

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

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

**UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. HAKAN ALAN  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Murat ALADAĞ**

**MALATYA – 2007**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

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

**UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. HAKAN ALAN  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Murat ALADAĞ**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2006/76 proje numarası ile desteklenmiştir.**

# İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ.....	II
KISALTMALAR .....	III
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. NP'LERİN ETKİLERİ .....	7
2.2.BNP .....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	14
4. BULGULAR .....	16
5. TARTIŞMA .....	20
6. ÖZET .....	21
7. SUMMARY .....	22
8. KAYNAKLAR.....	23

## **TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1: Başlangıçta ve kontrole gelen siroz hastalarındaki plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 2: Başlangıçta ve kontrole geldiğinde asidi olan siroz hastalarındaki plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo3: Diüretik tedavisi alan asidi olan siroz hastalarındaki plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 4: Özofagus varisi ve asidi olan siroz hastalarındaki plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 5: Child skoru ve özofagus varisinin plazma BNP düzeyleri ile karşılaştırılması.

## **KISALTMALAR**

NP : Natriüretik Peptit

BNP: Brain Natriüretik Peptit

ANP: Atrial Natriüretik Peptit

LVD: Sol Ventrikül Disfonksiyonu

SVR: Sistemik Vasküler Direnç

ADH: Antidiüretik Hormon

PVR: Periferik Vasküler Direnç

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

RAAS: Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi

ACE: Angiotensin Konverting Enzim

GMP: Guanozin Monofosfat

HRS: Hepatorenal Sendrom

EDTA: Etilen diamintetraasetat triasetat

## 1.GİRİŞ

BNP, konjestif kalp yetmezliğinin erken döneminde sıvı yüklenmesinin kanıtı olarak ventrikül duvar geriliminin artması, sol ventrikül hacim ve/veya basınç fazlalığında ve ventriküler volüm genişlemesine yanıt olarak ventrikülden salınan bir nörohormondur (49-56-60-66-67). 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 (108).

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). Buda sirozda hepatorenal sendromun habercisi olabilir.

Ayrıca acil bölümde akut dispnesi olan hastalarda kalp yetmezliğinin izleminde de tanısal bir markır olarak BNP'nin faydasını gösterilmiştir (24-31-32-33-52). BNP'nin klinik tablonun şiddeti ile düzeyinin orantılı olarak yükseldiği bilinmektedir; bu yüzden tedavi izlemi ve prognoz tahmini için iyi bir belirteç olarak nitelendirilmiştir (18-117).

Daha önce hiçbir çalışmada gösterilmemiş olan siroz hastalarının dekompanzasyon belirtilerinden biri olan batında asit sıvı miktarı ile plazma BNP düzeyleri arasındaki ilişki ve asit sıvısı tedavisinde BNP'nin yol gösterilebilirliğini araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Nörohumoral homeostatik sistemlerin sayısı örneğin natriüretik sistemler, RAAS, sempatik sinir sistemi ve hipotalamik/nöropituitary nonosmotik vasopressin salınımı özellikle sıvı retansiyonlu siroz, kronik karaciğer ve dolaşım yetmezlikli hastalarda büyük oranda aktive durumdadır (2-3). Bu nedenle NP'lerin bilinmesi kronik karaciğer parankim hastalığında özellikle batında asit gelişimi ve kalp yetmezliğinin patofizyolojik rolünde ve bunların klinik faydasında fizyolojilerini aydınlatmak için temel ve klinik araştırmalarda önemli konular arasına girmiştir. Kalp yetmezliği patogenezinin, önceki yıllarda başta hemodinamik değişiklikler, anatomik ve fonksiyonel bozuklukların sorumlu tutulmasına rağmen, yapılan çalışmalarla nörohumoral ajan ve enflamatuar sitokinlerin de bu süreçte payı olduğu ortaya konulmuştur. Sirozda ise sol ventrikül boyutlarındaki değişiklik hemodinamik disfonksiyonla ilişkilidir.

NP, plasma konsantrasyonlarındaki anormallik veya kardiyak fonksiyonun azalmasının saptanmasında potansiyel noninvaziv belirteçler olarak yer almıştır. Normal şartlarda plazmada ve kardiyak atrial dokudaki BNP konsantrasyonu, fizyolojik durumlarda kan basıncı-volüm homeostasisinde ANP'den daha düşük bir öneme sahiptir. Bununla beraber ventriküler hipertrofi gibi patolojik durumlarda myozitlerdeki BNP sentezi aşırı olarak ANP'ninkin den çok daha yüksek veya benzer plasma düzeylerinde artışlar gösterir (17-18). Çalışmalar BNP plazma konsantrasyonlarının koroner arter hastalığı varlığına bakmaksızın yaşam için bağımsız bir prediktif faktör olabileceğini gösteriyor (111-113-114-117). Öncelikle ventriküler monositlerden üretilen BNP'nin artışı, ventrikül fonksiyon ve yapısında olan değişiklikleri hemen hemen aynı oranda yansıtabilmektedir (21-23).

Karaciğer hastalığında hiperdinamik dolaşımın mekanizması ise açık değildir ve birkaç hipotez öne sürülmüştür. Arteriovenöz fistüller, vazokonstriktörlere duyarlılığın azalması ve artmış vazodilatatör faktör düzeyleri bundan sorumlu tutulabilir (46-47). Deneysel ve klinik gözlemler dolaşan vasodilatatörlerin hem hepatik degradasyondan kaçan hem de portosistemik şant arasında karaciğerden bypass olmasında bir artış olduğunu destekler (4-5-6). Glukagon, vasoaktif intestinal peptit (VIP), prostoglandinler, substant-P, kalsitonin-gen-ilişkili peptit ve nitrik oksit tümünde

artmış olduğu bildirilmiştir fakat bunların önemleri açık değildir.

NP ailesi bu ajanlar içinde en çok araştırılan gruptur. Bunlardan B tip NP'in kullanım alanları da gittikçe artmaktadır. BNP, konjestif kalp yetmezliğinin erken döneminde sıvı yüklenmesinin kanıtı olarak ventrikül duvar geriliminin artması, sol ventrikül hacim ve/veya basınç fazlalığında ve ventriküler volüm genişlemesine yanıt olarak ventrikülden salınan bir nörohormondur (49-56-60). Sol ventrikül basınç yükü volüm yükünden daha fazla ise plazma BNP konsantrasyonları daha çok artar (115-116-117) BNP'nin klinik tablonun şiddeti ile düzeyinin orantılı olarak yükseldiği bilinmektedir; bu yüzden tedavi izlemi ve prognoz tahmini için iyi bir belirleyici olarak nitelendirilmiştir (18-117). 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 (63). 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 (65). Plazma BNP düzeyi kalp yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler olayların tahmininde asemptomatik bireylerde bile yakın bir prognostik ilişki görülmüştür (31-68). Kalp yetmezliğinde en olası tedavinin planlanmasında ve ona uyumlu tedavide (dozaj artımı gibi) BNP düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir (120). LVD ve klinik tablonun şiddeti ile doğru orantılı olarak BNP düzeyinin yükseldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

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, plazma 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 (40). Başlangıç olay



dolaşım fonksiyonunda bir bozuklukla bağlantısı olmadan gelişen duyarlılık sonucu esas olarak görülen primer Na retansiyonudur (76). Böbreklerce alınan sıvı, plasma hacmini ve kardiyak out-putunu arttıracak ve PVR arteriyel hipervolemiye uyum sağlamak için azalacaktır (77). Portal hipertansiyona ilerleyen bir hepatorenal refleks sodyum retansiyonunu açıklamada önerilen bir mekanizmadır (76). Dekompense sirozlu hastalarda sistemik dolaşım hiperdinamik olup kardiyak out-put ve kalp hızının artması ile azalmış SVR veya azalmış kan basıncı ile karakterizedir (90-91).

