

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI



**SİROZLU HASTALARDA OTONOM NÖROPATİ VARLIĞININ  
RENAL KAN AKIMI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa Güçlü

Ankara / 2005

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI



**SİROZLU HASTALARDA OTONOM NÖROPATİ VARLIĞININ  
RENAL KAN AKIMI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ender Serin

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa Güçlü

Ankara / 2005

## TEŐEKKÜR

Gastroenteroloji eğitimimi aldığım, çalıŐmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen, eğitimimim her aŐamasında ve tezimin gerçekleŐmesinde büyük katkıları olan Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. F. Nurhan zdemir'e, Gastroenteroloji Bilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı ğretim yesi Sayın Doç. Dr. Grden Gr'e ve Gastroenteroloji Bilim Dalı ğretim yesi Sayın Doç. Dr. Ender Serin'e en içten dileklerle teŐekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın tüm ğretim yeleri ve diğer çalıŐanlarına teŐekkür ederim.

Dr. Mustafa Güçlü

## ÖZET

Karaciğer sirozlu hastalarda sıklıkla sistemik, splanknik ve renal dolaşımında çeşitli hemodinamik değişiklikler mevcuttur. Bu hemodinamik değişiklikler özellikle ileri evre sirozu olan hastalarda daha belirgin olmaktadır. Biz çalışmamızda sirozlu hastalarda otonom nöropatinin (ON) mevcudiyetinin renal kan akımı üzerindeki etkilerinin araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 59 karaciğer sirozlu hasta ve 45 sağlıklı kontrol alındı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun her iki böbrek boyutları ve parankim kalınlıkları ölçüldü. Renal vasküler rezistans indeksleri (Rİ) sağ ve sol böbrekten doppler ultrasonografi ile değerlendirildi ve hastalara ON testleri yapıldı. Sirotik hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, sırası ile her iki böbrek boyutlarında ve parankim kalınlığında fark yok iken, her iki böbrekten ölçülen renal arter (sağ böbrekten  $0,70\pm 0,06$  ,  $0,61\pm 0,03$  ve sol böbrekten  $0,69\pm 0,06$  ,  $0,61\pm 0,03$ ) ve interlober arter Rİ (sağ böbrekten  $0,65\pm 0,06$  ,  $0,57\pm 0,04$  ve sol böbrekten  $0,66\pm 0,06$  ,  $0,56\pm 0,03$ ) arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,000$ ). Sirotik hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre kendi aralarında da tanımlanan ölçümler açısından karşılaştırıldı ve Rİ, Child-Pugh B ve C’de, Child-Pugh A’dan daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel bir fark yoktu. Sadece Child-Pugh A ve B grubunda sağ renal arter Rİ arasında anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,021$ ). Erken evre siroz (Child-Pugh A) ve ileri siroz (Child-Pugh B ve C) karşılaştırıldığında sağ renal arter Rİ ileri evre siroz grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p=0,041$ ).

Çalışmaya alınan 59 sirotik hastanın 37’sinde ON tespit edildi. Child-Pugh evresi arttıkça ON sıklığı anlamlı derecede artmakta idi ( $p<0,05$ ). ON olan ve olmayanlarda bütün parametreler (böbrek boyutları, parankim kalınlığı ve Rİ) karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Yine benzer olarak asiti olan ve olmayan hastalar arasında da bütün parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Bizim çalışmamızda sirotik hastalarda ON sıklığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilene benzer olarak bulundu. Renal arter ve interlober arter Rİ sirotik hastalarda kontrollere göre artmıştı. Ayrıca ON’si olan ve olmayan sirotik hastalarda, renal arter ve interlober arter Rİ açısından fark yoktu. ON varlığının renal hemodinamikler üzerine herhangi bir etkisi tesbit edilmedi.

Anahtar kelimeler: karaciğer sirozu, rezistans indeks, otonom nöropati

## ABSTRACT

Cirrhotic patients often have various hemodynamic change in systemic, splanchnic and renal circulation. These hemodynamical changes are more evident particularly in advanced cirrhotic patients. In our study we aimed to investigate the effects of autonomic neuropathy (AN) on renal blood flow of cirrhotic patients.

Fifty nine cirrhotic patients and 45 healthy controls were enrolled in this study. The renal size and parenchymal thickness of the kidneys were measured in the patient and the control group. Renal vascular resistance indices (RI) of right and left kidney were measured by Doppler ultrasonography and AN tests were applied to the patients. When cirrhotic patients were compared to the control group, although there were no differences in renal size and parenchymal thickness, there were significant differences in renal arterial RI (right kidney;  $0,70\pm 0,06$  vs  $0,61\pm 0,03$  and left kidney;  $0,69\pm 0,06$  vs  $0,61\pm 0,03$ ) and interlobar arterial RI (right kidney  $0,65\pm 0,06$  vs  $0,57\pm 0,04$  and left kidney  $0,66\pm 0,06$  vs  $0,56\pm 0,03$ )( $p<0.000$ ). Cirrhotic patients in different Child-Pugh groups were compared to above parameters. Although RI values Child-Pugh B and C were higher than Child Pugh A, there wasn't any statistical significance between them. The only significant difference was determined in the right renal arterial RI between Child Pugh A and B groups ( $p=0,021$ ). When early stage cirrhosis (Child Pugh A) and advanced cirrhosis (Child Pugh B and C) compared, right renal arterial RI were significantly increased in advanced cirrhosis ( $p=0,041$ )

We detected AN in 37 of 59 cirrhotic patients. AN frequency was significantly increased in accordance with Child-Pugh scoring ( $p<0,05$ ). We compared all parameters (kidney measurements, parenchymal thickness and RI) in patients with and without AN, and there was no statistically difference between two groups ( $p>0,05$ ). Similarly there is no statistically difference between patients with and without ascites when all parameters were compared ( $p>0,05$ ).

In our study in cirrhotic patients, AN frequency was similar with previous studies. Renal artery and interlobar arterial RI was increased in cirrhotic patients compared with controls. On the other hand in cirrhotic patients with or without AN, renal artery and interlobar artery RI did not differ. No effect of AN was detected on renal hemodynamics. There was no effect of AN on renal hemodynamics.

Key words: liver cirrhosis, resistance indices, autonomic neuropathy

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
<b>I. Giriş ve Amaç</b>	1
<b>II. Genel Bilgiler</b>	3
<b>II.1. Kronik karaciğer hastalığı</b>	3
<b>II.1.1. Tanım</b>	3
<b>II.1.2. Sınıflama</b>	3
<b>II.1.3. Etiyoloji</b>	3
<b>II.1.4. Epidemiyoloji</b>	3
<b>II.1.5. Klinik özellikler</b>	3
<b>II.1.6. Komplikasyonlar</b>	4
<b>II.1.7. Prognoz</b>	5
<b>II.1.8. Tedavi</b>	6
<b>II.2. Renal hemodinami ve kan akımının düzenlenmesi</b>	6
<b>II.2.1. Renal kan akımının düzenlenmesi</b>	6
<b>II.2.2. Kronik karaciğer hastalığında renal kan akımı ve renal fonksiyonlar</b>	7
<b>II.3. Otonom sinir sistemi ve gastrointestinal sistem</b>	9
<b>II.3.1. Sirozda otonom nöropati</b>	9
<b>III. Hastalar ve Yöntem</b>	11
<b>IV. Bulgular</b>	15
<b>V. Tartışma</b>	22
<b>VI. Kaynaklar</b>	28

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Sirozlu hastalar başta hepatorenal sendrom (HRS) olmak üzere renal komplikasyonlara açıktır. Bu artmış renal hassasiyete neden olabilecek faktörlerden birisi de renal hemodinamik değişikliklerdir. Renal hemodinamik değişikliklere sebep olabilecek faktörlerin aydınlatılması renal komplikasyonlara karşı zamanında tedbir almayı sağlayan yaklaşımların geliştirilmesini sağlayabilir.

Siroza bağlı gelişen portal hipertansiyonda (PHT) hiperdinamik dolaşım vardır. Hiperdinamik dolaşımın oluşmasında splanknik yatakta arteriyel vazodilatasyon önemli rol oynar. Hiperdinamik dolaşım yüksek kardiak output, düşük sistemik arteriyel direnç ve azalmış arteriyel basınç ile karakterizedir. Vasodilatasyon hem sistemik vasküler yatakta hem de splanknik yatakta mevcuttur. Fonksiyonel bir böbrek yetersizliği olan hepatorenal sendromda, başta renal kortikal damarlar olmak üzere renal perfüzyon azalması hepatorenal sendrom patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Renal hipoperfüzyon dolaşan efektif volüm azlığında veya renal damarlarda vazokonstriksiyon sonucu ortaya çıkabilir. Bu hastalardaki renal vazokonstriksiyon anjiografinin yanında <sup>133</sup>Xenon, paraaminohipürik asit klirensi ve son olarak da doppler ultrasonografi ile gösterilmiştir (1). Bir çalışmada renal vasküler yapıların doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesinde, azotemisi olmayan 180 siroz hastasının %42'sinde rezistans indekslerin (Rİ) arttığı saptanmıştır. Rİ'leri yüksek hastaların %26'sında HRS gelişirken, Rİ'leri normal olan hastaların %1'inde HRS gelişmiştir (2).

Otonom sinir sistemi ve özellikle sempatik sinir sistemi HRS'lu hastalarda aktive olduğundan renal vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonu mevcuttur (3). Bir çok çalışmada renal ve splanknik vasküler yatakta katekolamin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (4). Hepatorenal innervasyonun önemi, artmış intrahepatik basıncın afferent renal sempatoadrenerjik aktivitede artışa neden olması ile ortaya çıkmıştır (5). Böbrekte afferent arteriolde vazokonstriksiyon olması renal kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızında (GFH) azalmaya ve tubuler sodyum ve su reabsorbsiyonunda artışa neden olur. Sirotik ratlarda renal sempatektomi glomeruler filtrasyon hızını arttırmıştır ve ayrıca HRS'lu hastalarda renal sempatektomi renal kan akımını ve renal fonksiyonlarda geçici düzelmelere yol açmıştır (6).

