697.70 ± 103.80	793.00 ± 101.50	1069.00 ± 315.00	1446.70 ± 269.90

FAK: Femoral arter kan akımı, RAI: Renal akım indeksi

11 hasta ise Child C (4'ü kadın, 7'si erkek, yaş ortalamaları 52.90 ± 6.12 yıl) grubuna dahil idi.

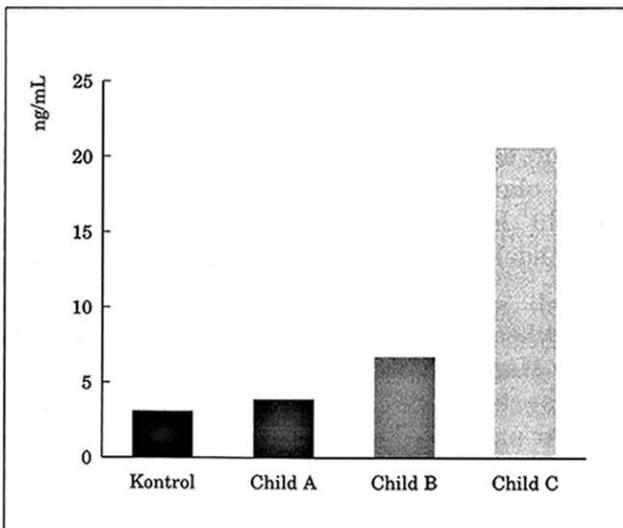
Kontrol grubunun anjiotensin I ortalama değeri 3.10 ± 0.67 ng/mL, Child A grubunun 3.89 ± 0.73 ng/mL, Child B grubunun 6.72 ± 4.32 ng/mL, Child C grubunun 20.58 ± 12.89 ng/mL idi (Şekil 1).

Kontrol grubunun aldosteron ortalama değeri 229.64 ± 68.05 pg/mL, Child A, B ve C grubunun sırasıyla 261.12 ± 87.79 , 474.36 ± 217.58 ve 1501.45 ± 1220.10 pg/mL idi (Şekil 2).

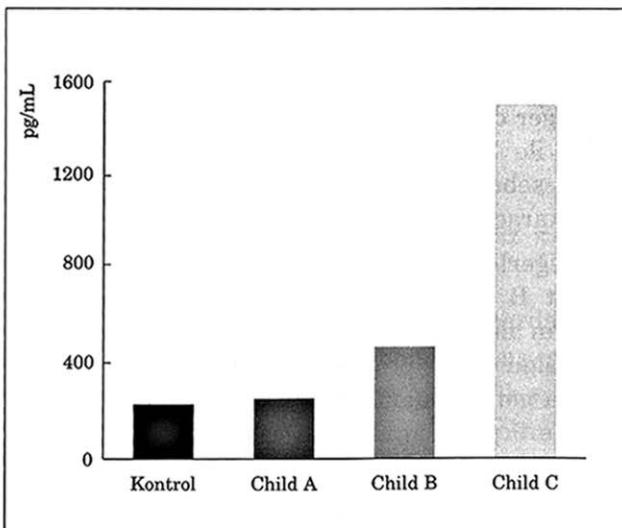
Kontrol grubunun serbest su klirensi ortalama değeri 771.40 ± 94.25 , Child A grubunun 675.23 ± 443.07 mL/24 saat, Child B grubunun 238.54 ± 370.11 mL/24 saat, Child C grubunun -271.09 ± 209.47 mL/24 saat idi (Şekil 3).

Kontrol grubunun kardiyak indeks ortalama değeri 3.68 ± 0.16 L/dk/m², Child A grubunun 4.39 ± 0.58 L/dk/m², Child B grubunun 4.75 ± 0.68 L/dk/m², Child C grubunun 5.25 ± 0.70 L/dk/m² idi (Şekil 4).

