

# Portal hipertansiyonu olan sirozlu hastaların böbrek fonksiyonlarına serum ET-1 düzeyinin etkisi

## Serum endothelin-I levels in cirrhosis: relations with renal function

Nafiye Urgancı(\*), Fügen Çullu(\*\*), Bayram Kıran(\*\*), Tülay Erkan(\*), Tufan Kutlu(\*)

### Özet

Son yıllarda vasküler endotelial hücrelerden sentez edilen, vazokonstrüktör etkili bir peptid olan endotelin-1 (ET-1) düzeyinin sirozlu hastalarda arttığı bildirilmektedir. Bu çalışmada sirozu, portal hipertansiyonu olan çocuklarda plazma endotelin-1 düzeyinin böbrek fonksiyonlarına etkisi araştırıldı.

Öndört sirozu, portal hipertansiyonu olan ve sağlıklı 10 çocuğun plazma ET-1 düzeyi, anjiyotensin -II, aldosteron, kan kreatinin düzeyi, idrar sodyum atılım miktarı ve kreatinin klirensi ölçülerek, plazma ET-1 düzeyi ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki araştırıldı.

Sirozu, portal hipertansiyonu olan olgularda kontrol grubuna göre plazma ET-1 ( $p=0.001$ ), kan kreatinin ( $0.01$ ) düzeyi düzeyi belirgin olarak yüksek saptandı. İdrar sodyum atılımı ve kreatinin klirensi arasında fark saptanmadı. Endotelin-1 ile kreatinin klirensi arasında negatif ( $r:-0.45, p:0.09$ ), kan kreatininini ( $r:0.36, p:0.19$ ) ve idrar sodyum atılımı ( $r:0.10, p:0.71$ ) arasında pozitif korelasyon bulundu.

Sirozlu, portal hipertansiyonlu hastalarda plazma ET-1 düzeyinin artması ile böbrek fonksiyonlarının bozulduğu ancak bunun sadece ET-1 düzeyindeki artıştan değil aynı zamanda diğer vazoaaktif hormonların artmasından dolayı da olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** siroz, portal hipertansiyon, böbrek fonksiyonları, ET-1

### Summary

Endothelin-I, a powerful vasoactive peptide, is synthesized by hepatic endothelial cells. In recent years, it has been reported that plasma endothelin-I levels increase in patients with cirrhosis.

We investigated the effects of serum endothelin-I levels and their relation to renal functions in cirrhotic patients with portal hypertension. Plasma levels of ET-I, angiotensin II, aldosterone and creatinine, renal sodium excretion and creatinine clearance were measured in 14 cirrhotic patients with portal hypertension and 10 healthy children to investigate the correlation between renal functions and plasma ET-I levels.

Plasma ET-I levels ( $p>0.001$ ) and serum creatinine levels ( $p:0.01$ ) were found to be significantly higher than those of the control group. No statistical difference was observed between renal sodium excretion and creatinine levels. On the other hand, negative correlation was found between plasma ET-I and creatinine clearance ( $r:-0.45, p:0.009$ ), positive correlation were found between plasma ET-I and creatinine levels ( $r:0.36, p:0.19$ ), and also renal sodium excretion ( $r:0.10, p:0.71$ ). In cirrhotic patients with portal hypertension increased levels of ET-I deteriorates renal functions, however, this deterioration in renal functions is not only caused by high ET-I levels but also can be attributed to the increased levels of other vasoconstrictive hormones.