Otonom sinir sistemi disfonksiyonu diabetes mellitus ve alkol kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek bir komplikasyondur. Ancak sirozlu hastalarda da sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Alkolik ve alkol dışı etiyojolojiye bağlı kronik karaciğer hastalığında hemen hemen eşit oranda görülmektedir, hatta nonsirotik PHT'da da tanımlanmıştır. Son dönem

karaciğer hastalarında sıklıkla görülen otonom nöropati yüksek mortalite oranları ile birlikte olan bir durumdur (7). Otonom nöropati (ON) sıklığı sirotik hastarda % 45-80 arasında değişmektedir. ON'si olan hastaların mortalitesinin daha fazla olduğu ve kötü gidişe sahip bir hasta grubunu temsil ettiği bildirilmiştir (8). Hiperdinamik sirkülatuvar sendromlu hastaların patogeneğinde ON rol oynayabilir. ON'si olan karaciğer sirozlu hastaların sepsis veya varis kanaması gibi mortalitesi son derece yüksek olan durumlara uygun yanıt veremediğine ya da oluşan yanıtın yetersiz olduğuna dair yapılmış çalışmalar vardır (9). Kronik alkol kullanımı olanlarda periferik nöropati görülebildiği bilinmektedir. Bu hastalarda nöropatinin sebebi bilinmemekle birlikte alkolün sinir sistemi üzerine olan direk toksik etkisinin sebep olabileceği düşünülmektedir (10).

Sirozlu hastalarda mide motilite bozukluğunun sebebi bilinmemekle birlikte, ON'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, sirozlu hastalarda mide boşalma zamanında gecikme ile ON arasındaki ilişki gösterilmiştir (11).

Mevcut bilgiler ışığında ON'nin sirozlu hastada mevcudiyeti renal hemodinamikler üzerinde etkisi olabilir ve sirozda görülen böbrek komplikasyonları üzerinde şekillendirici rol oynayabilir. Buna yönelik olarak çalışmamızda sirotik ON'si olan ve sirotik ON'si olmayan hastalarda renal dopler ile renal kan akımları arasındaki farkı belirlemek ve ON'nin renal kan akımı üzerine olan etkilerini tesbit etmeyi amaçladık.



## **II. GENEL BİLGİLER**

### **II.1. Kronik Karaciğer Hastalığı**

#### **II.1.1. Tanım**

Siroz, morfolojik olarak normal karaciğer dokusunun anormal nodüllere dönüşümü ve fibrozisi ile karakterize diffüz ve ilerleyici bir hastalıktır (12).

#### **II.1.2. Sınıflama**

Siroz morfolojik özelliklerine göre mikronodüler siroz, makronodüler siroz ve miks siroz olarak sınıflandırılabilir. Mikronodüler siroz terimi 3 mm veya daha küçük çaplı nodüller ile kaplı sirotik karaciğeri tanımlamak için kullanılır. Makronodüler siroz çoğunu 3 mm veya daha büyük çapta nodüllerin oluşturduğu, değişen boyutta nodüller ve septalarla karakterizedir (12).

#### **II.1.3. Etiyoloji**

Tablo 2.1'de sirozun en sık sebepleri listelenmiştir.

#### **II.1.4. Epidemiyoloji**

Ülkeler arasında veya aynı ülkenin farklı bölgelerinde coğrafi değişikliklere bağlı olarak siroz insidansı farklılık gösterebilir. Bunun yanında alkolik ve alkolik olmayan siroz oranı da ülkeden ülkeye değişmektedir (13).

Siroz etiyojisinde alkol yanında en sık karşılaşılan diğer bir sebep viral hepatitlerdir. Dünyada yaklaşık olarak 350 milyon kişinin hepatit B virüsü ile kronik olarak infekte olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde nüfusun yaklaşık olarak %5-6'sı hepatit B virüs taşıyıcısıdır ve 1/3'i de virüs ile karşılaşmıştır (14-17). Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonunun prevalansının tüm dünyada %3 civarında olduğu ve 150 milyondan daha fazla insanın virüsle infekte olduğu tahmin edilmektedir. HCV ile infekte kişilerin %85'inde hastalık kronikleşmekte ve %2-6'sında hepatosellüler kanser (HCC) gelişmektedir (14,18).

#### **II.1.5. Klinik özellikler**

Klinik olarak siroz, herhangi bir semptomaya yol açmadan gelişebilir. Hastalığın ilerlemesiyle, hepatic yetmezlik ve portal hipertansiyon sonucu gelişen sarılık, ensefalopati, asit, gastrointestinal kanama ve hepatorenal sendrom gibi sirozun önemli komplikasyonları gelişebilir. Bu komplikasyonlar olmaksızın gelişen siroz kompanse siroz; sayılan komplikasyonlardan bir veya daha fazlası gelişirse dekompanse siroz olarak isimlendirilir.

Dekompanse sirozun en sık karşılaşılan bulguları, asit, sarılık, hepatic ensefalopati ve gastrointestinal kanamalardır.

**Tablo 2.1 Siroz etiyolojisi**

Alkole bağlı karaciğer hasarı
Viral hepatitler (B, C, D)
Otoimmün hepatitler
Metabolik hastalıklar
Hemokromatozis
Wilson hastalığı
$\alpha$ -1 antitripsin eksikliği
Hereditör tirozinemi
Non-alkolik steatohepatit
Biliyer hastalıklar
Ekstrahepatik biliyer obstruksiyon
İntrahepatik biliyer obstruksiyon
Primer biliyer siroz
Kistik fibrozis
Sarkoidoz
Primer sklerozan kolanjit
Vasküler bozukluklar
Veno-okluzif hastalık
Budd-Chiari sendromu
Kalp yetmezliği
İlaç ve toksinler
Kriptojenik siroz

### **II.1.6. Komplikasyonlar**

Sirozu olan hastaların yaklaşık olarak % 40'ı asemptomatiktir, fakat hastaların büyük bir çoğunluğu hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonların gelişmesi sonucu semptomatik hale gelirler (19). Komplikasyonlar portal hipertansiyona bağlı olan ve olmayan komplikasyonlar olarak 2 gruba ayrılabilirler (Tablo 2.2). Komplikasyonların bir çoğu hayatı tehdit edici özelliğindedir ve uygun tedavi yaklaşımları ile mortalite azaltılabilmektedir.

**Tablo 2.2: Sirozun komplikasyonları**

<b>Portal hipertansiyona bağlı olan</b>	<b>Portal hipertansiyona bağlı olmayan</b>
Asit	Hepatik osteodistrofi
Primer peritonit	Koagülopati
Hepatorenal sendrom	Hepatik ensefalopati
Varis kanaması	Hepatosellüler karsinom
Portal hipertansif gastropati	Feminizasyon
Hepatik hidrotoraks	Malnütrisyon

### **II.1.7. Prognoz**

Sirozun prognozu etiyoloji, epidemiyolojik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları, histolojik lezyonların şiddeti ve tedavi edilebilirliğine göre değişmektedir. Karaciğer transplantasyonunun karaciğer hastalıklarında öneminin giderek artmasından dolayı, hastaların prognozunun güvenilir bir şekilde tayini önemli bir hale gelmiştir. Hastalık değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan Child- Pugh sınıflamasıdır (Tablo 2.3). Child- Pugh skorlaması basit olması, kolay uygulanabilmesi, düşük maliyeti ve kısa dönem survival için prediktif gücünün iyi olmasından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır ve sensitivitesi ve spesifitesi %80'lere ulaşmaktadır (20).

**Tablo 2.3: Child-Pugh sınıflaması**

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ensefalopati</b>	<b>Yok</b>	<b>Orta</b>	<b>İleri</b>
<b>Asit</b>	<b>Yok</b>	<b>Az</b>	<b>Çok (massif)</b>
<b>Biluribin (mg/dl)</b>	<b>1-2</b>	<b>2-3</b>	<b>&gt;3</b>
<b>Albumin (gr/dl)</b>	<b>&gt;3,5</b>	<b>2,8-3,5</b>	<b>&lt;2,8</b>
<b>Protrombin zamanı (sn)</b>	<b>12-16</b>	<b>16-18</b>	<b>&gt;18</b>

**Child-Pugh A: 5-6 puan**

**Child-Pugh B: 7-9 puan**

**Child-Pugh C: 10-15 puan**

### **II.1.8. Tedavi**

Kompanse sirozun tedavisi spesifik değildir. Uygun diyet ve alkolden kaçınılması yeterlidir. Günlük 1gr/kg protein alımı uygundur. Dekompanse sirozu olan hastalarda asit, ensefalopati, gastrointestinal kanama gibi komplikasyonlar uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.

## **II.2. Renal hemodinami ve renal kan akımı**

### **II.2.1. Renal kan akımının düzenlenmesi**

Böbrekler ileri derecede vasküler tabiatta bir organ olup, dakikada kalp atım hacminin yaklaşık % 25'ini almaktadırlar. Böbrek kan akımının düzenlenmesi kompleks bir olaydır . Bu düzenlemeye etki eden faktörler iki türdür (21).

1- Ekstrinsik faktörler (nöral ve hümorale)

2- İntrinsik faktörler

Böbreklerin damar sistemi bazı özellikler gösterir. Renal arter interlober arterlere, bunlar da medulla arasında seyreden arkuat arterlere ayrılırlar. Arkuat arterler korteks yoluyla böbrek kapsülünde, interlober arterler ise afferent arterioller yoluyla glomerullerde sonuçlanmaktadır.

Histolojik planda böbrekte iki tip kapiller yatak sistemi vardır. Bunlardan birincisi glomerul kapiller yatağı, ikincisi ise peritübüler kapiller yataktır. Gerek kortekste gerekse medullada tubulüslerin etrafı, henle kulpu ve kollektör kanallar kapillerlerle sarılmıştır (21).

