

İLERLEMİŞ KARACİĞER RAHATSIZLIĞINDA BÖBREK YETMEZLİĞİ

Dr. Esat ERENOĞLU (*)

Cligurik renal yetmezlik gerek ileri sirozlu hastalarda ve gerekse diğer karaciğer hastalıklarında sık rastlanan bir ölüm sebebidir. Sendrom Azotemi, oliguri, dilüsyon hiponatremisi düşük sodyum itrahi ve böbrek de hiç karakteristik bir bozukluk almamasıyla karakterizedir. Klinik tablo genellikle Hepato - Renal sendrom olarak adlandırılır. Bu teruncü kullanılması eleştirilebilir. Çünkü isim, karaciğer ve böbrek arasında direkt bir ilginin bulunduğu anlamına gelir ki, böyle bir ilgi gösterilmemiştir. Yine bu terim karaciğer ve böbreğin beraberce musab olduğu diğer birçok tablolardan ayrılmasında da bir yardımı olmaz (1). Böbrek dolaşım yetmezliği veya fonksiyonel böbrek yetmezlik (2) terimleri teklif edildi. Fakat bu terimlerde memnun edici değildirler. Böbrek su ve tuz metabolizma bozuklukları ilerlemiş karaciğer hastalığına tamamen refakat edebilir ve böbrek dolaşım bozukluğu olmadan da olabilir. Burada renal hemodinamideki bozukluktan ve su ve tuzu ayarlamasından bahsedeceğiz.

ENSİDENS

Karaciğer yetmezliğinden ölen hastaların hemen hepsinde orta şiddetde azotemi olur. Shear ve arkadaşları (5) kâlb rahatsızlığı ve primer böbrek hastalığı olmayan terminal sirotik hastaların % 75'inde kan üresinin yükseldiğini tesbit etmişlerdir. Bu hastaların % 40'ında azotemi şiddetliydi. Azotemik ve sirotik hastalarda retrospektif bir çalışma, bunların üçte birinde azo-

* Eskişehir Eczacılık Yüksek Okulu Öğretim Üyesi ve D.D.Y. Hastahanesi Dahiliye Kliniği Şefi

teminin bulunuşu, böbrek rahatsızlığı için bir sebep değildi. Azotemi yalnızca sirozla beraberdi. Geri kalan diğer hastalarda gastrointestinal kanama, azotemi için mesul tutulacak en sık görülen sebeptir. Azoteminin diğer sebepleri, kronik böbrek hastalığı, kâlb yetmezliği ve sepsisemiydi. Raynolds ve arkadaşları (2) tedavi ettikleri 350 asitli sirotik hastanın 24 tanesinde şiddetli böbrek rahatsızlığı tesbit ettiler. Hepatik yetmezliğin preterminal safhasında daha hafif böbrek fonksiyonu bozukluğu muhakkak ki daha sıktır. Fakat kati rakam elde etmek güçtür. Renal fonksiyonda azalma Klirens (3) veya (yıkama teknikleriyle), azoteminin aşikar olmasından önce ölçülebilir; Verilen suyun itrah kabiliyetindeki bozukluk bulguları böbrek bozukluğunu gösterebilir ve prognoz için faydalı bir bulgudur.

ANTESEDON FAKTÖRLER

Hepatik dekompanseasyon şiddetli olduğu zaman böbrek yetmezliği meydana gelir. Umumiyetle sirozla beraber gözükürse, böbrek yetmezliği diğer karaciğer rahatsızlıklarıyla örneğin Alkolik Hepatit, fulminan viral hepatit ve şiddetli kronik aktif hepatitle de beraber gözükabilir. Renal yetmezliğe dönen hastaların hemen hemen hepsinde diüretik tedaviye nisbeten mukavim asit vardır (3). Hepatik ensefalopati genellikle Renal fonksiyon bozukluğu ile beraberdir ve azotemik hastalarda daha da şiddetlenebilir. Çünkü ürenin Gİ sisteme difüzyonu burada amonyağa hidrolize olacak ve bu da absorbe olacaktır. Shear ve arkadaşları sirotik hastalarda spontan teşekkül eden, renal yetmezlikten önce genellikle Hepatik komanın mevcudiyetini, hepatik komanın sonradan renal fonksiyona tesir ettiğini ileri sürdüler.

İlerlemiş karaciğer hastasına yapılan bazı manipulatif tedaviler veya komplikasyonlar böbrek fonksiyon bozukluğunu kolaylaştırabilir. En çok tesir eden faktörler plazma volüm depleyonu, Gİ kanamaları veya parasentezden sonra olan hipotansiyon, diüretik tedavinin sebep olduğu elektrolit depleasyonu ve neomisin nefrotoksitesidir. Bazı çeşit renal disfonksiyonlarda hiperbilirubinemde itham edildi. Bununla beraber safra miktarının renal dolaşım bozukluğunda bir rol oynamadığı zannedil-

mektedir. Çünkü sarılığın şiddeti çok değişir ve bu değişen sarılık şiddetiyle renal fonksiyon bozukluğunun mevcudiyeti veya derecesiyle bir ilgisi yoktur.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ :

Oligurik böbrek yetmezliği sirozda aşık bir sebep olmaktan da genellikle olursada, çok değişik teşhis kriterleri mevcuttur. Tipik olarak bu hastalarda şiddetli hepatik dekompanasyon mevcuttur. Bazanda progressif renal yetmezlik, hepatik proçe terminal safhasına ulaşmadan önce inkişaf edebilir. Azotemi aşık bir sebep olmaksızın ve daha önce bir renal hastalığı mevcut olmadığı halde gözükür. Böbrek su tutma kabiliyeti muhafaza edildiği için idrar sodyum itrahi genellikle düşüktür. İdrar osmolalitesi plazma osmolalitesinden yüksektir ve önemli bir proteinüri mikrohematüri ve silindirüri yoktur. Genellikle dilusyonel hiponatremi mevcuttur. Genel olarak bu özelliklerin kombinasyonu klinisyene renal dolaşım bozukluk teşhisini koydurtur. Fakat sirozla beraber olan çeşitli renal fonksiyon bozukluğunu ayırmak hem zor bazen imkansızdır.

Sirotik hastalarda diüretik tedavisi sırasında görülen renal fonksiyon bozukluğu ayrı bir formdur (4). Burada kan üresi ve kreatinin de hafif bir yükselme ve GFR glomerüller filtrasyon oranında azalma vardır. Bu değişiklikler orta derecede olup, diüretik tedavisinin kesilmesi ve plazma volümünün düzeltilmesiyle reversibledir. Terminal böbrek yetmezliğine gidiş olmaz. Böbrek dolaşım yetmezliğinde azotemi genellikle sessizce gelişir ve mevcut olduğu zaman GFR azalmıştır. Hepatik dekompanasyon'un çeşitli etablarında yapılan renal fonksiyon ölçülmesi GFR ve ERPF'in normalin aşağısında olduğunu göstermiştir. (Bilhassa nisbeten tedaviye refrakter asit ve preazotemik devrede) (3). Bu devrede su yüklenmesinden sonra maksimal idrar output'unda azalma böbrek bozukluğunun boşaldığını göstermektedir.

Her ne kadar böbrek yetmezliğinin derecesi değişirsede, genellikle azotemi yavaş ilerler. Bazı bildirilerde kan üresi ve kreatinin yükselmeleri arasında uyumsuzluk göstermiştir. Genel

tecrübe kreatinin seviyelerinin üreden daha az yükseldiğini göstermiştir. Belkide bunun sebebi ürenin renal tubuluslardan geri diffüzyonunun artması, diğer yünden sirozlu hastalarda adale kitlesinin azalmış olmasıdır. Dilüsyon hiponatremi'si hemen hemen genellikle mevcut olup, bazı vak'alarda ise serum sodyum konsantrasyonu çok düşüktür. Potasyum seviyeleri çok değişik rakamlar gösterir. Sirozsuz akut böbrek hastalarına nazaran, burada yüksek serum potasyum seviyelerine daha seyrek rastlanır. Mamafih renal dolaşım bozukluğunun son devrelerinde klinik olarak önemli potasyum seviyelerine rastlanmış ve hatta nadir vak'alarda ölüm sebebi olduğu söylenmiştir. Sendromun nisbeten geç devrelerinde idrar miktarı azalır, bu bilhassa GFR'in azalmasına bağlıdır. Arteriyel hipotansiyonda renal yetmezlik yerleştikten sonra olur ve renal disfonksiyonun başlangıcında rolü yoktur.

Sirotik karaciğerli ve böbrek yetmezliğinden ölen hastaların böbreğinde histolojik bir değişiklik görülmemiştir. Her ne kadar sirozda bazı patolojik değişiklikler söylenmişse de bunların klinik bir değerlendirilmesi olamayacağı gibi, renal fonksiyon değişiklikleriyle bir ilgisi yoktur.

Böbrek Dolaşım Bozukluğunun Patofizyolojisi :

Böbrek yapısı ve idrar sedimentinin normal, sodyumu konsantre etme ve tutma kabiliyetini muhafaza etme kabiliyetinin kaybolmayışı, böbrekteki bozukluğun fonksiyonel ve belkide dolaşımdan olduğuna ait bir fikrin doğmasına sebep oldu. Bu fikir, renal yetmezlik ve sirotik hastalar öldüklerinde, böbrekleri başkasına transplante edildiğinde normal çalışmasıyla teyit edildi (7). GFR ve ERPF her ikiside azalmış, fonksiyonel bozukluk klinik bozuklukla paraleldir. GFR'e nazaran ERPF'da daha fazla bir azalma, renal sirkülasyon bozukluğuyla beraber daima mevcuttur. PAH itrah nisbetlerinin tayini (EPAH), spontan renal yetmezliklerde değişik değerler vermiştir. Hem normal hemde azalmış kıymetler bulunmuştur. Bu farkı izah pek kolay değildir. Belkide hasta materyelindeki değişiklik veya çalışmanın yapıldığı zamanda, proçezdeki değişiklikler buna sebep olabilir. Belki eğer kan venakava ile kontamine olduysa EPAH dü-

