

## Review / Derleme

**Hepatorenal Sendrom (HRS)  
Hepatorenal Syndrome**Ebru Yılmaz<sup>1</sup>, Nida Dinçel<sup>2</sup>, İpek Kaplan Bulut<sup>3</sup>, Sevgi Mir<sup>3</sup><sup>1</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi<sup>2</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı;**ÖZET**

Kronik karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkan morfolojik olarak böbreklerin sağlam olduğu ancak fonksiyonel böbrek yetmezliği tablosu hepatorenal sendrom (HRS) olarak tanımlanır. HRS kötü prognozu nedeniyle sirozun en korkulan komplikasyonudur.

Kronik karaciğer hastalığı zemininde efektif arteriyel kan hacminde azalma ağır hemodinamik değişikliklerle sonuçlanır. Tip 1 HRS aniden gelişen akut böbrek yetmezliği ve diğer organ sistem fonksiyon bozuklukları ile birliktedir. Tip 1 HRS spontan şekilde gelişebilmesine karşın diğer tetikleyici nedenler sonucunda da gelişebilmektedir. Tip 2 HRS siroz ve portal hipertansiyon nedeniyle böbrek fonksiyonlarında yavaş ve ilerleyici azalma ile karakterizedir ve refrakter asit söz konusudur. Karaciğer nakli her iki tip HRS içinde kesin tedavidir. Karaciğer nakli yapılana kadar veya nakil yapılmaya uygun olmayan hastalar için en uygun köprü tedavi terlipresin ve albumin kombinasyonudur.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Hepatorenal sendrom, böbrek yetmezliği, siroz**Corresponding Author:**

Uz Dr Nida Dinçel

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GSM: 0 530 875 76 88

E-mail:  
nida\_dincel@yahoo.com

Başvuru Tarihi/Received :

26-12-2013

Kabul Tarihi/Accepted:

09-01-2014

**ABSTRACT**

Hepatorenal syndrome (HRS) is functional renal failure that occurs with advanced liver failure. HRS is considered the most severe complication of cirrhosis.

Type 1 HRS develops due to severe reduction of effective circulating volume results in hemodynamic dysfunction. Type 1 HRS is characterized by acute renal failure and rapid deterioration in the function of other organs. It can occur spontaneously or in the setting of a precipitating event. Type 2 hepatorenal syndrome (HRS), which is characterized by slowly progressive renal failure and refractory ascites. Liver transplantation is the only definitive treatment for both types. The most suitable "bridge treatments" or treatment for patients ineligible for a liver transplant include terlipressin plus albumin.

**KEY WORDS:** Hepatorenal Syndrome, renal failure, cirrhosis

## GİRİŞ

Portal hipertansiyonlu karaciğer hastalarında çok çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyonları bozulur. Kronik karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkan karmaşık olayların sonucunda gelişen morfolojik olarak böbreklerin sağlam olduğu fonksiyonel böbrek yetmezliği hepatorenal sendrom (HRS) olarak tanımlanır (1).

HRS geliştiren hastaların özellikle hemen hepsinde asit vardır. Bir yıldır asitli karaciğer sirozu olan hastaların %18'inde HRS görülürken, 5 yıldan daha fazla sürede asiti olan hastalarda bu oran %40 ulaşır (2).

Portal hipertansiyonla birlikte ciddi sistemik dolaşım bozukluğu, arteriyel hipotansiyon, renin anjiyotensin aldosteron sistem aktivasyonu (RAAS), sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve artmış antidiüretik hormon (ADH) aktivitesi olur (3). Prostaglandinler, anjiyotensin 2, ADH ve katekolaminlerin böbrekte vazokonstriktör etkisini antagonize ederler. Sirotik ve asitli çok sayıda hastada steroid dışı antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, prostaglandin sentezini önler bu da böbrek kan akımında anlamlı azalma ve böbrek yetmezliğine yol açar (3-7). Splenik dolaşım da arteriyel vazodilatasyon olurken böbrekler gibi ekstrasplenik alanlarda vazokonstriksiyon gerçekleşir (8,9). Sirotik hastalarda kalp fonksiyon bozukluklarının da olması dolaşım yetmezliğine katkıda bulunur (10). Sonuç olarak böbrek dolaşımının ciddi olarak bozulmasıyla fonksiyonel böbrek yetmezliği gelişir. Bu düzenleyici mekanizmalarla glomerüler filtrasyon azalırken, idrar konsantrasyonu ve tübüler geri emilim artar ve sonuç olarak üremi gelişir. Siroz hastalarında, böbrekte vazodilatör prostaglandinlerin artmış sentezi böbrek perfüzyonunun devamı ve glomerüler filtrasyonun gerçekleşmesi için gereklidir. HRS vazokonstriktör ilaçlar ve albümin infüzyonu gibi farmakolojik ajanların kullanımı ile geri döndürülebilir (3).