Normalde renal arterde ortalama kan basıncı 95 mm Hg'dır. Bu basınç glomerul kapillerinde 40-50 mm Hg'ye kadar düşer. Kan akımına karşı böbrekte birinci direnç afferent, ikinci direnç ise efferent arteriollerden ortaya çıkmaktadır. Kan basıncı afferent arteriollerde ve peritübüler kapillerlerde 15-20 mm Hg'ya kadar iner. Renal kan akımını düzenleyen faktörler;

1- Ekstrinsik faktörler: Bunlardan birincisi afferent arteriollerdeki sempatik vazokonstriktör liflerdir. Bunların hafif uyarılmasında süperfizyol kortekste kan akımı düşmesine ve jukstamedüller kortekste kan akımı artmasına rağmen total renal kan akımı değişmez. Bu uyarı şiddetli olursa kortekste vazokonstriksiyon oluşur ve renal kan akımı azalır. İntrarenal ganglionlarda tesbit edilen parasempatik lifler antikolinergik ilaçlarla bloke edilebilirler. Parasempatik lifler vazodilatatör etkiye sahiptirler. Arteriyel basınç düşmelerinde inhibisyona uğrarlar. İkinci ekstrinsik faktör kanda sirküle eden adrenalin ve noradrenalinidir. Bunlar afferent ve efferent arteriollerde aynı etkiyi yaptıklarından, glomerul filtrasyon miktarında bir değişiklik yapmazlar.

2- İntresik faktörler: Böbrek bütün sinirlerinden izole edilirse (denervasyon) yine de dış basınç değişikliklerine (80-180 mm Hg arası) renal kan akımı ve glomerul filtrasyonunda büyük değişiklikler yapmadan adaptasyon gösterebilir. Buna böbreğin otoregülasyonu denmektedir. Otoregülasyon bugün dört teori ile izah edilmek istenmiştir. 1- Hücre seperasyonu teorisi, 2- Myojenik teori, 3- Anjiotensin teorisi, 4- İntrarenal kolinerjik regülasyon teorisi. Seperasyon teorisi kan akımı hızı ile arteriyollerdeki kanda bulunan eritrositlerin plazmadan az veya çok ayrılmaları (seperasyon) sebebiyle kan akımının artması veya azalması, myojenik teori, intrarenal arteriollerdeki kas liflerinin kan basınç değişikliklerine göre kasılmalarının artması veya azalması, anjiotensin teorisi, kan basıncının artması ile GFH'nın artması sonucu fazla Na gelmesinin renin salgılanmasının fazlaştırması ve sonucunda afferent spazm yapması tarzında izah edilmektedir. Kolinerjik teori de ise, yukarıda da bahsedildiği gibi intrarenal kolinerjik sinirlerin artmış arter basıncında inhibe olarak vazodilatasyonu önlemek suretiyle renal kan basıncının ayarlanmasını öngörmektedir. (21). Nitekim bir çalışmada sirotik ratlarda renal sempatektomi glomerüler filtrasyon hızını arttırmıştır (6).

### **II.2.2. Kronik karaciğer hastalığında renal kan akımı ve renal fonksiyonlar**

Özellikle ileri karaciğer yetmezliğinde renal fonksiyon bozukluğu gelişmesi 19. yüzyılda farkedilmiştir (22). Bu birliktelik ilk olarak Flint ve Frerichs tarafından tanımlanmış, asitli siroz olgusunda oligüri rapor edilmiştir. Özel bir antite olan hepatorenal sendromda (HRS) görülen böbrek yetmezliği öncelikli olarak fonksiyonel olduğu düşüncesi, HRS'lu hastalardan alınan böbreklerin kronik böbrek yetmezliği hastalarına transplante edildiğinde normal fonksiyon göstermesi ve HRS'lu hastalarda başarılı karaciğer transplantasyonu sonrası renal fonksiyonların normale dönmesi ile desteklenmiştir (23). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda HRS'da görülen böbrek yetmezliğinin fonksiyonel olduğu kanıtlanmış ve renal dolaşımda ciddi vazokonstriksiyon nedeniyle oluştuğu sonucuna varılmış, hastalarda azalmış renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon hızı, ciddi su ve tuz retansiyonu, oligüri ve azotemi saptanmıştır (23-24). HRS'lu hastalarda yapılan böbrek biyopsilerinde ve postmortem incelemelerde histolojik hasara rastlanılmamaktadır (25). Hastalığın fonksiyonel olduğunu destekliyen bir çalışmada, hastaların renal arteriogramlarında kortikal nefrogramların belirgin bozukluk veya yokluğu ile korteksteki damarlarda dolum azlığı gösterilmiştir. Arteriogram postmortem olarak tekrarlandığında ise vasküler görünümde belirgin olarak düzelme saptanmıştır (23). Başta renal kortikal damarlar olmak üzere renal perfüzyon azalması HRS patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Ancak renal kan akımı benzer düzeyde azalmış

hastalardan birinde HRS gelişirken diğerinde gelişmeyebilmektedir. Renal hipoperfüzyon dolaşan efektif volüm azlığında veya renal damarlarda vazokonstriksiyon sonucu ortaya çıkabilir.

Renal vasküler yapıların doppler ultrasonografi ile değerlendirildiği bir çalışmada azotemisi olmayan 180 sirotik hastanın %42'sinde Rİ arttığı saptanmıştır. Rİ yüksek hastaların %26'sında HRS gelişirken Rİ normal olan hastaların %1'inde HRS gelişmiştir (2). Otonom sinir sistemi ve özellikle sempatik sinir sistemi HRS'lu hastalarda aktive olduğundan renal vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonu mevcuttur (3). Birçok çalışmada renal ve splanknik vasküler yatakta katekolamin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (4). Hepatorenal innervasyonun önemi, artmış intrahepatik basıncın afferent renal sempatoadrenerjik aktivitede artışa neden olması ile ortaya çıkmıştır (5). Böbrekte afferent arteriolde vazokonstriksiyon olması renal kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızında (GFH) azalmaya ve tubuler sodyum ve su reabsorbsiyonunda artışa neden olur. Sirotik ratlarda renal sempatektomi glomeruler filtrasyon hızını arttırmıştır ve ayrıca HRS'lu hastalarda renal sempatektomi renal kan akımını ve renal fonksiyonlarda geçici düzelmelere yol açmıştır (6).

Kompanse sirozu ve portal hipertansiyonu olan hastalarda arteriyel vazodilatasyon mevcuttur. Arteriyel hipotansiyon asitli sirotik hastalarda özellikle de böbrek yetmezlikli vakalarda sık görülen bulgudur. Yüksek kardiyak output, azalmış GFH, düşük sistemik vasküler rezistans bulgularına stimüle olmuş renin-anjiyotensin, aldosteron aksı ile sempatik sinir sistemi ve arjinin-vasopressine rağmen sıklıkla rastlanılır. Burada öngörülen mekanizma özellikle splanknik dolaşımında belirgin olan primer periferik vazodilatasyondur (26). Endotel hücrelerinde artmış nitrik oksit üretimi vazodilatasyona yol açan ana sebeptir. Sonuçta arteriyel dolaşımında yetersiz doluş ve hiperdinamik dolaşım oluşmaktadır.

Normalde kan basıncındaki düşümlere, renal kan akımındaki dalgalanmalara böbrekler otoregülasyonla yanıt verirler. Kan basıncı 70-75 mm Hg'nın altına düşmedikçe otoregülasyonla stabil renal kan akımı sağlanır (27). Bu kan basıncı değerlerinin altında, renal kan akımı perfüzyon basıncı ile orantılıdır. HRS'lu hastalarda görülen sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve ciddi renal vazokonstriksiyon, otoregülasyon mekanizmasında değişikliklere yol açarak renal kan akımını basınca bağımlı hale getirmektedir. Kan basıncındaki hafif düşüşler bile bu hastalarda renal kan akımını azaltmaktadır. Bu nedenledir ki HRS'lu hastalarda kan basıncını arttıran medikasyonlar hastalarda idrar çıkışını, sodyum atılımını ve GFH değişen oranlarda etkilemektedir.

Renin anjiyotensin ve aldosteron sistemi (RAAS) dekompanse sirozlu hastaların önemli bir bölümünde aktive olmuştur (28). Artmış anjiyotensin II seviyeleri glomeruler

effeent arteriolde selektif vazokonstriksiyon ile renal fonksiyonu korumaya çalışır. Hastalara anjiotensin II reseptör blokörü veya anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü verilmesi halinde belirgin hipotansiyon ve GFH'da düşüş olur (29). Tersine sirotik hastalara anjiotensin II infüzyonu bazı hastalarda GFH olumlu yönde etkilemektedir. Son çalışmalarda losartanın portal hipertansiyonu ve sirozu olan hastalarda portal basıncı azalttığı ve anjiyotensine vasküler bağımlılığı azalttığı görülmüştür (30).

### **II.3. Otonom sinir sistemi ve gastrointestinal sistem**

Vücudun visseral fonksiyonlarını kontrol eden sinir sistemine otonom sinir sistemi (OSS) adı verilir. Bu sistem arteryel basınç, gastrointestinal motilite ve sekresyonlar, böbrek fonksiyonları, mesane boşalması, terleme, vücut ısısı ve başka birçok aktivitenin kontrolüne yardım eder. OSS visseral fonksiyonları hızlı ve şiddetli bir şekilde değiştirebilir.

OSS başlıca omurilik, beyin sapı ve hipotalamusta lokalize olan merkezler tarafından aktive edilir. OSS genellikle visseral refleksler yoluyla etki gösterir. Effeent otonom sinyaller, sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak adlandırılan 2 temel grupla aktarılır. Gastrointestinal sistem üzerinde daha çok parasempatik etki vardır. Gastrointestinal sistem intramural pleksus veya intrensek sinir sistemi olarak bilinen kendi sinir sistemine sahiptir. Parasempatik stimölasyonlar genellikle peristaltizmi arttırarak veya sfinkterleri gevşeterek gıdaların kanal boyunca hızla ilerlemesini sağlar. Bu yolla gastrointestinal sistemin aktivasyon derecesi artar. OSS'nin kan damarları üzerine olan etkileri bilinmektedir ve özellikle sempatik uyarılar arteriollerde vazokonstrüksiyona yol açarken parasempatik uyarılar genellikle vazodilatasyona neden olmaktadır.

