



Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal Syndrome

Pınar Zeyneloğlu

Başkent Üniversitesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Böbrek yetmezliği, ileri evre siroz hastalarında sık karşılaşılan majör bir komplikasyondur ve karaciğer yetmezliği ile birlikte genellikle kötü prognozu işaret etmektedir. Hepatorenal sendrom (HRS), dolaşım ve böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun birlikte oluşu ile karakterizedir. Total sistemik vasküler rezistanstaki düşüşe bağlı sistemik dolaşımda kan basıncı düşmüştür. Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk ise renal kan akımındaki azalmaya bağlıdır. HRS tanısı spesifik bir test bulunmadığı için sirozda akut böbrek hasarına neden olan diğer hastalıkların dışlanmasına dayanmaktadır. Farklı özellikleri ve prognozları olan iki tip HRS bulunmaktadır. Karaciğer transplantasyonu tüm hastalar için kontrendikasyon yoksa en uygun tedavi seçeneğidir. Farmakolojik tedavide en uygun yaklaşım patogenez düşünüldüğünde vazokonstriktör ilaçların kullanılmasıdır. HRS’de vazopressin analogları (terlipressin, ornipressin ve vazopressin), somatostatin analogları (oktreotid), ve alfa-adrenerjik analoglar (midodrin ve norepinefrin) gibi çeşitli vazokonstriktörler çalışılmıştır. Çoğu çalışmada vazokonstriktör ilaçlar ile birlikte intravenöz albumin de uygulanmakta ve HRS olan hastalarda albuminin farmakolojik tedavinin bir parçası olması gerektiği belirtilmektedir. Özellikle transplantasyonu bekleyen ya da akut potansiyel reversible durumu olan HRS hastalarının yönetiminde hemodiyaliz veya sürekli venovenöz hemofiltrasyon formundaki RRT kullanılmaktadır. Artifiyel karaciğer destek sistemleri için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2012; 10: 37-44)

Anahtar Kelimeler: Karaciğer yetmezliği, hepatorenal sendrom, akut böbrek hasarı

SUMMARY

Renal failure is a common major complication in patients with advanced cirrhosis and generally indicates a poor prognosis when combined with liver failure. Hepatorenal syndrome (HRS) is characterised by a combination of disturbances in circulatory and kidney function. Arterial pressure is decreased in the systemic circulation due to reduced total systemic vascular resistance. Kidney dysfunction is caused by reduction in renal blood flow. The diagnosis of HRS is based on exclusion of other disorders that cause acute kidney injury in cirrhosis as there are no specific tests. There are two types of HRS with different characteristics and prognostics. Liver transplantation is the treatment of choice for all patients without contraindication. The best approach to the pharmacologic management is the administration vasoconstrictor drugs based on the pathogenesis. Many vasoconstrictors including vasopressin analogues (terlipressin, ornipressin and vasopressin), somatostatin analogues (octreotide) and alpha-adrenergic analogues (midodrine and norepinephrine) have been studied. In most of the studies intravenous albumin therapy was coadministered with vasoconstrictor drugs and suggested that albumin should be considered as the component of pharmacologic intervention in patients with HRS. Renal replacement therapy in the form of hemodialysis or continuous venovenous hemofiltration has been used in the management of HRS patients awaiting transplantation or in those with acute potentially reversible conditions. The artificial hepatic support systems require further investigation. (Journal of the Turkish Society Intensive Care 2012; 10: 37-44)

Key Words: Liver failure, hepatorenal syndrome, acute kidney injury

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pınar Zeyneloğlu, Başkent Üniversitesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 212 68 68/1800-1172 E-posta: pinarzeyneloglu@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 23.02.2012

Giriş

Böbrek yetmezliği, ileri evre siroz hastalarında sık karşılaşılan majör bir komplikasyondur ve karaciğer yetmezliği ile birlikte genellikle kötü prognozu işaret etmektedir (1). Bununla birlikte ortotopik karaciğer transplantasyonu yönünden değerlendirildiğinde bekleme listesinde mortaliteyi ve transplantasyon sonrası komplikasyon sıklığını artırması nedeniyle önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Serum kreatinini yanında serum bilirubin, protrombin zamanı için international normalized ratio değerleri ile elde edilen Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru, karaciğer transplantasyon adayı olan sirotik hastalarda 3 aylık mortalitenin iyi bir öngördürücüsü olması ve organ dağıtımına yardım etmesi nedeniyle kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemi sayesinde böbrek yetmezliği olan ve karaciğer nakli yapılan hasta sayısı artmış ve karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda mortalite azalmıştır (3). Ayrıca, transplantasyon öncesi böbrek fonksiyonunun karaciğer nakli sonrası sağkalım için bir öngördürücü olduğu belirtilmektedir (4). Böbrek ve karaciğer disfonksiyonunun yakın ilişkisi nedeniyle siroz hastalarında böbrek yetmezliği tanınmalı, patogenezi anlaşılmalı ve tedavi edilmelidir.