HRS olgularının yarısında bakteriyel enfeksiyonlar, gastrointestinal kanama, terapötik parasentez gibi bir veya daha fazla tetikleyici faktör söz konusudur. Böbrek yetmezliği hipovolemik şoktaki siroz hastalarının %60'ında görülürken hipovolemik şokta olmayan hastalarda bu oran %5'tir (11).

Yapılan incelemelerde siroz ve üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda böbrek yetmezliği gelişmesi için risk faktörlerinin

karaciğer yetmezliğinin derecesi ve kan kaybının derecesine bağlı olduğu ve prevelansının %11 olduğu bildirilmektedir (11). Diüretikle tedavi edilen sirozlu hastaların bile %30'unda renal yetmezlik gelişmektedir. İntravasküler hacmin düzeltilmesiyle renal fonksiyon düzelir (prerenal azotemi). Renal tübüler hasarı olan hastalarda ve HRS'de volüm replasmanı sonrası renal yetmezlik devam eder ve ilerler (12-14).

Dekompanse sirozlu hastalarda inflamatuvar yanıt abartılıdır. Sepsisten sonra TNF ve IL6 plazma sitokin düzeyleri sirozlu olmayan hastalara göre 20 kat fazla bulunmuştur (15). Spontan peritonit hastaların üçte birinde hızla tedavi edilmesine rağmen böbrek yetmezliği gelişir. %30'unda geçici, %25'inde ağırlık derecesi değişmeden sabit, %45'inde hızlı ilerleyici böbrek yetmezliği görülür (8). Akut pyelonefrit geçiren hastaların %15'inde ilerleyici böbrek yetmezliği görülürken, selülit ve pnömoni olan hastalarda böbrek yetmezliği görülmez (16).

## HRS TIPLERİ VE KLİNİK PREZANTASYONU

HRS, böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış şekline ve şiddetine göre iki tipte sınıflandırılır. **Tip 1 HRS**

Tip 1 HRS kronik karaciğer hastalığı zemininde aniden gelişir, böbrek, karaciğer, beyin, kalp, periferik dolaşım, barsaklar, akciğerler ve böbrek üstü bezlerini içeren çoklu organ yetmezliği söz konusudur (3). Tip 1 HRS spontan şekilde gelişebilmesine karşın enfeksiyon veya gastrointestinal kanama, major cerrahi girişim veya siroz üzerine eklenen akut hepatit gibi diğer tetikleyici nedenlerle oluşan şiddetli inflamatuvar ve/veya immun sistem yanıtı sonucunda da gelişir. Sistemik vasküler direnç ve kalp debisinde birkaç günden haftaya kadar olan çok kısa süre zarfında, çok hızlı düşüş gerçekleşir. Endojen vazokonstriktör mekanizmaların aktive olmasıyla ekstrasplanknik organlarda perfüzyon azalır. Diğer organ sistemlerinde de yetmezliğin ortaya çıkışı, ani ve hızlı ilerleyici ağır böbrek yetmezliğinin gelişmesi tip 1 HRS'nin ayırıcı tanısında kullanılır. İki hafta içinde serum kreatinin değeri iki katına (2,5 mg/dl) ulaşır (16-21). Sistemik hemodinamide bozulma (düşük kardiak output, yüksek plazma renin aktivitesi ve yüksek norepinefrin konsantrasyonu), düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve dilüsyonel hiponatremi tip 1 HRS için risk faktörleridir. Nefrotoksik olmayan antibiyotiklerle

enfeksiyonun tedavi edilmesine rağmen, spontan bakteriyel peritonitli hastaların yaklaşık olarak % 30'unda tip 1 HRS gelişir (2,17). Tip 1 HRS, hastalık başlangıcından itibaren ortalama yaşam süresi yalnızca iki hafta olan en kötü prognoza sahip olan HRS tipidir.