Gastrointestinal sistemin normal fonksiyonu sempatik stimölasyona fazla bağımlı değildir. Bununla beraber güçlü sempatik innervasyon peristaltizmi inhibe eder ve sfinkterlerin tonusunu arttırır. Sonuç olarak besinlerin kanal boyunca ilerlemesinde büyük ölçüde yavaşlama olur.

#### **II.3.1. Sirozda otonom nöropati**

OSS disfonksiyonu diabetes mellitus ve alkol kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek bir komplikasyondur (31,32). Ancak sirozlu hastalarda da sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Alkolik ve alkol dışı etiyolojiye bağlı kronik karaciğer hastalığında hemen hemen eşit oranda görülmekle birlikte nonsirotik portal hipertansiyonda da görülebilmektedir (33). Son dönem karaciğer hastalarında sıklıkla görülen ON yüksek mortalite oranları ile birlikte olan bir durumdur (34). ON'si olan karaciğer sirozlu hastaların sepsis veya varis kanaması gibi

mortalitesi son derece yüksek olan durumlara uygun yanıt veremediğine ya da oluşan yanıtın yetersiz olduğuna dair yapılmış çalışmalar vardır (35). Kronik alkol kullanımı olanlarda periferik nöropati görülebildiği bilinmektedir. Bu hastalarda nöropatinin sebebi bilinmemekle birlikte alkolün sinir sistemi üzerine olan direk toksik etkisinin sebep olabileceği düşünülmektedir (36).

ON sıklığı sirotik hastalarda % 45-80 arasında değişmektedir. ON'si olan hastaların mortalitesinin daha fazla olduğu ve kötü gidişe sahip bir hasta grubunu temsil ettiği bildirilmiştir (37). Ayrıca ON sıklığının siroz yanında ekstrahepatik portal ven obstrüksiyonu ve nonsirotik portal fibrozis gibi portal hipertansiyona yol açan diğer durumlarda da arttığı (33) ve karaciğer transplantasyonu yapılan son dönem karaciğer sirozlu hastalarda transplantasyon sonrası %70'e varan oranda iyileşme bulunduğu da bildirilmiştir (38).

Kronik karaciğer hastalığında ON'nin oluş mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen mekanizmalar şunlardır (33):

- a) Alkolün sinir sistemi üzerine olan direkt toksik etkileri
- b) Malnütrisyon; sirotik hastalarda iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlı olarak nütrisyonel durum bozuk olabilir.
- c) Kronik karaciğer hastalığının hemen tüm formlarında dolaşan immün globulin düzeylerinde değişiklikler vardır, otonom nöropati immünglobulin ve immünkomplekslerin sinirlerde depozisyonuna bağlı olabilir.
- d) Kronik karaciğer hastalığında dolaşımda bulunan vazodilatör maddeler sebebiyle vasküler yanıtın bozulması
- e) Dolaşımda bulunan yalancı nörotransmitterlerin etkisi
- f) Şu ana kadar tespit edilmemiş bir endojen vazodilatörün, anjiotensin II yada endojen vazodilatörlerin etkisini modifiye etmesi

ON'nin etiolojiye bağlı olmaksızın kronik karaciğer hastalıklarının tüm formlarında görülebilmesi, nöropatinin karaciğer hasarına sekonder olabileceğini düşündürmektedir. Ancak Rangari ve ark. otonom nöropatinin sadece hepatosellüler yetmezlikte değil, ekstrahepatik portal ven obstrüksiyonu ve nonsirotik portal fibrozis gibi portal hipertansiyon yapan diğer sebeplerde de olabileceğini göstermişlerdir (33).



### III. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen karaciğer sirozu tanısı konulmuş 59 hasta ve 45 sağlıklı birey olmak üzere 104 kişi üzerinde yapıldı. Çalışma öncesinde Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulunun 12 Mayıs 2004 tarih ve 2004/AP-384 sayılı onayı ve KA04/63 no'lu araştırma projesinin onayı alınmıştır. Karaciğer sirozu tanısı, karaciğer biyopsi materyallerinin histolojik olarak incelenmesi ya da klinik, biyokimyasal veya direkt ve indirekt ultrasonografik bulgularla (karaciğer parankiminde heterojenite, kontur düzensizliği, kaudat lob/sağ lob oranının 0.65'in üzerinde olması, splenomegali, portal ven çapında artma, asit gibi portal hipertansiyon bulguları) konuldu.

ON'ye yol açabilecek ilaç kullanma öyküsü olanlar, diabetes mellitus tanısıyla takip edilenler, iskemik kalp hastalığı olanlar, hipertansiyon, nefrektomi, renal kist, renal arter stenozu, renal fonksiyon bozukluğu olanlar, abdominal vasküler yapılar stentleme öyküsü olanlar, portal ven trombüsü olması, obezite nedeni ile sağlıklı ölçüm yapılamayanlar, hamileler ve hamilelik kuşkusu olanlar, abdominal cerrahi geçirenler, böbrek kan akımını etkileyecek hastalığı olan ve ilaç kullanma öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bütün sirozlu hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre gruplandırıldı (20). Çalışmaya alınan karaciğer sirozlu hastaların yaş, cins, etiyoloji, sağ ve sol böbrek boyutu, parankim kalınlığı, ana renal arter ve interlober arter rezistans indeksleri (Rİ) değerlendirildi. Aynı ölçümler kontrol grubu için de yapıldı.

#### **Otonom Nöropati Testleri :**

Çalışmaya alınan tüm hastalara Ewing ve Clarke tarafından tanımlanan ON testleri yapıldı (39). Kardiyak parasempatik fonksiyonları değerlendirmek için Valsalva manevrasına kalp hızı cevabı, derin nefes alıp verme esnasında kalp hızı değişikliği ve ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtını içeren üç ve sempatik fonksiyonları değerlendirmek için ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı ve yumruk sıkıya kan basıncı yanıtını içeren iki standart test kullanıldı.

#### **Kardiyak parasempatik hasarı yansıtan testler:**

*Valsalva manevrasına kalp hızı cevabı:*

Valsalva manevrası esnasında kan basıncı düşer ve kalp hızı artar. Manevra sonrası kan basıncı yükselerek istirahat seviyelerine ulaşır ve kalp hızı yavaşlar. Otonomik hasarı olan

hastalarda kan basıncında düşme yavaş ve hafif olur, kalp hızında değişiklik gözlenmez. Test esnasında hasta modifiye bir sfingomanometreye üfleterek basıncı 15 saniye boyunca 40 mmHg da tutar ve bu esnada sürekli elektrokardiyografik (EKG) kayıt alınır. Test bir dakika aralıklarla üç kez tekrarlanır. Sonuç Valsalva oranı olarak ifade edilir ve manevra sonrası en uzun R-R aralığının manevra esnasındaki en kısa R-R aralığına oranıdır. Üç testin ortalaması alınarak sonuç bulunur.

*Derin nefes alıp verme esnasında kalp hızı değişikliği:*

Normalde kalp atım hızı değişkendir ve bu durum sağlam bir parasempatik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Hastadan dakikada 6 kez derin nefes alıp vermesi istenir ve bu sırada sürekli EKG kaydı alınır. EKG üzerinde maksimum ve minimum R-R aralıkları bir cetvel aracılığıyla işaretlenir ve dakikadaki kalp atım sayısına çevrilir. Sonuç maksimum ve minimum kalp atım hızları arasındaki fark olarak ifade edilir.

*Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı:*

Yatar durumdan ayakta durur pozisyona gelme esnasında yaklaşık 15. atım civarında kalp atımında maksimum artış ve 30. atım civarında maksimum bradikardi oluşur. Bu yanıt vagus siniri aracılık eder. Test esnasında hastadan yatar durumda iken sürekli EKG kaydı alınmaya başlanır. Daha sonra işaret konularak hastadan ayağa kalkması istenir. Bir cetvel aracılığıyla 15. atım civarındaki en kısa ve 30. atım civarındaki en uzun R-R aralığı ölçülür. Karakteristik olarak kalp hızı yanıtı 30:15 oranı olarak ifade edilir. Bu test objektiftir, uygulaması kolaydır ve hastanın çok az uyum sağlayabilmesi yeterlidir. Hastanın yaşı ve istirahat kalp hızından etkilenmemektedir.

**Sempatik hasarı yansıtan testler**

*Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı:*

Ayağa kalkma esnasında kanın ayaklarda göllenmesine bağlı olarak kan basıncında düşme olur. Bu durum normalde periferik vazokonstriksiyon ile hemen düzelir. Otonomik hasarı olan hastalarda kan basıncı ayağa kalktıktan sonra düşük kalmaya devam eder. Hasta yatarken ve ayağa kalktıktan sonra arteriyel kan basıncı ölçülür. Sistolik kan basıncındaki postural değişiklik hesaplanır. Bu basit test sadece şiddetli periferik sempatik hasarlanması olanlarda anormal sonuç verir.

*Yumruk sıkmaya kan basıncı yanıtı*

Yumruk sıkma esnasında kan basıncında ani bir yükselme olur. Test esnasında bir el sıkma manometresi ile maksimal istemli kontraksiyon tespit edilir. Daha sonra hastadan maksimal kontraksiyonun % 30'u civarında dinamometreyi sıkması istenir. Arteriyel kan

basıncı dinamometre sıkılmadan önce ve sonrasında birer dakika arayla üç kez ölçülür. Sonuç, sıkma esnasındaki en yüksek diyastolik basınç ile dinamometre sıkılmadan önceki ortalama diyastolik basınç arasındaki fark olarak ifade edilir.

Tablo 3.1'de her test için normal, sınırdaki ve anormal sonuçlar verilmiştir.

