

Sirozlu Hastalarda Atrial Natriüretik Peptidin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

EFFECTS OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE ON CARDIAC FUNCTIONS IN CIRRHOTIC PATIENTS

Nafiye URGANCI*, Fügen ÇULLU*, Gülhis BATMAZ**, Tülay ERKAN*, Bayram KIRAN***, Tufan KUTLU*, Güngör TÜMAY*, Gülşen ÖZBAY****

* Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Gastroenteroloji BD,

** Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Kardiyoloji BD,

*** DETAM Immunoloji Master Öğrencisi,

**** Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji AD, İSTANBUL

Özet

Sirozlu hastalarda vasodilatör, natriüretik etkili kardiyak bir hormon olan atrial natriüretik peptid (ANP) düzeylerinin arttığı bildirilmekle birlikte, ANP'nin sirozlu hastalarda artma nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle sirozlu portal hipertansiyonu (PH) olan çocuklarda plazma ANP düzeyi ve ANP'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisi araştırıldı.

Sirozlu PH'ü olan 14, kronik aktif hepatitli 10 ve sağlıklı 10 olgu çalışma grubuna alındı. Olguların herbirinin ANP, anjiyotensin-II, aldosteron düzeyleri ölçüldü. İki boyutlu ekokardiyografi ile sol atrial çap, sol ventrikül sistolik ve diastolik çap, kardiyak output (CO), sistemik vasküler direnç (SVR), ortalama arteriyel basınç (MAP) ve Fraksiyonel kısalma (FS) değerleri saptandı. Sirozlu PH'ü olan olguların plazma ANP düzeyleri (p:0.001), sol atrial çap, sol ventrikül sistolik ve diastolik çap ve CO (p< 0.05) her iki gruptan belirgin olarak yüksek, SVR, MAP ise her iki gruba göre azalmış olarak bulundu. Fraksiyonel kısalma değerleri arasında farklılık saptanmadı.

Atrial natriüretik peptid ile CO arasında anlamlı, pozitif (r: 0.99, p:0.001), SVR (r:-0.99, P: 0.001) ve MAP (r: -0.88, p: 0.001) arasında ise anlamlı, negatif korelasyon bulundu. Sirozlu hastalarda plazma ANP düzeyindeki artmanın arteriyel vasodilatasyon veya sol atrial völüm ve ventriküldeki gerilmeye bağlı olarak oluşabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Kardiyak fonksiyonlar, ANP

T Klin Gastroenterohepatoloji 2002, 13:86-93

Summary

Atrial natriuretic peptide (ANP) is a cardiac hormone with vasodilator and natriuretic effects. Increased levels of ANP is noted in cirrhotic patients; the reason is unexplained in literature. We aimed to investigate plasma ANP levels and its effects on cardiac functions in cirrhotic patients.

14 cirrhotic patients with portal hypertension, 10 patients diagnosed as chronic active hepatitis and 10 healthy patients were included in this study. Plasma ANP, angiotensin II, and aldosterone levels were measured in each patient. Left atrial diameters, left ventricle systolic and diastolic diameters, cardiac output (CO), systemic vascular resistance (SVR), mid arterial pressure (MAP) and fractional shortening (FS) were determined with two dimensional echocardiography. Plasma ANP levels (p:0.001), left atrial diameters, left ventricle systolic and diastolic diameters, and cardiac output (p<0.05) were significantly higher in cirrhotic patients with portal hypertension compared to the other groups, where as; SVR and MAP measurements were lower in cirrhotic patients group. Fractional shortening values were not different between groups.

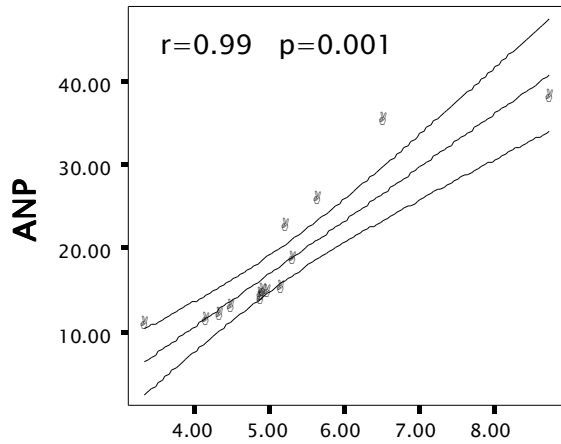
Significant positive correlation was found between ANP and CO (r:0.99, p:0.001) and significant negative correlation was detected between SVR (r:-0.99, p:0.001) and MAP (r:-0.88, p:0.001) We considered that the increase in plasma ANP levels in cirrhotic patients may be due to arterial vasodilation or left atrial volume and ventricular tension detected in these patients.