**Key words:** cirrhosis, portal hypertension, renal functions, ET-I.

### Giriş

Endotelin-1 (ET-1) hepatik endotelial, epitelyal ve düz kas hücrelerinden sentez edilen, hepatosit ta-

rafından metabolize edilen vazokonstrüktör etkili bir peptidtir (1). Endotelin-1 sekresyonu hipoksi, dehidratasyon, endotoksin ve baroreseptör aktivasyonu sonucu uyarılmaktadır. Endotelin-1 ayrıca

(\*) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Gastroenterolog

(\*\*) DETAM İmmunoloji, master öğrencisi

**Yazışma adresi:** Nafiye Urgancı, Cudi Efendi Sok. Pinyal Ap. No: 3/6 80840 Ortaköy-İstanbul, e-mail: nafiyeurganci@usa.net

renin anjiyotensin, atriyal natriüretik peptid, vazopresin, nitritoksit ve prostosiklin gibi vazoaaktif hormonlardan da etkilenmektedir (2). Sirozda hemodinamik ve volüm değişikliklerinin oluşmasında ET-1 in etkili olduğu ileri sürülmektedir (3-6). Buna rağmen literatürlerde sirozda ET-1'in rolü tam olarak açıklanamamıştır. Çeşitli yazarlar sirozlu ya da asiti olan sirozlu hastalarda plazma ET-1 düzeyinin arttığını azaldığını ve normale yakın olduğunu bildirmişlerdir (3-14). Bu bilgilere göre ET-1 sirotik dokuda farklı hücrelerden aşırı miktarlarda salgılanmakta ve portal hipertansiyonlu (PH) hastalarda portal vene (PV) göre hepatik vende daha fazla bulunmaktadır (15-17). Ayrıca bu veriler sirozlu hastalarda asit gelişmeden önce de plazma ET-1 düzeyinin artmaya başladığını, hastalık ilerledikçe daha çok arttığını göstermektedir (4,6,18).

Plazma ET-1'nin diğer vazoaaktif hormonlar, böbrek fonksiyonları ve arteriyel basınç arasındaki ilişkisi de sıklıkla değişkendir (3-6,9,11,13,19,20). Böbrekler ET-1 in vazokonstrüktör etkisine karşılık diğer vasküler bölgelere göre daha hassas olduğundan ET-1 in renal vazokonstrüksiyonda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (3,21,22). Son yıllarda karaciğer hastalığı ile ilişkili olan böbrek yetersizliğinde renal vazokonstrüksiyonun renal yetersizlik oluşmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte sirozlu hastalardaki böbrek fonksiyonlarının bozulmasında ET-1'in etkisinin olup olmadığı tartışmalıdır (11,13,14). Bu çalışmada sirozlu hastalarda plazma ET-1 düzeyi ile ET-1' in böbrek fonksiyonlarına olan etkisi araştırıldı.

## Gereç

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalında izlenmekte olan 14 hasta, 10 kontrol grubu alındı.

Sirozu ve PH'u olan 14 olgunun 4'ü kız, 10'u erkek olup yaş ortalaması  $11.84 \pm 41.14$  yıl idi. Siroz tanısı histopatolojik olarak kondu. Siroz nedeni 4 olguda kronik aktif hepatit B, 2 olguda otoimmün kronik aktif hepatit, 2 olguda opere safra yolu atrezi, 1 olguda Wilson, 1 olguda kronik aktif hepatit C olup 4 olguda neden tespit edilemedi. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 10 olgunun 3'ü kız 7'si erkek olup yaş ortalaması  $11.22 \pm 38.07$

yıl idi. Bu olgular daha önce herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran, kardiyovasküler, gastrointestinal ve diğer sistem bulgularında bir özellik bulunamayan hastalardı. Siroz tanılı olgular Child-Turcotte sınıflamasına; total bilirubin, albümin, asit, ansefalopati ve nütrisyon durumuna göre değerlendirildi. Beş olgu child A, 7 olgu child B ve 2 olgu child C idi.

Olguların PH varlığı; splenomegali, özofagusta varis saptanması ve dopler ultrasonografide PV çapı-akım yönü gösterilmesi ile kondu. Siroz ve PH'li olguların tümünde grade 1-3 arası varis saptandı. Olguların hiç birinde hepatorenal sendrom, hepatik ansefalopati ve yakın zamanda üst gastrointestinal kanama geçirme öyküsü saptanmadı.