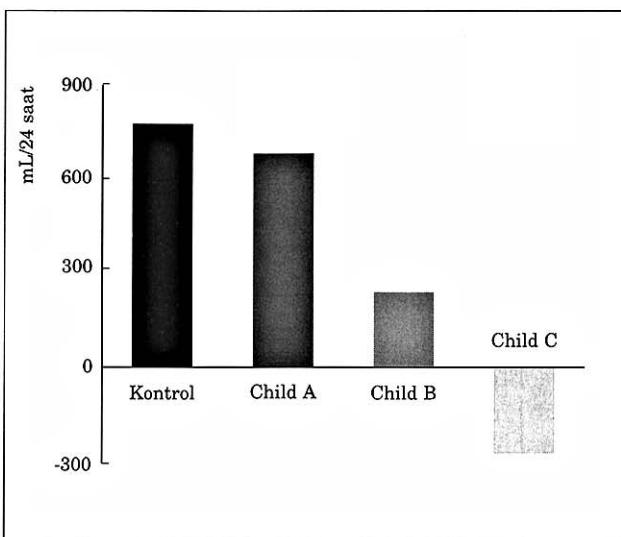
Kontrol grubunun femoral arter kan akımı ortalama



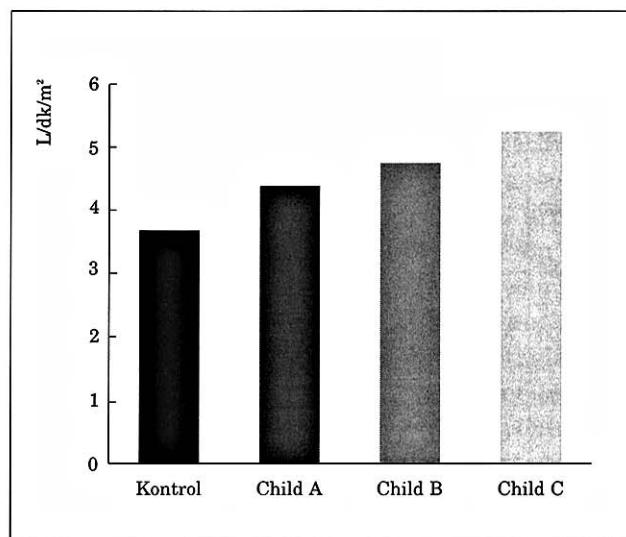
Şekil 1. Kontrol ve Child gruplarının ortalama anjiotensin I düzeyleri



Şekil 2. Kontrol ve Child gruplarının ortalama aldosteron düzeyleri



Şekil 3. Kontrol ve Child gruplarının ortalama serbest su klirensi düzeyleri



Şekil 4. Kontrol ve Child gruplarının ortalama kardiyak indeks düzeyleri

ma değeri 630.60 ± 113.21 mL/dk/m², Child A grubunun 852.0 ± 156.5 mL/dk/m², Child B grubunun 706.3 ± 293.4 V, Child C grubunun 299.2 ± 162.0 mL/dk/m² idi (Şekil 5).

Kontrol grubunun renal akım indeksi ortalama değeri $\% 697.7 \pm 103.8$, Child A grubunun $\% 793.0 \pm 101.5$, Child B grubunun $\% 1069.0 \pm 315.0$, Child C grubunun $\% 1446.7 \pm 269.9$ idi (Şekil 6). Tüm değerler ayrıca Tablo 1'de bir arada gösterilmiştir.

Kontrol ile Child A grubu karşılaştırıldığında anjiotensin I, aldosteron, serbest su klirensi ve renal akım indeksi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken; kardiyak indeks ve femoral arter kan akımı Child A grubunda belirgin olarak artmaktadır (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.01$).

Kontrol ile Child B grubu karşılaştırıldığında anjiotensin I, aldosteron, kardiyak indeks ve renal akım indeksi Child B grubunda anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.001$ ve $p<0.01$), serbest su klirensi ise daha düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Femoral arter kan akımı değerlerinde ise anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