Key Words: Cirrhosis, Cardiac function, Atrial natriuretic peptide

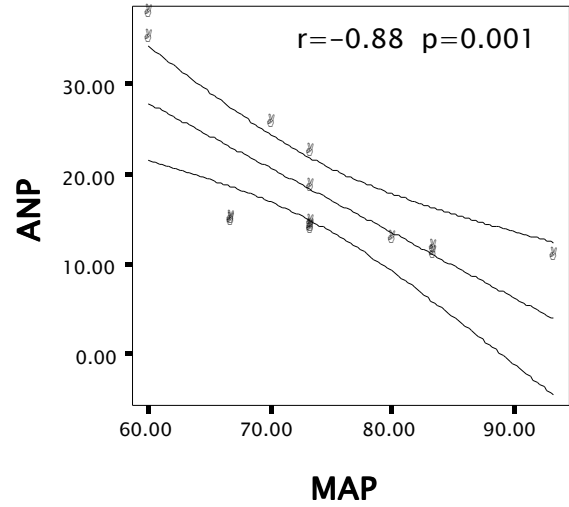
T Klin J Gastroenterohepatol 2002, 13: 86-93

Sirozlu ve portal hipertansiyonlu (PH) hastalarda kan volümündeki anormal dağılım ve nörohümorale değişikliklerden dolayı hemodinami bozulmaktadır. Düşük sistemik vasküler direnç,

kan volümünün eşitsiz dağılımı splanknik vasodilatasyonun ve sirotik kardiyomiyopati diye tanımlanan kardiyak fonksiyon bozukluklarının gelişmesinde. Sistolik ve diastolik fonksiyonlar

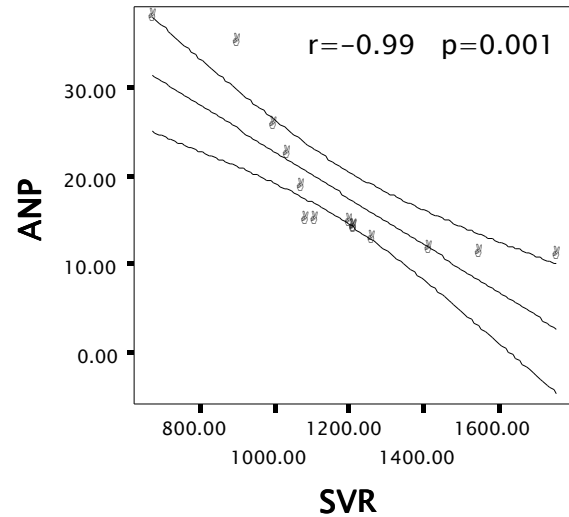


Şekil 1. Hasta grubunun ANP ile CO arasındaki korelasyon



Şekil 2. Hasta grubunun ANP ile MAP arasındaki korelasyon

karaciğer fonksiyon bozukluğunun şiddetine bağlı olarak etkilenmektedir (1). Sirozlu hastalardaki dolaşım bozukluğu kalp hızını ve kardiyak outputu artırarak sistemik vasküler direnci azaltır (2-5). Sirozda dolaşım bozukluğunun derecesi karaciğer fonksiyonlarının ağırlığı ile ilişkilidir. Ancak sirozda ortaya çıkan hiperkinetik dolaşımın asit oluşmadan önce sodyum retansiyonu ile arasındaki bağıntı henüz açıklanmamıştır. Buna karşılık asit gelişmesinde natriüretik sistemin etkili olabileceği düşünülmektedir (6,7). Son yıllarda sirozdaki hemodinamik değişikliklerin düzenlenmesinde Atrial natriüretik peptid'in (ANP) büyük bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (8,9). Atrial natriüretik peptid özellikle natriüretik, diüretik ve vasodilatör özellikleri olan bir kardiyak hormon olup kalpten salgılanır (8). Çeşitli çalışmalarda sirozlu hastalarda plazma ANP düzeyi normal veya yüksek bulunmuştur (10-22). Son yıllarda yapılan hayvan ve insan çalışmalarında sirozda ANP'nin artmasının aşırı salgılanmasından olduğu gösterilmiştir (23,24). Atrial natriüretik peptid salgılanmasında esas uyarıcının santral volüm genişlemesine bağlı olarak gelişen atrial gerilmenin olduğu ileri sürülmektedir (4,12,16,25,27-31). Bununla birlikte sirozlu ve sirozu olan asitli hastalarda ANP'nin artış nedeni ve sistemik hemodinamik dolaşım üzerine olan etkisi henüz tam olarak açıklanamamıştır (28,29). Bu nedenle sirozu olan PH'lu ço-



Şekil 3. Hasta grubunun ANP ile SVR arasındaki korelasyon

cuklarda ANP düzeyi ve ANP'nin kardiyolojik fonksiyonlar üzerine olan etkisini araştırdık.

