

Karaciğer sirozunda asit patogenezi

Dr. Ulus Salih AKARCA



Dr. Ulus Salih AKARCA

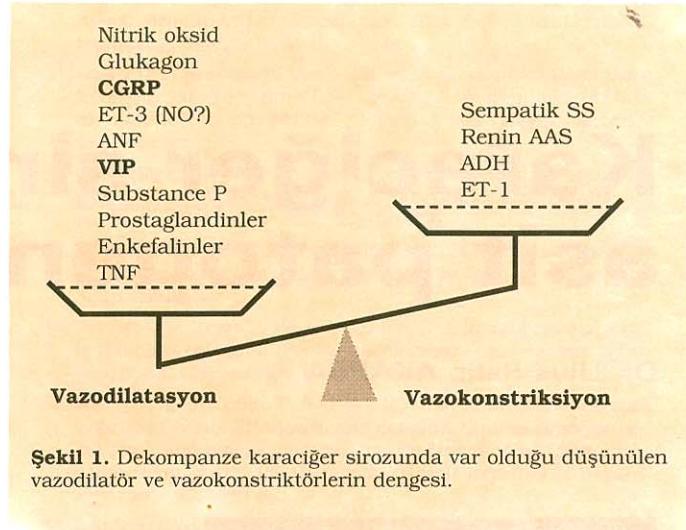
Asit oluşumu ilk çağlardan beri karaciğer sirozunun tanınmasını sağlayan en önemli komplikasyondur. Eskiden beri karaciğer hastalığı daha ileri olanlarda daha fazla asit görüldüğü bilinmektedir. Bu yüzyılın başlarında portal ven ve hepatik sinüzoid basıncı daha yüksek olanlarda asitin daha fazla görüldüğü ve portal basınç cerrahi şantlarla düşürüldüğünde asitin kaybolduğu anlaşılmıştır. Bu gözlemler asit oluşumunun tek nedeninin portal sistemde artan hidrostatik basınç olduğu görüşünü ortaya getirmiştir. Bu görüşe göre portal venin direne ettiği sahadaki hidrostatik basınç artışı damar içi sıvının periton boşluğuna kaçmasına neden olmaktadır (1). Splanknik sahadaki lenfatiklerin direnaj

kapasitesinden fazla sıvı oluştduğunda asit sıvısı periton boşluğunda birikmektedir. Böylece intravasküler sahadaki sıvı hacmi azalmakta, böbrek perfüzyonu bozulmakta ve renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi (SSS) ve antidiüretik hormon (ADH) gibi böbrekten su ve tuz tutulmasını sağlayan sistemler aktive olmaktadır. Göründüğü gibi burda olayı başlatan sebep öncelikle periton boşluğunda sıvı toplanıp intravasküler sıvı hacminin azalması olarak düşünülmektedir. Bu nedenle asit oluşumunun bu ilk izah şekline underfilling (yetersiz dolma) hipotezi denilmiştir.

Ancak konu ile ilgili kapsamlı çalışmalar artıkça plazma haciminde artışın ve sodyum retansiyonunun asit oluşmadan önceki dönemlerde başladığı anlaşılmıştır. Asit oluşumuyla da splanknik saha dışındaki plazma hacminde bir azalma görülmemektedir. Kompanze sirozlularda mineralokortikoid verilerek plazma hacmi artırıldığında asit oluşumu başlatılabilmektedir. Oluşan asit sistematik dolaşma verilse bile tuz tutulumu devam etmektedir. Bu ve benzeri gözlemler plazma hacmindeki artışın asit oluşmadan önce başladığını düşündürmektedir. Bu düşünce overflow (fazla dolma) hipotezini gündeme getirmiştir (2-5). Bu hipoteze göre karaciğer sirozu oluşup sinüzoid basıncı artığı zaman muhtemelen karaciğerdeki bazı baroreseptörler aracılığı ile sempatik sinir sistemi uyarılmakta ve bu refleks sistemi ile böbrek-

ten su ve tuz tutulumu başlamaktadır. Sonuçta plazma hacmi artmaktadır. Genel dolaşımada kapiller hidrostatik basıncın en çok artmış olduğu bölge splanknik saha olduğu için plazma hacmi artışı sonucunda sıvının damar dışına kaçışı en kolay bu bölgeden olmaktadır. Hipoalbuminemi dolayısıyla onkotik basınçtaki düşme de bu kaçışı kolaylaşmaktadır. Oluşan asit ile plazma hacminde azalma eğilimi görülmekte ve genişleyen plazmanın baskılaması beklenen böbrekten su ve tuz tutulması devam etmektedir.

