

Hepatorenal sendrom

Dr. Celaleddin DEMİRCAN, Dr. Metin ESER,
Dr. Kuddusi CENGİZ,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

✓ Hepatorenal sendrom (HRS); şiddetli karaciğer sirozu ve fulminant hepatit gibi ciddi karaciğer hastalıklarında ortaya çıkan ilerleyici, fonksiyonel bir böbrek yetmezliğidir. HRS'un patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Azalmış efektif plazma volümü ve belirgin renal kortikal vazokonstriksiyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. HRS tanısı diğer böbrek yetmezliği yapan hastalıklar ekarte edilerek konur. Ayırıcı tanıda en sık dikkat edilmesi gereken durumlar; prerenal azotemi ve akut tubuler nekrozdur. HRS'un prognozu kötüdür. Tedavide HRS'a yol açan presipite edici faktörleri tanımak ve düzeltmek, hepatotoksik ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak önemlidir. Karaciğer hastalığının reverzibil nedenleri tedavi edilmeli, hipovolemi düzeltilmelidir. Diyaliz, aşırı sıvı yüklenmesi veya elektrolit imbalansı olan ya da karaciğer transplantasyonu için bekleyen hastalarda yararlı olabilir. HRS tedavisinde kullanılmış olan farmakolojik ajanların hiçbiri ile sürekli yarar sağlanmamıştır. Bugün için karaciğer transplantasyonu mevcut tek küratif tedavi yöntemi.

Anahtar Kelimeler: Hepatorenal sendrom, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı.

Hepatorenal syndrome

✓ Hepatorenal syndrome (HRS) is a progressive, functional renal failure seen in patients with severe liver diseases as advanced cirrhosis and fulminant hepatitis. The pathogenesis of HRS is not clearly understood, reduced effective plasma volume and intense renal cortical vasoconstriction seem to have important roles. The diagnosis of HRS is confirmed by elimination of the other cautions of renal failure. The most common conditions to be considered in the differential diagnosis are prerenal azotemia and acute tubular necrosis. The prognosis of HRS is poor. The management of HRS is to identify and correct the precipitating factors leading to HRS, and it is important to avoid potential hepatotoxic and nephrotoxic drugs. The reversible cautions of liver diseases should be treated, and hypovolemia should be corrected. Dialysis may benefit patients with fluid overload and electrolyte imbalance or awaiting liver transplantation. No one of the drugs were used in the treatment of HRS has benefit continuously. Liver transplantation is the only curative therapy available at present.

Key words: Hepatorenal syndrome, renal failure, liver disease.

HEPATORENAL SENDROM

Hepatorenal sendrom (HRS): Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda görülen ve tüm diğer böbrek yetmezliği nedenlerinin ekarte edilmiş olduğu ilerleyici, fonksiyonel bir böbrek yetmezliğidir. En sık olarak alkolik siroz ve fulminant hepatitlerde ortaya çıkmakla birlikte hepatik malignansiler ve hemihepatektomiden sonra da gelişebilir (1-4).

Patogenez: HRS'un patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bulguların önemli bir kısmı HRS'lu hastalardaki böbrek yetmezliğin fonksiyonel olduğunu göstermektedir. Böbrek fonksiyonlarında ileri derecede

de bozukluk olmasına rağmen böbreklerdeki histopatolojik bozukluklar minimaldir ve kalıcı değildir. Ayrıca HRS'da böbrek yetmezliği devam ettiği sürece böbrek tübüllerinin fonksiyonel bütünlüğü sağlam kalır ve hem sodyum reabsorpsiyonu ve hem de idrarı konsantre etme yeteneği rölatif olarak normal kapasitedir (5). Bu görüşü destekleyen diğer bulgular ise; HRS'dan ölen kişilerden alınan böbreklerin normal karaciğer fonksiyonları olan kronik üremili hastalara transplante edildiklerinde bu böbreklerin normal fonksiyon görmeleri (6) ve yine HRS'lu bir hastaya başarılı bir karaciğer transplantasyonu

yapıldığında böb-rek fonksiyonlarının normale dönmesidir (7,8).