SİROZLU HASTALARDA RENAL BOZUKLUKLARIN AYIRIMI

Faktör	Renal dolaşım yetmezliği	Akut tubular nekroz	Daha önce renal hastalık mevcudiyeti
Karaciğer fonk- siyonları	Şiddetli bozuk	Değişik	Değişik
Asit	Daima var	Bazan olabilir	Bazan olabilir
Ensefalopati	Daima	Bazan olabilir	Olabilir
Presipite fak- törler	Diüretik tedavi Parasentez Gİ kanamaları	Hipotansiyon	Değişik
Gidiş	Genellikle yavaş	Hızlı	Yavaş
Hipotansiyon	Geç	Erken	Yok
Oliguri	Tedricen, geç	Akut, erken	Yok
İdrar sedimenti	Normal veya anormal	Anormal	Anormal
İdrar osmolalitesi	Plazmadan büyük	Düşük, sabit	
İdrar sodyum	Çok düşük	Orta derecede	Orta derecede
GFR, ERPF	Düşük	Çok düşük	Düşük
Böbrek hacmi Böbrekte mühim	Normal	Normal ve büyük	Ufak
pat. bulgular	Yok	Bazan	Yok

şük bulunabilir. Renal fonksiyon bozukluğu olan sirotik hasta-
ların bazısında PAH yükselmesinde renal tühaller hücrelerinde
bu maddenin tansportunda bir defekt olduğu görülmüştür. Bu
bazı vak'alarda EPAH niçin düşük bulunduğunu izah edebilir.
Bu hastaları PAH itrahi normal olan birçok sirozlu hastadan
ayırt etmek mümkün değildir. PAH genellikle kortikal nefron-
lardan itrah edildiğinden, renal bozukluk olan hastalarda bulu-
nan düşük kıymetler, intrarenal kan akımının kortikal işkemi
ve medullarda nisbeten artmış bir kan akımı şeklinde, redistribü-
syonuyla izah edilmiştir. Bazı yararlar sırf EPAH'e dayana-

rak renal kan akımı redistribüsyonu izahını kafi bulmamışlardır (8). İntraarenal kan akımı dağılışının değişiklikleri Xenon (^{133}Xe) ile Washout silme tekniğiyle'de yapılmıştır. Sirozlu ve Renal dolaşım yetmezliği olan hastalarda, kâlb atım hacmi normal ve hatta artmıştır. Fakat böbreklere kan temin eden kardiyak output fraksiyonu fazlaca azalmıştır. Bu diğer kısımlardaki kan akımında artma olduğuna delalet eder. Sirozlu hastalarda deri ve adale perfüzyonunun arttığı bildirilmiştir. Fakat böbrek yetmezliği olan hastalarda buna benzer çalışmalar yapılmıştır. Sirozlu diğer hastalarda, renal yetmezlikle beraber olan hastalarda sistemik vasküler resistans daha çok düşmeye meyillidir. Arteriyel kan tansiyonu olduğu halde, renal plazma akımının azalması sebebiyle renal vasküler resistans çok artmıştır. Bu değerleri renal damar yatağındaki kan basıncının azalmasından ve PAH klirens hastasından dolayı ihtiyatla karşılamalıdır. Her ne kadar resistansın artması renal arter konstriksiyonuna bağlanamazsada bundan başka izah tarzı yoktur. Renal vasküler resistans artması bulgusu, arterioler konstriksiyonu aksettirse de, bunun primer olarak preglomerüler veya postglomerüler olduğu hakkında bir bilgi vermez. GFR ve ERPF'in ikisinin birden azalması her iki arteriolde veya yalnız afferent arteriolde bir konstriksiyon olduğu fikrini uyandırmıştır. Sirozlu ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalara Dopamine (9) gibi nonspesifik bir renal vajodilatör verilmesinde ERPF'de, GFR'de paralel bir artış olmadan, artma görülmesi, birinci fikri teyit eder gözükmektedir. Bu böbreğe ait olan, vasküler resistans artışının esas mekanizması henüz kati anlaşılamamıştır.

Renal perfüzyonun azaldığı, çeşitli tekniklerle örneğin CPAH boyu dilüsyon teknikleri, xenon washout ve nitrous oxide metoduyla gösterilmiştir. Xenon yıkama - silme tekniğini kullanarak yapılan çalışmalar ilginç anomaniler göstermiştir. Bunlar renal kortikal kan akımında azalma, medullar kan akımında bir artma, diğer sebeplerle olan renal yetmezliklerde görülenlere benzemeyen bazı hemodinamik değişikliklerdir. Bu observasyonlar ve reversibl arteriografik anomaliler (interlober arterlerin boncuk dizisi gibi olması ve dolanbaçlı hal alması) kortikal damarların eksik dolması, fonksiyonel bozukluklara uyan bulgulardır ve renal vasokonstriksiyonu şiddetli düşündür-

mektedir. Azotemili olmayan sirotik hastalarda xenon washout teknikleriyle, kortikal perfüzyonun azaldığı gösterilmiştir. Renal dolaşım bozukluğunu erken bir görüntüsü olarak kortikal iskemi, bulgusu, preazotemik devrede GFR ve ERPF azalmanın bulgularına uymaktadır. Böylece, kortikal perfüzyonun azalması karaciğer hastalığında böbrek dolaşımı bozukluğunun diğer bir karakteristiğidir. Bu observasyonlar için teyit edici daha çalışmalar yapılmalıdır. Çünkü böbrek kan akımındaki değişiklikleri göstermek için yapılan washout teknikleri henüz kati safhada değildir.