Materyal

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Pediatrik Gastroenteroloji ve Genel Pediatri Bilim Dallarında izlenmekte olan 34 olgu alındı. Olguların 12'si kız, 22'si erkek olup yaş dağılımı 6-17 yaş idi.

Sirozu ve PH'u olan 14 olgu olup, 4 ü kız 10 u erkek, yaş ortalaması 11.84 ± 41.14 yıl idi. Siroz

tanısı histopatolojik olarak kondu. Siroz nedeni 4 olguda hepatit B, 2 olguda, 2 olgu opere safra yolu atrezisi, 1 olguda Wilson hastalığı, 1 olguda hepatit C olup 4 olguda neden tespit edilemedi. Olguların PH varlığı; splenomegali, özofagusta varis saptanması ve doppler ultrasonografide portal ven (PV) çapı, akım yönü gösterilmesi ile kondu. Siroz tanılı olgular Child -Turcotte sınıflamasına; total bilirubin, albümin, asit, ansefalopati ve nutrisyonel duruma göre değerlendirildi. Buna göre olguların 5'i child A, 7'si child B, 2'si child C idi. Sirozlu olguların tümünde grade 1-3 arası varis saptandı. Olguların hiç birinde hepatorenal sendrom, hepatik ansefalopati ve yakın zamanda üst gastrointestinal kanama geçirme öyküsü saptanmadı.

Hasta kontrol grubu olarak histopatolojik incelemede orta derecede iltihabi aktivite, orta derecede fibrozis saptanan 10 kronik aktif hepatitli olgu alındı. Olguların 5'i kız, 5'i erkek olup yaş ortalaması 9 ± 38.8 yıl idi.

Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 10 olgunun 3'ü kız 7 si erkek olup yaş ortalaması 11.22 ± 38.07 yıl idi.

Bu olgular daha önce herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran, kardiyovasküler, gastrointestinal ve diğer sistem bulgularında bir özellik bulunamayan hastalardı.

Hastaların karaciğer iğne biopsi sonrası (Menghini iğnesi ile) histopatolojik değerlendirilmesi CTF Patoloji Anabilim Dalında yapıldı.

Asit ve hepatosplenomegalinin varlığı fizik muayene ve ultrasonografi (US) ile değerlendirildi. Abdominal US kliniğimiz Radyoloji bölümünde Scanner 250 Pie medical ultrasonografi cihazı ile 3.5 Mhz konveks, 5 Mhz sektör, ve 7.5 Mhz lineer prob kullanılarak yapıldı.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi; Olympus XP 20 pediatrik gastroskop yardımıyla yapıldı, ve hastalara endoskopiden yarım saat önce midazolam 0.5 mg/kg rektal yolla premedikasyon uygulandı.

Olguların tümüne portal ven akım yönünü, PV çapını ve hepatik arter akımını ölçmek için doppler US yapıldı. Gerekli ön hazırlık yapıldıktan sonra CTF Cerrahi Radyoloji US odasında Siemens sonoline SL-2 cihazında 3.5 Mhz sektör probu kullanıldı.

Metod

Çalışmaya alınan olgular servise yatışlarından bir hafta öncesinden kısıtlı sodyum diyetine alındı. Sıvı alınımında bir kısıtlama yapılmadı. Diüretik ilaçlar çalışmaya başlamadan 3 gün önce kesildi. Hastalar çalışmanın 7. günü 24 saatlik idrar topladılar. Sekizinci gün sabah saat 8.00 de, bir önceki gece aç kalarak, 2 saat sırt üstü yattıktan sonra antekubital venden her bir olgudan serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı, serum aldosteron, anjiotensin II, vazopressin, ve ANP için toplam 20cc kan örneği alındı. Serum aldosteron kan örneği kuru tüpe, anjiotensin II ve vazopressin kan örneği EDTA'lı tüplerde toplandı ve hemen buzlu su içine kondu. ANP, Anjiotensin II ve vazopressin kan örnekleri CTF Çocuk kliniği metabolizma laboratuvarında $+2$ C° 2000 devirde 15 dakika çevrildi ve plazma örnekleri ayrı ayrı Eppendorf tüplerine konarak -20 C° da çalışılincaya kadar saklandı. Sadece ANP plazma örneğine 100 mikro litre aprotinin/ml (Trasyol, Bayer) ilave edildi.

Bu sırada tüm olguların kalp tepe atımı, tansiyon arteriyel basıncı, ve nabızları düzenli olarak kontrol edildi.

ANP, Anjiotensin II ve aldosteron kan örnekleri CTF Çocuk kliniği metabolizma laboratuvarında $+2$ C° 2000 devirde 15 dakika çevrildi ve plazma örnekleri ayrı ayrı Eppendorf tüplerine konarak -20 C° da çalışılincaya kadar saklandı.