Ancak primer olay plazma hacmi genişlemesi olsa, sirozda hipotansiyon değil hipertansiyon görülmeye beklenirdi. Ayrıca artan plazma hacminin RAAS ve SSS'ni baskılaması beklenirken karaciğer sirozunda bu sistemlerde aktivasyon söz konusudur. Normal kişilerde hipotansiyona yol açmayan anjiotensin II ve ADH blokajı, sirozlu hastalarda ciddi hipotansiyona yol açmaktadır. Dolayısıyla vazokonstriktör maddelerin kan basıncını sabit tutabilmek için kompanze edici bir rol üstlendiği anlaşılmaktadır. Bu veriler ve karaciğer sirozunda bilinen bir gerçek olan sistemik vazodilatasyonun varlığı asit patogenezinde yeni bir görüş gelişmesine neden olmuştur (2-5). Arteriyel vazodilatasyon hipotezi diyebileceğimiz bu görüşe göre karaciğer sirozunda primer olay vazodilatasyondur. Vazodilatasyonun yol açtığı etkin plazma hacmindeki azalma RAAS ve SSS aktivasyonuna, ADH ve çeşitli vazokonstriktör maddelerin salınmasına yol açmaktadır. Bu telafi edici hormon ve maddeler böbrek tubullerinden sodyum geri emiliminin artmasına, su tutulmasına ve giderek glomerüler filtrasyonun azalmasına yol açmaktadır. Böylece toplam plazma hacmi artmakta, ancak vazodilatasyon, arteriyo-venöz şantlar ve çoğu kan hacminin splanknik sahada bulunmasından dolayı etkin plazma hacmi azalmaktadır (6,7). Diğer bir deyişle vücut plazma hacminin ayarlanması sağlayan santral arteriyel dolgunluk azalmaktadır. Splanknik sahada daha fazla göllenen plazma ve bu bölgedeki artmış basınç asit oluşumunu teşvik etmektedir. Sıvının intravasküler sahadan dışarı



Şekil 1. Dekompenz karaciğer sirozunda var olduğu düşünülen vazodilatör ve vazokonstriktörlerin dengesi.

kaçması bir kısır döngü meydana getirmekte ve böbrekten su ve tuz tutulumu devam edip gitmektedir.

Yukarıda bahsettiğimiz vazodilatasyon ve karşılığında oluşan vazokonstriksiyon arasında daima vazodilatasyon lehine bir denge-sizlik görülmekte böylece sürekli olarak böbrekten su ve tuz tutulmasını uyaran sistemler aktif olarak çalışmaktadır (Şekil 1).

Burada en önemli soru karaciğer sirozunda niçin vazodilatasyon olduğu sorusudur. Şekilde de gösterilen vazodilatator maddelerden glukagon, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, vazoaktif intestinal polipeptid gibi maddelein muhtemelen sirozlu karaciğerde metabolizmasının azalığı savunulmaktadır. Ancak son zamanlarda sirozdaki vazodilatasyonun esas nedeninin ve belki diğer bazı vazodilatörlerin de salımına neden olan maddenin nitrik oksid (NO) olduğu iddia edilmektedir (8-10). Nitrik oksid çoğu memeli hücreinden salınan moleküller oksijen ve L-arjinin'in guanidino azotundan meydana gelen bir ürünüdür. Guanilat siklaz ile birleşerek cGMP artışı neden olur. Bunun sonucunda meydana gelebilecek birçok etkiden birisi de damar duvarında gevşemedir. NO üretimi NOsentaz tarafından katalizlenir. En az üç değişik tipi olan bu enzimin ikisinin Ca^{++} /calmodulin'e bağlılı olup sürekli olarak damar tonusunun ayarlanmasında rol oynadığı düşünül-

Dekompanse sirotik hastalarda prostaglandin sentezini inhibe eden steroid dışı antiinflamatuar ilaçlar asit ve ödem oluşumunu artırmaktadır.