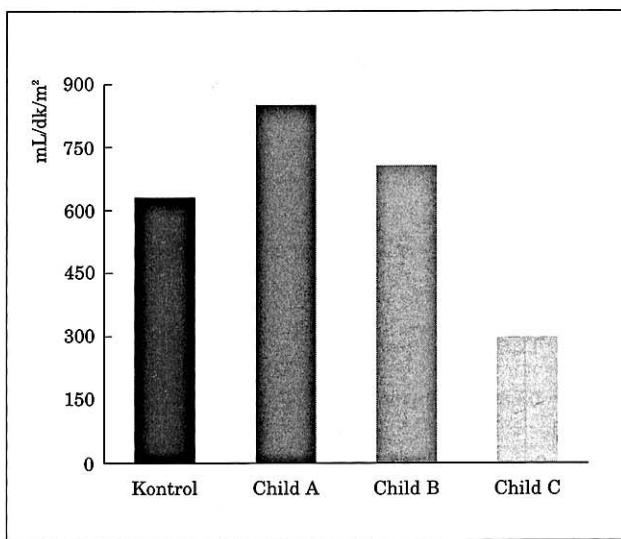
Kontrol ile Child C grubu karşılaştırıldığında anjiotensin I, aldosteron, kardiyak indeks ve renal akım indeksi Child C grubunda anlamlı artış gösterirken, serbest su klirensi ve femoral arter kan akımında anlamlı azalma tespit edilmiştir (tüm

parametrelerin p değeri <0.001 'dir).

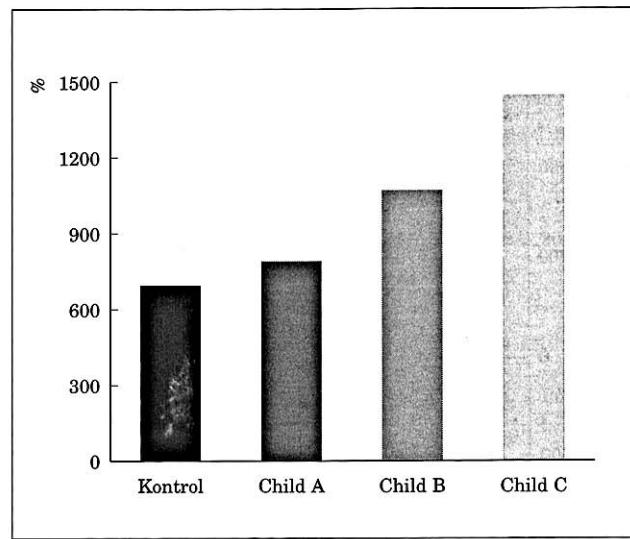
Child A ile Child B grubu karşılaştırıldığında anjiotensin I, kardiyak indeks, femoral arter kan akımları arasında anlamlı bir ilişki saptanmaz iken, Child B grubunda aldosteron ve renal akım indeksi düzeylerinde anlamlı artış, serbest su klirensi düzeylerinde anlamlı azalma bulunmaktadır (tüm parametreler için $p<0.05$).

Child B ile Child C grubu karşılaştırıldığında femoral arter kan akımı ve serbest su klirensi Child C grubunda anlamlı olarak daha az iken (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.01$); anjiotensin I, aldosteron, kardiyak indeks ve renal akım indeksi Child C grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.05$ ve $p<0.05$).

Child A ve Child C grubu karşılaştırıldığında anjiotensin I, aldosteron, kardiyak indeks ve renal akım indeksi Child C grubunda anlamlı olarak yüksek iken; serbest su klirensi ve femoral arter kan akımı anlamlı olarak daha düşüktür (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Kontrol ve kompanse sirozlu hasta grubu karşılaştırıldığında serbest su klirensleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Kompanse ve dekompanse sirozlu hastalar karşılaştırıldığında ise serbest su klirensinin dekompanse hastalarda anlamlı derecede azalmakta olduğu görülmüştür ($p<0.001$).



Şekil 5. Kontrol ve Child gruplarının ortalama femoral arter kan akımı düzeyleri



Şekil 6. Kontrol ve Child gruplarının ortalama renal akım indeksi düzeyleri

Child-Pugh skoru anjiotensin I, aldosteron, kardiyak indeks ve renal akım indeksi ile uyumlu iken (sırasıyla $r=0.60$, $p<0.001$; $r=0.57$, $p<0.01$; $r=0.55$, $p<0.01$ ve $r=0.65$, $p<0.001$), serbest su klirensi ve femoral arter kan akımı ile ters uyumlu (sırasıyla $r=0.72$, $p<0.001$ ve $r=0.71$, $p<0.001$), asit miktarıyla anjiotensin I ve aldosteron düzeyleri uyumlu bulunmuştur (sırasıyla $r=0.82$, $p<0.001$ ve $r=0.56$, $p<0.01$). Kardiyak indeks ile anjiotensin I ve aldosteron düzeyleri uyumludur (sırasıyla $r=0.49$, $p<0.01$ ve $r=0.62$, $p<0.001$).