**Tablo 3.1 Otonom nöropati testlerinin değerlendirilmesi**

	Normal	Sınırdaki	Anormal
<b>Parasempatik fonksiyonları yansıtan testler</b>			
Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı	$\geq 1.21$	1.11-1.20	1.10
Derin inspiriyum esnasında kalp hızı değişikliği (maksimum/minimum kalp hızı)	$\geq 15$ atım/dk	11-14 atım/dk	$\leq 10$ atım/dk
Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı (30:15 oranı)	$\geq 1.04$	1.01-1.03	$\leq 1.00$
<b>Sempatik fonksiyonları yansıtan testler</b>			
Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı (sistolik KB düşme)	$\leq 10$ mmHg	11-29 mmHg	$\geq 30$ mmHg
Avucu sıkmaya kan basıncı yanıtı (diastolik KB artma)	$\geq 16$ mmHg	11-15 mmHg	$\leq 10$ mmHg

KB: kan basıncı

Sonuçlara göre hastalar dört gruba ayrılabilir.

- 1- Normal
- 2- Erken parasempatik hasar: Üç testten biri anormal
- 3- Kesin parasempatik hasar: Üç testten en az ikisi anormal
- 4- Kombine sempatik ve parasempatik hasar: Kesin parasempatik hasara ek olarak bir ya da iki sempatik test anormal

**Renal kan akımının doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi :**

Tüm olgulara bir gecelik, 8 saat açlıktan sonra sabah renal renkli doppler ultrasonografi (RDUS) yapıldı. RDUS incelemede Siemens 5000 cihaz ve 3.5 MHz konveks prob kullanılarak ana ve interlober arter rezistans indeksleri ölçüldü. Bütün olgularda her iki böbrekten üst, orta ve alt polden ölçümler yapıldı ve ortalama değerleri alındı. Hastalar kontralateral dekübit pozisyonda (sol böbrek için sağ dekübit) ya da supin pozisyonda

incelendi ve doppler açısı 30-60 derecede tutuldu. Tüm kayıtlar hastalar nefes tutarken elde edildi ve böylece respirasyon artefaktları minimize edilerek ana ve intrarenal arteriyel vaskülarizasyon ortaya kondu. Örneklemeler ana ve interlober arter düzeyinden yapılarak kan akım hızları ölçüldü. RI değerleri sistemde mevcut bir yazılım sayesinde ( $RI = S-D/S$ ; S: pik sistolik hız, D: end-diastolik hız) ve her bir böbrek için 3 ölçümün ortalaması olarak elde edildi. Bütün ölçümler aynı cihaz ve aynı radyolog tarafından yapıldı.

### **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel hesaplamalar SPSS 9.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz için Student t testi (gerektiğinde Mann-Whitney U testi), Ki-kare ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## IV. BULGULAR

Çalışmaya toplam 59 karaciğer sirozlu hasta ve 45 sağlıklı kontrol olmak üzere 104 kişi alındı. Sirotik hastaların 25'i kadın, 34'u erkek, kontrol grubunun 26'si kadın 19'u erkekti. Sirotik hastaların median yaşı 57,4 yıl (yaş aralığı: 31-87) , kontrol grubunun 55,8 yıl (yaş aralığı: 21-74) idi. Çalışmaya alınan 59 sirotik hastanın 30'u (%50,8) Child-Pugh A, 17'si (%28,8) Child-Pugh B ve 12'si (%20,3) Child-Pugh C idi. Siroz etyolojisi açısından hastalar incelendiğinde hepatit B'ye bağlı 22/59 (%37,3), hepatit C'ye bağlı 22/59 (%37,3), kriptojenik 9/59 (%15,3), alkol 4/59 (%6,8) ve otoimmün 2/59 (%3,4) hasta vardı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmektedir. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından uygunluk vardı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri**

	<b>Kontrol</b>	<b>Hasta</b>
<b>Toplam sayı</b>	45	59
<i>Child-Pugh A</i>		30
<i>Child-Pugh B</i>		17
<i>Child-Pugh C</i>		12
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	26/19	25/34
<b>Yaş (yıl)</b>	55,8±12,3	57,4±10,3
<b>Siroz etyolojisi</b>	Hepatit B	22
	Hepatit C	22
	Kriptojenik	9
	Alkol	4
	Otoimmün	2

Tablo 4.2'de çalışmaya alınan sirotik hastalar ve kontrol grubunda RDUS ile ölçülen sağ ve sol ortalama böbrek boyutu, parankim kalınlığı, ana renal arter ve interlober arter Rİ değerleri gösterilmektedir.

**Tablo 4.2 Sirotik hastalar ve kontrol grubunda bilateral ortalama böbrek boyutu, parankim kalınlığı, ana renal arter ve interlober arter Rİ değerleri**

	<b>Sirotik hastalar</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p</b>
<b>Sağ bb<sup>^</sup> boyutu</b>	104,32±12,28 mm	107,80±9,02 mm	0,099
<b>Sol bb<sup>^</sup> boyutu</b>	109,34±12,01 mm	107,27±8,77 mm	0,312
<b>Sağ bb<sup>^</sup> parankim kalınlığı</b>	13,3±2,4 mm	12,7±1,4 mm	0,168
<b>Sol bb<sup>^</sup> parankim kalınlığı</b>	12,7±2,1 mm	12,0±1,8 mm	0,073
<b>Sağ renal arter Rİ</b>	0,70±0,06	0,61±0,03	<0,001*
<b>Sol renal arter Rİ</b>	0,69±0,06	0,61±0,03	<0,001*
<b>Sağ interlober arter Rİ</b>	0,65±0,06	0,57±0,04	<0,001*
<b>Sol interlober arter Rİ</b>	0,66±0,06	0,56±0,03	<0,001*

mm: milimetre.

<sup>^</sup>: böbrek.

\*: İstatistiksel olarak anlamlı.

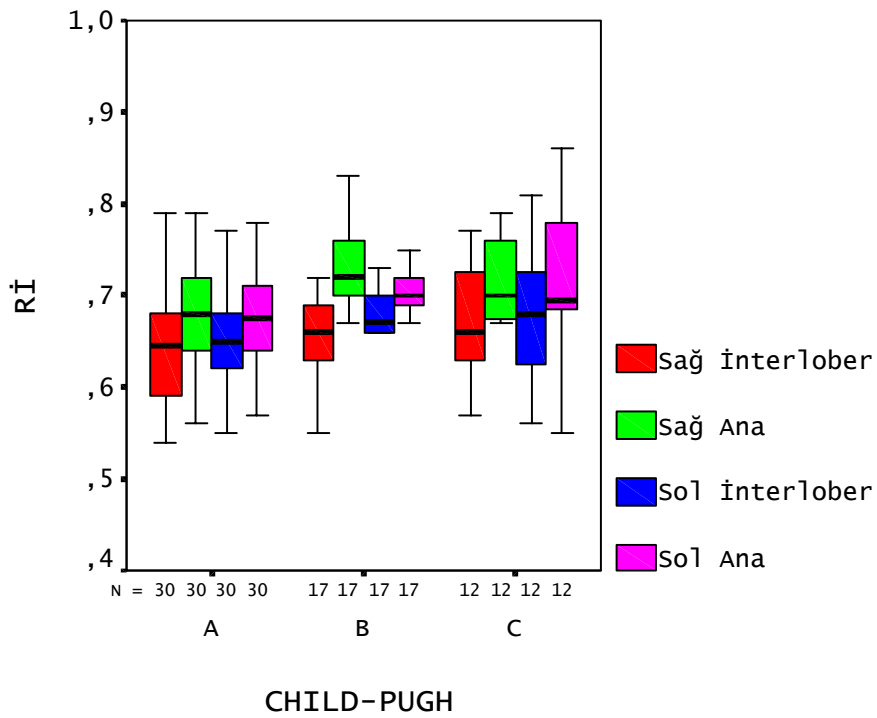
Rİ: rezistans indeksi.

Sirotik hastalar ile kontrol grubu arasında bilateral böbrek boyut ve parankim kalınlığı açısından fark yok iken renal arter ve interlober arter Rİ ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi (p<0,001) (Tablo- 4.2).

Sirotik hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre kendi aralarında böbrek boyutu, parankim kalınlığı ve Rİ'leri açısından karşılaştırıldı. Child-Pugh A ile B arasında sadece sağ böbrek parankim kalınlığı (Child-Pugh A: 12,2±2,0 mm ve Child-Pugh B: 14,3±2,2 mm p=0,003) ve sağ renal arter Rİ'leri (Child-Pugh A: 0,68±0,07 mm ve Child-Pugh B: 0,72±0,06 mm p=0,021) arasında anlamlı fark vardı. Diğer parametreler açısından Child-Pugh seviyelerine göre belirgin fark gözlenmedi. Sirotik hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre

kendi aralarındaki Rİ'leri açısından karşılaştırılması şekil 4.1'de gösterilmektedir. Erken evre siroz (Child-Pugh A) ve ileri evre siroz (Child-Pugh B ve C) olarak gruplanıp incelendiğinde, erken evre sirozlu 30 hastanın ve ileri evre sirozlu 29 hastanın kendi aralarında böbrek boyutu, parankim kalınlığı ve Rİ'leri karşılaştırıldı. İleri evre sirozu olan hastalarda sağ ana renal arter Rİ, sağ böbrek boyutu ve parankim kalınlığında anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ) (tablo 4.6).

**Şekil 4.1 Sirotik hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre Rİ'leri açısından karşılaştırılması**



Rİ: Rezistans indeksi

**Tablo 4.6 Erken ve ileri evre sirozlu hastaların bilateral ortalama böbrek boyutu, parankim kalınlığı, ana renal arter ve interlober arter Rİ değerleri**

	<b>Erken evre siroz (Child-Pugh A) 30 hasta</b>	<b>İleri evre siroz (Child-Pugh B ve C) 29 hasta</b>	<b>P</b>
<b>Sağ bb<sup>^</sup> boyutu</b>	100,60±8,72 mm	108±14,26 mm	0,018*
<b>Sol bb<sup>^</sup> boyutu</b>	107,50±9,80 mm	11,24±13,84 mm	0,238
<b>Sağ bb<sup>^</sup> parankim kalınlığı</b>	12,20±2,04 mm	14,45±2,26 mm	0,001*
<b>Sol bb<sup>^</sup> parankim kalınlığı</b>	12,43±2,11 mm	13,14±2,20 mm	0,215
<b>Sağ renal arter Rİ</b>	0,68±0,07	0,72±0,05	0,041*
<b>Sol renal arter Rİ</b>	0,68±0,06	0,70±0,07	0,158
<b>Sağ interlober arter Rİ</b>	0,64±0,06	0,66±0,06	0,135
<b>Sol interlober arter Rİ</b>	0,65±0,05	0,66±0,06	0,348

mm: milimetre.