mektedir. Diğer bir çeşidi ise Ca^{++} /calmodulin'e bağımlı olmayıp bakteriyel lipopolisakaridler ve çeşitli sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Sirozdaki arteriyel vazodilatasyondan NO'in sorumlu olduğuna dair pek çok indirekt belirtiler vardır. Bunların bir kısmında izole aort halkası ve mezenter arter çalışmalarında damar endotelinin kazınmasından sonra vazokonstriktörlere karşı cevapsızlığın azalmasından dolayı sirozda vazodilatasyondan konstitüsyonel (Ca^{++} /calmodulin'e bağımlı) NO artışının sorumlu olduğu iddia edilmektedir (8). Bu durumda gerçekte başka nedenlerden artmış olan hiperdinamik sirkülasyonunun damar duvarında gerilimi artırarak sirozda sekonder olarak NO artışına neden olduğu iddia edilebilir. Bunun yanında hem damar duvarında hem de periferik kan hücreleri ve diğer bazı hücrelerde uyarlabilen NO sentetazın arttığını gösteren çalışmalar da vardır (9,10).

Karaciğer sirozunda hem portakaval şantlarından hem de karaciğerde retiküloendotelyal sistem fonksiyonlarındaki azalmadan dolayı muhtemelen intestinal bakterilerden kaynaklanan endotoksin miktarının kanda arttığı bilinmektedir (11). Benzer sebeplerden dolayı interlökin-1 β , tümör nekrozis faktör- α ve interferon- γ gibi sitokinlerin de arttığı gösterilmiştir. Bu maddelerin her biri damar duvarında NO sentezini uyarmaktadır (12). Bu durumda sirozda primer olayın endotoksemi ve artan çeşitli sitokinler olduğu düşünülmekte, bunların sonucunda artan NO sentezinin arteriyel vazodilatasyondan sorumlu olduğu savunulmaktadır. Artış sebebi ne olursa olsun karaciğer sirozundaki vazodilatas-

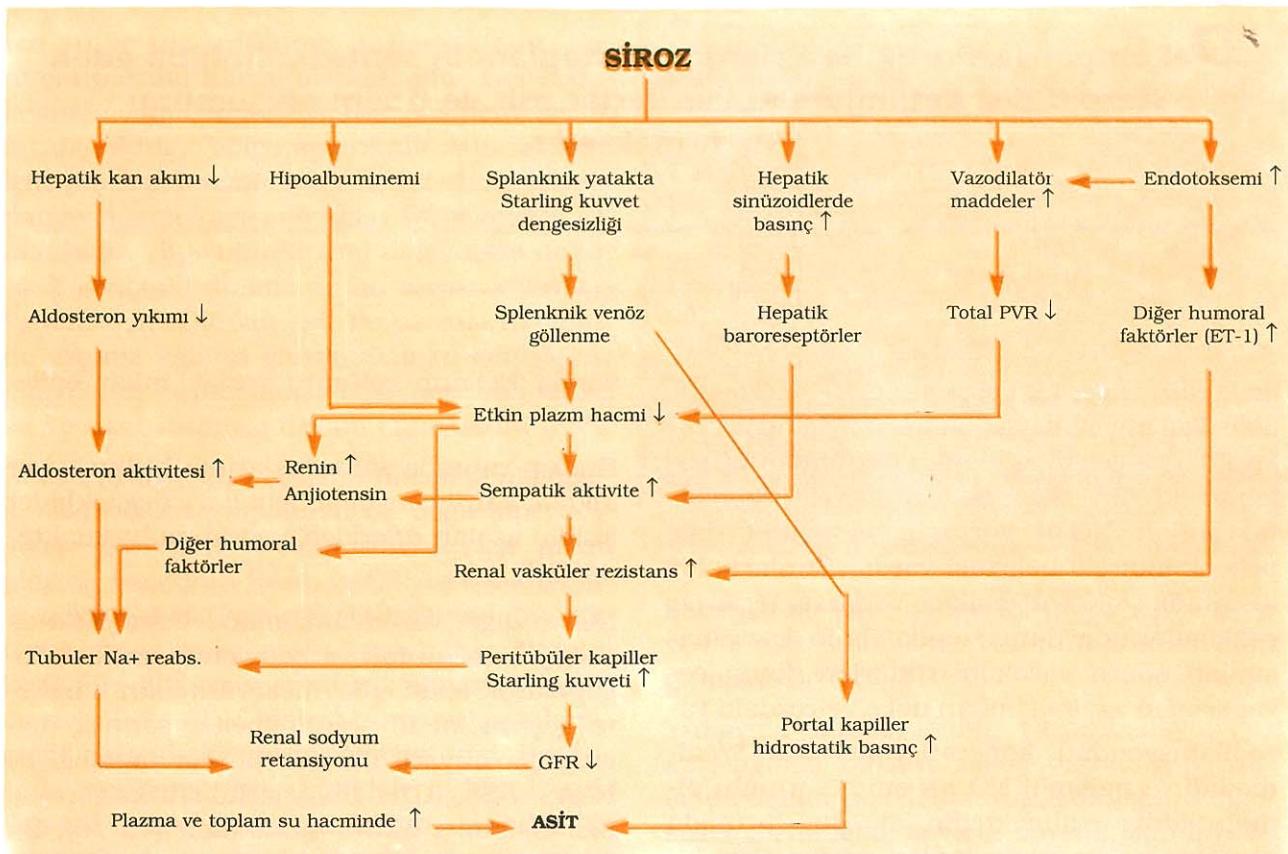
yonda NO'nun rolünün varlığı inkar edilemez.