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

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

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

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

## Yöntem

Çalışmaya katılan olgular servise yatışlarından bir hafta öncesinden kısıtlı sodyum diyetine alındı. Sıvı alımında bir kısıtlama yapılmadı. Diüretik ilaçlar çalışmaya başlamadan 3 gün önce kesildi. Hastalar çalışmanın 7. günü 24 saatlik idrar topladılar. Sekizinci gün sabah saat 8.00 de, bir önceki gece aç kalarak, 2 saat sırt üstü yattıktan sonra antekubital venden her bir olgudan serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı, serum aldosteron, anjiyotensin II, vazopresin,

ve ET-1, için toplam 20 cc kan örneği alındı. Serum aldosteron kan örneği kuru tüpe, anjiyotensin II, ET-1 ve vazopresin kan örneği EDTA' lı tüplerde toplandı ve hemen buzlu su içine kondu. Bu sırada tüm olguların kalp tepe atımı, tansiyon arteriyel basıncı, ve nabızları düzenli olarak kontrol edildi.

Endotelin-1, Anjiyotensin II ve vazopresin kan örnekleri CTF Çocuk kliniği metabolizma laboratuvarında +2 C° 2000 devirde 15 dakika çevrildi ve plazma örnekleri ayrı ayrı Eppendorf tüplerine konarak -20 C° da çalışılncaya kadar saklandı.

Endotelin-1 analizi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi DETAM Araştırma Enstitüsünde Radioimmunoassay (Euro-Diagnostica Sweden) yöntemi ile yapıldı.

Eppendorf tüplerinde -20 C° de dondurularak saklanan plazma örneklerinden ET' in çöktürülmesi işlemi Sep-Pak C18 (waters, Millipore intertech corporation, P.O. Box 255, Bedford M.M. USA) kolonlarından faydalanılarak yapıldı. Analiz işlemi için 1 ml plazma örneği kullanıldı.

Olguların böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek

için idrar sodyumu, potasyumu ve idrar kreatinin ölçülerek, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) Schwartz formülü ( $GFH = \text{Boy/serum kreatinin} \times 0.55$ ), Fraksiyonel sodyum atılımı= $\text{idrar sodyumu} / \text{serum sodyumu} \times \text{serum kreatinin} / \text{idrar kreatinin} \times 100$  formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel yöntem: Hasta ve kontrol gruplarında her parametre için ortalama ve standart sapma hesaplandı. Gruplar arasındaki istatistiki değerlendirilmede Mann-Whitney U testi uygulandı. Grafikler Spearman korelasyon testi kullanarak lineer regresyon ile çizildi.

### Bulgular

Olguların serum ET-1, anjiyotensin-II, antidiüretik hormon (ADH), aldosteron düzeyleri tablo-1'de belirtilmektedir. Olguların kan kreatinin, albumin, bilirubin, protrombin aktivitesi, alanin aminotransferaz (ALT), gamaglutamiltranspeptidaz (GGT), fraksiyonel sodyum atılımı, GFH değerleri tablo-2'de açıklanmaktadır. Siroz+PH lu olguların serum ET-1, anjiotensin-II, ADH ve aldosteron düzeyleri

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının Endotelin I, anjiyotensin II, aldosteron, ve vazopresin plazma konsantrasyonları

	Siroz+PH	Sağlıklı Kontrol	P*
Endotelin	18.08 ± 1.65	9.68 ± 0.97	0.001
Anjiotensin II	14.63 ± 13.35	4.48 ± 2.46	0.002
ADH	6.69 ± 6.72	2.49 ± 1.57	0.03
Aldosteron	20.69 ± 11.79	4.58 ± 3.80	0.001

P\*; Siroz+PH' li ve sağlıklı kontrol grubunun ET-1, anjiyotensin-II, ADH ve aldosteron düzeyleri arasındaki anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının Endotelin I, anjiyotensin II, aldosteron, ve vazopresin plazma konsantrasyonları