Asit ve ödem gelişen siroz hastalarında ANP düzeyleride yüksektir. Total vücut volümü ekspansiyonu varlığında ANP düzeylerinin yükselmesi, ANP'ye refrakter bir cevap olduğunu düşündürmektedir. Peritonovenöz şantlar, akut volüm genişletilmesi ile ANP düzeylerinin daha da artması sonucu natriürezis gelişmesi sirozda ANP'ye cevapsızlık olduğunu desteklemektedir (75). Sirozun erken ve geç dönemlerindeki renal sodyum retansiyonundan ANP ile antinatriüretik faktörler arasındaki kompleks bir dengenin sorumlu olması muhtemeldir. Erken dönemde, hepatik venöz çıkış obstrüksiyonu sonucu renal tuz retansiyonu ve intravasküler volüm genişlemesi olur. Bu, ANP düzeylerinde yükselmeye, buna karşı reaksiyon olarak antinatriüretik faktörlerde artmaya sonuç olarak da asit oluşumuna yol açar. Geç dönemde ise, intravasküler volümün peritoneal kompartmana kaçmasıyla ANP salınımı için uyarı azalır ve ANP düzeyleri antinatriüretik süreci bertaraf edemez.

Viral, alkolik veya metabolik karaciğer sirozu'nun uzun seyri sırasında batındaki asit en sık görülen görülen komplikasyonlardan biridir (69-70-101). Şiddetli portal hipertansiyon ve hepatik yetersizlik durumlarında, hastalığın seyri sırasında geç dönemde gelişir. Bu hastalarda yaşam süresi azalır (3 yılda %50 mortalite oranı) (71). 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 (70kg'lık sağlıklı erişkinde ortalama 14lt kadar) şiddetli vakalarda ECF hacmi 40 litreyi aşabilir. Sirozda abdominal kavitede sıvı birikimi portal hipertansiyonun desteklediği splanchnik arteriyel dolaşımdaki değişikliklerin sonucudur. Damar direncinin azalmasında esas sorumlu yer splanchnik dolaşımdır (45). 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 (79-83). 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. Asit gelişimi ve tedavisi ayrıca önemli olup karaciğer transplantasyonu ile yakından ilişkilidir.

Karaciğer sirozunun uzun seyrinde ve sonrasında portal hipertansiyon ve splanchnik dolaşımın aşamalı olarak kötüleşmesine göre asit ve hepatorenal sendromun gelişmesinden kaçınmanın en iyi yönü portal hipertansiyonun kendisinin tedavisi olacaktır. 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 ekskrate edebilirler. Bununla beraber renal Na ekskresyonundaki hafif anormallikler olabilir (81). Örneğin sodyum klorür'ün (NaCl) akut birikimine natriüretik yanıt azalır (örneğin; tuzlu su infüzyonu sonrası) ve Na retansiyonu mineralokortikoid etkiden kaçamayabilir (85-86). Üriner Na ekskresyonu normal bireylerle karşılaştırıldığında supin pozisyonunda artar, dik pozisyonda azalır (86-87-88). Ayrıca bu hastalarda normal değerlerin üzerinde Na retansiyonunu destekleyen plazma hacminde bir artış vardır (80). Dolaşım fonksiyon bozukluğunu gösteren PVR'da düşme ve portal basıncı daha yüksek hastalarda bu anormalliklerden bazılarının gelişmesi ilginçtir (86). Hastalığın ilerlemesinin sonucu olarak ileri bir zamanda hastalar düzenli Na alımlarını ekskrate edemez olur. Na daha sonra su ile birlikte alınır ve sıvı asit olarak abdominal kavitede birikir. Üriner Na ekskresyonu her ne kadar azalsa da genellikle 10mEq/gün'den daha yüksektir ve bazı durumlarda 50-90mEq/günün üzerinde olur. Bundan dolayı negatif bir Na dengesi daha sonra ise sadece diyetle Na içeriğinin azalması ile asit kaybında başarı sağlanabilir (89-90). Böbrek; böbrek perfüzyonu, GFR, plasma renin aktivitesi ve plasma ADH konsantrasyonları serbest suyu ekskrate etmek için normal olarak çalışır (80-81-82). Bu durumda Na retansiyonu, renin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi ilişkili değildir.

Şimdiye kadar iki en önemli antinatriüretik sistem tanımlandı (91). ANP, BNP ve natriüretik hormonların plazma düzeyleri bu hastalarda endojen NP sentezinin azalmasına bağlı olmayarak Na retansiyonu artar (62-92). ANP normalde GFR ve natriürezisi artırır. İleri siroz ve asitli hastalarda ANP'nin artmış düzeylerine karşın azalmış bir natriüretik yanıt görülür (102-103). Asitli hastalarda vasoaktif hormonlar; ANP, BNP ve adrenomedullin gibi plazma ve idrarda bazı fizyolojik diüretik faktörler artar. O nedenle ANP ve BNP'nin volüm homeostaz regülasyonunda önemli rol

oynadığına inanılır (58-59).

Sirozlu hastalarda çoğu çalışmalarda kalp kitlesi normal değerler arasında bulunmuştur (94-95). Bazılarında ise sol ventrikül kitlesi artmıştır (98-99). Sonuçta siroz hastalarında BNP, ventrikül ve sol atriumunun büyüklüğü artıncaya kadar normaldir (91). Karaciğer hastalarındaki dolaşım bozukluklarında gizli kardiyak yetersizlik olabilir (7-8-9) ve dolaşımdaki NP'lerin (ANP, BNP) artması kardiyak disfonksiyonu gösterebilir (2). Hatta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda önemli bir düşme olmaksızın dahi plazma BNP konsantrasyonlarının nedeni bilinmese de arttığı gösterilmiştir (22). İlerlemiş karaciğer hastalarında sıvı birikiminin hemodinamik dengeyi bozmasından dolayı belki de virusa bağlı tipik sirozlu hastalarda bile kalp myokard kontraktilesinde bazı defisitler görülür (101).

Gerçekte pre-asitik dönemde anormal Na ve su retansiyonu görülürse genellikle renin aktivitesi deprese olur (99-100), tedavisinde özellikle bir aldosteron antagonisti diüretigin 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.