TARTIŞMA

Child A grubunda, kontrol grubuna göre kardiyak indeks ve femoral arter kan akımının anlamlı derecede artmış bulunması ve Child skoru arttıkça kardiyak indeksin de artması sirozlu hastalarda erken dönemde itibaren hiperdinamik dolaşımın var olduğunu, hastalığın ilerlemesi ile de arttığını ortaya koymaktadır (23).

Anjiotensin I ve aldosteron santral volümün indirekt göstergeleridir. Yapılan çalışmalar preasitik dönemde hem splanknik, hem de nonsplanknik volümün arttığını göstermektedir (24-29). Dimetilnitrozamin ile siroz yapılan köpeklerdeki çalışma, preasitik dönemde splanknik ve nonsplanknik alanların primer sodyum retansiyonu ile doldurulduğunu desteklemektedir (30). Bu

durum, erken dönemde, primer olarak (volüm koruyucu mekanizmalarдан bağımsız olarak) genişleyen ekstrasellüler kompartmana karşılık gelen yanittır. Yine bir çalışmada, primer sodyum retansiyonun sinusoidal basınç artımının tetiklediği hepatorenal nöral reflekse bağlı olduğu gösterilmiştir (31). Kontrol ile Child A grubu arasında hem anjiotensin I, hem de aldosteron düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamış, bu hiperdinamik dolaşımın santral volümden bağımsız, primer bir olay olduğunu desteklemektedir. Anjiotensin I ve aldosteron değerlerinin Child grubu ilerleme gösterdikçe artmaları plazma hacmi artmasına rağmen, genişleyen vasküler alanın doldurulmadığını ve santral hacmin zaman içinde yetersiz kaldığını göstermektedir. Primer sodyum retansiyon genişlemiş vasküler alanı doldurmadığından volüm koruyucu mekanizmalar (RAA, SSS, ADH) devreye girmektedir. Nitekim en yüksek aldosteron ve anjiotensin I değerleri Child C grubunda bulunmuştur.

Çalışmamızda Child A grubunda, anjiotensin I ve aldosteronun normal sınırlarda olması, erken dönemde meydana gelen splanknik ve non-splanknik kompartman genişlemesinin primer olduğunu desteklemektedir. Yine aynı gruptaki hastaların kardiyak indekslerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması ise, muhtemelen bu primer plazma hacmi artışı ile

ilgilidir.

Child A grubu ile Child B grubu arasında anjiotensin I düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki bulunamaması Child B grubundaki üç hastanın henüz preasitik dönemde olmasına bağlanabilir. Child-Pugh skoru ile anjiotensin I ve aldosteronun uyumlu olması, hepatosellüler yetersizliğin ilerlemeye göstermesi ile birlikte plazma hacim artışının genişlemiş intravasküler kompartmanı doldurmaya yetmediğini ve relativ bir santral hipovolemi sonucu renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna yol açtığını düşünürmektedir. Çalışmamız, preasitik dönemdeki karaciğer sirozunda meydana gelen intravasküler kompartmandaki genişlemenin renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonundan bağımsız primer olduğunu, asitik dönemde ise intravasküler kompartmanın doldurulması için renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonunun gereklili olduğunu desteklemektedir (32, 33).

Anjiotensin I ve aldosteronun artmasıyla atriyal natriüretik faktörün kompansasyonu yetersiz kalmakta, sodyum ekskresyonunda azalma devam etmekte ve artan sodyum yükü asit ile neticelenebilmektedir (34, 35).