Serum aldosteron düzeyi CTF Merkez biyokimya laboratuvarında Radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile (diagnostic products corporation Los Angeles, CA, Coat-A-Count Aldosteron) çalışıldı. Normal değerler 5-50 ngr/dl arasında idi.

Anjiotensin-II analizi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi DETAM Araştırma Enstitüsünde Radioimmunoassay (Euro-Diagnostica B:V) yöntemi ile yapıldı. Normal değeri 20-40 pg/ml arasında idi.

ANP analizi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi DETAM Araştırma Enstitüsünde Radio-

immunoassay (Euro-Diagnostica B: V Netherlands) yöntemi ile çalışıldı.

Ependorf tüplerinde -20 C de dondurularak saklanan aprotininli plazma örneklerinin çöktürülmesi işlemi Sep-Pak C18 (waters, Millipore intertech corporation, P.O. Box 255, Bedford M.M. USA) kolonlarından faydalanılarak yapıldı. Analiz işlemi için 0.5 ml plazma örneği kullanıldı.

Olguların arteriyal basıncı (Riester global deluxe) civalı sphygmomanometre ile ölçüldü. Kardiyolojik fonksiyonlarının ölçümleri ise 2 boyutlu Hewlett Ving Med 800 cihazı kullanılarak yapıldı. Hastaların ölçümleri aç, sırtüstü yatarken ve sakin durumda iken, sakin değilse midazolam sedasyonu altında yapıldı. Görüntülemeler 3.5 ve 5.5 MHz lik probalar kullanılarak VHS videoya kaydedildi. Kalp boşluklarının M-mod kesitleri alındı. Sol atrium çapı, sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları ölçüldü. Dopler ile kardiyak output ölçüldü. Kardiyak output Lt/dk cinsinden ifade edildi.

Ortalama arteriyal kan basıncı (mmHg) = $1/3$ (sistolik basınç- diastolik basınç) + diastolik basınç (3)

Sistemik vasküler direnç (dynes.s/cm⁵)= Ortalama arteriyal kan basıncı × 80/ Kardiyak output (3).

Fraksiyonel kısalma Ekokardiyografi aletinden otomatik olarak (Fraksiyonel kısalma= Sol ventrikül diastol sonu çapı- Sol ventrikül sistol sonu çapı/ 100) formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel yöntem: Hasta ve kontrol gruplarında her parametre için ortalama ve standart sapma hesaplandı. Gruplar arasındaki istatistiksel değeri

lendirmede karaciğer fonksiyon testleri, arteriyal basınçları, hematokrit ve plazma albumin değerleri ve kardiyolojik parametreler için Kruskal Wallis, olguların ANP, Angiotensin II ve Aldosteron düzeyleri için Tukey-Kramer çoklu karşılaştırmalı testi uygulandı. Grafikler Spearman korelasyon testi kullanarak lineer regresyon ile çizildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 34 olgunun laboratuvar özellikleri Tablo 1’de açıklanmaktadır.

Siroz +PH lu grubun albumin, protrombin aktivitesi ve GGT’I hem hasta hemde sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Siroz + PH’u olan olguların ALT’si sağlıklı kontrolden anlamlı farklı ($p<0.05$), hasta kontrol grubunda ise farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta kontrol grubunun GGT ve ALT’si kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p<0.05$), albumin, protrombin aktivitesi, total bilirubin ve protein arasında fark tespit edilmedi.

Hasta grubu ile kontrol gruplarının, albumin, protrombin aktivitesi, gamaglutamiltranspeptidaz (GGT) total bilirubin arasında anlamlı ($p<0.05$), alanin aminotransferaz (ALT)) ve total protein arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Olguların plazma ANP, anjiotensin-II ve aldosteron düzeyleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Siroz+PH lu grubun plazma ANP düzeyi hem sağlıklı hemde hasta kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.001$). Sağlıklı ve hasta kontrol grupları arasında istatistiksel fark tespit edilemedi ($p>0.05$). Plazma anjiotensin-II ve aldosteron düzeyi siroz+PH grubunda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek

Tablo 1. Olguların laboratuvar özellikleri

	Siroz +PH(n=14)	Hasta Kontrol(n=10)	Sağlıklı Kontrol(n=10)
Total protein	6.23±0.85	7.04±0.93	6.45±0.17
Albumin	3.61±0.73*	4.14±0.29	4.45±0.22
Protrombin aktivitesi	59.21±27.47*	76.30±15.74	85.20±11.36
ALT	19.64±13.07	52.10±61.45	8.4±4.64
GGT	31.57±23.89*	20.10±27.95	8.35±23.15
Total bilirubin	1.8±1.4*	1.03±0.87	0.68±0.54

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olan parametreleri belirtmektedir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının ANP, anjiyotensin II ve aldosteron plazma konsantrasyonları