İlerlemiş sıvı retansiyonunda ve asitlerde çoğu araştırmacılar etkili kan hacminin azaldığında hemfikirdirler (10-11-12). Akciğerler, böbrek, beyin, kas, deri, karaciğer ve splanchnic bölgeler ilerleyen sirozlu hastaların çoğunda bozular. Böylece çeşitli organların fonksiyonu ve yoğun hemodinamik çalışmaları multiorganları etkileyerek (7) 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, splanchnic akış ve plazma hacminde artış, etkili kan hacminde azalma, arteriyel kan basıncında azalma, sistemik vasküler rezistansda azalma (1) ve çok sayıda vasküler bölgelerdeki hemodinamik değişiklikleri içerir (13-14-5-10-15-43-45). Vazokonstriktör ve natriüretik sistemlerde göze çarpan bozukluk ise plazma renin, plazma noradrenalin, ADH ve endotelin gibi mediatörlerde aktivasyonun gerçekleşmesidir. Her ne kadar tam mekanizmaları henüz aydınlatılmamışsa da renal faktörler asit formasyon patogenezine katkıda bulunur.

Refrakter asit, HRS ve dilusyonel hiponatremili hastalarda prognoz son derece kötü ve bu komplikasyonların gelişmesi durumunda karaciğer trasnplantasyonu düşünülmelidir (70-71). Asitli siroz hastalarında prognostik değeri gösteren diğer

parametreler ise; arteriyel basınç, plasma renin aktivitesi, plasma norepinefrin konsantrasyonu, idrar sodyum ekskresyonu, serbest suyu ekskrete etmek için böbreğin yeteneği, karaciğer büyüklüğü, serum bilirubin, serum albumin konsantrasyonu ve protrombin zamanıdır (72-73).

**Tedavi edilemeyen asitler:** Dekompanse sirozdan etkilenen bazı hastalarda asitler yavaş yavaş daha az tedavi edilebilir olur ve hem anti-aldosteronikler hem de loop diüretiklerin dozları arttırılmış olsa da, genellikle ‘sıralı tedavi’ (10) kavramına göre verilen diüretik rejimi daha az etkili olur. Günlük 400mg spiranolakton ve 160 mg furosemide hastalar daha uzun yanıt vermediğinde veya ilaç verilmesini engelleyen ciddi yan etkiler gelişir. (100-106). Refraktör asitin ortaya çıkması azalan diüretik etkisinden sorumlu olabilen angiotensin II ve katekolaminlerin böbrekdeki etkilerinden dolayı proksimal Na reabsorpsiyonunun artması nedeniyledir (12). Proksimal tubüde, azalmış loop diüretik sekresyonu ve bu ilaçların üriner ekskresyonunun azalmasının belirtisi olarak katkı sağlayan bir faktör olarak göz önüne alınabilir (13). Son zamanlarda dirençli asitlerin nedeni olarak aldosteronun ekstra-adrenal üretimi gibi bazı patolojik durumlar da ileri sürülmüştür. ,

## 2.1. NP'LERİN ETKİLERİ

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 plasma hacmini azaltır. Büyük olasılıkla vasküleritesi çok ve kalpde remodeling ve hipertrofiye yanıt veren inflamatuvar ve fibrotik uyarıyı ortadan kaldırır (16-19). 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 (20).

NP ailesi ANP, BNP ve C tip NP (CNP) ve D tip NP'i (dendroaspis NP) kapsar. ANP ve BNP kalpde sentezlenir, CNP esasen damarlarda üretilir ve D tip NP atrium myokardiumu ve plasmadan izole edilir. BNP; ANP, C-tipi NP ve ürodilatini kapsayan yapısal olarak birbirine benzeyen peptid hormon ailesinden biridir (115). BNP üretiminin asıl yeri sol ventrikül ise de ANP ve BNP'nin her ikisi de atrium ve ventrikül myositlerinden salınır (34-35). BNP kalp ventriküllerindeki granüllerde depolanmaz fakat ventriküler kitle düzeninde önemli bir parakrin etkiye sahip olduğunu destekleyen

myositlerden ardışık olarak salınır. Ventriküle aşırı yük ve hacim genişlemesi durumunda sekresyon miktarının artması ile ventriküler myositlerce salınır (18-25-26). BNP'den bir prekürsör proteininin (proBNP) ayrılması sonucu üretilen BNP ve biyolojik olarak inaktif peptit NT-proBNP natriürezise, diürezise, vazodilatasyon ve düz kas relaksasyonuna neden olur (36-37).

ANP ve BNP'nin çoğu kardiyovasküler ve renal etkileri, hücre fizyolojisinden sorumlu ve ikinci bir haberci olarak görev yapan siklik guanilmonofosfat formasyonunun NP uyarımına yanıt vermesi ile oluşur. NP'ler peptidazlar tarafından proteolizis ve NP reseptörlerine bağlanarak plasmadan ayrıştırılır. NT-proBNP'nin yarılanma ömrü BNP'den daha uzundur (117-17 dakika). Plasma BNP ve proBNP kullanımı ile karaciğer eliminasyon oranları siroz hastalarında ve kontrol gruplarında önemli bir farklılık görülmedi (104). 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.

ANP ve BNP, kapiller yatakta artmış hidrolik basınç, vasküler endotel permeabiliteye artışına bağlı ekvasküler kompartmana intravasküler hacmin kayması ve venöz kapasite artışına neden olan kardiyak preloadda azalma ve direk vazodilatasyon ile kan basıncında doza bağlı bir azalma yapar. B-tipi NP, diürezis regülasyonunu ayarlar. RAAS sisteminin vasokonstriksiyon yapan etkilerini etkisizleştirir veya antagonize eder bu nedenle de sıvı dengesini ve kan basıncını düzenler. Ayrıca RAAS diürez ve natriürezis supresyonu ve preloadda azalma ile ilişkili mekanizmalarda görev alır. ANP ve BNP'nin böbrek etkileri ise hemodinamik modülasyon ve diğer tubuler etkileri boyunca diürez ve natriürezise yol açmasıdır. Glomeruler basınçdaki bir artış, glomeruler filtrasyonda (efferent arteriollerin vazokonstriksiyonu ve afferent renal arteriollerin dilatasyonu boyunca) ve filtrasyon için yüzey alanlarını arttıran mezenşial hücrelerin gevşemesinde bir artışa yol açar. Böylece GFR'yi artırır (62). Belirgin Na retansiyonu ile karakterize olan durumlarda ise natriüretik hormonlar, ANP ve BNP dolaşımında yüksek seviyelerde görülür (41-42). Bunun yanı sıra ANP ve BNP, proksimal sarmal tübüllerde angiotensin II ile uyarılmış Na ve su transportunu, vasopresinin antagonize edilmesini ve iç medullerde Na reabsorpsiyonunu engelleyerek toplayıcı kanallarda su transportunda inhibe ederler. Toplayıcı kanallarda BNP, Na ekskresyonunu düzelterek Na reabsorpsiyonu azaltır ve renin ve aldosteron salınım ve sekresyonunu inhibe eder (28-61-63).

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.