Tanım

Hepatorenal sendrom (HRS), genellikle ileri evre karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonu olan hastalarda görülür. Dolaşım ve böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun birlikte oluşu ile karakterizedir (1). Total sistemik vasküler dirençteki düşüğe bağlı sistemik dolaşım kan basıncı düşmüştür. Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk ise renal kan akımındaki azalmaya bağlıdır.

Son dönemde, akut böbrek hasarı (ABH) olarak ifade edilen akut böbrek yetmezliğinin tanım ve sınıflamasını standardize etmek için Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) ve Acute Kidney Injury Network (AKIN) gruplarının önerdiği kriterler kullanılmaktadır (2). Burada serum kreatinindeki artış ve idrar çıkışındaki azalma göz önüne alınmaktadır. Tablo 1'de ABH uzlaşısı tanımlanmasında RIFLE kriterlerini bazal alan AKIN kriterleri görülmektedir.

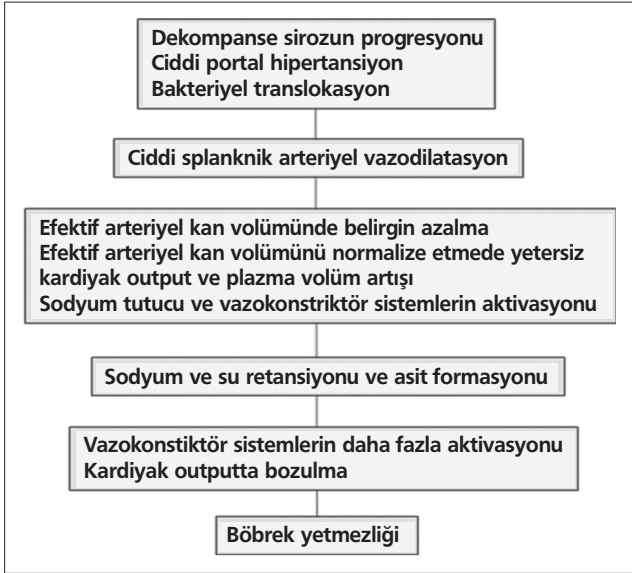
Patofizyoloji

Sirozlu hastalarda gelişen böbrek yetmezliğinin dolaşım sal fonksiyondaki bozulma ile ilişkili portal hipertansiyonun tetiklediği splanknik dolaşımdaki primer arteriyel vazodilatasyon sonucu sistemik vasküler dirençteki azalma ile olduğu yönünde önemli kanıtlar mevcuttur (3). Bu arteriyel vazodilatasyonun nedeni başlıca splanknik dolaşımda özellikle nitrik oksit, karbonmonoksit ve endojen kannabinoidler gibi vazodilatör faktörlerin artmış üretim veya aktivitesidir (3).

Sirozun erken evrelerinde orta derecede portal hipertansiyon varlığında artmış kardiyak debi sistemik vasküler dirençteki ılımlı düşüşü kompanse ederek arter basıncı ve efektif arteriyel kan volümünü normal limitlerde tutar. İleri evrede ise sistemik vasküler direnç belirgin azalmıştır ve kardiyak debideki ilave artışlar ile kompanse edilemeyerek arteriyel dolaşımda eksik doluma neden olur. Ayrıca, siroz ilerledikçe kardiyak debinin düştüğüne dair kanıtlar mevcuttur. Arteriyel basınç renin-anjiyotensin ve sempatik sinir sistemini içeren vazokonstriktör sistemlerin aktivasyonu, geç dönemde nonozmotik arjinin vazopressin (antidiüretik hormon) hipersekresyonu ile sağlanır. Bu kompanse edilemez mekanizmalar efektif arteriyel kan volümünü ve nispeten normal arter basıncını sağlamaya yardım eder, ancak böbrek fonksiyonlarına önemli etkileri vardır. Özellikle asit ve ödeme neden olabilen sodyum ve solütsüz su retansiyonu ile intrarenal vazokonstriksiyon ve hipoperfüzyon nedeniyle böbrek yetmezliğine neden olabilir (Şekil 1). Böbrek yetmezliği asit olmayan siroz hastalarında nadiren görülürken asit ve ödem olan ileri sirozda sıktır. Özetle, renal perfüzyon dekompanse sirozun erken evresinde renal vazodilatör faktörlerin (başlıca prostaglandinler) artmış sentezi nedeniyle korunurken geç dönemde vazokonstriktör sistemlerin maksimum aktivasyonu, renal vazodilatör faktörlerin azalmış üretimi veya her ikisi sonucunda hepatorenal sendrom gelişir (1). Vazokonstriktör sistemlerin aktivasyonu böbrekler dışında kollar, bacaklar ve beyin gibi bazı vasküler yataklarda da vazokonstriksiyona neden olur. Splanknik alan ise vazodilatörlerin artmış lokal üretimleri nedeniyle vazokonstriktörlerin etkisinden korunur.