<sup>^</sup>: böbrek.

\*: İstatistiksel olarak anlamlı.

Rİ: rezistans indeksi.

Çalışmaya alınan 59 sirozlu hastanın 37'sinde (%62,7) otonom nöropati tespit edildi. Nöropatisi olan 37 hastanın 12'sinde (%32,4) erken parasempatik hasar, 18'inde (%48,6) belirgin parasempatik hasar ve 7'sinde (%18,9) kombine sempatik ve parasempatik hasar vardı. Otonom nöropati varlığının Child-Pugh gruplarına göre dağılımı tablo 4.3'te gösterilmektedir.



**Tablo 4.3: Sirotik hastalarda otonom nöropatinin Child-Pugh sınıflamasına göre dağılımı**

	<b>Child A Sayı: 30</b>	<b>Child B Sayı: 17</b>	<b>Child C Sayı: 12</b>	<b>Toplam Sayı: 59 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Otonom nöropati var</b>	14/30 (%46,7)	12/17 (%70,6)	11/12 (%91,7)	37/59 (%62,7)	0,005

Tablo 4.3'te görüldüğü gibi siroz evresi arttıkça ON sıklığı artmaktaydı ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,005$ ). Erken evre siroz ve ileri evre siroz olarak incelendiğinde, erken evre sirozlu 30 hastanın 14'ünde(%46,7) ON varken, ileri evre sirozlu 29 hastanın 23'ünde (%79,3) ON vardı. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,01$ ). Sirozun etyolojisi açısından bakıldığında farklı etyolojiler arasında ON'nin mevcudiyeti açısından farklılık gözlenmedi.

Sirotik hastalarda RDUSG ile ölçülen bütün parametreler otonom nöropatisi olan ve olmayan hastada karşılaştırıldı. ON'si olan 37 sirotik hasta ile ON'si olmayan 22 hastanın bulguları karşılaştırıldığında her iki böbrek boyut, parankim, ana renal ve interlober arter RI'leri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) ( Tablo 4.4).

**Tablo 4.4 Otonom nöropatisi olan ve olmayan sirotik hastaların RDUSG bulguları**

	<b>otonom nöropati (+)</b>	<b>otonom nöropati (-)</b>	<b><i>P</i></b>
<b>Sağ bb^ boyutu</b>	104,3±13,7 mm	104,2±9,6 mm	p>0,05
<b>Sol bb^ boyutu</b>	109,3±12 mm	109,2±12,2 mm	p>0,05
<b>Sağ bb^ parankim kalınlığı</b>	13,6±2,4 mm	12,7±2,2 mm	p>0,05
<b>Sol bb^ parankim kalınlığı</b>	12,8±2,1 mm	12,6±2,2 mm	p>0,05
<b>Sağ renal arter Rİ</b>	0,70±0,06	0,70±0,07	p>0,05
<b>Sol renal arter Rİ</b>	0,69±0,07	0,68±0,06	p>0,05
<b>Sağ interlober arter Rİ</b>	0,66±0,06	0,64±0,06	p>0,05
<b>Sol interlober arter Rİ</b>	0,66±0,06	0,65±0,05	p>0,05

mm: milimetre.

^: böbrek

Rİ: rezistans indeksi.

Nöropatisi olan 37 sirotik hastanın erken parasempatik, belirgin parasempatik, kombine sempatik ve parasempatik hasarı olan hastaların ölçülen RDUSG bulguları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5 Sirotik otonom nöropatili hastaların otonom nöropati türüne göre RDUSG bulguları**

	Erken parasempatik hasar (12 hasta)	belirgin parasempatik hasar (18 hasta)	kombine sempatik ve parasempatik hasar (7 hasta)	<i>P</i>
<b>Sağ renal arter Rİ</b>	0,71±0,007	0,70±0,06	0,68±0,03	p>0,05
<b>Sol renal arter Rİ</b>	0,70±0,05	0,68±0,08	0,70±0,06	p>0,05
<b>Sağ interlober arter Rİ</b>	0,64±0,05	0,67±0,07	0,66±0,03	p>0,05
<b>Sol interlober arter Rİ</b>	0,66±0,06	0,66±0,07	0,66±0,05	p>0,05

Rİ: rezistans indeksi.

Sirotik 59 hastanın 17'sinde (%28,8) asit mevcuttu. Asiti olan ve olmayan sirotik hastaların RDUSG bulguları karşılaştırıldığında her iki grupta fark yoktu (p>0,05). Ayrıca otonom nöropatisi ve asiti olan grup ile otonom nöropatisi olan fakat asiti olmayan grup karşılaştırıldığında her iki grupta da fark yoktu (p>0,05).

## V. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu karaciğer dışı bir çok organı etkileyebilen bir hastalıktır. Etkilenebilen organlardan birisi de böbreklerdir. Sirozlu hastalarda renal kan akımında çeşitli hemodinamik değişiklikler olmaktadır. Bu hastalarda düşük periferik rezistans sonucu düşük kan basıncı, artmış kardiyak indeks ve plazma hacmi sirozlu hastaların erken dönemlerinde bile saptanabilen artmış renal vasküler direnç ile azalmış renal kan akımı bulguları mevcuttur. Bu durum klinik olarak saptanabilen böbrek fonksiyon bozukluğundan önce gelişmektedir. Karaciğer sirozlu hastalarda sıklıkla sistemik, splanknik ve renal dolaşımında çeşitli hemodinamik değişiklikler mevcuttur. Bu hemodinamik değişiklikler özellikle ileri evre sirozu olan hastalarda daha belirgin olmaktadır. Biz çalışmamızda sirozlu hastalarda doppler ultrasonografi ile renal vasküler rezistans indekslerini araştırmayı ve bu bulguların otonom nöropati ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Özellikle dekompanse sirotik hastalarda sıklıkla böbrek fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda en ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu HRS'dur. Bu sendrom sirozun iyi tanımlanmış bir komplikasyonu olup renal fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmadan önce erken hemodinamik değişiklikler gösterir. Bu hemodinamik değişiklikler incelendiğinde dikkati çeken nokta, splanknik dolaşımında meydana gelen vazodilatasyon ile renal dolaşımdaki vazokonstriksiyonun bir paradoks oluşmasıdır. Artmış renal arterial vasküler rezistans haftalar veya aylar içerisinde böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Bu nedenle ileri evre sirotik olgularda bile kan üre azotu, kreatinin ve kreatinin klirensi göstergeleri normal kalmaktadır. Kompleks ve invazif hemodinamik teknikler ile sistemik basınç değişiklikleri ve renal perfüzyondaki bozulma (anjyografi, klirens çalışmaları gibi.) ortaya konabilirse de doppler sonografi, hızlı ve noninvazif olarak interlober, interlobüler ve arkuat arterlerin görüntülenmesini sağlar, hatta aşırı renal yetmezlik gelişmesinden çok önce Rİ değerlerindeki yükselmeleri ortaya koyabilir (40). Sintigrafik renal perfüzyon çalışmaları negatif iken dahi Rİ değerlerinde yükselmeler tanımlanmıştır (41). Rİ değerlerindeki yükselme plazma renin seviyesindeki artış ile koreledir ve sirotik hastalığın ciddiyetini yansıtır (42). Doppler ultrasonografinin (USG) renal fonksiyon bozukluğunu, laboratuvar testlerinin bozulmasından çok önce Rİ değerleri üzerinden saptayabildiği gösterilmiştir (2). Doppler USG renal disfonksiyon gelişme riski bulunan nonazotemik hastaların tespitine olanak tanıyan noninvaziv bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Rİ değerlerinin bu hastaların sürvisinin belirlenmesinde de yeri olduğu bildirilmektedir (43). Sirozlu hastalarda

doppler USG kullanılarak renal ve interlober arterlerde kan akımları ve Rİ'leri ile ilişkili çalışmalar mevcuttur (2,44). Platt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada doppler USG ile akut tübüler nekroz ve akut prerenal yetmezlik arasındaki ayırımı yaparak artmış renal vasküler rezistansı göstermişlerdir (45). Colli ve arkadaşları benzer bir çalışmada dekompanse sirotik olgularda böbrek rezistans indeksleri, asitsiz kompanse sirotik ve sağlıklı kontrol olgularından daha yüksek tesbit etmişlerdir (46). Ülkemizde Çelebi ve arkadaşlarının asitli 20, asitsiz 11 sirotik hasta ve 23 sağlıklı kontrol üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada asitli sirotik olgularda, kompanse sirotik ve kontrol grubuna göre intrarenal arterlerde yüksek rezistans indeksleri tesbit etmişlerdir (47). Mısır'dan Abdallah ve arkadaşları 10 asitli ve 11 asitsiz pediatrik hasta üzerinde yaptıkları renal hemodinamiğe ilişkin çalışmalarında rezistans indekslerini asitli sirotik hastalarda asitsiz sirotik hastalara ve kontrol gruplarına göre anlamlı değerlerde daha yüksek tesbit etmişlerdir. Diğer taraftan kompanse sirotik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre rezistans indekslerini yüksek bulmuşlardır. Bu seride çalışmaya alınan bütün hastaların kreatinin klirensi normal sınırlarda tespit edilmiş olup, yüksek Rİ'ni Child-Pugh skorlamasına göre hepatoselüler yetmezlikle ilişkili bulmuşlardır. Rİ'lerin sirotik hastalarda kontrol grubundan, Child C evresindeki hastalarda ise Child B ve A evresindeki hastalardan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (41). Bizim çalışmamızda sirozlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış renal arter rezistans indeksi (RARI) ve interlober arter rezistans indeksi (İLARI) tesbit edildi. Ayrıca erken (Child A) ve ileri evre (Child B,C) sirozlu hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ileri evre sirotik hastaların RARI'leri daha yüksekti. Asiti olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında herhangi bir fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda da Child skoru arttıkça renal arter Rİ ve interlober arter Rİ değerleri artmakta idi. Ancak sadece sağ renal arterde Rİ artışı, Child A ile B arasında anlamlı fark izlenirken Child A ile C ve Child B ile C arasında anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Sirozlu hastalar ayrıca erken (Child A) ve ileri evre (Child B,C) sirozlu hastalar olarak kendi aralarında karşılaştırıldığında ileri evre sirotik hastaların yine benzer olarak RARI'leri daha yüksekti. Pompilli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise karaciğer transplantasyonu öncesi ve sonrası Rİ sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Transplantasyon öncesi ve sonrası 16 sirotik hastanın intrarenal ve interlober arterlerdeki Rİ değerlerini ölçerek bu hastalara transplantasyon öncesi kan üre azotu, kreatinin ve kreatinin klirensi çalışmaları yapmışlardır. Transplantasyon öncesi bu olguların sekizinde Rİ değerleri anlamlı olarak yüksek tesbit edilirken transplantasyon sonrası yedinci günde bütün olgularda Rİ'lerin normal değerlere düştüğünü gözlemlemişlerdir. Yine bu çalışmada Rİ ile kan üre azotu ve kreatinin klirensi arasında bir ilişki tesbit etmemişlerdir (48). Yine benzer şekilde Rivolta ve