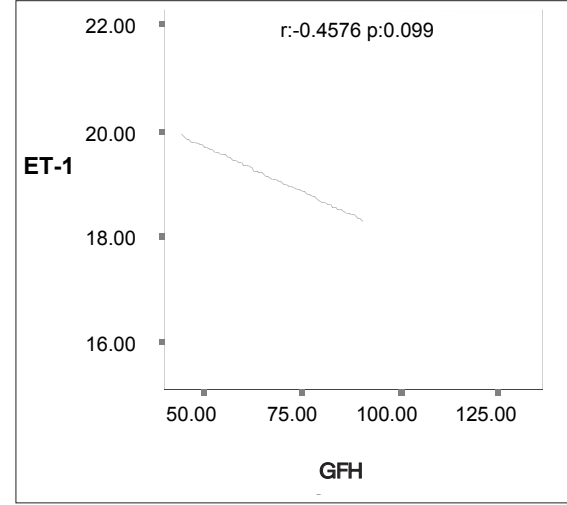
	Siroz+PH	Sağlıklı Kontrol	P*
Kan kreatinin	0.87 ± 0.34*	0.67 ± 0.05	0.01
GFH	96.85 ± 23.64	109.1 ± 6.55	0.08
Fraksiyonel Na atılımı	0.56 ± 0.41	0.43 ± 0.22	0.06
Albumin	3.61 ± 0.73*	4.45 ± 0.22	0.01
Total bilirubin	1.80 ± 1.40*	0.68 ± 0.54	0.04
Protrombin aktivitesi	59.21 ± 24.4*	85.20 ± 11.36	0.007
ALT	19.64 ± 13.47*	8.4 ± 4.65	0.02
GGT	31.57 ± 23.89*	8.3 ± 2.67	0.01

P\*; Siroz+PH' li ve sağlıklı kontrol grubunun kan kreatinin, albumin, total bilirubin, protrombin aktivitesi, ALT, GGT düzeyleri arasındaki anlamlılığı göstermektedir.

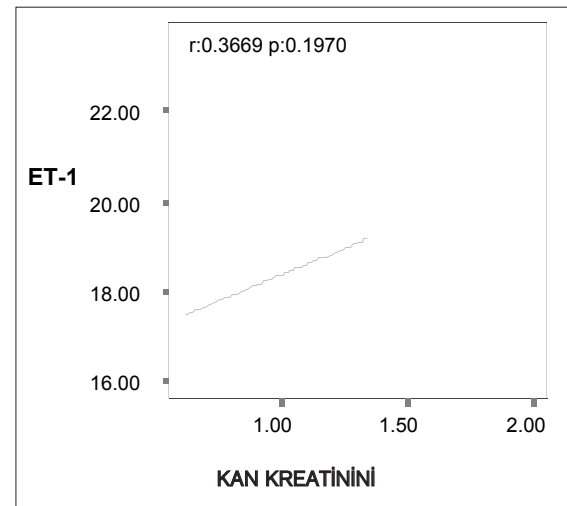
sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.03$ ,  $p=0.001$ ).

Siroz+PH'li grubun kan kreatinin, albümin, total bilirubin, protrombin aktivitesi, ALT, GGT düzeyleri sağlıklı kontrole göre yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.04$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.01$ ).

Kreatinin klirensi ile fraksiyonel sodyum atılımı arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Sirozu olan PH'li olguların plazma ET-1 düzeyi ile GFH arasında negatif kan kreatinin ve fraksiyonel sodyum atılımı arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla  $r=-0.45$ ,  $p=0.09$ ;  $r=0.36$ ,  $p=0.19$ ;  $r=0.10$ ,