### Tip 2 HRS

Tip 2 HRS siroz ve portal hipertansiyon nedeniyle böbrek fonksiyonlarında yavaş ve ilerleyici azalma ile karakterizedir (3). Karaciğer fonksiyonları rölatif olarak stabildir, Serum kreatinin yavaşça artar veya artmaz, çoğunlukla 1,3 mg/dL geçmez. Tip 2 HRS'li hastalar da karaciğer yetmezliği ve arteriyel hipotansiyon bulgularını gösterir ancak bu durum tip 1 HRS'li hastalardan daha hafiftir. En tipik klinik özellik diüretiklere yanıt vermeyen ya da iyi yanıt vermeyen şiddetli asittin varlığıdır. Tip 2 HRS'li hastalar enfeksiyonlardan veya tetikleyici olaylardan sonra tip 1 HRS geliştirmeye özellikle eğilimlidirler. Böbrek yetmezliğinin gelişmesinden sonra tip 2 HRS' da ortalama yaşam süresi 4-6 aydır (3,10,17-20).

### HRS PATOFİZYOLOJİSİ

HRS' da, ana patofizyolojik mekanizma özellikle böbreklerin korteksini etkileyen artmış renal arteriyel direnç sonucu gelişen renal hipoperfüzyon ve arteriyel hipotansiyondur. Siroz hastalarında dolaşım bozukluğu efektif arteriyel kan hacminde azalmayla sonuçlanan ağır hemodinamik değişikliklerin olduğu multifaktöriyel bir süreçtir. HRS'de histolojik olarak böbrek biyopsisi normaldir ya da GFR'deki düşüşü açıklayamayacak hafif derecede değişiklikler bulunur. Ayrıca HRS geliştirmiş böbrek nakil edildiği kişide normal fonksiyon gösterir ve karaciğer naklinden 1 ay sonra HRS bulguları tamamen düzelmektedir (23,24). Alkolik sirozlu hastaların otopsi çalışmalarında bazı glomerüller anormallikler göstermiştir fakat bu lezyonlar böbrek yetmezliğine yol açacak kadar ağır değildir (25).

Asitli sirozu olan hastalarda portosistemik şantlar oluşmuştur ve portal basınç yüksektir. Lokal nitrik oksit üretimini ve diğer vazodilatör maddelerin (prostasiklin, prostaglandin E2, atrial natriuretik peptid, kallikrein-kinin sistemi, adrenomedüllin, karbon monoksit ve endojen kannabinoidler) artışı vardır. Hastalar da sodyum retansiyonu ve asit gelişir. Santral hipervolemi ve hiperkinetik dolaşım söz konusudur. Total vasküler direnç düşüşü ile birlikte splanknik vasküler alanda

vasküler direnç azalır, vazodilatasyon olur, arteriyel kan basıncı düşer. Etkin arteriyel kan hacminde azalma, hipotansiyon ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi homeostatik aktivasyonu artmıştır ve sempatik sinir sistemi aktivitesi vazokonstriktör sistemleri çalıştırır ve ayrıca ADH aktivitesinin artışı da gerçekleşir. ADH aktivasyonu dilüsyonel hiponatremiye neden olur. Renal vasküler, brakial, femoral ve serebral damar direncinin artmasıyla sonuçlanır. Vazokonstriksiyon sadece endojen vazokonstriktör sistemlerin (anjiyotensin II, norepinefrin, nöropeptid Y, endotelin-1, adozin, tromboksan A2, sisteinil lökotrienler, F2-isoprostanlar) aşırı aktivitesi ile açıklanamaz. Renal vazodilatör prostaglandin sentezindeki azalmaya da bağlı olabilir. Ayrıca sirozlu hastalarda anjiyotensin 2, ADH, ve katekolaminlerin vazokonstriktör etkilerine karşı direnç vardır. Arteriyel basınç kontrolü, başlıca renal dolaşımca sağlanır bu da sirozlu hastaların neden renal yetmezlik gelişimine bu kadar yatkın olduklarını açıklar. Dolaşım fonksiyonu ileri derecede bozulduğunda renal vazodilatör sistemler yetersiz kalır ve ağır renal vazokonstriksiyon gerçekleşir. HRS'li hastalarda renal prostaglandin E2, prostasiklin ekskresyonu azalır, prostasiklin sentaz doku düzeyi düşük bulunur (3-5).