arkadaşlarının 38 asitik sirozlu, 19 asitsiz sirozlu ve 15 sağlıklı kontrollerde yaptıkları çalışmada asitli hastalarda yüksek Rİ ve düşük kan akımı hızları tesbit etmişlerdir (49). Biz sirotik hastalarda asit varlığı ile Rİ arasında bir ilişki tesbit etmedik.

Sirozlu hastalarda en erken bozulan böbrek fonksiyonu sodyum (Na) tutulumudur. Sodyumun artmış tubuler geri emiliminin sebebi RAA sisteminin aktive olması ve aldosteronun artmasıdır. Ayrıca artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu da sodyum retansiyonundan sorumludur. Plazma noradrenalin düzeyleri ile sodyum atılımı arasında ters orantı mevcuttur (50). İkincil olarak etkilenen böbrek fonksiyonu su retansiyonudur. Bu duruma sebep olarak artmış plazma antidiüretik hormon (ADH), azalmış prostaglandin (PG) sentezi ve henle kulpuna azalmış filtrat geçişi sayılabilir. ADH düzeyinin artışı, hipotalamik artmış senteze bağlıdır. Renal vazokonstriksiyon en geç ortaya çıkan renal bozukluktur ve artış RAA sistemi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, ADH ve artmış endotelin sentezine bağlı olarak gelişir (50).

Bir çalışmada renal vasküler yapıların doppler USG ile değerlendirilmesinde, azotemisi olmayan 180 siroz hastasının %42'sinde Rİ arttığı saptanmıştır. Rİ yüksek hastaların %26'sında HRS gelişirken, Rİ normal olan hastaların %1'inde HRS gelişmiştir (2). Otonom sinir sistemi ve özellikle sempatik sinir sistemi HRS'lu hastalarda aktive olduğundan renal vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonu mevcuttur (3). Bir çok çalışmada renal ve splanknik vasküler yatakta katekolamin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (4). Hepatorenal innervasyonun önemi, artmış intrahepatik basıncın afferent renal sempatoadrenerjik aktivitede artışa neden olması ile ortaya çıkmıştır (5). Böbrekte afferent arteriolde vazokonstriksiyon olması renal kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızında (GFH) azalmaya ve tubuler sodyum ve su reabsorbsiyonunda artışa neden olur. Sirotik ratlarda renal sempatektomi glomerüler filtrasyon hızını arttırmıştır ve ayrıca HRS'lu hastalarda lomber sempatik blokaj renal kan akımını ve renal fonksiyonlarda geçici düzelmelere yol açmıştır (6). İspanya'dan Solis-Herruzo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sirotik ve HRS'lu 8 hastada unilaterale lumbar sempatetik blok yapılmasının böbrek fonksiyonlarına etkisini incelemiştir. GFH 25 ml/dk'nın altında olan 5 hastada sempatetik blok yapılması GFH'nı, osmolal klirensi, uriner sodyum ekstraksiyonunu, filtre olan sodyumun fraksiyonel ekstraksiyonunu (FENa) ve efektif renal plazma akımını indükleyerek belirgin olarak arttırmıştır ve plazma renin aktivitesinde azaltmıştır. GFH 25 ml/dk'nın üzerinde olan 3 hastanın renal fonksiyonları üzerine sempatetik blok herhangi bir değişiklik yapmamıştır (51). Bu çalışma göstermektedir ki, ileri düzeyde GFH düşük hastalarda sempatik denervasyon etkili gözükmektedir.

Otonom sinir sistemi disfonksiyonu diabetes mellitus ve alkol kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek bir komplikasyondur. Ancak sirozlu hastalarda da sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Son dönem karaciğer hastalarında sıklıkla görülen ON yüksek mortalite oranları ile birlikte olan bir durumdur (7). Hiperdinamik sirkülatuvar sendromlu hastaların patogeneğinde otonom nöropati rol oynayabilir. Otonom nöropatisi olan karaciğer sirozlu hastaların sepsis veya varis kanaması gibi mortalitesi son derece yüksek olan durumlara uygun yanıt veremediğine ya da oluşan yanıtın yetersiz olduğuna dair yapılmış çalışmalar vardır (9). Kronik alkol kullanımı olanlarda periferik nöropati görülebildiği bilinmektedir. (10). Bizim çalışmamızda sirotik hastalarda otonom nöropati sıklığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilene benzer olarak bulundu. Renal arter ve interlober arter Rİ ise sirotik hastalarda kontrollere göre artmış olmasına rağmen otonom nöropatisi olan ve olmayan sirotik hastalarda, renal arter ve interlober arter Rİ açısından fark yoktu. Bu bulgu otonom nöropati varlığının renal hemodinamikler üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Özel bir antite olan hepatorenal sendromda (HRS) görülen böbrek yetmezliği öncelikli olarak fonksiyonel olduğu düşüncesi, HRS'lu hastalardan alınan böbreklerin kronik böbrek yetmezliği hastalarına transplante edildiğinde normal fonksiyon göstermesi ve HRS'lu hastalarda başarılı karaciğer transplantasyonu sonrası renal fonksiyonların normale dönmesi ile desteklenmiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda HRS'da görülen böbrek yetmezliğinin fonksiyonel olduğu kantlanmış ve renal dolaşımda ciddi vazokonstriksiyon nedeniyle oluştuğu sonucuna varılmış, hastalarda azalmış renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon hızı, ciddi su ve tuz retansiyonu, oligüri ve azotemi saptanmıştır (23-24). HRS'lu hastalarda yapılan böbrek biyopsilerinde ve postmortem incelemelerde histolojik hasara rastlanılmamaktadır (25). Hastalığın fonksiyonel olduğunu destekliyen bir çalışmada, hastaların renal arteriogramlarında kortikal nefrogramların belirgin bozukluk veya yokluğu ile korteksteki damarlarda dolum azlığı gösterilmiştir. Arteriogram postmortem olarak tekrarlandığında ise vasküler görünümde belirgin olarak düzelme saptanmıştır (23). Başta renal kortikal damarlar olmak üzere renal perfüzyon azalması HRS patogeneğinde önemli yer tutmaktadır. Ancak renal kan akımı benzer düzeyde azalmış hastalardan birinde HRS gelişirken diğerinde gelişmeyebilmektedir. Renal hipoperfüzyon dolaşan efektif volüm azlığında veya renal damarlarda vazokonstriksiyon sonucu ortaya çıkabilir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında HRS'lu hastalar yoktu. Dolayısıyla otonom nöropatinin varlığı ile HRS arasında olası bir ilişki hakkında direk yorum yapamadık. Ancak Rİ değerleri ile otonom nöropati arasında ilişkinin görülmemesi yüksek Rİ değerleriyle

birlikte olan HRS açısından da otonom nöropatinin çok belirleyici olmadığını düşündürmektedir.

Kompanse sirozu ve portal hipertansiyonu olan hastalarda arteriyel vazodilatasyon mevcuttur. Arteriyel hipotansiyon asitli sirotik hastalarda özellikle de böbrek yetmezlikli vakalarda sık görülen bulgudur. Yüksek kardiyak output, azalmış GFH, düşük sistemik vasküler rezistans bulgularına stimüle olmuş renin-anjiyotensin, aldosteron aksı ile sempatik sinir sistemi ve arjinin-vasopressine rağmen sıklıkla rastlanılır. Burada öngörülen mekanizma özellikle splanknik dolaşımında belirgin olan primer periferik vazodilatasyondur (26). Endotel hücrelerinde artmış nitrik oksit üretimi vazodilatasyona yol açan ana sebeptir. Sonuçta arteriyel dolaşımında yetersiz doluş ve hiperdinamik dolaşım oluşmaktadır. Normalde kan basıncındaki düşümlere, renal kan akımındaki dalgalanmalara böbrekler otonom regülasyonla yanıt verirler. Kan basıncı 70-75 mm Hg'nın altına düşmedikçe otonom regülasyonla stabil renal kan akımı sağlanır (27). Bu kan basıncı değerlerinin altında, renal kan akımı perfüzyon basıncı ile orantılıdır. HRS'lu hastalarda görülen sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve ciddi renal vazokonstriksiyon, otonom regülasyon mekanizmasında değişikliklere yol açarak renal kan akımını basınca bağımlı hale getirmektedir. Bu nedendir ki HRS'lu hastalarda kan basıncını arttıran medikasyonlar hastalarda idrar çıkışını, sodyum atılımını ve GFH değişen oranlarda etkilemektedir. Bu bilgiler ışığında sempatik sinir sisteminin bir şekilde blokajı ki otonom nöropatide de böyle bir durum beklenebilir, HRS'un seyrini değiştirebilir. Ancak çalışmamız böyle bir beklenti açısından belirgin destekleyici bir sonuç göstermemiştir. Rİ bizim hasta grubumuzda Child seviyesi ile kısmi korelasyon gösterdi ve Child seviyesi ilerledikçe teorik olarak beklenen Rİ artışı gözlemedik. Buna karşılık ON sıklığı, Child evresi ilerledikçe anlamlı artış gösteriyordu. ON ile Rİ arasında belirgin bir ilişki bulamamamız, muhtemelen hasta grubumuzda renal fonksiyonların belirgin bozuk olmaması ile ilişkili olabilir. Çünkü yukarıda da bahsedildiği gibi bir çalışmada GFH 25 ml/dk'nın altında olan HRS'lu hastalarda sempatetik blok, renal fonksiyonlarda ve GFH'da belirgin olarak düzelmeye yol açmıştır.