Şekil-1: Hasta grubunun ET-1 ile GFH arasındaki korelasyon

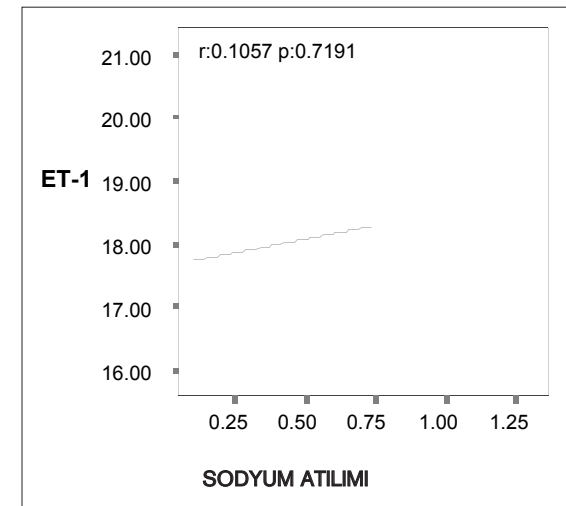


Şekil-2: Hasta grubunun ET-1 ile kan kreatinin arasındaki korelasyon

$p=0.71$ ). Ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak bir anlamlılık göstermedi.

### Tartışma

Çalışmalarda sirozu olan asitli ve asitsiz hastalarda plazma ET-1 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (3-12). Endotelin-1 yapımının karaciğer hasarı ile özellikle de asit gelişmesinin şiddetine paralel olarak arttığı ve PH'de intrahepatik direncin artmasında da ET-1'in rolü olabileceği gösterilmiştir (1,23-25). Asiti olan PH lu olgularımızda plazma ET-1 düzeyini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulduk (Tablo-1). Bunu sirozlu olgularımız arasında ileri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan olgu sayımızın az olmasına rağmen PH'nun intrahepatik direnci artırmasına paralel olarak ET-1 yapımının artması ile açıklayabiliriz. Sirozlu hastalarda plazma angiotensin-II aldosteron ve ADH düzeyleri efektif kan volumü azaldığından artmaktadır. Schoeder ve ark.ları (26) böbrek fonksiyonları bozuk sirozlu hastalarda renin angiyotensin aktivitesinin arttığını göstermişlerdir. Rosoff ve ark.ları (27) ve Wong ve ark.ları (28) asitten bağımsız olarak sirozlu hastalarda plazma renin ve aldosteron düzeyini sağlıklı kontrolden daha yüksek bulmuşlardır. Biz çalışmamızda sirozu olan PH'lu hastalarda angiyotensin-II, aldosteron ve ADH düzeyini sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulduk (Tablo-1). Bunu sirozlu



Şekil-3: Hasta grubunun ET-1 ile sodyum atılımı arasındaki korelasyon

hastalarda efektif kan volumünün azalması, bozulmuş karaciğer fonksiyonları nedeni ile aldosteronun atılmaması ve nonosmotik ADH'in aşırı salınımı ile açıklayabiliriz.

Sirozda splenik hiperemi nedeni ile kortikal renal arterlerde vazokonstrüksiyon ve fonksiyonel renal yetersizlik görülmektedir. Bunun sonucu olarak renal kan akımında, glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici olarak azalma, su ve sodyum atılımında bozulma meydana gelmektedir (29). Bu renal fonksiyonların bozulmasının nedeni bilinmemektedir (29). Sirozlu hastalarda renal fonksiyonların karaciğer fonksiyonları gibi bozulduğu ileri sürülmektedir (30). Hepatorenal sendromlu hastalarda periferik vazodilatasyon ve renal vazokonstrüksiyon oluşurken kompanse sirozlu hastalarda GFH ile renal vasküler direncin azaldığı gösterilmiştir (29,31,32). Bunun yanısıra sirozla birlikte olan fonksiyonel böbrek yetersizliğinden katekolaminler, glukagon, renin, anjiyotensin-II, aldosteron, vazopresin ve prostoglandin gibi sistemik vazokonstrüktörlerin de böbreğin küçük damarlarında vazokonstrüksiyona neden olabileceği düşünülmektedir (29,33-36). Tsai ve ark'ları (9) Pugh's sınıflamasına göre inceledikleri asitli hastalarda asitsiz hastalara göre kreatinin klirensini ve renal kan akımını düşük serum kreatinin düzeyleri arasında ise fark bulamamışlardır. Biz sirozlu olgularımızda GFH ile fraksiyonel sodyum atılımını kontrol grubuna göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı saptamadık. Oysa plazma kreatinin düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı bulduk (Tablo-II). Bunu sirozlu olgularımızın kompanse olmalarından dolayı karaciğer fonksiyon testlerinde ileri derecede bozukluk olan olgu sayımızın az olması ve plazmada artan vazokonstrüktör hormonların böbrek fonksiyonlarını henüz etkilemeye başlaması ile açıklayabiliriz.