Bunun yanında safra tuzlarının birikmesi ve alkolik kardiyomyopati gibi ilave değişiklikler kalbin azalan *afterload'a* cevabını bozmaktadır (13).

NO ve diğer vazodilatör maddelerin yarattığı arteriyel dolgunluk ve basıncındaki azalma doğal olarak telafi edici mekanizmaları harekete geçirmektedir. Muhtemelen santral dolgunluğa duyarlı baroreseptörler aracılığı ile RAAS, SSS, ADH gibi vazokonstriksiyon yapıcı sistemler aktive olmaktadır (13-16). Bu sistemler hem doğrudan vazokonstriksiyon yaparken hem de böbrekten tuz ve su tutulumuna neden olmaktadır.

Gerçekte asiti olan hastalarda böbrekte hemen daima rastlanan fonksiyon bozukluğu sodyum retansiyonudur. Genellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) normal olduğu halde sodyum retansiyonunun olması sodyumun tubuler reabsorbsiyonunda artış olduğunu göstermektedir. Tubullerden sodyum reabsorbsiyonu iki faktör tarafından belirlenmektedir. 1) peritubuler kapillerlerdeki hidrostatik ve onkotik basınç 2) transepitelial sodyum transportunu etkileyen humorallar maddeler. Bu ikinci grup maddelerin başlıcaları da RAAS, SSS ve natriüretik faktörlerdir (atrial natriüretik faktör (ANF), beyin natriüretik faktörü (BNF), ve natriüretik hormon (NH)) (13-17).

Sirozda RAAS aktivasyonu olduğunu gösteren pek çok delil vardır. Kompanze sirozlarda normal olduğu halde asitli hastalarda aldosteron düzeyleri artmıştır. Bir aldosteron antagonisti olan spironolakton verilmesi ço-



Şekil 2. Karaciğer sirozunda asit oluşumunun patogenezi

ğu hastada sodyum retansiyonunu düzeltmektedir. Ayrıca deney hayvanlarında RAAS aktivasyonu ve sodyum retansiyonu kronolojik olarak asit oluşumundan önce başlamaktadır. Ancak her sirozlu ve asitli hastada sodyum retansiyonunun hiperaldosteronizmle birlikte olmaması başka bazı sistemlerin de tuz tutulmasına katkıda bulunduğuunu düşündürmektedir. Bunların en önemlisi SSS'dir. Böbrek sempatik noradrenerjik sinir liflerinden son derece zengindir. Bu sinir lifleri jukstaglomerüler aparatı, proksimal vedistal tubulleri, Henle lupunun çıkan kısmını, distal ve toplayıcı tüpleri innerv etmektedir. Asiti olan hastalarda plazma norepinefrin düzeyinin artması, renal vendeki norepinefrin düzeyinin daha belirgin olarak yükselmesi ve deneysel olarak sematik aktivasyonun böbrekten sodyum tutulumunu artırması sirozlu hastalarda asit oluşumunda SSS aktivasyonunun rolünü düşündür-

mektedir. Daha önemlisi cerrahi olarak bilateral böbrek denervasyonu yapıldığında asitli ve sirozlu deney hayvanlarında sodyum atılımı artmaktadır.