NP'lerin esas biyolojik etkileri:

- Natriürezise neden olması
- Vasodilatasyona neden olması
- Renin etkisinin supresyonu
- Aldosteron etkilerinin supresyonu
- Sempatik aktivite supresyonu
- Vasküler düz kas büyümesinin engellenmesi

## **2.2.BNP**

Her ne kadar BNP başlangıç da beyinden arındırılsa da (isminden dolayı) kalpde ventriküler myositlerde ve kalpde en yüksek konsantrasyonda bulunur (17- 48). ANP ve BNP dilate kalpden salınan en iyi bilinen natriüretik peptitler'dir. BNP sekresyonu genellikle daha uzun dönem uyarı gerektiren kopyalama düzeyleri ile kontrol edilirken atrial gerilmeye yanıt olarak atrial depo granüllerinden ANP sekresyonu hemen gerçekleşir. BNP myokard gerilimi ve yüklenmesine cevap olarak salınır (38). Salınımı durumunda BNP'nin depo formu olan proBNP, inaktif N terminal proBNP ve endokronolojik olarak aktif BNP'ye ayrılır. Aktif kısmı vazodilatasyon, natriürezis ve diürezise neden olur ve kalp yetmezlikli hastalarda dolaşımda konsantrasyonları artarak sıvı retansiyonu ve vazokonstriksiyon yapan nörohormonlardan bazılarını tetikleyerek zıt etki yapmasına yardım eder. Atrium ve ventriküllerdeki gergin reseptörler aktive olduğunda bu hormonlar (ve onların prohormonları) salınır ve böbrekte adrenal glomerulosa'da, vasküler düz kas ve plateletler'deki siklik GMP konsantrasyonları arttığı zaman spesifik natriüretik peptit reseptörleri görev yapar. BNP natriürezisi ile diürezisi düzenler ve renin angiotensin-aldosteron sistemini etkisizleştirir ve bir vazodilatatör olarak görev yapar (27-28). Dolaşımdaki ANP ve özellikle BNP'nin konsantrasyonlarının artması kalp yetmezliği için kötü prognoz ile ilişkilidir. Karaciğer hastalığının şiddeti, kardiyak disfonksiyon ve siroz hastalarındaki hiperdinamik dolaşım markırları olarak BNP ve Pro-BNP'nin plasma konsantrasyonları erken ventriküler disfonksiyonu yansıtan kardiyak peptitlerdir. Sirozlu hastalarda degradasyonda

azalmanın sonucu olarak ventriküler üretimi göstermesi daha olasıdır ve böylece kardiyak disfonksiyona işaret ederek hiperdinamik dolaşımı gösterir. Sirozlu hastalarda proBNP'nin plasma konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (106). BNP ve ortak salınan inaktif aminoterminal proBNP kalp yetmezlikli hastalarda salınır. Genelde daha şiddetli semptomlar veya alttaki kardiyak anomalilerde konsantrasyonları daha yüksektir. BNP plasma konsantrasyonlarının artışı önceki seyrine bakmaksızın bozuk sol ventrikül fonksiyonu ile birlikte. Ayrıca artışı sol ventrikül diastolik dolum basıncını yansıtır ve bu yüzden pulmoner kapiller wedge basıncı ile bağlantılıdır (49). Plasma BNP düzeyleri sol ventrikül end-sistolik, end-diastolik hacim, sol ventrikül hipertansiyonu ile direkt olarak bağlantılıdır (17-22-29-30). Bu yüzden kalp yetmezliğinde bir belirteçdir. ProBNP'nin daha geniş N terminal prohormon fragmanları daha çok istikrar ve daha uzun biyolojik yarı ömre sahiptir. Asitli hastalarda ANP, BNP ve adrenomedullin gibi fizyolojik olarak bazı diüretik faktörlerini içeren vasoaktif hormonlar plasma ve idrarda artar.

Her NP'in prekürsör prohormonu ayrı gen tarafından kodlanır. BNP ventriküllerden predominant olarak sekrete edilir ve 108 aminoasitli bir prohormon olup bir proteolitik enzim tarafından ayrıştırıldıktan sonra biyolojik aktivitesi olmayan 76 aminoasitlik aminoterminal (NT-proBNP) ve 32 aminoasitlik biyolojik olarak karboksiterminal aktif kısmı olarak BNP'ye ayrıştırılır. Yani NT-proBNP, proBNP'den BNP ile birlikte salınan bir moleküldür. 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 orantısız bir artış kardiyak bozuklukta BNP-32'yi gösterir. ProBNP'nin ise erken kardiyak disfonksiyonu saptamada BNP-32'den daha kesin bir belirteçdir. O yüzden teoride yüksek plasma konsantrasyonundan dolayı NT-proBNP'yi değerlendirmek BNP'yi değerlendirmekten daha kolaydır. BNP ve N-terminal pro-BNP'nin (NT-proBNP) dolaşımdan atılması 2

mekanizma ile olur:

1- C-tipi NP tarafından kontrol edilen lizozomal degradasyonunu takiben endositozis ile atılır.

2- Peptit halkasının degrade olması ile endopeptidaz enzimi sayesinde atılır.

Kardiyak ventriküllere volüm yükünün artışı (ör. kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, primer hiperaldosteronizm) veya azalan peptit klirensi (böbrek yetmezliği) ile BNP düzeyi artar ve üretimi ani ölüm ve BNP arasındaki ilişkiyi destekleyen bir şekilde elektrofizyolojik aritmileri uyarır. Bu yüzden BNP düzeylerinin artması sıvı yükünü destekler ve ani ölüm durumunda güçlü bir prediktördür (50-51). Daha da ötesi çalışmalar, daha yüksek plasma konsantrasyonunun daha büyük kardiyak hasar yaptığını göstermiştir (39).

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 (33).

**Klinik Uygulama ve Patofizyoloji:** Dolaşımdaki plasma BNP düzeyleri aşağıdaki hastalıklarda artar ve önemli belirteçlerden biri olarak gösterilmiştir:

1. Sol ventrikül disfonksiyonu tanısı
  - a) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
  - b) Sol ventrikül end diastolik basıncı
2. Ventrikül hipertrofisi tanısı
3. Konjestif kalp yetmezliği tanısı
4. Akut myokard infarktüsü sonrası prognoz
5. Genel kardiyak durumun prognozu
6. Esansiyel hipertansiyonun tanısı

Dolaşımdaki plasma BNP-32 düzeylerinin iyi bir belirteç olduğu durumlar şunlardır:

1. ACE-I optimizasyon tedavisi
  - a) ACE-I'den fayda görebilecek hastaların seçimi
  - b) BNP'nin azalması süresince artan ACE-I dozları ile daha iyi bir tedavi etkinliği (toksik dozlara gelmeden önce)
2. Kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak mortalite prognozu
3. Kronik böbrek yetmezliğinin tanısı
4. Karaciğer hastalığının tanısı



Günümüzde rutin klinik pratikte ticari dört BNP tetkiki vardır. BNP hızlı fluoresan immunoassay (Biosite diagnostik), bir enzim immunoassay (Abbott Laboratuvarları), veya kemiluminescent immunoassay (Bayer healthcare) ve NT-proBNP elektrokemiluminescent tetkiki (Roche diagnostik) ile ölçülür. BNP ve NT-proBNP plasma konsantrasyonlarını değerlendirmek için en iyi metotda bile genel bir mutabakat yoktur. Son zamanlarda en iyi metot olarak portabl cihaz ile hasta yatağında kullanılarak 15 dakikada sonuç veren (Biosyte Diagnostics San Diego) yöntem idi. Ayaktan veya kliniklerde BNP hızlı ölçüm testi, hastanın durumunu değerlendirmede olduğu kadar titrasyonu ise girişimlerde ve hastalığın tedavisi ile bağlantılıdır (32-47). Yiyecek veya egzersizden etkilenmez (BNP düzeyleri 100pg/ml'den daha yüksek ise semptomatik kalp yetmezliği tanısı konur.