Endotelial hücreler vazoaktif moleküllerin üretimi ve salgılanması nedeni ile vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Endotelin-1 çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılar ile farklı vasküler endotelial hücrelerden sentez edilir ve salgılanır (2). Ayrıca ET-1 renal tübül epitel, glomerüler mezengiyum, vasküler düz kas hücreleri ve makrofaj gibi hücrelerden salgılanır (37). Asitli hastalarda artan plazma ET-1 düzeyinin kortikal renal arterlerde vazokonstrüksiyona neden olarak fonksiyonel renal yetersizliğe sebep olduğu gösterilmiştir (3).

Endotelin-1 in sirozlu hastalarda renal fonksiyonları da etkileyebileceği bildirilmektedir (3,4,11,38). Endotelin-1 böbreklerde oldukça önemli bir biyolojik aktiviteye sahiptir; böbrek kan akımını, GFH'yi, idrar volümünü ve natriüresi azaltır, böbrek vasküler direncini artırır (39,40). Sirozlu hastalarda GFH in azalması plazma ET-1 düzeyinin artmasına neden olur. Ancak GFH'deki bu azalmanın ET-1 in böbreklerden atılmasında önemli rolü olmadığı buna karşılık ET-1'in renal kortikal arterlerde vazokonstrüksiyona neden olarak hepatorenal sendroma yol açtığı ileri sürülmektedir (41). Goetz ve ark'ları (42) 1988 yılında köpeklere ET-1 vererek yaptıkları çalışmada ET-1 in böbrek kan akımını ve GFH azalttığını göstermişlerdir. Uchihara ve ark'ları (4) sirozlu hastalarda plazma ET-1 düzeyi ile kan kreatinin, GFH arasında negatif korelasyon, fraksiyonel sodyum atılımı arasında korelasyon bulamamışlardır. Moore ve ark'ları (3) hepatorenal sendromlu hastalarda plazma ET-1 düzeyini karaciğer hastalarından yüksek bulmuşlar ve ET-1'nin artmasının renal kaynaklı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tsai ve ark'ları (9) sirozlu hastalarda ET-1 ile GFH ve efektif renal plazma akımı arasında negatif korelasyon saptamışlar ve sirozlu hastalarda artmış ET-1 düzeyinin renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Martinet ve ark'ları (42) transjüğüler intrahepatik porto sistemik şant yapılan asitli ve dirençli asitli olguların GFH'inde idrar sodyum atılımında artma olduğunu saptamışlar ve artmış ET-1 düzeyinin renal yetersizlikten sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Kitamura ve ark'ları (43) ise sirozlu hastalarda plazma ET-1 düzeyinin artması ile renal vazokonstrüksiyonu göstermeye çalışmışlar ancak sirozda başlangıç fonksiyonel renal dopler ultrasonografisinin uygun olamayacağını göstermişlerdir. Trevisani ve ark'ları (2) preasidik hastalarda plazma ET-1 ve ET-3 ün gün içersindeki salınma şemasını çıkartmışlar ve hasta grubunda yüksek bulunan plazma ET-1 düzeyi ile GFH ve sodyum atılımı arasında korelasyon saptamamışlardır. Bunu sirozun erken devresinde artmış olan ET-1 düzeyinin renal fonksiyonlar üzerinde etkili olamaması ile açıklamışlardır. Biz de hasta grubumuzda kontrol grubumuza göre plazma ET-1 ve kan kreatinin düzeyini yüksek saptadık. Ancak GFH ile fraksiyonel

sodyum atılım miktarı arasında fark bulamadık. Endotelin-1 ile GFH arasında negatif korelasyon kan kreatinin ve idrar sodyum atılım miktarı arasında zayıf pozitif korelasyon saptadık. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Biz ET-1 ile böbrek fonksiyonları arasında zayıf ilişki bulmamızı hem olgu sayımızın hemde asitli hasta sayımızın az, hepatorenal sendromlu hastamızın olmaması ile açıklayabiliriz.