	Siroz+PH (n=14)	Hasta Kontrol (KAH) (n=10)	Sağlıklı Kontrol (n=10)
ANP	18.10+/-8.76	10.68+/-2.61	5.69+/-1.09
Anjiyotensin II	14.63+/-13.35	8.88+/-5.07	4.48+/-2.46
Aldosteron	20.69+/-11.79	14.8+/-10.89	4.58+/-3.80

Tablo 3. Hastaların kardiyolojik fonksiyonları

	Siroz +PH(n=14)	Hasta Kontrol(n=10)	Sağlıklı Kontrol(n=10)
Arteriyel basınç	100.7±0.7	109±9.94	114±6.99
Kalp tepe atımı	88±15	90±10	90±21
Fraksiyonel kısalma	37.45±5.24	37.33±5.74	38.82±4.89
Ortalama arter basıncı (MAP)	73.24±9.05*	80.30±10.01	87.50±4.43
Kardiyak output (CO)	5.20±1.26*	4.07±0.88	4.43±0.79
Sol atrium çapı (LAD)	3.13±0.56*	2.42±0.32	2.58±0.48
Sistemik vasküler direnç (SVR)	1180.89±272.24*	1613.73±323.54	1608.11±395.37
Sol ventrikül diastol çapı (LVDd)	4.46±0.45*	3.82±0.50	4.09±0.58
Sol ventrikül sistol çapı (LVDs)	2.78±0.35*	2.38±0.32	2.53±0.34

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olan parametreleri belirtmektedir.

(p=0.006, p=0.004), ancak hasta kontrol grubu ile istatistiksel bir fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubu ile hasta kontrol grubu arasında da anlamlılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2). Olguların kardiyolojik fonksiyonlarının özellikleri Tablo 3'de belirtilmektedir.

Siroz+PH lu grubun arteriyel basıncı, kardiyak outputu, sol atrium çapı, sol ventrikül diastol çapı ve sol ventrikül sistol çapı her iki kontrol grubuna göre farklı tespit edildi (p<0.05).

Arteriyel basınç, SVR ve MAP siroz+PH lu grupta hasta ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.05). Siroz+PH' u olan grup ile her iki kontrol grubunun FS' ları arasında farklılık bulunmadı (p>0.05). Hasta ve sağlıklı kontrol olgularının kardiyolojik fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Olguların kalp tepe atımı ve fraksiyonel kısaltmaları arasında anlamlılık bulunamadı (p>0.05).

Sirozu olan PH lu olguların plazma ANP düzeyi ile CO arasında anlamlı pozitif, MAP ve SVR arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla r: 0.99, p:0.001; r: -0.88, p:0.001; r: -0.99, p:0.001).

Tartışma

Son yıllarda sirozlu ve asiti olan sirozlu hastalarda sodyum tutulumuna olarak plazmada ANP nin arttığı bildirilmektedir (11,16,17,20-22,32,33). ANP'nin artışının karaciğerde azalmış inaktivasyon, artmış sentez ve ANP nin antidiüretik etkisine karşılık gelişen dirençten olabileceği ileri sürülmektedir. Bunun yanı sıra ANP deki artışın karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma ve sirozda gelişen arteriyovenöz şantlar nedeniyle artmış venöz dönüşten de olabileceği belirtilmektedir (12,16). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar ANP'deki artışın santral hipervolemi sonucu gelişen atrial volümdeki genişlemenin esas faktör olduğunu göstermektedir (4,10,13,14,16,20,27,30,31). Sirozlu fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada da ANP mRNA nın en erken sirozun 14-20.haftalarında itibaren ventrikülden salgılandığı gösterilmiştir (24). Biz de siroz + PH lu olgularımızda plazma ANP düzeyini her iki kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Hastalarımızın asiti ve karaciğer fonksiyon testlerinde ileri derecede bozukluk olmadığından ANP'nin artış nedeni karaciğerdeki yapımın artması değil, artmış renin anjiyotensin-II ve aldosteron sistemin ve santral

aldosteron sistemin ve santral hipervolemi sonucu gelişen sol atriumdaki genişleme ile ilişkili olabilir. Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrol grubunun anjiotensin-II ile aldosteron düzeyinde farklılık bulmamızı da orta derecede iltihabi aktiviteli kronik B hepatitli olgularda hemodinamik ve nörohumoral bozukluğun başlamaması ile açıklayabiliriz.