**Duyarlılığı:** Testin pozitifliği sensitivite veya klinik duyarlılığı olan hasta bireylerin oranına yansır.

**Spesifitesi:** Spesifite ve klinik spesifite test sonucu negatif olan hastaliksız kişilerin oranını yansır.

**Prediktif Negatif değeri (PV-):** Hastalığı olmayan kişinin negatif sonuç üretme olasılığı olarak tanımlanır.

**Relatif Riski:** Hastalık insidansına maruz olan veya olmayanlar arasındaki oran ile hastalık insidansınının karşılaştırılmasıdır. BNP düzeyinde 7.0'lık bir relatif risk 230pg/ml ile ilişkilidir (32). Yedilik bir relatif risk kalp yetmezliği insidansının olmayanlara göre 7 kat daha yüksek olduğu anlamına gelir.

**BNP Triaaj testinin performans karekteristikleri:** Triaaj BNP testi, antikoagulan olarak etilendiamintetraasetat trihidrat (EDTA) kullanarak tam kan ve plasma örneklerinde BNP'yi ölçen bir fluorescence immunoassayı kullanır (53). Test kalibrasyonu Biosite tarafından desteklenen ölçümlü kontrollerin kullanılması ile yapılır. Kontrollerin kullanımı 5pg/ml'den daha az veya 5000pg/ml'den daha yüksek olmayan rakamlarla sonuçlanmalıdır.

**Etkileyen Maddeler:** Hemoglobinin 10gr/dl.'nin altında, kolesterol 1000mg/dl, trigliserit 1000mg/dl ve bilirubin 20mg/dl'nin üzerinde olmadığı takdirde BNP düzeyinde etkileşim görülmez. Hematokrit, BNP'de önemli olmayan bir etkisi ile %27 ile %51 arasında değişkenlik gösterir (53).

#### **Non kardiyak bozukluklarda BNP:**

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  $\beta$ -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 konsantrasyonunu arttıran nonkardiyak bozukluklar:

- Sıvı fazlalığı
  - 1- Böbrek yetmezliği
  - 2- Asitli karaciğer sirozu
  - 3- Primer hiperaldosteronizm
- Tümörlerden uygunsuz BNP salınımı
- Tiroid bozuklukları
- Dolaşımdaki glukokortikoidlerde artış
- Hipoksi

### **BNP’nin fizyolojik görevi**

1) BNP natriürezisi, diürezisi, hipotansiyon ve düz kas relaksasyonunu artırır. Proksimal renal tubülde ve glomerul aparatındaki görevi ise renin sekresyonunun inhibisyonu ve intraglomeruler hidrostatik basınçta değişikliğe neden olmaksızın natriürezis ve diürezis ritminde, böbreğe kan akımı ritminde veya glomeruler filtrasyon ritminde artış yapar. Üstelik aldosteron sekresyonunda inhibe eder.

2) BNP, vertebral ganglionlarda bulunan BNP reseptörleri ile otonom sinir sistemini düzenlediğinin belirtileri vardır.

3) 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.

4) BNP, epikard damarlarında dilatasyona neden olurken pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sağlıklı bireylerde olduğu kadar pulmoner arterleri genişletir, hiperventilasyona neden olur ve koroner arter spasmını önler (115-117).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Turgut Özal Tıp Merkezinde takip edilen, başlangıçta batında asiti olan veya preasitik durumdaki 48 siroz hastası (20 erkek, 28 bayan) üç aylık süre sonrası kontrollere çağrılarak çalışmaya alındı. Yaş ortalamaları  $55 \pm 12.2$  (23 ile 78 yaşlar arasında,) idi. 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 23 (8 hastada masif, 3 hastada orta düzeyde, 12 hastada minimal düzeyde asit), olmayan hasta sayısı ise 25 idi. Kontrole gelen hastaların 15'inde asit var iken (4 hastada massif düzeyde, 1 hastada orta düzeyde, 10 hastada minimal düzeyde asit), 33 hastada ise asit saptanmadı.

Hastaların 33'inde HBV, 10 hastada HCV, 4 hastada portal ven trombozu ve sadece 1 hastada ise primer biliyer siroz tesbit edildi. Hastalarımızın hiçbirinde etiyolojide alkol yoktu. Hastaların çoğu karaciğer transplantasyon bekleme listesinde idi. Child-Pugh sınıflamasına göre 30 hasta child B ve 18 hasta child C grubunda idi. A grubunda hastamız yoktu. Asiti olan siroz hastalarına asit kayboluncaya kadar Na kısıtlı diyet (40mmol/her gün) ve gereğinde yüksek doz diüretik tedavisi (furosemid 160mg/gün, spiranolakton 400mg/gün) verilerek günlük 0.5kg'lık kilo kaybı sağlandı. Asit mayi varken ve kontrolde kaybolduktan sonraki plasma BNP düzeyleri değerlendirildi.

Özofagus varisi 30 hastada (18 hastada 1/3, 7 hastada 2/3, 5 hastada 3/3 derecede) vardı (111).  $\beta$ -blokör kullanımının plasma BNP düzeyinde nedeni bilinmeyen önemsiz bir artışa yol açtığı bilinir ki özofagus varisleri olan hastalarımızda kullanılan düşük doz  $\beta$ -blokör'ün (propranolol 20mg/gün) plasma BNP düzeyini etkilemediğini düşündük. 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 idi ve birkaç hastada bradikardi (<60/dakika) oluştu.

## **ÇALIŞMA PROTOKOLÜ**

Başlangıçta batında asit sıvısı olan veya olmayan siroz hastalarında ve takip süresince BNP'leri için kan sabah vakti ön koldan alındı ve etilendiamin tetraasetik asit tüplerinde toplandı. BNP konsantrasyonu fluorescent boyası ile etiketli antikorlar kullanma temeline dayalı sensitif bir metod (BNP-TRIAGE, Biosite Diagnostics, San Diego, USA) kullanıldı. Tek bir numune için yaklaşık 15 dakikalık ölçüm zamanı ile hızlı bir şekilde değerlendirildi ve test sonuçları otomatik olarak hesaplandı. BNP için katsayı varyasyonu %10.9'dur.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Tüm istatistikler kişisel bilgisayarda SPSS istatistik paketi (11 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.

#### 4. BULGULAR

Yaş arttıkça çalışmaya alınan 48 siroz hastasında plazma BNP düzeyleri anlamlı oranda artmakta idi (başlangıçta  $0.35 \pm 0.12$ ,  $p < 0.05$  ve kontrol hastalarında  $0.34 \pm 0.16$ ,  $p < 0.05$ ).

Başlangıçta ve ortalama 3 ay sonra kontrole gelen 48 siroz hastasında plazma BNP düzeyleri karşılaştırıldığında başlangıç grubunda  $131,29 \pm 26,81$  pg/ml ( $p < 0.05$ ) anlamlı yüksek idi (Tablo 1). Hem başlangıçta hem de kontrolde asit sıvısı olan hastalarda plazma BNP düzeyleri anlamlı bir şekilde artmıştır (Başlangıç grubunda  $p < 0.0001$ , kontrol grubunda  $p < 0.01$ ) (Tablo 2).