Çalışmamızda Child A grubunda femoral arter kan akımının kontrol grubuna göre anlamlı olarak artması ve Child grubu ilerledikçe kalb debisi artmasına rağmen, femoral arter kan akımının azalması, hastalık ilerledikçe karaciğer sirozunun erken döneminde var olan nonsplanknik vazodilatasyonun önce normale döndüğünü ve sonunda vazokonstriksiyon gelişliğini desteklemektedir (36).

Karaciğer sirozlu hastalarda progresif nonsplanknik vazokonstriksiyona rağmen, periferik vasküler direncin azalması, splanknik dirençteki azalmaya ve splanknik akımın artmasına bağlmaktadır (7, 36). Artmış kalb debisi genişlemiş splanknik alana gitmeye, dolayısıyla santral kan hacmi azalmaktadır (*splanknik çalma sendromu*) (37). Çalışmamızda Child-Pugh skoru arttıkça kalb debisinde artma olmasına rağmen, efektif kan hacminde azalmayı yansıtan parametrelerin müsbetliği, santral kan hacminin genişlemiş splanknik alana kaydığını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, et al. Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic haemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosteron system in cirrhosis with

Çalışmamızda Child skoru arttıkça renal akım indeksi artmaktadır. Bu sonuç karaciğer sirozlu hastalarda, hastalığın ilerlemesi ile birlikte renal perfüzyonun da azaldığını göstermektedir.

Sirozlu hastalarda antidiüretik hormon sekresyonu, osmolaritedeki azalmaya rağmen, artmaktadır. Efektif volümde azalmaya bağlı bu non-osmotik salınımdan, özellikle artmış sempatik aktivite sorumludur. Ancak, bu artmış antidiüretik hormon, başlangıçta renal prostaglandin yapımının artması ile kompanse edilebilmekte iken, zaman içinde glomeruler filtrasyonun ve prostaglandin sentezinin azalması ile kompansasyon ortadan kalkmakta ve serbest su klirensi olamamaktadır. Bunun organizmadaki karşıtı ise hiponatremidir (38).

Serbest su klirensinin preasitik dönemdeki karaciğer sirozlu hastalar ile normal bireyler arasında farklı değerlerde olmaması volüm koruyucu mekanizmaların henüz devreye girmediğini göstermektedir. Child skoru ilerledikçe ve dengeleyici mekanizmalar yetersiz kaldıkça, serbest su klirensi azalmaktadır (39).

Karaciğer yetersizliğinin derecesini belirlemeye, böbreklerin sodyum ve serbest su ekskresyon kabiliyetleri ve glomeruler filtrasyon oranı çok hassas göstergelerdir. Bu parametreler прогноз hakkında bilgi verme açısından, standart klinik ve laboratuar parametrelerine göre daha değerli bulunmaktadır (38). Serbest su klirensi ileri derecede bozulmuş ve dilüsyonel hiponatremisi olan hastaların прогнозu da kötü olmaktadır (40-42). Çalışmamızda serbest su klirensinin Child-Pugh skoru ile ters uyumlu olması serbest su klirensinin karaciğer sirozlu hastaların прогнозu hakkında bilgi verebileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, karaciğer sirozunda hastalık ilerledikçe anjiotensin I, aldosteron, kalb debisi ve nonsplanknik vazokonstriksiyonun progresif olarak arttığı, serbest su klirensinin ve böbrek kanlanması ise progresif olarak azaldığı saptanmıştır. Bu parametrelerin hastalık прогнозunu saptamada yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır.

- ascites. Eur J Clin Invest 1981; 11: 221-9.
2. Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Hepatic and systemic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosteron system in cirrhosis. In: Epstein M, ed. The Kidney in Liver Disease.