Tablo 1. Akut böbrek hasarının tanımlanmasında kullanılan sınıflama (5)

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1/risk	Serum kreatininde $\geq 0,3$ mg/dl artış veya bazale göre %150-200 (1,5-2 kat) artış	6 saatten uzun $< 0,5$ ml/kg/saat
2/hasar	Serum kreatininde bazale göre %200-300'den (>2 kat- 3 kat) fazla artış	12 saatten uzun $< 0,5$ ml/kg/saat
3/yetmezlik	Serum kreatininde bazale göre %300'den (>3 kat) fazla artış (veya serum kreatinini ≥ 4 mg/dl ile en az $0,5$ mg/dl akut artış) 24 saatte $< 0,3$ ml/kg/saat veya	12 saat anüri



Şekil 1. Sirozda dolaşım bozuklukları ve böbrek yetmezliğinin patogenezi (3)

Sirozlu hastalar ve deneysel hayvanlarda yapılan çalışmalar bakteriyel translokasyonun (intestinal lümen den mezenterik lenf nodlarına bakteri geçişi) da ileri evre sirozda dolaşım fonksiyonları bozmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6,7). Bakteriyel translokasyon, inflamatuvar yanıtla ilişkili splanchnik alanda proinflamatuvar sitokinlerin (başlıca tümör nekrozis faktör α ve interleükin 6) ve vazodilatör faktörlerin (nitrik oksit gibi) artmış üretimi sonucu splanchnik arteriyel damarlarda vazodilatasyona neden olabilir.

İleri evre siroz hastalarında böbrek yetmezliği spontan veya renal ya da gastrointestinal sıvı kayıplarına bağlı hipovolemi ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi olayları takiben gelişebilir. Gastrointestinal kanama, diyare veya aşırı diüretik kullanımı sonucu görülen hipovolemi sirozda böbrek fonksiyonlarının bozulmasının sık nedenlerinden biridir (3). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da böbrek fonksiyonları renal prostaglandin sentezine bağımlı sirozlu hastalarda böbrek yetmezliğine neden olabilir. Son olarak bazı siroz hastalarında sistemik hemodinamik değişiklikler yerine karaciğer hastalığının altta yatan etyolojik faktörleri ile ilişkili intrinsek böbrek hastalığı bulunabilir. Bu nefropati formları arasında hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu ile alakalı glomerülo nefritler ve alkolik siroz sayılabilir (3).

İnsidans

İleri evre siroz hastalarında sık karşılaşılan bir komplikasyon olduğu düşünülmeyle birlikte HRS insidansının bakıldığı çalışmalar eski tarihlidir ve standart olmayan tanı ölçütleri kullanılmıştır. Büyük bir çalışmada siroz ve asiti olan hastalarda HRS sıklığının 5 yıldan sonra %40 olduğu belirtilmiştir (8).

Etiyoloji

Akut böbrek hasarı genellikle 3 grupta tanımlanmaktadır (2). İlki, glomerüler veya tübüler hasar olmaksızın renal hipoperfüzyon sonucu gelişen prerenal yetmezlik veya prerenal azotemidir. Altta yatan etiyoloji düzeltildiğinde hızla geri döndürülebilir. İkincisi, üriner çıkım yolunda obstrüksiyona bağlı postrenal yetmezlik veya postrenal azotemidir. Hızla tanı konulması çok önemlidir çünkü renal fonksiyonların düzelmesi obstrüksiyonun süresi ile ters ilişkilidir. Üçüncüsü, intrinsek böbrek yetmezliği renal tübüller (iskemik veya toksik), interstisyum (otoimmün veya allerjik), damarlar veya glomerüler hasar sonucudur.

İleri evre siroz hastaları tüm renal yetmezlik tipleri için risk altındadırlar, ancak diğer prerenal yetmezliklerden farklı, sıvı resüsitasyonuna genellikle yanıt vermeyen bir prerenal yetmezlik formu olan hepatorenal sendrom geliştirirler (2). HRS'nin merkezinde dolaşım disfonksiyonu vardır. Splanchnik vazodilatasyon kan basıncını düşürür, santral arteriyel kan volümünü azaltır ve renin-angiotensin salınımı, sempatik stimülasyon, aşırı renal vazokonstriksiyon, düşük glomerüler filtrasyon hızı ve düşük renal perfüzyona neden olur. Düşük kardiyak debi bu hemodinamik tabloyu ağırlaştırır.

Siroz ve böbrek yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesi

Özellikle asiti olan ileri evre siroz hastalarında böbrek fonksiyonları rutin olarak monitörize edilmelidir (Tablo 1). Asiti ve hiponatremi, bakteriyel enfeksiyon, gastrointestinal kanama veya ciddi sodyum retansiyonu olan hastalarla beraber akut dekompanse siroz ile yatan tüm hastalar böbrek yetmezliği için yüksek risk taşımaktadır (3).