Son yıllarda sirozlu hastalarda hemodinamik ve nörohümorale değişikliklerin kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun bir parçası olduğu ileri sürülmektedir (1,2). Sirozlu hastalarda gözlenen başlıca dolaşım bozuklukları artmış CO, kalp hızı ve azalmış sistemik vasküler dirençtir. Sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda sol ventrikül çapının gerek sistol sonu gerekse de diyastol sonu çapının arttığı gösterilmiştir (13,34-36). Rector ve arkları (3) sirozlu asitli hastalarda total kan volümünü, kardiyak outputu, nabız hızını, SVR yi ve arteriyel basıncı azalmış olarak tespit etmişlerdir. Asitli ve asitsiz hastalarda sol atrium çapının farklı olmadığını ancak kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığını göstermişlerdir. Bunu sirozlu hastalarda asit oluşmadan önce santral hipervolemi ile açıklamışlardır. Lewis ve arkları (2) sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre CO ve kalp tepesini artmış, MAP ı azalmış, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapının arttığını, sol ventrikül diyastol sonu çapının da kan volümü ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Asiti olan ve asitsiz sirozlu hastalar arasında FS hariç CO, MAP ve SVR arasında ise fark bulamamışlardır. Bizde sirozlu PH lu olgularda CO, LAD, LVDs, LVDd yi hasta ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptadık Ancak hasta kontrol grubunun değerleri ile sağlıklı kontrol grubunun verileri arasında farklılık bulunmadı. Bunu sirozda vasküler volümünün artmasına bağlı olarak ventriküllerde genişleme ve özellikle de diyastol sonu dolunun artması sonucu CO nun artması ile açıklayabiliriz. Sirozlu ve PH lu olgularımızın MAP ve SVR değerleri gerek hasta gerekse sağlıklı kontrol grubundan düşük saptandı. Bunu da karaciğer fonksiyonlarının bozukluğuna veya portosistemik şantlara bağlı olarak vazodilatörlerin artması ile yorumlayabiliriz. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun kardiyolojik fonksiyonları arasında fark bula-

mamızı kronik aktif B hepatitli olgularda iltihabi hasarın hemodinamik dengeyi henüz bozmaması ile açıklayabiliriz.

Asitsiz hastalarda genişlemiş sol atrium bu hastaların öncelikle hemostatik mekanizmaların dengesinin kurmadan önce renal sodyum tutulumunun geçici bir dönemini göstermektedir. Kardiyopulmoner dolaşımı sağlayan en önemli mekanizma atriyal genişlemenin bir sonucu olan ANP nin salgılanmasıdır (13). Plazmada ANP düzeyini belirleyen faktörler oldukça karışıktır. Sirozda plazma ANP düzeyinin artması (10-15) hormonun periferik duyarlılığa cevabın azalmasına da bağlanmaktadır. ANP nin sirozlularda böbrek üzerine natriüretik etkisinin azalması renal sodyum tutulmasına, yavaş yavaş intravasküler hacim ve atrium genişlemesine neden olmaktadır. Atriumun genişlemesi ise ANP sekresyonunu artırmaktadır (13). Bu da bir kısır döngü oluşturmaktadır. Morgan ve arkları (37) safra kanallarını bağlayarak siroz ve PH geliştirdikleri farelerde ANP mRNA nın atriumda plazmadan daha yüksek düzeyde bulunduğunu göstermişlerdir. Rector ve ark'ları (13) asiti olan sirozlu hastalarda ANP düzeyini ve kan volümünü asitsiz hastalara göre daha fazla bulmuşlar ve artmış ANP , kan volümü ile sol atrium arasında yakın ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu artmış kan volümünün sol atrium volümü artması ve bununla plazma ANP düzeyinin artmasında önemli olması ile açıklamışlardır. Messa ve ark'ları (20) direçli asiti olan sirozlu hastalarda peritondan aldıkları asiti tekrar santral venden vererek yaptıkları çalışmada ANP ve CO'yu kontrol grubundan yüksek, SVR ve MAP'i ise düşük bulmuşlardır. ANP ile MAP arasında ters bir ilişki olduğunu da göstermişlerdir. Fernandez-Rodriguez ve ark'ları (19) sirozlu, sirozlu ve asitli ve sirozlu, asitli ve de böbrek yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada asitli ve böbrek yetersizliği olan grupta serum ANP ve CO düzeyini diğer gruptan yüksek, MAP ve SVR' yi ise oldukça düşük bulmuşlardır. Plazma ANP düzeyi ile CO arasında pozitif, SVR ile negatif, MAP ile herhangi bir korelasyon tespit etmemişlerdir. Bunun karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmaya paralel olarak plazma ANP düzeyinin artması, arteriyolar vasodilatasyon ile periferik arteriyovenöz şuntların