### HRS TANISININ KONULMASI

HRS tanısına yönelik spesifik tanı testleri yoktur. Siroz hastalarında diğer böbrek yetmezliği yapan nedenlerin dışlanmasıyla HRS tanısı konur. Başlıca bulgusu azalmış GFR (< 40ml/dakika) ve serum kreatinin 1,5 mg/dl üzerinde olması olan HRS'nin fonksiyonel karakterini gösteren bulgular: sodyum atılımının <10mmol/L, idrar osmolalitesinin plazma osmolalitesinden yüksek olması, hiponatremi (<130mmol/L) ve diürezin <500 ml olmasıdır (20).

En yaygın kabul gören tanı kriterleri 1996 yılında The International Ascites Club tarafından geliştirilmiş ve HRS tanısı için aşağıdaki majör ve minör tanı kriterleri belirlemiştir (17).

Eski tanı kriterlerinde HRS tanısı majör kriterlerin hepsinin bulunması ve minör kriterlerin bulunmasının tanıyı destekleyici nitelikte olduğu söyleniyordu, bu kriterler tablo 1'de verilmiştir.

Yeni tanı kriterleriyle yapılan ana değişiklik minor tanısal kriterlerin kaldırılması ve devam eden bakteriyel enfeksiyonun HRS tanısının dışlanması için kullanılmasının kaldırılmasıdır. Diğer önemli bir değişiklikte plazma hacim genişletilmesi için serum fizyolojik yerine albümin kullanılmasıdır.

Tablo 1:

## Major kriterler

- GFR düşüklüğünün olması (Serum kreatininin 1.5 mg/dl üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/dk'ın altında)
- Sıvı açığı, şok, bakteriyel enfeksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması,
- Diüretik tedavisinin kesilip, plazma volüm replasmanı salin ile yapıldıktan (1.5 L) sonra renal fonksiyonlarda düzelmenin olmaması (Serum kreatininin 1.5 mg/dl üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/dk'ın altında devam etmesi),
- Proteinürinin 500 mg/gün altında olması ve ultrasonografide obstrüktif veya renal parankimal hastalık bulgusunun olmamasıdır.

## Minör Kriterler

- İdrar miktarının 500 ml/günün altında olması,
- İdrar sodyumunun 10 mEq/L altında olması,
- İdrar osmolalitesinin plazma osmolalitesinden fazla olması,
- İdrar sedimentinin büyük büyütmesinde her sahada 50'den az eritrosit olması,
- Serum sodyum konsantrasyonunun 130 mEq/L'nin altında olmasıdır.

Uluslararası asit grubu 2007 yılında yeni tanı kriterlerini belirlemiştir (20).

Tablo 2: Yeni tanı kriterleri:

1. Asitli siroz
2. Serum kreatininin 1.5 mg/dl nin üzerinde olması
3. En az 2 gün albümin ile volüm genişletilmesi ve diüretik kullanımının sonlandırılmasına rağmen serum kreatinin değerinde düzelmenin olmaması (albuminin önerilen dozu 1 g/kg/doz gün maksimum 100 gr/gün)
4. Şokun olmaması
5. Nefrotoksik ajanların kullanılmaması ve yakın zamanda kullanılmamış olması

renal parankimal hastalığın olmaması (Proteinüri >500 mg/gün ve hematüri >50 eritrosit her bir büyütme alanında) ve/veya anormal ultrasonografi bulgusunun olması