Otonom sinir sistemi disfonksiyonu diabetes mellitus ve alkol kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek bir komplikasyondur (31,32). Ancak sirozlu hastalarda da sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Alkolik ve alkole bağı olmayan etiyojolojiye bağı kronik karaciğer hastalığında hemen hemen eşit oranda görülmektedir. Keza bizim çalışmamızda alkole bağı sirozu olan 4 olgunun eşit olarak 2'sinde ON varken 2'sinde de ON yoktu. Bizim çalışmamızda sirotik hastalarda yüksek prevalansta ON tesbit edildi. Özellikle vagal nöropatiyi yansıtan parasempatik ON çalışmamızda %48,6 gibi yüksek bir oranda tesbit edildi ve bu daha önce literatürde, Thuluvath ve arkadaşlarının %43 ve Hendrickse ve



arkadaşlarının %44 oranında tesbit ettikleri otonomik parasempatik nöropatiden hafif yüksektir (32,37).

Kronik alkol alımının OSS üzerine olan etkileri iyi bilinmektedir. Alkolik ve non alkolik kronik karaciğer hastalarında ON tariflenmiştir ve bu sadece alkolün direkt sinirlere toksik etkisi ile değil aynı zamanda diğer toksik, metabolik ve nutrisyonel mekanizmalar rol oynamaktadır (32). Sirotik ON'li hastalar genellikle asemptomatiktir ve çok iyi tanınmayabilir. Otonomik testlerdeki anormalliklerle hastanın semptomları arasında bazen korelasyon var iken bazen bu korelasyon olmamaktadır. Bununla beraber sirotik ON genellikle asemptomatik, etyolojiden bağımsız ve varlığı kötü prognozun habercisi olarak kabul edilen bir bulgudur (37). Hendrickse ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada otonomik disfonksiyonu olan sirotik hastalar daha kötü bir hastalık seyrine sahiptirler ve 4 yıllık takip periyodunda ON'si olanlarda %30 mortalite tesbit edilirken, otonom nöropatisi olmayanlarda %6 mortalite tesbit edilmiştir (37). Hiponatreminin vagal nöropati ile ilişkili olduğunu ve bu vagal nöropatisi olan sirotik hastaların özellikle stresli durumları ortaya çıkaran sepsis veya kanama gibi durumlarda yetersiz cevap vermesi bu hastalarda en azından bir bölümünde artmış mortalite ve morbiditeyi açıklayabilmektedir (32,37). Biz ON'nin mortalite üzerindeki etkilerini incelemedik. Çalışmamızda nöropati sıklığının sirozun evresi ile pozitif ilişki göstermesi mortalite üzerindeki etkisinin direk mi yoksa zaten ilerlemiş karaciğer hastalığının getirdiği ilave bozukluklara bağlı bir mortalite artışı ile iç içe geçmiş bir durum olduğunu ayırt ettirmemektedir.

Sirotik hastaların prognoz ve seyrinde otonomik disfonksiyonun rolünü ve bu otonomik disfonksiyonun renal kan akımı üzerine olan etkilerini incelediğimiz çalışmamızda bu yönde belirgin bir ilişki gözlemedik. HRS'lu hastaların dahil olacağı benzer çalışmalar bu hasta grubundaki ON etkisini daha net ortaya koyabilir.

## VI. KAYNAKLAR

1. Sacerdoti D, Bolognes M, Merkel C, et al. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by Duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993;17:219-24.
2. Platt J, Elis JH, Rubin J.M., et al. Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 1994;20(2):362-69.
3. Henriksen JH, Hepatorenal disorders: Role of the sympathetic nervous system. *Semin Liver Dis* 1994;14:35-43.
4. Gaudin C, Braillon A, Poo JL, et al. Regional sympathetic activity of liver disease and hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991;13:161-8.
5. Kostreva D, Castener A, Kampine J. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980;390-4.
6. Solis-Herruzo JA, Duran A, Favela G, et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1987;5:167-73.
7. Fleckenstein JF, Frank S, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 1996;23:471-5.
8. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triper DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *The Lancet* 1992;13:1462-4.
9. Hendrickse MT, Triper DR. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. *Clin Auton Res* 1993;3:227-31.
10. Claus D, Eggers R, Engelhardt A, Neundorfer B, Warecka K. Ethanol and polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1985;72:312-6.
11. D.Verne GN, Soldevia-Pico C, Robinson ME, Spicer KM, Reubes A. Autonomic dysfunction and gastroparesis in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:72-6.
12. B.Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. *Bulletin of the World Health Organization*; 1977:521-40.
13. Erlinger E, Benhamou JP. Cirrhosis: clinical aspects, In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J (eds ) *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2nd ed. Tokyo Oxford University Pres,1999: 629-41.
14. Dolar ME. Karaciğer sirozu ve komplikasyonları, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 343-409.
15. Canoruç F. Kronik hepatitler. In: Telatar H, Şimşek H (eds) *Gastroenteroloji* 1st ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1993;706-27.

16. Taşyaran MA. Hepatit B virus epidemiyolojisi In: Tekeli E, Balık İ (eds). Viral Hepatit 2003, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003;121-8.
17. Anna S, Lok F, Brian J, Mahon MC. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 1225-36.
18. Akkız H. Epidemiyoloji ve Korunma In: Tekeli E, Balık İ (eds) Viral Hepatit 2003, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003;199-21.
19. Freidman SC. Cecil textbook of Medicine. 21 st ed. Saunders WB, Louis ST.2000 :804-12
20. Fitz JG. Approach to the patient with suspected liver disease. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH (eds). Current diagnosis and treatment in gastroenterology. 2 nd ed. 2003:521-35.
21. Erek Ekrem. Nefroloji 4. baskı, İstanbul Üniversitesi Basımevi , 1995; 46-47.
22. Bateller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997; 17 (3):233-48.
23. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome; evidence for the functional nature of renal failure in advanced renal disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-71.
24. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL et al. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:1155-59.
25. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956; 2:1121-25.
26. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-57.
27. Stein J. Regulation of renal circulation. *Kidney Int.* 1990;38:571-6.
28. Schrier R, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral vasodilatation hypothesis. A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
29. Cobden I, Shore A, Wilkinson, et al. Captopril in the hepatorenal syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:354-60.
30. Debernardi-Venon D, Barletti C, Marzano A, et al. Efficacy of irbesartan, an angiotensin II receptor selective antagonist, in the treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1999;30:219A.
31. Ewing DJ, Clarce BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982;285:916-9.
32. Thuluvath PJ, Triper DR. Autonomic neuropathy and chronic liver disease . *QJM*

- 1989;72:737-47.
33. Rangari M, Sinha S, Kapoor D, Mohan JC, Sarin K. Prevalance of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:707-13.
  34. Fleckenstein JF, Frank S, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 1996;23:471-5.
  35. Hendrickse MT, Triper DR. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. *Clin Auton Res* 1993;3:227-31.
  36. Claus D, Eggers R, Engelhardt A, Neundorfer B, Warecka K. Ethanol and polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1985;72:312-6.
  37. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triper DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *The Lancet* 1992;339:1462-4.
  38. Perez Pena J, Rincon D, Banarez R, et al. Autonomic neuropathy in endstage cirrhotic patients and evaluation after liver transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1834-5.
  39. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982;285:916-19.
  40. Platt JF, Marn CS, Baligna PK. et al. Renal dysfunction in hepatic disease: Early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992; 183:801-6.
  41. Abdallah AF, Bakr AM, El-Haggag M, et al. Renal hemodynamic changes in children with liver cirrhosis. *Pediatr Nephrol* 1999;13:854-58.
  42. Al-Kareemy EA, Sobh MA, Muhammad AM, et al. Renal dysfunction in liver cirrhosis: renal duplex doppler US vs. scintigraphy for early identification. *Clin Radiol* 1998;53(1):44-48.
  43. Maroto A, Gines A, Salo J, et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994;20: 839-44.
  44. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, et al. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993;17(2):219-24.
  44. Kareemy EA, Sobh MA, Muhammad AM. et al. Renal dysfunction in liver cirrhosis: renal duplex doppler US vs. scintigraphy for early identification. *Clin Radiol*. 1998; 53(1):44-8.
  45. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 1991; 179: 419-24.
  46. Colli A, Cocciolo M, Riva C. et al. Abnormal renovascular impedance in patients with hepatic cirrhosis: detection with duplex US. *Radiology* 1994; 20:362-9.

47. H.Çelebi, E.Dönder, H,Çeliker. Renal blood flow dedection with doppler ultrasonography in patients with hepatic cirrhosis. Arch Intern Med. 1997;157:564-66.
48. Pompilli M, Rapaccini GL, De Luca F. et al. Doppler ultrasonographic evaluation of the early changes in renal resistive index in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. J Ultrasound Med. 1999;18(7):497-502.
49. Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M. et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed in cirrhotic patients with refractory ascites. Hepatology 1998;28(5):1235-40.
50. Arroyo V, Claria J, Salo J, Jimenez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. Semin Liver Dis 1994;14(1):44-58.
51. Solis-Herruzo JA, Duran A, Favela V. et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. J Hepatol. 1987;5(2):167-73.