total kan volümünü artırarak santral venöz kan volümünün artırması ve hatta santral arteriyel kan volümünün azaltması ile ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Iwao ve ark'lar (21) da sirozlu hastalarda ayakta ve yatarken plazma ANP düzeyi ile CO, MAP, SVR, renin ve glukagon düzeylerini incelemişler. Hasta ve kontrol grubunun ayakta iken bulunan değerleri arasında fark bulamamışlar. Oysa yatarken yapılan inceleme sonuçlarında plazma ANP ve CO düzeyinin arttığını, SVR'nin azaldığını ve MAP'nin ise değişmediğini gözlemişlerdir. Bunu yatar pozisyonda splanknik bölgedeki vasodilatasyon ve kan volümündeki artış ile açıklamışlardır. La Villa ve ark'ları (27) ise kompanse sirozlu hastalara düşük doz ANP vererek yaptıkları çalışmada da plazma ANP düzeyinin arttığını, LVDd'nin, stroke volümünün, kardiyak indeks ve MAP'nin azaldığını, kalp tepe atımı ile hematokritin arttığını göstermişlerdir. Bunu sirozun erken dönemindeki endojen vasokonstriktörlere karşı bozulmuş cevap ve, veya ANP'ye karşı vasküler duyarlılığın bozulması ile açıklamışlardır.

Bizde siroz+ PH' lu grubumuzda plazma ANP , CO düzeyini, LAD, LADd, LADs yi her iki kontrol grubundan yüksek , kalp tepe atımı, arteriyel basıncı, MAP ve SVR'yi düşük saptadık. ANP ile CO arasında pozitif, SVR ve MAP arasında ise negatif korelasyon bulundu. Atrial natriüretik peptid ile FS herhangi bir ilişki gösterilemedi. Bunu asitli ve ileri derecede karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğu olan olgu sayımızın az olmasına karşılık siroz+ PH'lu olgularda artmış arteriyovenöz şantlar ve splanknik vasodilatasyon ile diğer vazoaktif hormonların etkisiyle artan hiperkinetik dolaşım ve bunun sonucu olarak da sol atriyum volümü ve CO'nun artması, bunlara ikincil gelişen ANP'nin salgılanması olarak açıklayabiliriz.

Sonuç olarak sirozda artmış intra vasküler kan volümü sol atriyum genişlemesine, ANP ve CO'nun artmasına sebep olmaktadır. Sirozlu hastalarda plazma ANP düzeyindeki artma arteriyel vasodilatasyon, periferik arteryovenöz şantlar nedeniyle efektif kan volümünün azalması veya sol atrial volümünün artmasından dolayı oluşan gerilmeye bağlı oluşabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Moler S, Bendts F, Henriksen JH. Splanic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2001; 15:94-106.
2. Lewis WF, Adair O, Rector GW. Arteriyel vasodilation is not the cause of increased cardiac in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:1024-9.
3. Rector Jr GW, Hossck FK. Pathogenesis of sodium retention complicating cirrhosis: Is there room for diminished 'effective' arterial blood volume? *Gastroenterology* 1988;95:1658-63.
4. Valeriano V, Funaro S, Liontti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patient with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-5.
5. Hardy S, Kleinman ER. Cirrhosis and chronic liver failure. İn: Suchy JF, Sokol JR, Balistreri FW, eds. *Liver disease in children* .2 nd Lippincott Williams &Wilkins 2001;89-127.
6. Levy M. Sodium retention and ascites formation in dogs with experimantel portal circulation. *Am J Physiol* 1977;233:F572-85.
7. Epstein M, Pins D, Schneider N, Levinson R. Determinants of deranged sodium and water homeostasis in decompensated cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1976;87:822-39.
8. Bie P, Wang BC, Leadley RJ Jr, Goetz KL. Hemodynamic and renal effects of low-dose infusions of atrial peptide in awake dogs. *Am J Physiol* 1988;254 (2 Pt 2):R161-9.
9. Brenner BM, Ballerman BJ, Gunning ME, et al. Diverse biological actions of atrial natriuretic factor. *Physiol Rev* 1990;70:665-99.
10. Vinel JB, Denoyel P, Viosat I, Cales P, Caucanas JB, Chabrier PE, et al. Atrial natriuretic peptide, plasma renin activity, plasma volume, systemic vascular resistans and cardiac output in patients with cirrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1989;4:529-35.
11. Colantonio D, Casale R, Pasqualetti P. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in compensated and decompensated cirrhosis of the liver. Relationship with the renin-aldosterone system. *Panminerva Med* 1989;31:166-70.
12. Salerno F, Badalamenti S, Moser P, Lorenzano E, Incerti P, Dioguardi N. Atrial natriuretic peptide in cirrhotic patients with tense ascites. Effect of large-volume paracentesis. *Gastroenterology* 1990;98:1063-70.
13. Rector Jr WG, Adair O, Hossack KF, Rainguet S. Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentration of atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1990;99:766-70.
14. Kirstetter P, Moreau R, Vachier F, Gadano A, Soupion T, Pilette C, et al. Plasma concentrations of cyclic 3', 5'-guanosine monophosphate in patients with cirrhosis: relationship with atrial natriuretic peptide and haemodynamics. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:233-6.
15. Salo J, Jimenez W, Kuhn M, Gines A, Gines P, Fernandez- Esparrach G, et al. Urinary excretion of urodilatin in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;24:1428-32.