RENAL TUBULAR FONKSİYON :

Sirozlu ve asitli hastalarda böbreğin sodyum ve tuz tutması daima mevcuttur. Fakat bunu başlatan faktörler iyice anlaşılmamıştır. Genellikle böbreğin sodyum retansiyonu üç mekanizma ile olur. Glomerulde sodyum filtrasyonda azalma, distal tubuler reabsorbsiyonda azalma (hiperaldosteronizma) ve Proximal tubululerde çok fazla sodyum reabsorbsiyonu (belkide bozulmuş veya kifayetsiz üçüncü faktör sebebiyle) : Bu faktörlerin birincisi karaciğer hastasında başlangıç mekanizmi için mühim değildir. Çünkü önemli GFR azalması genellikle böbrekte tuz ve su retansiyonundan sonra olur ve sodyum reabsorbsiyonu derecesiyle ilgili değildir. Sodyumun tubular reabsorbsiyonu sabit ve çok fazladır ve sekonder hiperaldosteronizm, asitli sirozluların bir karakteristiğidir. Aldosteron seviyesinin artmasının kati sebebi bilinmiyor. Fakat sirozlularda bu hormonun yıkımının azaldığına ve yapımının arttığına ait bol delil vardır. Aldosteron sekresyonu için Renin - Angiotensin sistemi kuvvetli bir stimulusdur ve asitli sirotik hastaların plazmasında yüksek renin seviyeleri tesbit edilmiştir. Renin - Angiotensin - Aldosteron sistemin interaksiyonunun sirozda mayii retansiyonunda rol oynadığı zannedilmektedir. Mamafih distal tubuler sodyum reabsorbsiyonu sirozdaki çok fazla sodyum retansiyonu için belkide esas sebep değildir; Proximal tubulusdaki fazla reabsorbsiyonun esas sebep olduğu ileri sürüldü (10). Bu klinik tabloda proximal tubuluslardaki sodyum reabsorbsiyonunu idare eden faktörler iyice anlaşılmamıştır ve üçüncü faktör denen, sodyum

itrah eden, ele geçmeyen elemanın rolüde henüz iyice tayin edilememiştir.

Sirozlularda, böbrek tarafından su ve tuz tutulmasını başlattıran faktörler bilinmiyor. Umumiyetle zannediliyorki, splanknik alandaki gölleşme, efektif ekstrasellüler mayii hacminin azalmasına yol açacaktır. Böylece böbrek, basınç ve volüm reseptörlerinin uyarmasına uygun şekilde cevap vermiyecektir. Mamafih teyit eden birkaç ayrıntılı bilgi vardır. Birçok araştırmacılar plazma volümünün sirozda yüksek buldular (11). Total plazma volumunun daha fazla genişlemesi renal fonksiyonda farkedilir veya sürekli iyileşme meydana getirmedi. Yalnız portal veya ineffectif plazma volümünün arttığı ileri sürülmektedir.

Daha yeni çalışmalarda yine plazma volümü üzerinde duruldu ve renal sodyum retansiyonu ile gerilmiş splanik yataktan genişlemiş plazma volümünün taşarak oluşan asitin primer faktör olduğu ileri sürüldü. Mamafih bu cazip hipotez böbreğin sodyum tutmasına başlangıç teşkil eden uyarıyı belirtmez. Acaba Renin - Angiotensin - Aldosterone sistemi bu stimulusu doğurabilir mi? Renin'in karaciğer degradasyonunun bozulması (Bir kısmı splanik orijinli) sirozda gösterildi. Her ne kadar şimdi spekulatif isede, Renin - Angiotensin - aldosteron mekanizmasının aktivitesinde hafif artış. Renal sodyum reabsorbsiyonu için bir başlangıç uyarısını hizmeti görebilir. Su itraz bozukluğu geç vukua gelir ve GFR ile ERPF azalmasıyla ilgilidir (3). Shear ve arkadaşlarının (12) çalışmalarına göre standart bir su yüklemesini itrah edemiyen sirozlu hastalarda GFR daima bozulmuştur ve en sonunda ilerleyen bir renal fonksiyon bozukluğuna musab olacaklardır. Su itrahındaki bu defekt, GFR'deki azalma ile yakın bir ilgi gösterir. Azalmış GFR, itrah edilmeye müsait su ve diğer maddelerin miktarını tayin ederek, idrar hacmine tesir eder. Bu sendromun ekseriye hiponatremiyle beraber olduğunu biliyoruz. Bu hiponatremiye sebep fazla mayii verilmesi ve su itrahın bozulmasıdır (12). ADH'de bu dilusyon durumunda rolü olabilir. Fakat daha önceki faktörlere nisbeten önemi henüz tam açıklanmamıştır.