Yapılan renal hemodinamik çalışmalar (9), renal kortikal perfüzyonda karakteristik azalma göstermiştir. Ancak bu renal kortikal vazokonstriksiyonu yapan faktörler kesin olarak bilinmemektedir. İleri sürülen mekanizmalardan biri; bu bozulmuş renal sirkülasyonun ekstrarenal sirkülasyondaki değişikliklere fizyolojik bir yanıt olduğudur. Diğer bir görüş ise; karaciğerde üretilen veya inaktivasyonu yetersiz olan bir humoral ajanın renal vazokonstriksiyondan sorumlu olduğudur (1).

HRS'da böbrekte oluşan hemodinamik değişiklikler; renal kortikal vazokonstriksiyon, azalmış efektif plazma volümü ve artmış sempatik tonus, artmış intraabdominal ve renal venöz basıncı, artmış preglomeruler vasküler direnç ve azalmış glomeruler filtrasyon hızını (GFR) içerir. Bu değişikliklerin patogeneğinde; sinir uçlarında yalancı nörotransmitterlerin birikimi, renin-angiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu, renal vazodilatatör prostaglandinlerde (PGE2) rölatif bir azalma ve vazokonstriktör tromboksanlarda (TxA2) artma şeklinde olan eikazonoidlerdeki değişimler (10), renal kallikrein üretimindeki rölatif yetersizlik, vazointestinal polipeptid (VIP) gibi vazoaktif humoral ajanların normal dengesindeki muhtemel değişiklikler ve endotoksemisinin önemli olduğu ileri sürülmüştür (11).

Moore ve ark. (12) endotelindeki değişikliklerin patogeneğinde rolü olabileceğini ileri sürdüler. HRS'lu hastalarda plazma endotelin-1 ve endotelin-3 konsantrasyonlarının normal kişiler, diğer nedenlere bağlı akut ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ve böbrek fonksiyonları normal olan karaciğer hastaları ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış olduğunu bildirdiler.

Son zamanlarda ilgi; hem hiperdinamik sirkülasyonda ve hem de böbrek yetmezliğinde bir mediatör olan nitrik oksit üzerinde yoğunlaşmıştır. Nitrik oksit, L-argininden sentez edilen bir vazodilatatör olup endothelium-derived relaxing factor

(EDRF)'nin biyolojik aktivitesinde rol alır. Vallance ve ark. (13) nitrik oksit sintaz indüksiyonunun endotoksemisi olan sirozlu hastalarda vazodilatasyona yol açabileceğini ileri sürdüler. Bu hastalarda serum nitrit ve nitrat konsantrasyonları, nitrik oksit üretim indekslerini artmış buldular.

HRS patogeneğinde bir başka görüş; sistemik hemodinamik bozukluklar üzerinde odaklaşmıştır. Bunlar; hiperdinamik sirkülasyon, artmış kalp hızı ve kardiyak output ile azalmış kan basıncı ve sistemik vasküler dirençtir. Bu gözlemler bir vazodilatatörün aşırı üretilme olasılığını gösterir. Prostosiklin, bradikinin, substance P ve atrial natriüretik hormon (ANH) dahil birçok vazodilatatör araştırılmış ancak hiçbirinin HRS ile ilgisi açık olarak kanıtlanamamıştır (14).

Lang ve ark. (15) HRS patogeneğinde bir-hepatorenal depressör refleks varlığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında portal venöz sistem içine glutamin infüzyonu ile başlayan bir hepatorenal refleks meydana çıkarmışlardır. Bu, intakt hepatik ve renal sinirlere bağlı olarak GFR'yi, renal plazma akımını (RPA) ve idrar miktarını ciddi şekilde azaltmıştır. Glutamin infüzyonuna bağlı karaciğer şişkinliğinin refleksin afferent stimulusu olduğunu, karaciğerdeki bu yapısal değişikliğin renal-depressör refleksin önemli bir komponenti olabileceği ve böylece karaciğer hasarının kendisi tarafından oluşturulabileceğini ileri sürmüşlerdir. Karaciğer hasarının renal vazokonstriksiyona yol açabildiği, böyle ciddi afferent vazokonstriksiyonun ve efferent vazodilatasyonun birlikte varlığı GFR'de etkin düşmeyi açıklayabilir (16).