Sirozlu hastalarda renal fonksiyonun değerlendirilmesinde klinik pratikte en çok kabul gören ve faydalı bir metot serum kreatinin ölçümüdür. Ancak bu hastalardaki azalmış kas kitlesi nedeniyle böbrek fonksiyonunun zayıf bir göstergesi olduğu unutulmamalıdır. Böbrek hasarının daha hassas göstergeleri arasında bulunan Sistatin C ve NGAL ise karaciğer hastalarında incelenmektedir ve belki de gelecekte tanı aracı olarak kullanılabilir. Glomerül filtrasyon hızının ölçümünde kullanılan Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease formülleri serum kreatinin konsantrasyonuna dayanır ve sirozlu hastalarda glomerül filtrasyon hızını daha yüksek tahmin ettiği için renal fonksiyonun değerlendirilmesinde genellikle kullanılmazlar (3). Kreatinin klirensi de idrar toplanması gerektiği ve yine glomerül filtrasyon hızını daha yüksek tahmin ettiği için pratik değildir. Genel değerlendirmede böbrek fonksiyonları yanında karaciğer fonksiyonlarına bakılmalı ve muhtemel bakteriyel enfeksiyonlar dışlanmalıdır.

Akut renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum kreatininini günlük bakılmalı, 0,3-0,5 mg/dl (27-44 μ mol/L) artışlar glomerüler filtrasyon hızında ciddi düşüşleri

Tablo 1. Siroz ve böbrek yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesi (3)

Renal fonksiyonun değerlendirilmesi	Karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi	Bakteriyel enfeksiyonun değerlendirilmesi
Akut renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum kreatinini günlük bakılmalı, 0.3-0.5 mg/dl (27-44 µmol/L) artışlar glomerüler filtrasyon hızında ciddi düşüşleri gösterebilir.	Karaciğer hastalığı standart karaciğer fonksiyon testleri ve abdominal ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.	Akut böbrek yetmezliği veya renal fonksiyonlarında bozulma olan tüm hastalarda bakteriyel enfeksiyon ekarte edilmelidir.
Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda serum sodyum ve potasyumu günlük monitörize edilmeli, kronik böbrek yetmezliği olanlarda ayda bir bakılmalıdır. Hiponatremi siktir ve hiperkalemiyi önlemek için potasyum tutucu diüretikler kesilmelidir.	Karaciğer hastalığının tanısı net değil ve pıhtılaşma testlerine göre kontrendikasyonu yoksa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.	Siroz ve enfeksiyonu olan hastalarda hipersplenizm nedeniyle lökositoz bulunmayabilir.
Böbrek yetmezliği olan tüm hastalarda elektrolitler ve protein (tercihen 24 saat idrar örneğinde) ölçülmelidir. Anlamli proteinüri (>500 mg protein/gün) ve idrar sediment anomalileri genellikle renal parankimal hastalığı gösterir.	Gastroözofageal varislerin tespitinde üst gastrointestinal endoskopi faydalıdır; büyük varisler varsa profilaktik önlemler alınmalıdır (beta bloker tedavisi, varis ligasyonu veya ikisi).	Asiti olan hastalarda enfeksiyonu ekarte etmek için asit sıvısında hücre sayımı ve kültür yapılmalıdır.
Renal ultrasonografi ile üriner sistem obstrüksiyonu ekarte edilirken böbrek yetmezliği olan siroz hastalarının çoğunda böbreğin ultrasonografik görünümü normaldir. Anormal renal ultrasonografi kronik renal parankimal hastalığı gösterir.		Belirgin enfeksiyon bulguları olmaksızın kan ve idrar kültürleri alınmalıdır.
Renal biyopsi, renal parankimal hastalığın proteinüri, hematüri veya ikisine bağlı olduğu düşünüüyorsa faydalıdır. Karaciğer transplantasyonu adaylarında da eş zamanlı böbrek transplantasyonu kararına yardım eder. Ciddi koagülasyon bozukluğu varsa renal biyopsi kontrendikedir, transvenöz biyopsi için veri yetersizdir.		Akciğer enfeksiyonunu ekarte etmek için akciğer grafisi çekilmelidir.

gösterebilir. Karaciğer hastalığı standart karaciğer fonksiyon testleri ve abdominal ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Akut böbrek yetmezliği veya renal fonksiyonlarında bozulma olan tüm hastalarda bakteriyel enfeksiyon ekarte edilmelidir.

Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda serum sodyum ve potasyumu günlük monitörize edilmeli, kronik böbrek yetmezliği olanlarda ayda bir bakılmalıdır. Hiponatremi siktir ve hiperkalemiyi önlemek için potasyum tutucu diüretikler kesilmelidir. Karaciğer hastalığının tanısı net değil ve pıhtılaşma testlerine göre kontrendikasyonu yoksa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Siroz ve enfeksiyonu olan hastalarda hipersplenizm nedeniyle lökositoz bulunmayabilir.

Böbrek yetmezliği olan tüm hastalarda elektrolitler ve protein (tercihen 24 saat idrar örneğinde) ölçülmelidir. Anlamli proteinüri (>500 mg protein/gün) ve idrar sediment anomalileri genellikle renal parankimal hastalığı gösterir. Gastroözofageal varislerin tespitinde üst gastrointestinal endoskopi faydalıdır;

büyük varisler varsa profilaktik önlemler alınmalıdır (beta bloker tedavisi, varis ligasyonu veya ikisi) Asiti olan hastalarda enfeksiyonu ekarte etmek için asit sıvısında hücre sayımı ve kültür yapılmalıdır.