Sodyum tutulumunda etkisi olan natriüretik faktörlerin dekompanze sirozlu hastalardaki rolleri tam olarak belirlenmemiştir (14). ANF ve benzeri maddelerin bu hastalarda azıldığı, arttığı veya normal olduğuna dair yayınlar vardır. ANF kalp atriumlarından salınır ve buradaki basıncın artması ile salınımları artırlır. Sirozdaki tuz tutulumunun varlığı bu maddenin azalmış olabileceğini düşündürmekle beraber gerçek bu şekilde değildir. Muhtemelen santral arteriyel dolgunluk azalmış olsa bile sirozda görülen arteriyo-venöz şantların varlığı ve hiperdinamik sirkülasyon atriumlara gelen kan ve atrium dolgunluğununda azalmaya neden olmamaktadır. Bu nedenle ANF'de beklenen azalma görülmemektedir. Bugünkü görüş, natriüretik fak-

törlerin sirozdaki tuz tutulumundaki rollerinin RAAS ve SSS kadar belirleyici olmadığı yönündedir.

Dekompanze karaciğer sirozunda hiponatreminin sıkılıkla görülmesi tuz tutulumundan bağımsız olarak su retansiyonunun da söz konusu olduğunu düşündürmektedir. Bundan da başlıca sorumlu maddenin ADH olması gereklidir (18). ADH salınınımı düzenleyen iki mekanizma vardır. Hipotalamusta supraoptik nükleustaki osmoreseptörler primer olarak ADH salınınımını düzenlerler. Ancak genel santral arteriyel sisteme yerleşen baroreseptörlerin osmoreseptörlerin ADH salınınımında etkin olan uyarılma eşiklerini değiştirdiği bilinmektedir. sirotik asitli hastalarda bu baroreseptörlerin uyarılması ile hem doğrudan ADH salınınımı olur hem de osmoreseptörlerin uyarılma eşiği düşer ve kan osmolaritesi düşük olduğu halde ADH salınınımı devam eder (18-21). ADH toplayıcı tüplerde suya permeabiliteyi artırarak lumen içindeki suyun hiperosmolar olan interstisyuma geçmesini sağlar. Böylece sudan yoksun konstanter bir idrar atımı söz konusu olur.

Dekompanze karaciğer sirozunda renal prostaglandin (PG)'lerin de su tutulumunun düzenlenmesinde önemli rolleri vardır (18,22). Böbrekte arteriyel vasküler endotelde ve düz adelelerde, mesangial hücrelerde, Henle lupunun çıkan kısmın epitel hücrelerinde, kortikal ve medüller toplayıcı kanalcıklarda, medüller interstisyel hücrelerde prostaglandin sentezi olmaktadır. Renal glomerüller ve damarlarda başlıca PGI₂, tubul epitel ve interstisyel hücrelerde ise PGE₂ sentezi olmaktadır. ADH, anjiotensin II, norepinefrin gibi endojen vazokonstriktör maddeler böbreklerde PG sentezini artırırlar. Otokrin ve parakrin tesire sahip bu maddeler lokal olarak böbrekte etkide bulunarak hücrelerde adenilat siklazi aktive ederek hücre içi cAMP'yi artırırlar. Böylece vazokonstriktör maddelerin böbrek damarları ve glomerüllerindeki etkileri antagonize edilmiş olur. Ayrıca PG'ler adenilat siklaza bağlı guanidin trifosfat bağlayıcı inhibitör proteini (G_i) aktive ederek ADH'un

tübüler üzerindeki etkisini azaltır. Ayrıca PG'ler doğrudan doğruya Henle lupunun çıkan kısmının kalın bölgesinde aktif sodyum klorür geri emilmesini ve distal toplayıcı tüplerden üre reabsorbsiyonunu da azaltarak medullanın osmolaritesinde düşmeye neden olurlar. Bu da ADH etkisiyle su tutulmasını azaltır (18). Görüldüğü gibi böbrekte prostaglandinler hem vazokonstriktörlerin, hem de ADH'nın su ve tuz tutucu tesirlerini dengelemeye çalışan çok önemli görevlere sahiptirler. İşte bu yüzden dekompanze sirotik hastalarda PG sentezini inhibe eden steroid dışı antiinflamatuar ilaçların verilmesi çok şiddetli renal fonksiyon bozukluklarına yol açmakta ve asit ve ödem oluşumunu artırmaktadır.