Sonuç olarak sirozlu hastalarda karaciğer hasarının ağırlığına bağlı olarak plazma ET-1 düzeyi artmaktadır. Sirozda PH gelişmesinin patogenezinde rol oynayan başta ET-1 olmak üzere diğer vazoaaktif hormonların da böbrek fonksiyonlarının bozulmasında etkisi olacağı kanaatindeyiz.

#### Kaynaklar

1. Kuddus HR, Nalesnik AM, Subbotin MV, et al. Enhanced synthesis and reduced metabolism of endothelin-1 (ET-1) by hepatocytes-an important mechanism of increased endogenous levels of ET-1 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 725-32.
2. Trevisani F, Colanti A, Gerbes LA, et al. Daily profile of plasma endothelin-1 and -3 in pre-cirrhotic cirrhosis relationships with the arterial pressure and renal function. *J Hepatol* 1997; 26: 808-5.
3. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *New Engl J Med* 1992; 327: 1774-8.
4. Uchihara M, Izumi N, Sato C, et al. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16 : 95-9.
5. Moller S, Emmeluth C, Henriksen JH. Elevated circulating plasma of endothelin-1 concentrations in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 19: 285-90.
6. Matsumoto H, Uemasu J, Kitano M, et al. Clinical significance of plasma endothelin-1 in patients with chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39 : 2665-70.
7. Bernardi M, Gulberg V, Colanti A, et al. Endothelin-1 and -3 plasma concentrations in patients with cirrhosis: Role of splanchnic and renal passage and liver function. *Hepatology* 1995; 21: 785-9.
8. Gerbes LA, Moller S, Gulberg V et al. Endothelin-1 and -3 plasma concentrations in patients with cirrhosis: Role of splanchnic and renal passage and liver function. *Hepatology* 1995; 21: 735-39.
9. Tsai Y-T, Lin H-C, Yang M -CM, et al. Plasma endothelin levels in patients with cirrhosis and their relationships to the severity of cirrhosis and renal function. *J Hepatol* 1995; 23: 681-8.
10. Moller S, Gulberg V, Henriksen HJ, et al. Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: Relation to systemic and splanchnic haemodynamics. *J Hepatol* 1995; 23: 135-44.
11. Asbert M, Gines A, Gines P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1485-91.
12. Isobe H, Satoh M, Sakai H, et al. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with cirrhosis and esophageal varices. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 227-30.
13. Veglio F, Pinna G, Melchio R, et al. Plasma endothelin levels in cirrhotic subject. *J Hepatol* 1992; 15 :85-7.
14. Lerman A, Click LR, Narr JB, et al. Elevations of plasma endothelin associated with systemic hypertension in humans following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51 : 646-50.
15. Pinzani M, Milani S, De Franco R, et al. Endothelin-1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996; 110: 534-48.
16. Rockey DC, Fouassier L, Cung JJ, et al. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: Potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998; 27: 472-80.
17. Kamath PS, Carpenter HC, Edwards BS, et al. Elevated endothelin-1 in portal hypertension is a result of increased hepatic production. *Gastroenterology* 1996; 110: A1227.
18. Uchida Y, Watanabe M. Plasma endothelin-1 concentration are elevated in acute hepatitis and liver cirrhosis but not in chronic hepatitis. *Gastroenterology Jpn* 1993 ;28 :666-72.
19. Gandhi CR, Kang Y, De Wolf A, et al. Altered endothelin homeostasis in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1996; 2: 362-9.