Renal ultrasonografi ile üriner sistem obstrüksiyonu ekarte edilirken böbrek yetmezliği olan siroz hastalarının çoğunda böbreğin ultrasonografik görünümü normaldir. Anormal renal ultrasonografi kronik renal parankimal hastalığı gösterir. Belirgin enfeksiyon bulguları olmaksızın kan ve idrar kültürleri alınmalıdır.

Renal biyopsi, renal parankimal hastalığın proteinüri, hematüri veya ikisine bağlı olduğu düşünüüyorsa faydalıdır. Karaciğer transplantasyonu adaylarında da eş zamanlı böbrek transplantasyonu kararına yardım eder. Ciddi koagülasyon bozukluğu varsa renal biyopsi kontrendikedir, transvenöz biyopsi için veri yetersizdir. Akciğer enfeksiyonunu ekarte etmek için akciğer grafisi çekilmelidir.

Tanı

Hepatorenal sendrom tanısı, spesifik bir test bulunmadığı için sirozda akut böbrek hasarına neden olan diğer hastalıkların dışlanmasına dayanmaktadır. HRS tanısı için albümin uygulaması (1 g/kg) ve diüretik tedavisi olmaksızın minimum 2 gün geçmesine rağmen serum kreatinin değerinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde olması yanında potansiyel nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması, şok bulunmaması ve renal parankimal hastalığı düşündürülen bulguların (idrarda protein ekskresyonu >500 mg/gün, >50 eritrosit/yüksek büyütme veya ultrasonografide anormal böbrekler) yokluğu gerekmektedir. HRS'un majör tanı ölçütleri (9):

1. Karaciğer yetmezliği ve asit
 2. Kreatinin >1,5 mg/dl (133 µmol/L)
 3. Şok, devam eden bakteriyel enfeksiyon, nefrotoksik ajanlar ve sıvı kayıplarının bulunmaması
 4. Diüretik kesildikten sonra ve sıvı resüsitasyonunu takiben iyileşme olmaması
 5. Proteinüri <500 mg/gün, normal renal ultrasonografi
- Tanı enfeksiyon (genellikle spontan bakteriel peritonit), şok, hipovolemi, parankimal hastalık ve/veya ilaca bağlı renal yetmezlik ekarte edildikten sonra konur (2).

Hepatorenal Sendromun Alt Tipleri

Farklı özellikleri ve prognozları olan iki tip HRS bulunmaktadır (2). Tip 1'de 2 haftadan kısa bir süre içinde serum kreatinini hızla artış göstererek 2,5 mg/dl'nin (221 µmol/l) üstüne çıkar veya kreatinin klirensi %50 azalarak 20 ml/dk'nın altına iner. Bu form genellikle hastane içinde hızlandırıcı bir olay sonrası görülür. Tip 2'de ise hastane dışında asiti olan sirotik hastada serum kreatinini devamlı ve yavaş progresif artış gösterir. Daha kronik olan bu form akut böbrek yetmezliği/akut böbrek hasarı tanımına uymamakta ve kronik böbrek hastalığı olarak değerlendirilmektedir.

Tip 1 HRS hastalarında böbrekler dışında sistemik dolaşım, beyin, adrenal bezler veya karaciğeri etkileyen çoklu organ yetmezliği bulunurken tip 2 HRS hastaları refrakter asit ile karakterizedir. Tip 1 HRS hastalarında genellikle eşlik eden bakteriyel enfeksiyon, gastrointestinal kanama, yakın dönemde geçirilmiş cerrahi, akut hepatit ve ciddi karaciğer yetmezliğinin bulgu ve semptomları olan sarılık, koagülopati, ensefalopati ve dolaşimsal disfonksiyon mevcuttur.

Ayrırcı Tanı

Sirozlu hastalarda böbrek yetmezliğinin spesifik tipinin belirlenmesi prognostik ve tedavi nedenli önem taşımaktadır. Sirotik hastalarda görülen böbrek yetmezliğinin başlıca tipleri şunlardır:

1. Hepatorenal sendrom
2. Hipovolemiye bağlı böbrek yetmezliği (Hipovolemi genellikle kanama veya sıvı kaybına bağlıdır. Kanama sıklıkla gastrointestinal kaynaklı iken renal kayıplar aşırı diüretik

tedavisi veya aşırı laktüloz uygulaması veya gastrointestinal enfeksiyona bağlı diyare sonucudur.)

3. Parankimal böbrek hastalığı (proteinüri (>500 mg protein/gün), hematüri (>50 eritrosit/yüksek büyütme) veya ikisi birlikte ise mevcuttur. İdeal olarak renal biyopsi ile doğrulanmalıdır).

4. İlaça bağlı böbrek yetmezliği (son dönemde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların veya aminoglikozitlerin kullanımı sonucudur).