Sirozdaki, böbrek sodyum retansiyonunun renal dolaşım

bozukluğuyla sıkı bir ilgisi (10) olmadığına dair fikirler ileri sürülmüştür. Sodyum retansiyonunun böbreğin hemodinamik fonksiyonuyla ilgisi zayıftır ve sodyumun tubulusda çok fazla reabsorbsiyonu normal GFR ve ERPF mevcudiyetinde de olabilir (3). Böbrek perfüzyonunun azalması renin salınması için çok kuvvetli bir stimulus olduğundan, renal kan akımı azalmış hastalarda renin - Angiotensin - aldosteron sistem aktive olabilir ve bu mekanizma yoluyla sodyum retansiyonunu fazlaştırır. Su ve tuz retansiyonu renal perfüzyonun azalmasından önce başlar renal perfüzyon belkide sodyum reabsorbsiyonuna sebep olmaz fakat onu artırmaya ve kuvvetlendirmeye sebep olur. Keza böbrekte kan akımının redistribüsyonu teorik olarak böbrek sodyum retansiyonuna yardım eder. İç kısımdaki uzun dirsekli nefronlarda sodyum retansiyonu olurken, diğer taraftan dış kısımdaki daha periferik nefronlar sodyum kaybetmeye meyillidirler. Nitekim renal kan akımı daha çok meduller kısım ve kortikal bölgenin iç kısmında dağıldığı zaman, sodyum retansiyonu olur. Bu bakımdan sirozlu hastalarda renal kortikal iskemi sodyum retansiyonuna sebep olan diğer bir faktördü. Fakat bu hipotez, intrarenal kan akımı değişiklikleri meydana çıkaran xenon yıkama tekniklerinin muteber oluşuna bağlıdır. Renal sirkülasyon ile sodyumun böbrekte gördüğü işlem arasındaki ilgi henüz açık değildir ve bu konu renal fizyolojistler tarafından çalışılacak bir konudur.

SİROZDA SODYUM TUTAN FAKTÖRLER :

1. Proximal tubulusda reabsorbsiyon artışı (üçüncü faktöre cevapda bozukluk olasılığı)
2. Distal tubulusda reabsorbsiyon artışı Aldosteron Yapımın azalışı
3. Renal perfüzyon azalması Kortikal iskemi olasılığı GFR azalması (ve filter sodyum miktarının azalması) geç devrede Renin Angiotensin sistemi aracılığı ile aldosteron sekresyonunu uyarılması,

PRESİPİTE FAKTÖRLER :

Tecrübelerle göre asitin gelişmesi daima renal fonksiyon bo-

zukluğuna tekaddüm eder. Halbuki hepatik ensefalopati ekseriya azotemiden sonra olur. Bazan kuvvetli diüretik tedavi, parasetez veya Gİ kanama, hassas hastalarda oligurik renal hastalığı hızlandırır. Fakat çoklarında ne bunlar ne de diğer spesifik faktörler suçlandırılabilir. GFR ve plazma hacminde azalma ilâçla meydana getirilen diürezden sonra gösterildi. Fakat bu değişiklikler genellikle geçicidir ve renal yetmezliğe götürmez (4). Hipotermi ile oligurik böbrek rahatsızlığının beraber olması da ilginçdir. Disfonksiyon gibi belkide terminal karaciğer yetmezliğinin işaretidir. Sebep ve tesir bakımından arada bir ilgi bulunamadı.

PATOJENİK MÜLAHAZALAR :

Son 10 senede çok geniş araştırmalara rağmen, karaciğer yetmezliğinde böbrek dolaşım yetmezliğinin sebebi hala bilinmemektedir. Üzerinde durulan en mühim patojenik faktörler :

1. Renal sempatik tonun artmasında meydana gelen renal arterioler konstrüksiyon
2. Effektif ekstrasellüler meylin azalması
3. Renal ventansiyonunun artması

Bu mekanizmalar belki birbirleriyle ilgilidir veya bu mekanizmaların hepsi birden bir hastada rol oynayabilir.

Karaciğer hastalığındaki renal dolaşım bozukluğunun özellikleri, nöral ve humoral sempatik uyaranlarla meydana gelen ve hemen perfüzyon azalmasına sebep olan böbrek arterioler konstrüksiyonuna uymaktadır. Renal sempatik hipertonus'u mefhumu burada görülen birçok özellikleri izah edebilir. Örneğin, renal vasküler resistansın artması kortikal iskemi hemodinamik düzensizlik, ve depomin ile ERPF'un düzelmesidir (9). Sempatik tonu artıran her faktör kortikal kan akımına en büyük tesiri yapacaktır. Çünkü renal arteriyoller bilhassa otonom liflerden zengin sinirlerle inerve olurlar ve sempatik uyaranlara özellikle hassasdırlar.

Bir alfa adrenerjik bloker olan phenoxybenzamine hydrochloride (Dibenzyliline) yalnız sempatik ton arttığı zaman böbrek

kan akımını arttırır (13). Bu ilacın verilmesinden sonra böbrek dolaşım bozukluğu olan sirotik hastalarda, ERPF'da fazla bir artma GFR'da ise daha az bir artma görmüşlerdir. İlk tecrübe phenoxybenzamin'in doğurduğu hipotansiyondan korunmak için plazma volum ekspansiyon ile beraber albumine ihtiyaç olduğu söylendi. Fakat ERPF artması yalnızca plazma hacminin artmasının yapabileceğinden fazlaydı. Böbrek hemodinamiğindeki değişikliği izahı tam değildir. Fakat cevap nicelik (kalitatif) bakımdan dopaminden elde edilene benziyordu. Ayrıntılı bilgi henüz kati neticeler verecek kadar değildir. Pheoxybenzamin verilmesi sendromdaki hastaların klinik gidişlerine bir tesir göstermedi.