Sirozlu hastalarda kardiyak output ve plazma volümü genellikle artmıştır. Buna rağmen efektif plazma volümü, splanknik göllenme ve deri ve kaslardaki arteriovenöz şantlarla kanın diversiyonu nedeniyle azalmıştır. Gastrointestinal (Gİ) kanama düretik tedavi veya Gİ sıvı kayıpları HRS'u presipite eder ve HRS patogeneğinde hipovolemi suçlanır (1,3). Çeşitli volüm genişleticilerin infüzyonu veya peritonovenöz ya da portokaval şantlar uygulanınca renal fonk-

siyonlarda geçici de olsa düzelme olabilmesi bu görüşü desteklemektedir.

Patoloji: HRS'lu hastalarda böbreklerdeki histopatolojik çalışmalar otolize bağlı postmortem değişiklikleri içerir. Glomerüller bazal membranda ve mezangiumda kalınlaşma, kapiller duvarlarda immün kompleks birikimi tarif edilmiştir. Değişik derecelerde nekroz gösteren tübüler lezyonlar oluşabilir. Ancak bu değişikliklerin pekçoğu HRS olmaksızın uzun süredir sirozlu olan hastalarda da görülür ve gözlenen değişiklikler böbrek fonksiyonları ile iyi korele değildir (1).

Mandal ve ark. (17) HRS'dan ölen 5 hastada elektron mikroskop ile yaptıkları çalışmalarda; mitokondrilerde şişme, küçük koyu cisimcikler ve mikrovillilerde bozulma göstermiştir. Nükleer membran sağlamdı, oysa bazı vakalarda bazal ve plazma membranlarında lizis ve rüptür vardı. Glomerüller bozukluklar yoktu veya minimal idi.

Klinik özellikler: HRS hemen daima hastanede yatan özellikle alkolik etyolojili sirotik hastalarda ortaya çıkar. Hastaların çoğunda karaciğer hastalığına bağlı sarılık, splenomegali, hipoalbuminemi, portal hipertansiyon, asit ve aşırı sodyum retansiyonu vardır. Kan basıncı genellikle normalden düşüktür, ancak derin hipotansiyon HRS için karakteristik değildir. Hastalarda oligüri belirgindir (1-4).

Ring-Larsen ve ark. (18) fulminant hepatitli ve evre 3-4 hepatik komalı ilerlemiş sirozlu hastalardaki böbrek yetmezliği tip ve insidanslarını araştırdıkları çalışmada; böbrek yetmezliği sirozluların %65'inde ve hepatitlilerin %55'inde gelişmiştir. HRS ve akut tübüler nekroz (ATN) sirozluların %38 ve %8'inde, hepatitlilerin ise %33 ve %13'ünde gelişmiştir. Geri kalanlarda böbrek yetmezliği ATN veya HRS olarak sınıflanamamıştır.

Oligüri ve azoteminin başlangıcı anidir ve sıklıkla gastrointestinal kanama, etkin diüretik tedavi veya abdominal parasentez ile presipite edilir.

Laboratuvar bulgular: BUN ve kreatinin değerleri genellikle ilerlemiş primer

böbrek hastalığındaki yüksek değerlere ulaşmaz. Hiperbilirubinemi kreatinin düzeyini etkiler, bu nedenle karaciğer hastalığında böbrek yetersizliğinin değerlendirilmesinde kreatinin zayıf bir indikatördür (19). Bu hastalardaki hiponatreminin nedeni; azalmış serbest su klirensidir. Hipokalemi; kusma, diare, diüretik kullanımı, sekonder hiperaldosteronizm, renal tübüler asidoz ve respiratuar alkaloz sonucu oluşabilir.

İdrar volümü 400 ml/gün'den azdır ve sıklıkla asidiktir. Proteinüri genellikle yoktur. İdrar sedimenti normaldir (Bazen birkaç hyalin veya granüler silendir, minimal proteinüri ve mikroskopik hematüri görülebilir, fakat eritrosit ve lökosit silendirleri, yağ silendirleri ve oval yağ damlacıkları görülmemelidir.) idrar sodyum düzeyi genellikle düşük (<10 mEq/l) idrar/plazma kreatinin oranı yüksek (>30) ve idrar/plazma osmolalite oranı 1'den büyüktür.