Hepatorenal sendromun akut tübüler nekrozdan ayırımı güç olabilir. İdrar analizinde her ikisinde de granüler silendirler bulunurken renal tübüler epitel hücrelerinin varlığı akut tübüler nekrozu düşündürür (3).

Tedavi

Genel Yaklaşım

Siroz ve böbrek yetmezliği olan hastaların genel bakımını böbrek yetmezliğinin ciddiyeti ve ilişkili komplikasyonlar belirlemektedir (3). Özellikle karaciğer transplantasyonunu bekleyen hastalardaki akut böbrek yetmezliği yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Bakteriyel enfeksiyonlar ve gastrointestinal kanama gibi komplikasyonlar erken dönemde tedavi edilmelidir. Aşırı intravenöz sıvı uygulamasından kaçınılmalıdır çünkü siroza bağlı sodyum ve solütsüz su retansiyonu varlığında böbrek yetmezliği sıvı yüklenmesine bağlı hiponatremi, asit ve ödem artışına neden olacaktır. Böbrek yetmezliği varlığında spironolakton gibi potasyum tutucu diüretikler hiperkalemi riski nedeniyle kontrendikedir ve furosemid gibi loop diüretikler efektif değildir. Yüksek volüm asiti olan hastalara tekrarlayan yüksek volüm parasentezleri yapılmalı ve albümin verilmelidir (3).

Kronik böbrek hastalığı olan siroz hastaları ise eşlik eden komplikasyonları yoksa ayaktan takip edilebilirler.

Spesifik yaklaşım

1. Sirozda Akut Böbrek Hasarının Yönetimi

Sirozlu hastalarda gelişen böbrek yetmezliği nedeninin ortaya konularak tedavinin erken başlatılması çok önemlidir. Prerenal azotemi varlığında izotonik intravenöz sıvı resüsitasyonu ve diüretiklerin kesilmesi ile renal kan akımı ve övolemi sağlanabilir. Hipoperfüzyonun nedeni anlaşılacak gastrointestinal kanaması olanlarda eritrosit süspansiyonu ve plazma genişletici verilerek hemodinamik stabilite korunmalıdır. Nefrotoksik ilaçlar kesilmeli (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, aminoglikozitler) ve radyokontrast maddelerden kaçınılmalıdır. Bakteriyel enfeksiyon varsa agresif tedavi edilmelidir. Bakteriyel enfeksiyonlarda 3. kuşak sefalosporinlerin ilk seçenek olmasını önerenler olmakla beraber hastane antibiyogramları tedaviyi yönlendirmelidir (2). Hastalara beslenme desteği sağlanmalıdır. Erken hedefe yönelik tedavi, hipo- ve hiperglisemiden kaçınılması, akut

respiratuvar distres sendromu varlığında akciğer koruyucu mekanik ventilasyon ve muhtemel adrenal yetmezlikte steroid verilmesi düşünülmelidir (2).

Kristalloidler ile karşılaştırıldığında natürel/artifisyel kolloidlerin kullanımını destekleyen kanıta dayalı veri az olsa da sepsis ve/veya akut böbrek hasarında %6 Hidroksietilstarch (HES) kullanılmamalıdır (2,10).

2. Hepatorenal Sendromun Yönetimi

En uygun yaklaşım, patogenezi düşünülürken vazokonstriktör ilaçların kullanılmasındadır. Dopamin veya prostaglandin gibi renal vazodilatörler tedavide efektif değildir. HRS’de vazopressin analogları (terlipressin, ornipressin ve vazopressin), somatostatin analogları (oktreotid), ve alfa-adrenerjik analoglar (midodrin ve norepinefrin) gibi çeşitli vazokonstriktörler çalışılmıştır.

Terlipressin gibi vazopressin analoglarının hepatorenal sendromu olan hastaların %40-50’sinde efektif olduğu ve ilk tedavi olarak düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (11-14). Terlipressin özellikle splanknik yatakta potent vazokonstriktör etki ile efektif kan volümünü artırarak renal perfüzyonu iyileştirir. Terlipressin için 5-15 gün süresince intravenöz 4-6 saat ara ile 0,5-1 mg ile başlanarak serum kreatinini 1-1,2 mg/dl’ye (88-106 µmol/lit) düşene kadar 2 mg’a çıkılması önerilmektedir. Norepinefrin (0,5-3 mg/saat sürekli intravenöz infüzyon) ve Midodrin (oral 3x7,5 mg/gün ile başlanarak 3x12,5 mg’a çıkılabilir; birlikte oktreotid subkutan 3x100-200 µg/gün kullanılabilir) gibi diğer vazokonstriktörlerin de etkili olduğu belirtilmektedir beraber genel kullanım önerisi yapmak için veri azdır (15,16). Vazokonstriktör tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu tip 1 HRS’li hastalarda yapılmışken tip 2 için bilgi kısıtlıdır. Çoğu çalışmada vazokonstriktör ilaçlar ile birlikte intravenöz albümin (1. gün 1 g albümin/kg, sonrasında 20-40 g/gün) de uygulanmaktadır. HRS olan hastalarda albüminin farmakolojik tedavinin bir parçası olması gerektiği belirtilmektedir (17). Albüminin faydalı etkileri sentetik kolloidlerde gösterilememiştir. Bunun nedeninin albüminin nitrik oksit ve inflamatuvar mediyatörleri bağlamasından olabileceği belirtilmektedir (17). Kombine albümin/terlipressin tedavisine hastaların %40-60’ı yanıt vermektedir.