Kreatinin klirensi en önemli tanısal araçtır. Şokun varlığı, hatta septik şok, nonsteroid anti inflamatuvarlarla (NSAID)önceden yapılan tedaviler, diğer nefrotoksik ilaçlar (örneğin aminoglikositler)

ve vazodilatatörler (örneğin nitratlar, prazosin ve RAAS inhibitörleri), renal parankimal hastalığın olmaması HRS tanısının dışlanma kriterleri olarak kullanılmıştır. Organik böbrek yetmezliklerinin ayırıcı tanısının yapılması için klinik pratikte idrar analizinin yapılması, idrar sodyum konsantrasyonuna bakılması çok önemlidir. Hepatit B ve C viral antijenlerine, barsak lümeninden sistemik dolaşıma geçen antijenlere karşı immunglobulinler oluşur. İmmun komplekslerin böbrekte depolanmasıyla spesifik renal parankimal hastalıklar (memranöz glomerülonefrit, Ig A nefriti) gelişir. Kronik otoimmün karaciğer hastalığında vaskülit tablosuna rastlanır. Hematüri ve proteinüri ortaya çıkar (22).

Bu şekilde diğer böbrek yetmezliği yapan nedenlerin dışlanmasıyla HRS tanısının konulması bazı olumsuzluklara yol açabilir. Örneğin hipovolemik şokta olan hematüri ve proteinüri potansiyel nefrotoksik ilaçlarla tedavi edilen hastada hala HRS geliştirebilir. Tanımlanan 1,5 mg/dl serum kreatinin düzeyi rastgele belirlenmiştir. Bu düzeyin altında serum kreatinin değerine sahip hastalarda da ağır azalmış GFR düzeyi olabilir.

Kronik karaciğer hastalarında kas kitlesinin az olması, karaciğerde kreatinin azalmış üretiminin olmasından dolayı böbrek fonksiyonlarının serum kreatinin ile değerlendirilmesi çok güvenilir değildir. Bu nedenle yeni belirteçlerin arayışı içine girilmiştir. Siroz hastalarında HRS klinik tanısında kreatinine alternatif olarak kan üre nitrojen düzeyleri (BUN) kullanılabileceği öne sürülmüştür. Hem kreatinin hem de BUN GFR'yi yansıtmada zayıf belirteçlerdir (17,20). Ek ölçüm metotlarına ihtiyaç vardır ve bunun üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Serum sistatin C'nin dekompanze sirozlu hastalarda düşük GFR'yi belirlemede kreatininden daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır, fakat Sistatin C düzeyi ileri yaş, erkek cinsiyet, vücut kitlesi, sigara, steroid, siklosporin kullanımı, gebelik ve C- reaktif protein düzeylerinden etkilenir (26-28). Simetrik dimetil arginin (SDMA), vazodilatatör olan nitrik oksit (NO) sentezi için gerekli olan NO sentetazın indirekt endojen inhibitörüdür. L-Arjinin ile hücre zarında transport için yarışır (29). HRS'li olgularda normal böbrek fonksiyonu olan sirozlu olgular karşılaştırıldığında SDMA düzeyi yüksek bulunmuştur. Yine iskemiye çok duyarlı olan proksimal tübül transmembran proteini Kidney Injury Molecule-1 (KIM1) ve Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin (NGAL) üzerinde yapılan çalışmalar vardır (29, 30). Serum kreatinin düzeyi yükselmeden günler önce tübüler hasar belirteci olan

NGAL idrarda belirgin olarak yüksek tespit edilebilir. Oligürik veya anürik olgularda NGAL serum değeri de ölçülebilir.

Siroz hastalarında böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında tip 1 HRS ve akut tübüler nekroz (ATN) ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Her ikisinde de acil tedavi gereklidir ve tedavi yaklaşımları farklıdır. Asiti olan sirozlu hastalarda ATN ve fonksiyonel böbrek yetmezliği ayırımında kullanılan idrar Na atılımı ve idrar osmolalite/plazma osmolalite oranı gibi geleneksel parametrelerin faydası yoktur. Granüler silendirler hem ATN hem de HRS'de bulunabilir. Tubul epitel hücre silindirlerinin HRS'de tanılabilir değeri henüz çalışılmamıştır. Sirozlu hastalarda tübül hasar belirteçlerini çalışan birkaç çalışma vardır. İdrar B2 mikroglobulin düzeyleri aminoglikozit nefrotoksitesitesinin tanısında faydalıdır. Glomerülden süzülen B2 mikroglobulin proksimal tübülden hemen hemen tamamen geri emilir. Aminoglikozit sonrası olan ATN de proksimal tübül nekrozu idrarda B2 mikroglobulin düzeyinde anlamlı artış ile sonuçlanır (31). ATN ve HRS ayırıcı tanısında gama glutamil transpeptidaz, transaminazlar, NGAL, karaciğer tipi yağ asiti bağlayıcı protein, IL18 ve hepatit A virüsü hücre reseptörü tip 1 belirteçlerinin yeri henüz değerlendirilmemiştir (32).