Sirozlu hastalarda aktive olan vazokonstriktörler sadece yukarıda sayılanlar değildir. Son zamanlarda endotelin-1 (ET-1) denen ve başlıca damar endotelinden salınan bir peptidin de sirozlu hastalarda önemli hemodinamik etkileri olduğu anlaşılmıştır (23-25). Halen bilinen en kuvvetli vazokonstriktör madde olan ET-1'in salınınımı endotoksin, anjiotensin II, epinefrin ve ADH gibi vazokonstriktörlerce uyarılmaktadır. Biliyer sirozlu hastalarda plazmada artan safra asitlerinin de ET seviyesi ile yakın bir korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir (26). Ayrıca damar içi gerginliğin azalması doğrudan endotelden ET salınınımı neden olabilir. Görüldüğü gibi sirozda hem damar içi basıncın azalması, hem de endotoksemi doğrudan ET salınınımı artırıldığı gibi, sekonder olarak diğer vazokonstriktörler de ET yapısını artırmaktadır. ET arter basıncını artırmaya çalışarak ve sistemik vasküler direnci artırarak vazodilatörlerin etkisini antagonize etmeye çalışan bir madde olarak düşünülmektedir. Böbrek ise ET-1'in etkisine en hassas organ olarak tesbit edilmiştir. Böbrekte yol açtığı vazokonstriksiyon GFH ve renal kan akımını azaltmaya yöneliktir. ET'in bu etkisinin de renal PG'ler tarafından azaltıldığına dair yayınlar vardır (24).

Bugün asit oluşumunu başlatan sebebin

doğrudan doğruya arteriyel vazodilatasyon olduğunu savunan hipotezin de tam olarak gerçeği yansımadığı kabul edilmektedir. Gerçekten sirozda arteriyel vazodilatasyon ve yukarıda sayılan vazokonstriktör sistemlerin faal olduğu doğrudur; ancak asit gelişmeden önceki dönemde ANF artmış olması, ölçülebilir herhangi bir hemodinamik değişiklik olmadan sodyum retansiyonunun başlaması, intrarenal vasküler direncin artmadığının gösterilmesi, karaciğer sinüzoidlerinde basınç artışına mani olan yan yana portakaval şant yapıldığında mineralokortikoid verilmesinin asit oluşumuna neden olmadığı gerçeği, mineralokortikoid ile beraber sodyum verildiğinde deney hayvanlarında önce kalp debisinin artıp arkasından sistemik vasküler direncin düşmesi, karaciğer sinüzoid basıncı ile plazma hacmi arasında doğrusal bir ilişkinin varlığı arteriyel vazodilatasyon gelişiminden bağımsız olarak, muhtemelen karaciğer sinüzoid basıncındaki artışın plazma hacminde artışa neden olduğunu düşündürmektedir (15,27). Burada gene hepatik sinüzoid basıncına hassas karaciğerdeki baroreseptörlerin uyarılmasının refleks bir mekanizma ile muhtemelen sempatik sinir sistemi aracılığı ile böbrekten tuz ve su tutulumunu artırdığı iddia edilmektedir. Böylece overflow ve arteriyel vazodilatasyon teorisi bir bakıma birleştirilmiş olmaktadır. Buna göre karaciğer sirozunun asit gelişmeden önceki döneminde böbrekten tuz ve su tutulmasının iki nedeni vardır: Birincisi hepatik baroreseptörlerin uyarılması, diğerinin de gelişen vazodilatasyonun oluşturduğu etkin plazma hacmin-

deki azalmanın vazokonstriktör sistemlerle telafi edilmeye çalışılmasıdır. Böylece günümüzde kabul edilen karaciğer sirozunda asit oluşum mekanizması Şekil 2'de özetlenmektedir.