16. Moreau R, Hadengue A, Pussard E, Soubrane O, Sogni P, Gaudin C, et al. Relationship with atrial natriuretic peptide concentration and hemodynamics and hematocrit in patient with cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:1035-9.
17. Kawasaki H, Uemasu J, Maeda N, Hirayama C, Kobayashi T, Sakurai H. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1987;82:727-31.
18. Moreau R, Pussard E, Brenard R, Gaudin C, Berdeaux A, Lebrec D. Clearance of atrial natriuretic peptide in patients with cirrhosis. Role of liver failure. *J Hepatol* 1991,
19. Rodriguez- Fernandez C, Prieto J, Quiroga J, Zozaya MJ, Andrade A, Martinez-Rodriguez D. Atrial natriuretic factor in cirrhosis: relationship to renal function and hemodynamic changes. *J Hepatol* 1994;21:211-6.
20. Messa P, Cannella G, Mioni G, Boscutti G, Messa M, Biassi De F, et al. Atrial natriuretic peptide and hemodynamic changes after concentrated ascitic fluid reinfusion in cirrhotic patients. *Nephron* 1993;65:67-72.
21. Iwao T, Toyonaga A, Sato M, Oho K, Sakai T, Tayama C, et al. Effect of posture-induced blood volume expansion on systemic and regional hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:484-91.
22. Iwao T, Oho K, Nakano R, Sakai T, Masahiro S, Miyamoto Y, et al. High Plasma cardiac natriuretic peptides associated with enhanced cyclic guanosine monophosphate production in preascitic cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32:426-33.
23. Ginez P, Jimenez W, Arroyo V, Navasa M, Lopez C, Tito L. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1998;8:636-42.
24. Poulos EJ, Gower Jr RW, Fontanet LH, Kalmus WG, Vesely LD. Cirrhosis with ascites: Increased atrial natriuretic peptide messenger RNA expression in rat ventricle. *Gastroenterology* 1995;108:1496-503.
25. Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988; 254:E1-15.
26. Klepetko W, Müller CH, Hartter E, Miholics J, Schwartz C, Woloszczuk W, et al. Plasma levels of atrial natriuretic factor in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1988;95:764-70.
27. Villa La G, Lazzeri C, Pascale A, Sestini S, Bisi G, Sciagra R, et al. Cardiovascular and renal effects of low-dose atrial natriuretic peptide in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:852-7.
28. Warner L, Skorecki K, Blendis LM, et al. Atrial natriuretic factor and liver disease. *Hepatology* 1993;17:500-13.
29. Wong F, Blendis L. Pathophysiology of sodium retention and ascites formation in cirrhosis: Role of Atrial natriuretic factor. *Semin Liver Dis* 1994;14:59-70.
30. Vesely DL, Norsk P, Winters Cj, Rico DM, Sallman AL, Epstein M. Increased release of the N-terminal and C-terminal portions of the prohormone of atrial natri uretic factor during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989;192:230-5.
31. Dietz JR, Nazian SJ, Vesely DL. Release of ANF, proANF 1-98, and proANF 31-67 from isolated rat atria by atrial distention. *Am J Physiol* 1991;260:H1774-H1778.
32. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Capozza L, Mairnardi L. Renal response to atrial natriuretic peptide in patients with liver cirrhosis. *Heatology* 1988;8:21-6.
33. Gines P, Tito L, Arroyo V, Lach J, Salmeron JM, Gines A, et al. Renal insensitivity to atrial natriuretic peptide in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1992;102:280-6.
34. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, Bonnevie O, Godtfredsen J. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984;54:852-5.
35. Keller H, Bezjak V, Stegaru B, Buss J, Holm E, Heene DL. Ventricular function in cirrhosis and portasystemic shunt: a two dimensional echocardiographic study. *Hepatology* 1988;8:658-62.
36. Shah A, Easwaran V. Pericardial effusion and left ventricular dysfunction associated with ascites secondary to hepatic cirrhosis. *Arch Intern Med* 1988;148:585-8.
37. Morgan TR, Morgan K, Jonas GM, Thillainadarajah I. Atrial natriuretic factor in experimental cirrhosis in rats. *Gastroenterology* 1992;102 :1356-62.

Geliş Tarihi: 20.07.2001

Yazışma Adresi: Dr.Nafiye URGANCI
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Pediatrik Gastroenteroloji BD, İSTANBUL
nafiyeurganci @ usa.net

*9-11 Haziran 2001 tarihleri arasında yapılan 4. Ulusal Hepatoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.