Böbrek yetmezliğinin gidişatı değişkendir. Bazı hastalarda böbrek fonksiyonlarının tam kaybı birkaç günde gelişir. Oysa diğerlerinde serum kreatininini karaciğer fonksiyonları derece derece kötüleşirken birkaç haftada yavaş yavaş artar.

Tanı ve ayırıcı tanı: Şiddetli kronik karaciğer hastalığı olan veya fulminant hepatitli hastalarda günlük idrar miktarı 400 ml ve daha altına düşerse HRS'dan şüphelenilmelidir.

Karaciğer hastalarında böbrek yetmezliği birçok nedenle ortaya çıkabilir. Bu hastalar sıklıkla diüretik alırlar ve hipovolemiye bağlı prerenal azotemi gelişebilir. Böbrek fonksiyonları bu ilaçların kesilmesiyle düzelebilir.

ATN bir hipotansiyon dönemini takiben (Gastrointestinal kanama, sepsis...) veya fulminant hepatit sırasında gelişebilir ve idrar bulguları ile HRS'dan ayırdedilebilir. ATN'de idrar sodyumu yüksek (>30 mEq/l/, idrar/plazma kreatinin oranı düşük (<20) ve idrar plazma ile izosmotiktir.

İlaçlar (antibiyotikler, özellikle aminolikozidler ve nonsteroid antinflamatuar ilaçlar) sirozlu hastalarda böbrek fonksi-

yonlarının kötüleşmesine neden olabilirler.

Akut pyelonefrit (papiller nekroz olsun veya olmasın) karaciğer hastalarında böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Ayırıcı tanıda en sık gözönünde tutulması gereken durum; prerenal azotemi ve ATN'dir. HRS'da idrar sodyumu tipik olarak 10 mEq/l'ten azdır ve idrar osmolalitesi plazmadan enaz 100 mosm daha fazladır. İdrar/plazma kreatinin oranı 30'dan fazladır ve fraksiyone sodyum ekskresyonu (FENa) %1'den daha azdır. Bu değerler prerenal azotemide görülenlerden ayırdedilemez. Prerenal azoteminin tanısında pulmoner kapiller wedge basıncı yardımcı olabilir.

HRS'un başlangıcında idrar osmolalitesi yüksektir ve tubuler fonksiyonun sağlam olduğunu gösterir. Hasta surviyi devam ettikçe idrar osmolalitesi plazmaya eşitlenir. Bunun HRS'un ATN'ye bir dönüşümü müdür yoska HRS'nin bir varyantı mıdır olduğu tartışmalıdır.

Tedavi: HRS'da mortalite hızı yüksek (%90 civarlarında) olduğu için böbrek disfonksiyonunun reverzibl nedenlerinin belirlenmesi ve düzeltilmesi tedavideki en önemli noktadır.

Tanı konduğunda tedavi esas olarak destekleyicidir. Tedavide dikkat edilmesi gereken başlıca noktalar şunlardır:

Destekleyici tedavi: Böbrek yetmezliğini presipite eden faktörlerden kaçınılmalı; diüretikler kesilmeli, gastrointestinal kanamaya bağlı volüm kaybı ve dehidratasyon düzeltilmeli, serum elektrolit denge bozuklukları (hiponatremi, hipokalemi), infeksiyonlar ve hepatik ensefalopati derhal tedavi edilmelidir. Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvarlar gibi prostaglandin sentez inhibisyonu yapan ilaçlar ve aminoglikozidler gibi nefrotoksik etkili ilaçlar böbrek yetmezliğini presipite edebildiğinden ciddi karaciğer hastalarında verilmemelidir. Yine mevcut karaciğer hastalığını kötüleştiren hepatotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Yüksek kalorili, düşük proteinli ve düşük sodyumlu diyet önerilebilir.

Volüm dengesi sağlanmalıdır. HRS şüp-

heli hastalarda volüm deplesyonu tamamen ekarte edilemediğinden santral venöz basınç (CVP) veya daha iyisi pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) ölçülmeli ve eğer düşükse efektif plazma volümünü artırmak için tuzsuz albumin, plazma, dekstran, saline veya diğer kristalloid solüsyonlar kullanılarak sıvı verilmelidir. Eğer CVP veya PCWP yüksek ise (IV-funosemide) verilmelidir. Sıvı verilmesi yakın bir şekilde izlenmelidir.