Karaciğer sinüzoid basıncının artması ve baroreseptörler aracılığı ile böbrekten tuz ve su retansiyonunun artması yanında muhtemelen sirozda görülen endotoksemi ve retikülo-endotelyal sistemin aktivasyonu ile ortaya çıkan sitokinler vazodilatör maddelerin salınımını artırmaktadır. Ayrıca bazı vazodilatörlerin karaciğerde metabolizmasının da bozulduğu gösterilmiştir. Vazodilatasyonun yol açtığı etkin plazma hacmindeki azalma vazokonstriktör ve aynı zamanda böbrekten tuz ve su tutan sistemleri aktive etmekte, bu da plazma hacminin artışına katkıda bulunmaktadır. Artan plazma hacmi yanında portal ve sinüzoid basıncının artışı ve plazma onkotik basıncının azalması bu sistemden damar içi sıvının damar dışına kaçmasına neden olmaktadır. Damar dışına kaçan sıvının debisi lenfatiklerin taşıma kapasitesini aştiği zaman ise asit oluşmaktadır.

Bütün bu bahsedilen sistem ve maddeler normal kişilerde zaten var olan kompleks düzenleyici sistemlerin dekompanze sirozlarda nasıl yeni bir denge yaratma peşinde olduğunu göstermektedir. Henüz hepsi de çözülmemiş olan bu kompleks karşılıklı etkileşen sistemler asit oluşumunun gerçek mekanizmasının çözülmesini de güçlendirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Shaldon S. The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis: a review. *Gut* 1963; 4: 95-101.
2. Runyon BA. Ascites. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver. Vol 2, 7th edition. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1993; pp: 990-1015.
3. Epstein M. Renal complications in liver disease. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver. Vol 2, 7th edition. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1993; pp: 1016-1035.
4. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
5. Henriksen JH. Cirrhosis: ascites and hepatorenal syndrome. Recent advances in pathogenesis. *J Hepatol* 1995; 23: 25-30.
6. Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TIA, et al. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1506-1513.
7. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Estimated central blood volume in cirrhosis: relationship to sympathetic nervous activity, b-adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 1992; 16: 1163-1170.
8. Niederberger M, Gines P, Tsai P, et al. Increased aortic cyclic guanosine monophosphate concentration in experimental cirrhosis in rats: evidence for a role of nitric oxide in the pathogenesis of arterial vasodilatation in cirrhosis. *Hepatology*

- 1995; 21: 1625-1631.
9. Ros J, Jimenez W, Lamas S, et al. Nitric oxide production in arterial vessel of cirrhotic rats. *Hepatology* 1995; 554: 554-560.
 10. Laffi G, Foschi M, Masini E, et al. Increased production of nitric oxide by neutrophils and monocytes from cirrhotic patients with ascites and hyperdynamic circulation. *Hepatology* 1995; 22: 1666-1673.
 11. Lin RS, Lee FY, Lee SD, et al. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1995; 22: 165-172.
 12. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18: 1139-1143.
 13. Niederberger M, Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in liver disease. *Prog Liver Dis* 1992; 10: 329-347.
 14. Jimenez W and Arroyo V. Pathogenesis of sodium retention in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 147-150.
 15. Seminars in Liver Disease
 16. Rector WG and Hossack K. Pathogenesis of sodium retention complicating cirrhosis: is there room for diminished "effective" arterial blood volume? *Gastroenterology* 1988; 95: 1658-1663.
 17. La villa G, Riccardi D, Lazzeri 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: 1745-1750.
 18. Arroyo V, Clária J, Saló J and Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 44-58.
 19. Asahina Y, Izumi N, Enomoto N, et al. Increased gene expression of water channel in cirrhotic rat kidneys. *Hepatology* 1995; 21: 169-173.
 20. Kim JK, Summer SN, Howard RL and Schrier RW. Vasopressin gene expression in rats with experimental cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 143-147.
 21. Solis-Herruso JA, Gonzalez-Gamarra A, Castellano G and Muñoz-Yagüe MT. Metabolic clearance rate of arginine vasopressin in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 974-979.
 22. Ros J, Claria J, Jimenez W, et al. Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 915-920.
 23. Asbert MA, Ginès A, Ginès P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1485-1491.
 24. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *New Engl J Med* 1992; 327: 1774-1778.
 25. Uchihara M, Izumi N, Sato C and Marumo F. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 95-99.
 26. Nozue T, Kobayashi A, Uemasu F, et al. Plasma endothelin-1 levels of children with cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 220-223.
 27. Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, et al. The hemodynamic status of preascitic cirrhosis: an evaluation under steady-state conditions and after postural change. *Hepatology* 1992; 16: 341-346.