Sonuç olarak HRS tanısında üre, kreatinin, sistatin C, NGAL, idrar sodyum atılımı, idrar kan osmolalitesi, B2 mikroglobulin, gama glutamil transpeptidaz, transaminazlar, IL8 bakılabilir.

## HRS TEDAVİSİ

### Karaciğer nakli

Günümüzde karaciğer nakli her iki tip HRS içinde kesin tedavidir. Nakil öncesi olan HRS'nin düzeltilmesi nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi azaltır. Nakil sonrası 3 yıllık yaşam beklentisi HRS geliştiren hastalarda %60 olup HRS geliştirmeden nakil olan grupta yaşam beklentisi %70-80'dir (23,24).

HRS'de tıbbi tedavinin asıl amacı renal fonksiyonları geri döndürerek hastaların karaciğer nakline hazırlanmasına köprü oluşturmaktır. Fakat günümüzde hala tip 1 HRS sonrası organ nakli yapılan hastaların sayısı oldukça azdır.

### Parasentez

Tip 2 HRS için parasentez ile asitin uzaklaştırılması günümüzde hala geçerliliğini koruyan etkin, basit ve hızlı yöntemdir. Volüm genişletilmesi yapılmadan parasentez uygulanan hastaların %60-70'inde splanknik arteriyel

vazodilatasyonun artması ile ilişkili olarak sıklıkla dolaşım fonksiyonu bozulur (33). Uzaklaştırılan asit miktarına bağlı olarak dolaşım fonksiyon bozukluğu görülme prevalansı değişir. Uzaklaştırılan her bir litre asit sıvısı için 8 gram albümin verilmesi dolaşım bozukluğunun önlenmesi için çok etkindir (34). Sentetik plazma genişleticileri bu komplikasyonun önlenmesi için daha az etkilidirler.

### Vazokonstriktörler ve hipovoleminin düzeltilmesi

İlaç tedavisi uygulanmadan önce uygulanırken ve devam eden tedavi sırasında hipovoleminin düzeltilmesi önemlidir. Serum fizyolojik, dekstrinler başlangıçta kullanılmış ama faydalı bulunmamıştır. Albüminin en uygun volüm genişletici ajan olduğu kanıtlanmıştır. Günümüzde albümin kullanılmasıyla tip 1 HRS insidansında azalma olmuştur. Diğer farmakolojik ajanlarla birlikte albümin kullanılması bu ajanların etkilerini artırır ve daha iyi sonuçlar alınmasını sağlar (3,13).

Plazma genişleticileri ile birlikte sistemik vazokonstriktörler kullanılması günümüzde en yararlı tedavidir. İlk kullanılan grup vazokonstriktör ajanlar prostaglandinlerdir fakat renal fonksiyonda düzelleme yaptıklarına dair kanıtlanmış bir bilgi yoktur. Vazokonstriktör tedavi ile amaç endojen vazokonstriktör sistemin aşırı aktivasyonu etkilerinin yok edilmesidir. Endojen vazokonstriktör sistem aktivitesinin baskılanması ile renal perfüzyon ve GFR düzelir, serum kreatinin düzeyi normale döner.

Sentetik vazopressin analoglarının geliştirilmesiyle HRS tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur.

### Sentetik Vazopressin Analogları: Ornipressin ve Terlipressin

Ornipressin ve terlipressin vazokonstriktör etkisini renal ve diğer vasküler sistemlerden çok en fazla mezenterik dolaşım üzerinde göstermektedir.

Ornipressinin ciddi iskemik yan etkileri olmasından dolayı artık günümüzde kullanımı bırakılmıştır. Terlipressin en çok kullanılan ajan olmuştur. Amerika ve Kanada'da HRS tedavisinde terlipressinin kullanım onayı yoktur.