20. Gandh CR, Nemoto EM, Watkins SC, et al. An endothelin reseptor antagonist TAK-044 ameliorates carbon tetrachloride- induce acute liver injury and portal hypertension in rats. *Liver* 1998; 18: 39-48.
21. Loutzenhiser R, Epstein M, Hayashi K, et al. Direct visualization of effects of endothelin on the renal microvaslature. *Am J Physiol* 1990; 258: F61-F68.
22. Rabelink TJ, Kaasjager KA, Boer P, et al. Effects of endothelin-1 on renal function in humans: Implications for physiology and pathophysiology. *Kidney Int* 1994; 46: 376-381.
23. Kaneda K, Ekataksin W, Sogawa M, et al. Endothelin-1 induced vasoconstriction causes a significant increase in portal pressure of rat liver: Localized constrictive effect on the distal segment of preterminal portal venules as revealed by light and electron microscopy and serial reconstruction. *Hepatology* 1998; 27: 735-47.
24. Petrowsky H, Schmandra T, Lorey T, et al. Endothelin-1 induced contraction of the portal vein in cirrhosis. *Eur Surg Res* 1999; 31: 289-96.
25. Alam MD, Bass NM, Bacchetti P, et al. Hepatic tissue Endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 199-203.
26. Schroeder TE, Eich HR, Smulyan H et al. Plasma renin level in hepatic cirrhosis. *Am J Med* 1970; 49: 186-91.
27. Rosoff L, Zia P, Reynolds T et al. Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1975; 69: 698-705.
28. Wong YP, Carroll ER, Lipinski LT et al. Studies on the renin-angiotensin-aldosteron system in patients with cirrhosis and ascites: Effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology* 1979; 77: 1171-76.
29. Epstein M. Renal complications in liver disease. In: Schiff L, Schiff ER, ( eds). *Diseases of The Liver*. Philadelphia: JB Lippincott 1985: 903-20.
30. Wood JL, Massie D, McLean AJ, et al. Renal sodium retention in cirrhosis: tubuler site and relation to hepatic dysfunction. *Hepatology* 1988; 8: 831.
31. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989 ; 97: 1304-12.
32. Wong F, Massie D, Colman J, et al. Glomerular hyperfiltration in patient with well-compensated alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 884-9.
33. Arroyo V, Planas R, Gaya J, et al. Sympathetic nervous activity, renin angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 271-8.
34. Zambraski EJ, Dunn MJ. Importance of renal prostaglandins in control of renal function after chronic ligation of the common bile duct in dogs. *J Lab Clin Med* 1984; 103: 549-59.
35. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 1984; 26: 72-80.
36. Ackerman Z, Karmeli F, Amir G, et al. Renal vasoactive mediator generation in portal hypertensive and bile duct ligated rats. *J Hepatol* 1996; 24: 478-86.
37. Uemasa J, Matsumoto H, Kawasaki H. Increased plasma endothelin levels in patients with liver cirrhosis. *Nephron* 1992; 60: 380.
38. Hocher B, Brause M, Mendes U, et al. Impact of the endothelin system on water and sodium excretion in patients with liver cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1133-8.
39. Miller LW, Redfield MM, Burnett CJ. Integrated cardiac, renal, and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 1989; 83: 317-20.
40. Goetz LK, Wang CB, Madwed BJ et al. Cardiovascular, renal, and endocrine responses to intravenous endothelin in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988; 255: R1064-R68.
41. Coratelli P, Passavanti G, Munno I et al. New trends in hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1985; 28: S143-S147.
42. Martinet P-J, Legault L, Cernacek P, et al. Changes in plasma endothelin-1 and Big endothelin-1 induced by transjugular inrahepatic portosystemic shunts in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1996; 25: 700-6.
43. Kitamura H, Shimada R, Kobayashi A, et al. Plasma concentration of endothelin-1 does not reflect renal vasoconstriction as estimated by duplex ultrasonography in cirrhosis. *Dig Dis Science* 1997; 42: 542-45.