Öte yandan diüretik tedavisi alan asiti olan başlangıç siroz hasta grubunda (kontrole geldiğinde bu 23 hastanın 6'sinde asit sıvısı azalmış, 4'ünde artmış, 4'ünde aynı düzeyde kalmış ve 9'ünde ise asit sıvısı kaybolmuş idi) ve kontrolde asit mayisi devam eden siroz hasta grubunda plazma BNP düzeylerinde anlamlı bir artış tesbit edilmiştir (Başlangıç grubunda  $204,64 \pm 51,47$  pg/ml  $p < 0,0001$ , kontrol grubunda  $119,86 \pm 18,37$  pg/ml  $p < 0,0001$ ). Ayrıca yine bu grupta kontrole geldiğinde batında asit sıvı miktarı azalan 6, aynı düzeyde kalan 4 ve asit sıvı miktarı kaybolan 9 hastada plazma BNP düzeyleri asit sıvı miktarı ile birlikte değişkenlik göstermiştir. Asit sıvı miktarı artmış diüretik alan hasta grubunda (4 hastada) ise BNP düzeyi artmış fakat sıvı miktarı ile paralellik göstermemiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

Özofagus varisi olan ve tedavisinde düşük doz (20mg/gün)  $\beta$  blokör kullanan siroz hastalarında (29 hasta) plazma BNP düzeyleri anlamlı oranda artmıştır ( $131,78 \pm 40,62$ ,  $p < 0.0001$ ). Benzer şekilde asit sıvısı ve aynı zamanda özofagus varisleri olan toplam 14 siroz hastasında plazma BNP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi grupta anlamlı bir şekilde artmıştır ( $205,49 \pm 80,06$ ,  $p < 0.0001$ ) (Tablo 4).

Child skoru B ve C olan ve aynı zamanda asit sıvısı mevcut olan 23 hastanın plazma BNP düzeyleri asit sıvısı olmayanlara göre anlamlı oranda artmış  $204,64 \pm 51,47$ ,  $p < 0.001$  olarak saptandı. Benzer olarak hem özofagus varisi hem de asit sıvısı olan 14 hastada BNP düzeyleri artmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $131,78 \pm 40,62$ ,  $p > 0.05$ ).

<b>Parametreler</b>	<b>Başlangıçtaki siroz hastaları</b> AO ± SE n=48	<b>Kontrol siroz hastaları</b> AO ± SE n=48	<b>P</b>
<b>Ortalama Plazma BNP Düzeyleri (pg/ml)</b>	131,29 ± 26,81	88,47 ± 10,21	p<0,05

**Tablo 1:** Başlangıçta ve kontrole gelen siroz hastalarındaki plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması.

<b>Parametreler</b>	<b>Başlangıçtaki Plazma BNP Düzeyleri (pg/ml)</b> AO ± SE <b>p</b>	<b>Kontrol Plazma BNP Düzeyleri (pg/ml)</b> AO ± SE <b>p</b>
<b>Başlangıçta asiti olan hasta sayısı</b> n=23	204,64 ± 51,47 p<0,0001	119,86 ± 18,37 p<0,0001
<b>Kontrolde asiti olan hasta sayısı</b> n=15	234,27 ± 77,26 p<0,001	140,78 ± 26,38 p<0,001

**Tablo 2:** Başlangıçta ve kontrole geldiğinde asidi olan siroz hastalarındaki plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Başlangıçtaki Plazma BNP Düzeyleri (pg/ml)	Kontrol Plazma BNP Düzeyleri (pg/ml)
	AO ± SE	AO ± SE
	p	p
<b>Diüretik tedavisi alan asitli hasta sayısı</b> n=23	204,64 ± 51,47 p<0,0001	119,86 ± 18,37 p<0,0001
<b>Asit miktarı artmış hasta sayısı</b> n=4	240,10 ± 94,17 p>0,05	137,83 ± 45,69 p>0,05
<b>Asit miktarı azalmış hasta sayısı</b> n=6	251,33 ± 192,02 p<0,05	124,50 ± 44,64 p<0,05
<b>Asit miktarı aynı düzeyde kalan hasta sayısı</b> n=4	182,89 ± 54,78 p<0,05	155,28 ± 55,43 p<0,05
<b>Asit miktarı kaybolmuş hasta sayısı</b> n=9	118,71 ± 21,22 p<0,01	87,00 ± 9,33 p<0,01

**Tablo3:** Diüretik tedavisi alan asidi olan siroz hastalarındaki plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Başlangıçtaki Plazma BNP Düzeyleri (pg/ml)	Kontrol Plazma BNP Düzeyleri (pg/ml)
	AO ± SE	AO ± SE
	p	p
<b>β Blokör kullanan ÖV'li hastalar</b> n=29	131,78 ± 40,62 p<0,0001	89,91 ± 13,10 p<0,0001
<b>Diüretik kullanan asitli hastalar</b> n=23	204,64 ± 51,47 p<0,0001	119,86 ± 18,37 p<0,0001
<b>ÖV ve Asit sıvısı olan hastalar</b> n=14	205,49 ± 80,06 p<0,0001	121,02 ± 23,48 p<0,0001

**Tablo 4:** Özofagus varisi ve asidi olan siroz hastalarındaki plazma BNP düzeylerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Plazma BNP düzeyleri (pg/ml)	
	AO ± SE	
	Asit (+) n, p	Asit (-) n
<b>Child skoru</b> n=48	204,64 ± 51,47 n=23, p<0,001	63,82 ± 8,49 n=25
<b>Özofagus varisi</b> n=29	131,78 ± 40,62 n=14, p>0,05	62,99 ± 11,16 n=15

**Tablo 5:** Child skoru ve özofagus varisinin plazma BNP düzeyleri ile karşılaştırılması.



Çalışmamızda plasma BNP düzeyinin batında asit formasyonu olan siroz hastalarında child skoruna ve asit miktarına bakmaksızın artmış olduğunu gözlemledik.