Farmakolojik tedavi: HRS'un etkili bir tedavisi yoktur. HRS'lu hastalarda azalmış renal kan akımı ve artmış renal vasküler direnci tersine çeviren ilaçlar teorik olarak etkili olabilirler. Bu amaçla fenolamin, papaverin, aminofilin, dopamin, meteraminol, oktapressin, fenoksibenzamin hidroklorid ve prostaglandin analogları (misoprostol) (20), captopril ve kalsiyum kanal blokerleri (21) gibi çeşitli ilaçlar sınırlı sayıda hastada denenmiştir. Bu ajanların birçoğu ile geçici iyilik görülmesine rağmen, hiçbiri ile sürekli bir yarar sağlanamamış ya da kullanımları kısıtlı kalmıştır. Halen HRS'un tedavisi destekleyici tedavi şeklinde konservatiftir (1-4).

Dializ: Fulminant hepatit gibi reverzibl olma olasılığı yüksek olan hastalarda tavsiye edilebilir. HRS'da hemodiyalizin esas kullanımı aşırı sıvı yüklenmesi ve elektrolit imbalansının tedavisindedir. Keza böyle hastalarda karaciğer transplantasyonunu beklemede de yararlıdır. Peritoneal diyaliz koagülopati ve asit gibi teknik zorluklardan dolayı etkisizdir.

Cerrahi tedavi: Çeşitli araştırmacılar HRS'lu hastalarda peritonovenöz şant ve portokaval şant kullanarak artmış survi bildirdiler (22). Bu çalışmaların pekçoğu retrospektiftir, kontrolsuzdur ve ciddi karaciğer hastalıklılar hariç tutulmuştur. Linas ve ark. (23) bir prospektif çalışmada HRS'lu ve ciddi karaciğer hastalıklı 20 hastada medikal tedavi ile peritonovenöz şantı karşılaştırmışlardır. Şant grubunda belirgin iyileşme bulmalarına rağmen survi oranı medikal tedavi alan gruptan farklı değildi. Değişik çalışmaların sonuçları arasındaki farklar, karaciğer hastalığının

şiddetinin sonuçta esas belirleyici olduğunu gösterir. Ayrıca böyle majör cerrahi girişimler bu hastalarda oldukça risklidir ve uygulanabilir değildir.

Karaciğer transplantasyonu: Wood ve ark (7) karaciğer transplantasyonu yapılan HRS'lu hastalarda 4.5 yıla varan survi oranları bildirmişlerdir. Gonwa (8), 155 karaciğer transplantasyonu yapılan bir retrospektif araştırmada, HRS'lu olan veya olmayan hastaların %80'inde 3 ay survi oranını %80 olarak eşit derecede bildirdi. Bununla birlikte HRS'lu hastalar daha uzun süre hospitalizasyon gerektirdiler.

Karaciğer transplantasyonu HRS'lu hastalarda renal fonksiyonları normale getirmede etkilidir. HRS'lu hastalarda daha uzun süre hospitalizasyon gerektirdiler.

Karaciğer transplantasyonu HRS'lu hastalarda renal fonksiyonları normale getirmede etkilidir. HRS'lu hastalarda karaciğer transplantasyonu yapılma sayısı az da olsa sonuçlar oldukça iyidir.

Diğer tedavi önlemleri: Lomber sempatetik blok; muhtemelen renal sempatetik hiperaktiviteyi önleyici etkisi, parasentez ise; muhtemelen vena cava inferiora olan baskıyı düzelterek idrar outputunu ve kardiyak outputu geçici olarak artırıcı etkisi nedeniyle denenmiştir. Spontan asit filtrasyonu ve sonra IV konsantre protein reinfüzyonu uygulanması ile vücut sıvılarının redistribüsyonu GFR'de ve idrar sodyum ekskresyonunda artma ile sonuçlanmıştır. Ancak tüm bu yöntemlerin kullanımı sınırlıdır ve yararları geçicidir (1).