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) portal basıncı düşürür ve düşük transplantasyon adayı olan HRS hastalarının tedavisinde serum kreatinini ve glomerül filtrasyon hızını iyileştirmede faydalı olabilir (18). Ancak bu prosedür hepatik ensefalopati veya yüksek serum bilirubini (>5 mg/dl) olan ileri evre karaciğer hastalarında uygun değildir. Bu alanda veri yetersizdir ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Renal Replasman Tedavisi (RRT)

Özellikle transplantasyonu bekleyen ya da akut potansiyel reversibl durumu olan HRS hastalarının yönetiminde

hemodiyaliz veya sürekli veno-venöz hemofiltrasyon formundaki RRT kullanılmaktadır (19). Hemodiyaliz sırasındaki komplikasyonlar arasında hipotansiyon, kanama ve enfeksiyonlar sıktır. HRS olan hastalarda optimal renal replasman metodunun ne olduğu, vazopressör tedavi ile karşılaştırılması ve transplantasyon adayı olmayan hastalarda prognoza etkisi bilinmemektedir. Bu konular açığa kavuşana kadar acil hemodiyaliz ihtiyacı yoksa tedaviye vazokonstriktör ve albümin ile başlanmalı öncelikle sirkülasyon iyileştirilmelidir. Metabolik asidoz, ciddi elektrolit imbalansı (hiperkalemi) ve volüm yüklenmesi olan, vazokonstriktör tedaviye yanıt vermeyen dekompanse HRS hastalarına renal replasman tedavisi uygulanmalıdır (2,3). İntermittan hemodiyaliz, sürekli veno-venöz hemodiyaliz ve periton diyalizi olmak üzere 3 tip diyaliz mevcuttur. Ancak, siroz varlığında asit nedeniyle periton diyalizi kontrendikedir. Renal replasman tedavisinin zamanlaması ve dozu hakkında kısıtlı veriler olsa da hemodinamisi bozuk hastalarda sürekli tedaviler tercih edilir. Sürekli tedavi stratejileri arasında olan sürekli veno-venöz hemofiltrasyon, hemodiyaliz ve hemodiafiltrasyon düşünülebilir. Sonuçta, zamanlama ve RRT modu hastaya özel ve yoğun bakımcı, hepatolog ve nefroloğu kapsayan çok disiplinli yaklaşım ile kararlaştırılmalıdır (17).

Kombine karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar için artifisyel destek sistemleri bulunmaktadır. Bu sistemler arasında Molecular Absorbent Recirculating System (MARS), fraksiyonel plazma seperasyonu, adzorpisyon ve diyaliz sistemi, Single-Pass Albumin Dialysis (SPAD) ve “single-pass albumin extended dialysis” bulunmaktadır (20). Bu artifisyel karaciğer destek sistemleri için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Karaciğer Transplantasyonu

Siroz ve böbrek yetmezliği olan hastalar ve özellikle tip 1 hepatorenal sendrom varlığı yüksek mortalite riski taşımaktadır. Bu nedenle tüm hastalar için kontrendikasyon (ileri yaş, aktif alkol kullanımı ve enfeksiyon) yoksa karaciğer transplantasyonu en uygun tedavi seçeneğidir (1,3,5). Böbrek fonksiyonları karaciğer transplantasyonu sonrası çoğu hastada düzelmektedir. Mümkün olan en erken dönemde yapılması önemlidir, çünkü ciddi böbrek yetmezliği transplantasyon sonrası kötü prognoz ile ilişkilidir. HRS olan hastalara transplantasyon öncesi albümin ve terlipressin başlanmasının transplantasyon sonrası sonuçları iyileştirebileceği belirtilmektedir (21).

2002 yılından sonra kullanıma giren MELD skorlama sistemi sayesinde siroz ve renal disfonksiyonu olan karaciğer transplant adaylarına öncelik tanınmaktadır. Yüksek MELD skoru olan hastalara daha önce karaciğer transplantasyonu yapılmasının sonuçlara etkisi değerlendirildiğinde, sağkalım oranlarının skorlama öncesi dönemle benzer olduğu, transplantasyon sonrası akut ve kronik disfonksiyon insidansında artış olmadığı belirtilmektedir (3). Diğer yandan,

MELD skorlama sistemi ile birlikte kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu sayısı artmıştır. Teorik olarak kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu sadece irreversible böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanmalıdır. Kombine karaciğer-böbrek transplantasyonu endikasyonları ise sirozu olan son dönem böbrek yetmezliği hastasında semptomatik portal hipertansiyon ve hepatik ven kama (wedge) basınç gradientinin >10 mmHg olması, akut böbrek yetmezliği veya hepatorenal sendrom varlığında serum kreatininin >2 mg/dl olması, >8 hafta diyaliz uygulanması ve karaciğer yetmezliği ve glomerül filtrasyon hızının <30 ml/dk veya renal biyopside >%30 glomerüloskleroz veya fibroz olan kronik böbrek yetmezliği olarak belirlenmiştir (22).