Epsitein ve arkadaşları (14), phentolamine renal arter yoluyla infüzyonundan sonra renal arterdeki kan akımında bir ilerleme görmediler. Bu bulgu, buradaki hemodinamik bozukluğa sempatik aktivitenin artmasının sebep olduğu görüşüne karşıt bir delil olarak gösterildi. Ekseriya Phentolamine verilmesinde hipotansiyon görülür ve böbreğin hemodinamik cevabını etkileyebilir. Phentolamin verildikten sonra cevap almaması sempatik ton artışı ihtimalini ortadan kaldırabilir. Keza böbrekde alfa adrenerjik blok tamam olmasında bunu ispatlar.

Karaciğerde meydana gelen veya orada parçalanan hümo-ral bir madde bu sendromun sebebi olarak düşünüldü. Fakat şimdiye kadar böyle bir madde tesbit edilemedi. Baez ve arkadaşları (15). Ferritin'in (karaciğer originli vasodepressör bir madde) ilerlemiş karaciğer hastalığında dolaşım değişikliğine sebep olduğunu ileri sürdüler. Bunu teyit edecek bir delil bulunmadığı gibi renal fonksiyon bozukluğunda idrarda katekolamin, 5 hidraksiindolasetik asit gibi vasoaktif maddelerin artmadığı ve 5 hidroksitryptamin'in idrar ve kanda artmadığı görülmüştür. Renal fonksiyon bozuk hastalarda plazma renin aktivitesi artar. Fakat bu artma renal perfüzyonun azalması sebebi olmaktan çok sonucudur. Çünkü Dopamin verildikten sonra böbrek plazma akımının artması plazma renin aktivitesi seviyesini azaltır. Eğer hümo-ral vasokonstriktör bir madde rol oynamış olsaydı. Böbrekde vasokonstriksiyon yaptığı gibi total sistemik vasküler resistansda da rol oynaması lazımdı. Halbuki bu siroz-

lu hastalarda ve böbrek yetmezliği ile beraber olanlarda dahi normaldir.

Effektif ekstrasellüler volümün azalması, sirozlarda böbrek yetmezliğine genellikle sebep olan faktör olarak zikredildi. Her ne kadar bu izah böbrek vasokonstriksiyonun artması için makul bir izah gibi görünürse de, bunu teyit eden çok az tecrübi delil vardır. Srotik hastalarda renal fonksiyon ne olursa olsun, total plazma volumu normal veya artmıştır. Plazma volümünün daha fazla genişlemesi renal fonksiyonu düzeltmez. Tristani ve Cohn (16), sirotik hastalarda extran vererek plazma volümünün çabucak çoğaltıldığında kardiak output ve renal kan akımının mühim miktarda arttığını tesbit ettiler. Bu cevap yalnız hipotansiyonlu ve kâlb atım hacmi azalmış hastalarda görüldü ve bundan şu fikir akla gelebilir: Bu tedaviye cevap veren hastalar, klinik olarak rastlanan sendromu temsil etmiyordu. Son zamanlarda Liebermann ve arkadaşları (17) sirozlularda böbrek fonksiyon bozukluğuna plazma volümünün azalmasının sebep olacağını şüpheyile karşıladılar.

Hayvan tecrübeleri hepatik ve renal dolaşım arasında refleksle idare edilen bir ilgi olduğu fikrini uyandıran sonuçlar verdi. Portal ven ve büyük Abdominal visceral arterler tıklandığında, keza hepatik periarteriyel sinir plexus'un Crush stümülasyonundan sonra, böbrek kan akımının azaldığı tesbit edilmiştir. Birinci cevap daha önce yapılan sempatektomi ve Spaknikektomi ile ortadan kaldırılabilir. Diğeride sinirlerin Prokain ile bloke edilmesinden sonra ortadan kaldırılabilir. Çok yakın zamanda Hanback (18) köpekte minimal hepatik onflow blokajı yaparak böbrek perfüzyonunun azaldığını gösterdi. Bu çalışmaların interpretesyonu zor olduğu gibi, klinik problemlere uymaları da pek kati değildir. Sirozlu hastalardaki çalışmalar hepatik ve renal kan akımları seviyeleri arasında bir ilgi göstermedi ve renal perfüzyon azalmasının splanknik dolaşımdaki bir bozukluğa cevap olduğu fikrini doğrulamadı. Sirozlu hastalarda inferiyör vena kava basınçlarının yükseldiği bulgusu, renal vende tazyikin armış olmasının, renal hemodinamik bozukluğa sebep oldığı fikrini doğurdu. Bununla birlikte sirozlu hastalarda renal venöz tansiyonun direkt olarak ölçülmesi bu hipo-

tezi teyit etmedi. Renal fonksiyonu bozuk olan hastaların renal venöz basınç renal fonksiyonları sağlam olanlara nazaran daha fazla yükselmeğe meyillidir. Fakat venöz seviyesi, böbrek bozukluğu derecesiyle paralel değildir. Renal venöz tazyiklerdeki görülen yükselmeler renal kan akımında şiddetli azalma doğuracak kadar değildir ve köpekte ve insanda hemodinamiğin değişmesi için daha fazla artması lazımdır.