## 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 (55). Ama bazı sirozlu ve preasitik hastalarda plasma BNP konsantrasyonlarının kontrollere göre arttığı da bilinmektedir (104-108-109-126). Bunun aksine kompanse sirozlu hastalarda plasma BNP düzeylerinin normal olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (119). Siroz hastalarında renal Na retansiyonu asit oluşumunda önemli bir rol oynar (57-58-101). NP'lere renal yanıtızılığın kaybolması ile Na metabolizmasında başlangıçta bir anormallik gelişir. Çalışmamızda sirozlu hastalarda asit sıvı miktarı ne olursa olsun asit sıvısı olmayanlara göre plasma BNP düzeylerinde anlamlı fark saptadık (Tablo 2-3). Kontrol grubundaki 48 siroz hastasında plazma BNP düzeylerinin normal sınırlarda olması, ( $88,47 \pm 10,21$ ,  $p < 0.05$ ) bu hastaların beraberinde sıkı tuz kısıtlı diyet takibine alınmasına ilave olarak bu hastaların diüretik ve  $\beta$  blokör tedavisinde almış olması neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda asit sıvısı olan diğer siroz hasta grubunda plazma BNP düzeyinin miktar ile bağlantılı olması daha önceki çalışmalarda da gözlemlendiği üzere sirozun son dönemlerinde gelişen asit sıvısının oluşumunda, hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak kardiyak disfonksiyon sonucu kardiyak sekresyonun artmasının rol oynayabileceği gerçeğini desteklemektedir (118). Yaş ile plasma BNP seviyeleri arasında artışın birliktelik göstermesi hiperdinamik dolaşımın bir sonucu olabilir. Asit oluşan siroz hastalarında düzenli olarak verilen tuz kısıtlı diyet (2 gr/gün) ve diüretik (spiranolakton 200mg/gün ve furosemid 80mg/gün) tedavisi sonucunda (69) santral hipervoleminin azalması (54) ve bunun sonucunda kontrol asitli siroz hastalarının asit sıvısı miktarında azalmaya yol açması ve sonuçta da plasma BNP düzeylerinin azalması veya normal olmasının tedavide BNP'nin yol gösterici bir markır olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak plasma BNP düzeyi asiti olan dekompanse siroz hastalarının erken dönem komplikasyonlarını saptamada ve bu şiddetli semptomların gelişimi sonrası belirlenmiş tedaviyi beklemeden daha iyi bir prognoz sağlanması konusunda iyi bir yol gösterici olabileceğini göz önünde tutmak gerekir.

## 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 BNP düzeyleri hemodinamik dolaşımdan dolayı artmıştır. Sirozda BNP düzeyleri kardiyak disfonksiyondan bağımsız olarak asit sıvı derecesinden etkilenebilir. Siroz hastalarındaki asit sıvı derecesi ile BNP düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 48 siroz hastası ve başlangıçta ve ortalama 3 ay sonra kontrole geldiğinde bakılan plazma BNP düzeyleri ile ilaç tedavisi alan asit sıvı miktarları arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Hem başlangıçta hem de kontrolde asit sıvısı olan hastalarda plazma BNP düzeyleri anlamlı bir şekilde artmıştır (Başlangıç grubunda  $p<0.0001$ , kontrol grubunda  $p<0.01$ ) (Tablo 2).

Öte yandan diüretik tedavisi alan asiti olan başlangıç siroz hasta grubunda ve kontrolde asit mayisi devam eden siroz hasta grubunda plazma BNP düzeylerinde anlamlı bir artış tesbit edilmiştir (Başlangıç grubunda  $204,64 \pm 51,47$  pg/ml  $p<0,0001$ , kontrol grubunda  $119,86 \pm 18,37$  pg/ml  $p<0,0001$ ). Ayrıca yine bu grupta kontrole geldiğinde batında asit sıvı miktarı azalan 6, aynı düzeyde kalan 4 ve asit sıvı miktarı kaybolan 9 hastada plazma BNP düzeyleri asit sıvı miktarı ile birlikte değişkenlik göstermiştir. Asit sıvısında artmış diüretik alan hasta grubunda ise BNP düzeyi artmış fakat sıvı miktarı ile paralellik göstermemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Sonuç:** Başlangıç siroz hastalarında plazma BNP düzeyleri anlamlı yüksek bulundu. Siroz hastalarında oluşan asit sıvı miktarı ile plazma BNP düzeyleri arasında daha da anlamlı bir ilişki vardı. Asit sıvının tedavisi sonrası kontrole gelen hastaların BNP düzeyleri asit miktarı ile bağlantılı değişkenlik gösterdi ( $p<0.0001$ ). Asit miktarı artmış grupta ise plazma BNP düzeyi artmış fakat bu artış anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

**Anahtar Kelime:** BNP, Siroz, Asit

## 7. SUMMARY

### THE SITUATION OF BNP LEVELS AT MEDICAL TREATMENT OF ASCITES IN CHRONIC LIVER DISEASE OF PARENCHYMA (CIRRHOSIS)

**Introduction and aim:** It has been shown that cirrhosis induces findings and symptoms by affecting multiple organs and systems. Therefore plasma BNP levels have been increased in cirrhosis because of haemodynamic circulation. Degree of ascites can be affected from the levels of BNP in cirrhosis, independent of cardiac dysfunction, we aimed to evaluate the BNP levels in cirrhotic patients with degree of ascites fluid.

**Materials and Methods:** The forty-eight (48) cirrhotic patients included in our study. Cirrhotic patients and ascitic fluids in abdomen that their plasma BNP levels have been evaluated initially and after control mean treatment of three months.

**Results:** BNP levels of initially and control of cirrhotic patients with ascites fluids were found significantly higher (at initially group  $p < 0.0001$  and control group  $p < 0.01$ ) (Table 2). Additionally in initially group to taken diuretic therapy and in controls that their ascitic fluids had been continued on their plasma BNP levels were found significantly increased ( $204,64 \pm 51,47$  pg/ml  $p < 0,0001$  at initially group and  $119,86 \pm 18,37$  pg/ml  $p < 0,0001$  at control group). Besides cirrhotic patients came to control degree of ascitic fluids diminished at six patients, remained on the same plane as at four patients and disappeared at nine cirrhotic patients. Plasma BNP levels of their patients with degree of ascitic fluids indicated changeability. As for to taken diuretic therapy in group of patients with increased ascitic fluids of their plasma BNP levels has been increased but with fluid level didn't show parallelism ( $p > 0.05$ ) (Table 3).

**Conclusion:** At beginning group of cirrhotic patients plasma BNP levels were found significantly to be increased. In cirrhotic patients had been occurred that between degree of ascitic fluids and plasma BNP levels were related more significant. After medical treatment of ascitic fluid, plasma BNP levels of patients came to control showed changeability that connected with degree of ascitic fluid. As for group increased of ascitic fluid levels that their plasma BNP levels were found to be increased but this increase didn't significant.

**Key Word:** BNP, Cirrhosis, Ascites.

## 8. KAYNAKLAR

- 1- S. Moller & J.H. Henriksen. Neurohumoral fluid regulation in chronic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58:361-372.
- 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- 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.
- 4- Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:1343-50.
- 5- 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.
- 6- 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.
- 7- Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20:1359-63.
- 8- Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989; 151:530-5.
- 9- Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24:451-9.
- 10- Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TIA, Stadeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97:1506-13.
- 11- Colombato LA, Albillos A, Groszmann J. The role of central blood volume in the development sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996; 110:193-8.
- 12- Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, Christensen NJ, Ring-Larsen H, Sorensen TIA. Estimated central blood volume in cirrhosis-relationship to sympathetic nervous activity, beta-adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 1992; 16:1163-70.
- 13- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral artery vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 5:1151-7.
- 14- Schrier RW, Niederberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilatation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Sem Liver Dis* 1994; 14:14-22.
- 15- Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TIA, Stadeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97:1506-13.
- 16- Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in

- cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 109:1917-25.
- 17- Molkenkin JD. A friend within the heart: Natriuretic peptide receptor signaling. *J Clin Invest* 2003; 111:1275-5.
- 18- 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.
- 19- Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108:23-36.
- 20- Schulz S. C-type natriuretic peptide and guanylyl cyclase B receptor. *Peptides* 2005; 26:1024-34.
- 21- Thomas Maack. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metab*. April 2006; 50:2.
- 22- Sutovsky I, MD, Katoh T, MD, Ohno T, MD. Relationship between brain natriuretic peptide, myocardial wall stress, and ventricular arrhythmia severity. *Jpn Heart J*. 2004; 45: 771-77.
- 23- Sutovsky I, Katoh T, Takayama H, et al. Brain natriuretic peptide reflects the severity of ventricular arrhythmia. *J Arrhythmia* 2001; 17:479-82.
- 24- 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.
- 25- Zhou L, Giacherio D, Cooling L, et al. Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion*. 2005; 45:1056-63.
- 26- Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy:evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96:1280-7.
- 27- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825-32.
- 28- Stein BC, Levin R. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135:914-23.
- 29- Holmes SJ, Espiner BA, Richards AM, et al. Renal, endocrine and haemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:91-6.
- 30- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111:274-9.
- 31- Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88:372-80.
- 32- Davies M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343:440-4.