5. Tip 1 ve 2 HRS için Öneriler Şu Şekilde Özetlenebilir (1)

a. Tip 1 HRS Yönetimi

i. Hasta karaciğer transplantasyonu yönünden değerlendirilir.

ii. Uygun hastalarda transplantasyon için öncelik sağlanmalıdır.

iii. Vazokonstriktör yanında intravenöz albümin başlanmalıdır.

iv. Vazokonstriktörler başarısız ise ciddi karaciğer yetmezliği olmayan hastada TIPS düşünülmelidir.

v. Medikal tedaviye yanıt vermeyen pulmoner ödem, ciddi hipokalemi veya metabolik asidoz varsa renal replasman tedavisi düşünülmelidir.

vi. Kadavradan karaciğer transplantasyonu mümkün değilse tedavi sonrası böbrek fonksiyonları düzelmiş orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda canlıdan karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir.

b. Tip 2 HRS Yönetimi

i. Hasta karaciğer transplantasyonu yönünden değerlendirilir.

ii. Asit yönetiminde belirgin natriürece (>30 mmol/gün) neden oluyorsa diüretikler kullanılmalıdır. Diyetle sodyum alımı 40-80 mmol/gün ile sınırlanmalıdır.

iii. Rekürren ve büyük/gergin asit varsa tekrarlayan parasentez ile birlikte intravenöz albümin uygulanmalıdır.

iv. Hiponatremi varsa sıvı alımı kısıtlanmalıdır.

v. Karaciğer transplantasyonu öncesi vazokonstriktörler veya TIPS düşünülmelidir.

Prognoz

Sirozla eş zamanlı böbrek yetmezliği olan hastaların prognozu kötüdür. Genel sağkalım oranı 1. ayda %50 civarında, 6. ayda ise %20'dir (3). Prognozun bu kadar kötü olması muhtemelen kombine karaciğer böbrek yetmezliği ve eşlik eden komplikasyonlara bağlıdır. Sağkalım oranları renal yetmezliğin tipine göre değişmektedir. Hepatorenal sendrom

en kötü prognoza sahiptir. Mortalite tip 1 HRS'de tip 2 HRS'den daha yüksektir, ortalama sağkalım sırasıyla 2-4 hafta ile 5-6 ay arasındadır (1,23).

Önlem

Hepatorenal sendrom riski siroz ve spontan bakteriyel peritoniti olan hastalarda mevcuttur ve intravenöz albümin uygulaması (tanıda 1,5 g/kg ve 1 g/kg 48 saat sonra) ile önemli oranda azaltılabilmektedir (3). Albüminin olumlu etkisinin dolaşımsal fonksiyonlara ve antioksidan özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli oral norfloksasin kullanımının da bakteriyel translokasyonu önleme, proinflatuar sitokinleri azaltma ve sonrasında dolaşımsal fonksiyonları iyileştirerek HRS riskini azalttığı ve sağkalımı olumlu etkilediği belirtilmektedir (24). Diüretiklerin akıllıca kullanımı, gastrointestinal kanama varlığında hipovoleminin hızla düzeltilmesi ve bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotik profilaksisi böbrek yetmezliğini önleyebilir. Sirozlu hastalarda nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve aminoglikozitler kullanılmamalıdır. Diğer yandan karaciğer hastalığına bağlı glomerülo nefriti önlemek için etkin bir metot bulunmamaktadır (3).

Kaynaklar

- Gines P, et al., Hepatorenal syndrome. Lancet, 2003. 362(9398): p. 1819-27.
- Meltzer J, Brentjens TE. Renal failure in patients with cirrhosis: hepatorenal syndrome and renal support strategies. Curr Opin Anaesthesiol 201;23:139-44.
- Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009;361: p. 1279-90.
- Weismüller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, et al. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. Scand J Gastroenterol 2008;43:736-46.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11:R31.
- West R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. Hepatology 2005;41:422-33.
- West R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. J Clin Invest 1999;104:1223-33.
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993;105:229-36.
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996;23:164-76.
- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. Lancet 2001;357:911-6.
- Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD005162.

12. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935-44.
13. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-8.
14. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-9.
15. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
16. Esrailian, E., et al., Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:742-8.
17. Hasper D, Jörres A. New insights into the management of hepato-renal syndrome. *Liver Int* 2011;31 Suppl 3:27-30.
18. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-95.
19. Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26:563-8.
20. Kiser TH, Maclaren R, Fish DN. Treatment of hepatorenal syndrome. *Pharmacotherapy* 2009;29:1196-211.
21. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-6.
22. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243-51.
23. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282-9.
24. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.