PROGNOZ VE TEDAVİ:

Renal yetmezlik yerleştikten sonra prognoz ciddidir. Bildirilen vak'aların çoğunda sonuç genellikle fatal olup, azda olsa iyileşme ve sürvive bildirilmiştir. Azoteminin tesisinden sonra hayat süresi 6 haftadan azdır. Bazanda 2 - 3 gün kadar kısa olabilir. Ölüm genellikle ilerleyen hepatik yetmezlikten olur. İyileşme olduğu zaman hepatik hastalığında düzeldiği gözükür. Bu bakımdan renal fonksiyonun düzelmesinin ümidi esas olarak reversible karaciğer hastalıklarına bağlıdır. Örneğin akut toksik karaciğer hasarı alkolik hepatit veya fulminant viral hepatit gibi... Gİ kanamalar ve hepatik koma en sık görülen terminal safhalardır ve nadir vak'alarda ölüm hiperpotasemiye bağlı olabilir.

Effektif bir tedavi olmaması dolayısıyla tedavi cesaret verici değildir. Hepatik fonksiyonun düzelmesine zaman kazanmak için supportif tedavi uygulanır. Parasentez ve diüretikler zaten bozulmuş durumu daha fazla bozacakları için kullanılmalıdır. Enfeksiyon, Gİ kana ve hepatik koma gibi komplikasyonlarda çok dikkat etmeli ve lazım geldiği şekilde tedavi edilmelidir. Hepatik ensefalopati, ürenin Gİ sisteme diffüzyonuyla ve orada hidrolize olarak amonyak meydana gelmesiyle hızlanabilir. Bu vak'alarda hepatik ensefalopati için neomisin'den başka antibiyotik verilmesi lazımdır. Çünkü renal fonksiyon çok bozuk olduğu zaman ufak miktar neomisinin dahi absorpsiyonu kanda mühim seviyesini artışı ve nefrotoksisite gösterir (20). Bununla beraber neomisinin yerini aynı şekilde tutacak ilaç olmadığı için bu durumlarda genellikle kullanılır. Lactulose'ın bunda faydalı rol oynayacağı tahmin edilmektedir.

Su itrahi bozuk olduğundan dilusyon durumu gelişme ihti-

malinde olan hastalar veya oligurik hastalarda mayii alımını kısıtlamak mühimdir. Serum sodyumu çok düşük olduğu zaman bile, sodyum klorür'ü İV verilmemelidir. Devamlı sodhum kısıtlaması tavsiye edilebilir ve potasyum noksanlığı mevcut ise dikkatli olarak potasyum verilmelidir.

Değişik tedavi tedbirleri renal fonksiyon ancak geçici iyileşme yapabilmıştır. Plazma volümünün albumin veya plazma infüzyonlarıyla artırılması bazı hastalarda renal fonksiyonda muvakkat iyileşmeler husule getirildi. Fakat daha şiddetli hasta olanlara bir faydası olmadı. Diğer bazı araştırmacılar da aynı sonuçları buldular (2). Plazma osmolalitesinin hipertonic sodyum klorür veya mannitol vererek artırılması (3) tesirsiz kaldı. Metaraminoün kısa devrelerle infüzyon idrar outputunun artırdı. Fakat GFR ve ERPF üzerinde bir tesir göstermedi (3). Mamafih Metaraminol'un pressör dozlarının uzun müddet infüzyonları plazma volümün ekspansiyoniyle beraber kullanıldığında renal fonksiyonu düzelttiği bildirildi (21). Dopamin'in verilmesi ERPF mühim yükselmeler yaptığı halde GER'da, idrar hacminde veya sodyum itrahında çok tesiri vardır. Bundan dolayı tedavi ajanı olarak çok az tesiri vardır (9). Koagülasyon bozukluğu olmayan bazı seçilmiş hastalarda Hemodializ veya periton dializmi tedavide çok az yeri vardır. Bu konuda tetrübe az, sonuçlar resaret veriri değildir.

ÖZET :

Oligurik renal yetmezlik gerek ileri sirozlu hastalarda ve gerekse diğer karaciğer hastalıklarında sık rastlanan bir ölüm sebebidir. Sendrom Azotemi, oliguri, dilüsyon hiponatremisi düşük sodyum itrahi ve böbrek de hiç karakteristik bir bozukluk olmamasıyla karakterizedir. Klinik tablo genellikle Hepato - Renal sendrom olarak adlandırılır. Bu terimin kullanılması eleştirilebilir. Çünkü isim, karaciğer ve böbrek arasında direkt bir ilginin bulunduğu anlamına gelir ki, böyle bir ilgi gösterilmemiştir. Yine bu terim karaciğer ve böbreğin beraberce musab olduğu diğer birçok tablolardan ayrılmasında da bir yaradımı olmaz. Böbrek dolaşım yetmezliği veya fonksiyonel böbrek yetmezlik terimleri teklif edildi. Fakat bu terimlerde memnun edi-

ci değildiler. Böbrek su ve tuz metabolizma bozuklukları ilerlemiş karaciğer hastalığına tamamen refakat edebilir ve böbrek dolaşım bozukluğu olmadan da olabilir. Burada renal hemodinamdeki bozukluktan ve su ve tuzu ayarlamasından bahsedildi.