Prognoz: HRS'lu hastaların prognozu kötüdür. %90'ın üzerinde hospitalizasyon sırasında ölümler. Böbrek yetmezliğinin kendisinden ölüm nadirdir ve hasta serum kreatinini 10 mg/dl'ye ulaşmadan önce genellikle karaciğer yetmezliğinden veya portal hipertansiyonun komplikasyonlarından ölümler. Değişik serilerde spontan iyileşme hızı %0-15 arasındadır ve bu vakalarda karaciğer fonksiyonlarındaki iyileşme, sonucu belirleyen en önemli faktördür. HRS tedavisi sonuçlarının genellikle hayal kırıklığı yaratmasına rağmen karaciğer hastalığının reverzibl nedenlerini tedavide ag-

resif olunmalıdır. Nihai iyileşme, sıklıkla karaciğer hastalığındaki iyileşmeye bağlıdır.

Geliş Tarihi: 8.7.1993

Yayına Kabul Tarihi: 12.10.1993

KAYNAKLAR

1. Punukollu RC, Copalswamy N. The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am.* 1990; 74 (4): 933-943.

2. Boyer TD. Cirrhosis of the liver and its major sequelae. In Wyngardeen JB, Smith LH, Benneth JC (eds). *Cecil Textbook of Medicine.* (19th ed). Vol 1. Philadelphia, WB Saunders Company. 1988; 795-796.

3. Sherlock S. *Disases of the liver and Biliary System.* 8th end. London: Blackwell Scientific Publications. 1989; 144-148.

4. Eastwood GL, Avunduk C. *Manuel of Gastroenterology: Diagnosis and therapy.* 1st ed. Boston: Little, Brown and Company, 1988; 330-332.

5. Epstein M. *The Kidney in Liver Disease.* 3 rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1988; 89-118.

6. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, et al. Transplantation of the cadaver kidneys from a patient with hepatorenal syndrome: Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med.* 1969; 280: 1367-1371.

7. Wood RP, Ellis D, Starzl TE. The reversal of the hepatorenal syndrome in four pediatric patients following successful orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1987; 205 (4): 415-419.

8. Gonwa TA, Poplawski S, Paulsen W, et al. Hepatorenal syndrome and orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1989; 21(1): 2419-2420.

9. Kew MD, Varma RR, Williams Hs, et al. Renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Lancet.* 1971; 2: 504-510.

10. Moore K, Ward PS, Taylor GW, et al. Systemic and renal production of thromboxane A2 and prostacyclin in decompensated liver disease and hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 1991; 100: 1049-1077.

11. Epstein M. The hepatorenal syndrome—Newer perspectives. *N. Engl. J Med.* 1992; 327 (25): 1810-1811.

12. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1774-1778.

13. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis a role for nitric oxide. *Lancet.* 1991; 337: 776-778.

14. Bosch J, Gines P, Arroyo V, et al. Hepatic and systemic hemodynamics and systemic hemodynamics and the neurohumoral systems in cirrhosis. In Epstein M (ed). *The Kidney in Liver Disease.* (3 rd ed). Baltimore: Williams & Wilkins. 1988; 286-305.

15. Lang F, Tschernko E, Schulze E, et al. A hepatorenal reflex regulating renal function. *Hepatology.* 1991; 14 (4 Pt 1): 590-594.

16. Safirstein R, Levitt MF. A hepatorenal depressor reflex: A possible clue to the pathogenesis of the hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 1991; 14 (4 Pt 1) : 734-735.

17. Mandal Ak, Lasing M, Faham, A. Acute tubular necrosis in hepatorenal

syndrome: An electron microscopic study. *Am J Kidney Dis.* 1982; 2: 363

18. Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: A comparison between incidence, types and prognosis. *Gut.* 1981; 22: 585-591.

19. Papadakis MA, Arief AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. *Am J Med.* 1987; 82: 945-952.

20. Fevery J, Vancutsem E, Nevens F, et al. Prostaglandin analogues and reversal of hepatorenal syndrome: Fact or fiction? *Am J Gastroenterol.* 1991; 86(9): 1271-1272.

21. Lautzenhiser RD, Epstein M. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists. *A J Med.* 1987; 82 (Suppl 3B): 23-28.

22. Schroeder ET, Anderson GH, Smulyan H. Effects of a portocaval or peritoneovenous shunt on renin in the hepatorenal syndrome. *Kidney Int.* 1979; 15: 54-61.

23. Linas SL, Schaffer JW, Moore EE, et al. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int.* 1986; 30: 736-740.