- New York: Elsevier Biomedical, 1983: 423-40.
3. Epstein M. The renin-angiotensin-aldosteron system in liver disease. In: Epstein M, ed. *The Kidney in Liver Disease*. New York: Elsevier Biomedical, 1983: 353-76.
 4. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Circulating noradrenaline and central hemodynamics in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 1185-90.
 5. Kontos HA, Shapiro W, Mauck HP, Patterson JL. General and regional circulatory alterations in cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1964; 37: 526-35.
 6. Lieberman FL, Reynolds TB. Plasma volume in cirrhosis of the liver. Its relation to portal hypertension, ascites and renal failure. *J Clin Invest* 1967; 46: 1297-308.
 7. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958; 24: 358-67.
 8. Benoit JN, Granger N. Splanchnic hemodynamics in chronic portal venous hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 287-98.
 9. Hashizume M, Tanaka K, Inokuchi K. Morphology of gastric microcirculation in cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 1008-12.
 10. Kotelanski B, Groszmann RJ, Cohn JN. Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1972; 63: 102-11.
 11. Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL, et al. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1984; 247: G486-93.
 12. Guarner F, Guarner C, Prieto J, et al. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1986; 90: 687-94.
 13. Henriksen JH, Staun-Olsen P, Borg Mogensen N, Fahrenkrug J. Circulating endogenous vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in patients with uraemia and liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 211-6.
 14. Kroeger RJ, Groszmann RJ. Effect of selective blockade of beta-2-adrenergic receptors on portal and systemic hemodynamics in a portal hypertensive rat model. *Gastroenterology* 1985; 88: 896-900.
 15. Mortillaro NA, Granger HJ. Reactive hyperemia and oxygen extraction in the feline small intestine. *Circ Res* 1977; 41: 859-65.
 16. Vorobioff J, Bredfelt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984; 87: 1120-6.
 17. Lelbach WK. Cirrhosis in the alcoholic and the relation to the volume of alcohol abuse. *Ann NY Acad Sci* 1975; 252: 8.
 18. Smallwood RA, Williams HA, Rosenoer VM, et al. Liver copper levels in the liver disease. Studies using neutron activation analysis. *Lancet* 1968; ii 1310.
 19. Friedman LF, Maddrey WC. Surgery in the patient with the liver disease. *Med Clin N Am* 1987; 71: 453-76.
 20. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986; 81: 1033.
 21. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-12.
 22. Hilson AJW, Maisey MN, Brown CB, et al. Dynamic renal transplant imaging with Tc-99m DTPA (Sn) supplemented by a transplant perfusion index in the management of renal transplants Guy's Hospital, London, England. *J Nucl Med* 1978; 19: 994-1000.
 23. Braillon A. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patient with cirrhosis. *Gut* 1986; 27: 1204.
 24. Jimenez W, Martinez-Pardo A, Arroyo V, et al. Temporal relationship between hyperaldosteronism, sodium retention and ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5: 245-50.
 25. Levy M, Allotey JB. Temporal relationships between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 560-9.
 26. Levy M, Wexler MJ. Hepatic denervation alters first-phase urinary sodium excretion in dogs with cirrhosis. *Am J Physiol* 1987; 253: F664-F7.
 27. Levy M. Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis. *Am J Physiol* 1977; 233: F572-F85.
 28. Levy M. Sodium retention in dogs with cirrhosis and ascites: Efferent mechanisms. *Am J Physiol* 1977; 233: F586-F592.
 29. Lopez-Novoa JM, Rengel MA, Hernando L. Dynamics of ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Am J Physiol* 1980; 238: F353-F7.
 30. Levy M, Wexler MJ, Mc Caffrey C. Sodium retention in dogs with experimental cirrhosis following removal of ascites by continuous peritoneovenous shunting. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 933-46.
 31. Liberman 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 NY Acad Sci* 1970; 170: 202-12.
 32. Arroyo V, et al. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 271-8.
 33. Perez Ayuso RM, et al. Renal callicrein excretion in cirrhotics with ascites: relationship to renal hemodynamics. *Hepatology* 1984; 4: 247-52.
 34. Arroyo V, et al. Renin, aldosterone and renal haemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1979; 9: 69-73.
 35. Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 23-34.
 36. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quizaga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 1304-12.
 37. Bosch J. Splanchnic vasodilation and renal vasoconstriction: a key to the hepatorenal syndrome? *Hepatology* 1990; 12: 1445.
 38. 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.
 39. Epstein M. Deranged renal water handling in liver disease. *Gastroenterology* 1985; 89: 1415-25.
 40. Llach J, Gines P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-7.
 41. Tage-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E, et al. Plasma catecolamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 6: 350-8.
 42. Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 261-6.