- 33- 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.
- 34- Cowie M.R, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide testing. *European Heart J* 2003; 24:1710-18.
- 35- Nakao K, Ogawa Y, Suga S-I et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: natriuretic peptides. *J Hypertension* 1992; 10:907-12.
- 36- 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.
- 37- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-8.
- 38- Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998; 274:F63-72.
- 39- Mukoyama M, Nakao K, Saito Y et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:757-8.
- 40- 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.
- 41- Michael A Heneghan, Phillip M. Harrison. Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension. *Med Sci Monit*, 2000; 6(4):807-16.
- 42- Warner L, Skorecki K, Blendis LM, et al. Atrial natriuretic factor and liver disease. *Hepatology*, 1993; 17:500-13.
- 43- Angeli P, Jimenez W, Arroyo V et al: Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*, 1994; 20:948-54.
- 44- Abelman WH: Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology*, 1994; 20:1356-8.
- 45- Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ: Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology*, 1984; 87:1120-6.
- 46- Groszmann RJ: Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*, 1994; 20:1359-63.
- 47- 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.
- 48- Irma B. Ancheta, PhD(c), RN. B-type natriuretic peptide rapid assay. *Dimens Crit Care Nurs*. 2006; 25(4):149-154.
- 49- Mark D, Felker G. B-type natriuretic peptide-a biomarker for all seasons? *N Engl J Med*, 2004; 350(7):718-720.
- 50- Anand I, DPhil O, Florea V, Fischer L. Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1414-1421.
- 51- Chiong J, Miller A. Renin-angiotensin system antagonism and lipid lowering therapy in cardiovascular risk management. *J Renin-Angiotensin-Aldosteron Syst*. 2002; 3:96-102.

- 52- Berger R, Hucslman M, Stercker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392-2403.
- 53- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2):379-385.
- 54- Biosite Incorporated. The Triage BNP Test. Available at: <http://www.biosite.com/products/bnp.aspx>. Accessed on June 3, 2003.
- 55- 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.
- 56- Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormones in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991 87:1402-12.
- 57- 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.
- 58- Levy M. Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal circulation. *Am J Physiol* 1977; 233:F572-85.
- 59- 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.
- 60- 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.
- 61- Wilkins MA, Su XL, Palayew MD, et al. The effects of posture change and continuous positive airway pressure on cardiac natriuretic peptides in congestive heart failure. *Chest* 1995; 107:909-15.
- 62- La Villa G, Riccardi D, Lazeri 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.
- 63- 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.
- 64- Dunn BR, Ichikawa J, Pfeffer JM, et al. Renal and systemic haemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anaesthetised rat. *Circ Res* 1986; 59:237-246.
- 65- Boland DG, Abraham WT. Natriuretic peptides in heart failure. *Congest Heart Fail* 1998; 4:23-33.
- 66- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systemic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13.
- 67- Latini R, Masson S, Anand I, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25:292-299.

- 68- T. Tsutamoto, A.Wada, K.Maeda, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. *European Heart Journal* 1999; 20:1799-1807.
- 69- Vicente Arroyo, Jordi Colmenero. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *Journal of Hepatology* 2003; 38:69-89.
- 70- Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-128.
- 71- 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.
- 72- Arroyo V, Ginès P, Planas R, et al. Management of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1986; 6:353-369.
- 73- 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.
- 74- Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:514-519.
- 75- 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.
- 76- 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.
- 77- 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.
- 78- Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980; 238:R390-R394.
- 79- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1151-1157.
- 80- 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.
- 81- 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.
- 82- 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.
- 83- 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.
- 84- Papper S, Rosenbaum JD. Abnormalities in the excretion of water and sodium in “compensated” cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 1952; 40:523-530.
- 85- 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.
- 86- La Villa G, Salmerón JM, Arroyo V, et al. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992; 102:2114-2119.
- 87- Trevisani F, Bernardi M, Gasbarrini A, et al. Bed-rest-induced hypernatriuresis in cirrhosis patients without ascites: does it contribute to maintain ‘compensation’? *J Hepatol* 1992; 16:190-196.
- 88- Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, et al. Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105:188-193.
- 89- Ginès P, Arroyo V, Rodès J. Pharmacotherapy of ascites associated with cirrhosis. *Drugs* 1992; 43:316-332.
- 90- Gerbes AL. Medical treatment of ascites in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 17(Suppl.2):S4-S9.
- 91- 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.
- 92- 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.
- 93- Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87:9-15.
- 94- 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.
- 95- Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997; 17:505-19
- 96- Ahmed SS, Howard M, ten Hove W, et al. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy: myth or fact? *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:696-702.
- 97- Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J, et al. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22:472-8.
- 98- Friedman HS, Fernando H. Ascites as a marker for the hyperdynamic heart of Laennec's cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16:968-70.
- 99- 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.
- 100- Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, et al. Ascite and hepatorenal

- syndrome. *European J of Gastroenterology& Hepatology* 2001; 13:313-16.
- 101- 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.
- 102- 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.
- 103- 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.
- 104- 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.
- 105- H. Suzuki and A.J. Stanley. Current management and novel therapeutic strategies for refractory ascites and hepatorenal syndrome. *Q J Med* 2001; 94:293-300.
- 106- 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.
- 107- Ginès P, Titö L, Arroyo V, et al. Renal insensitivity to atrial natriuretic peptide in patients with cirrhosis and ascites: effect of increasing systemic arterial pressure. *Gastroenterology* 1992; 102:280-6.
- 108- J H Henriksen, J P Gøtze, S Fuglsang, 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.
- 109- Amarapurkar DN, Parikh SS, Shankaran K, et al. Corelation between splenomegaly and oesophageal varices in patients with liver cirrhosis (Letter). *Endoscopy* 1994; 26:563.
- 110- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997;47:287-96. of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997;47:287-96.
- 111- 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.
- 112- Salo J, Jimenez W, Kuhn M, et al. Urinary excretion of urodilatin in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;24:1428-32.
- 113- Moller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol.* 1997 Nov;17(6):505-19.
- 114- 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.
- 115- 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.
- 116- 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.
- 117- 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.
- 118- 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.
- 119- 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.
- 120- Cowie MR, Mendez GF: BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 293-321.
- 121- Rector WG, Adair Q, Hossack KF, et al. Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentration of atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1990; 99:766-70.
- 122- La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16:156-61.
- 123- Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M et al. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jul;20(7):1115-20.