SUMMARY

Oligurik renal failure is frequently the cause of death in advanced cirrhosis as well as in hepatic failure from other causes. This syndrome is characterized by the spontaneous development of azotemia, oliguria, dilutional hyponatremia, low urinary sodium excretion, and the absence of significant histologic abnormalities of the kidney. The condition is often referred to as the «hepatorenal syndrome» a term that should be abandoned because it implies a direct interrelationship between the liver and kidney that has not been demonstrated. Also, it does not differentiate the condition under consideration from several others in which both the kidney and liver are involved. The terms renal circulatory failure and functional renal failure have been suggested and, although not entirely satisfactory, are preferable. Abnormalities of renal salt and water metabolism commonly accompany advanced liver disease and may occur independently of renal circulatory failure.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Summerskill, W. H. J. : Hepatic failure and the kidney, *Gastroenterology*, 51:94 - 107, 1966.
- 2 — Reynolds, T. B., Lieberman, F. L., Redeker, A. G. : Functional renal failure with cirrhosis : The effect of plasma expansion therapy, *Medicine* (Baltimore), 46:191 - 196, 1967.
- 3 — Baldus, W. P., Feichter, R. N., Summerskill, W. H. J., Hunt J. C., Wakim K. G. : The kidney in cirrhosis, 11. Disorders of renal function, *Ann Intern Med.*, 60:366 - 377, 1964.
- 4 — Lieberman, F. L., Reynolds, T. B. : Renal failure with cirrhosis : Observations on the role of diuretics, *Ann. Intern. Med.*, 64:1221 - 1228, 1966.

- 5 — Shear, L., Kleinerman, J., Gabuzda, G. J. : Renal failure in patients with cirrhosis of the liver, 1. Clinical and pathologic characteristics, *Amer. J. Med.*, 39:184 - 198, 1965.
- 6 — Salomon, M. I., Sakaguchi, H., Churg, J., Dachs, S., Grishman, E., Mautner, W., Paronetto, F., Rosenthal, W. S. : Renal lesions in hepatic disease : A study based on kidney biopsy, *Arch. Intern. Med. (Chicago)*, 116:704 - 709, 1965.
- 7 — Koppel, M. H., Coburn, J. W., Mims, M. M., Goldstein, H., Boyle, J. D., Rubini, M. E. : Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome : Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease, *N. Eng. J. Med.*, 280:1367 - 1371, 1969.
- 8 — Harvey, R. B. : Effects of acetylcholin infused into renal artery of dogs, *Amer. J. Physiol.*, 211:487 - 492, 1966.
- 9 — Barnardo, D. E., Baldus, W. P., Maher, F. T. : Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis, *Gastroenterology*, 58:524 - 531, 1970.
- 10 — Laragh, J. H., Ames, R. P. : Physiology of body water and electrolytes in hepatic disease, *Med. Clin. N. Amer.*, 47:587 - 606, 1963.
- 11 — McCloy, R. M., Baldus, W. P., Tauxe, W. N., Summerskill, W. H. I. : Plasma volume and renal circulatory function in cirrhosis, *Ann. Intern. Med.*, 66:307 - 311, 1967.
- 12 — Shear, L., Hall, P. W. 111, Gabuzda, G. J. : Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. 11. Factors influencing maximal urinary flow rate, *Amer. J. Med.*, 39:199 - 209, 1965.
- 13 — Handley, C. A., Moyer, J. H. : Unilateral renal adrenergic blockade and the renal response to vasopressor agents and to hemorrhage, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 112:1 - 7, 1954.
- 14 — Epstein, M., Berk, D. P., Hollenberg, N. K., Adams, D. F., Chalmers, T. C., Abrams, H. L., Merrill, J. P. : Renal failure in the patient with cirrhosis : The role of active vasoconstriction, *Amer. J. Med.*, 49:175 - 185, 1970.
- 15 — Baez, S., Mazur, A., Schorr, E. : Hepatorenal factors in circulatory homeostasis. XX. Antidiuretic action of hepatic vasodepressor, VIM (ferri-tin), *Amer. J. Physiol.*, 162:198 - 212, 1950.
- 16 — Tristani, F. E., Cohn, J. N. : Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure : Effect of volume expansion, *J. Clin. Invest.*, 46:1894 - 1906, 1967.
- 17 — Lieberman, F. L., Ito, S., Reynolds, T. B. : Effective plasma volume in cirrhosis with ascites : Evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug-induced diuresis, *J. Clin. Invest.*, 48:875 - 981, 1969.

- 18 — Hanback, L. D. Jr. : Renal hemodynamics following minimal hepatic outflow block, Surg. Forum., 21:364 - 366, 1970.
- 19 — Schroeder, E. T., Numann, P. J., Chamberlain, B. E. : Functional renal failure in cirrhosis : Recovery after portacaval shunt, Ann. Intern. Med., 72:923 - 928, 1970.
- 20 — Bircher, J., Haemmerli, U. P., Scollo-Lavizzari, G., Hoffman, K. : Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose : Report of six patients and review of the literature, Amer. J. Med., 51:148 - 159, 1971.
- 21 — Sugerman, H. J., Berkowitz, H. D., Davidson, D. T., Miller, L. D. : Treatment of the hepatorenal syndrome with metaraminol, Surg. Forum., 21:359 - 361, 1970.