Terlipressin ve albümin infüzyonu tip 1 HRS'de en önemli tedavi seçeneğidir (kanıt düzeyi A1) (35). Tip 1 HRS de %40-60 hastada faydalı olduğu görülmüştür. Tedavi yanıtı yavaştır, fakat serum kreatinin düzeyindeki düşüş devamlıdır (35,36). HRS'nin geri döndürülmesi uzun sürebilir ama tedavinin bitiminde yaklaşık %20 hastada HRS tekrarladığı görülmüştür. Tekrarlayan hastalığın tedavisi genellikle aynı tedavi rejiminin tekrar

kullanılmasıyla başarı olur. Bazı olgularda 8 aya kadar sürebilen uzun dönem tedavi gerekebilir. Terlipresin ve albümin tedavisine yanıt veren hastalarda arteriyel kan basıncı, idrar miktarı ve serum Na değeri artar. Sistemik dolaşım düzelir, plazma renin ve norepinefrin düzeylerinde anlamlı düşüş olur. Tedavi öncesi serum kreatinin değerine bağlı olarak düzelleme süresi değişir, ortalama düzelleme zamanı 7 gündür. Düşük serum kreatinin bazal değerine sahip olan hastalarda iyileşme daha hızlı olur (3,13,37,38).

Terlipresin intravenöz infüzyonu 0.5-1 mg her 4-6 saatte bir olacak şekilde uygulanır. Sürekli intravenöz infüzyon şeklinde kullanılacaksa başlangıç dozu 2 mg/kg/gündür. Üç gün içinde serum kreatinin düzeyinde %25 azalma olmazsa doz her 4 saatte bir 2 mg'a veya 12 mg/gün (maksimum doz) olacak şekilde sürekli intravenöz tedavi verilir. Santral venöz basınç monitorize edilmelidir. Santral venöz basıncı 10-15 cmH<sub>2</sub>O arasında tutabilmek için albümin infüzyonu verilir. Albümin infüzyonunun başlangıç dozu 1 gr/kg olup iki gün maksimum 100 gr/gün olacak şekilde verilir. İdame tedavide 20-40 gr/gün olacak şekilde devam eder. Tedavi serum kreatinin değeri normale dönene kadar devam ettirilmelidir. Terlipresin ve albümin tedavisi uygulanırken çoğunlukla diüretikler kullanılmaz. Sürekli infüzyon şeklinde terlipresinin kullanılmasının HRS'nin düzelleme oranını %75'e kadar arttırma olasılığının olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda ilacın uygulanma şeklinin de önemli olduğu gösterilmektedir (22,39,40).

Tip 2 HRS'de albümin ve vazokonstriktör kullanımının etkisine dair bilgiler oldukça azdır. Bu tedavinin uygulandığı hastalarda tip 2 HRS'nin düzeldiği görülmüştür (kanıt düzeyi B1), fakat tedavinin sonlanmasından sonra > %50 HRS tekrarı gerçekleşmiştir (3).

#### **Diğer vazokonstriktör ajanlar**

Tedavi alternatifi olarak kullanılan vazokonstriktör ajanlar somatostatin analogları (oktreotid),  $\alpha$ -adrenerjik agonistler, midodrine, norepinefrindir (kanıt düzeyi B1). Bunların avantajı ucuz ve kolay ulaşılabilir olmaları olsa da terlipresine göre etkinlikleri yetersizdir (3, 41, 42).

Midodrin oral olarak kullanılabilen alfa agonisttir. Oktreotid ve albümin ile birlikte kullanıldığında sistemik ve renal hemodinamideki düzelleme orta seviyede olmuştur.

Dopaminin renal vasküler resistansı azalttığı ve renal kan akımını arttırdığı bilindiğinden ilk yıllarda düşük ve orta dozlarda dopamin tedavisi denenmiştir. Tek başına hatta ornipresin ile kombine

kullanılsa da klinik etkisi kanıtlanamamış çok çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (3, 41, 42).

En önemli soru tedavi başarısının nasıl tahmin edileceğidir. Tedavi başarısını gösteren en uygun parametreler: serum bilirübin konsantrasyonunun <10 mg/dL olması, ortalama arteriyel kan basıncının tedavinin 3. gününde 5 mmHg ve daha fazla artmasıdır. Pozitif yanıt alınması için tedaviye erken başlanmalıdır (serum kreatinin düzeyi 5 mg/dl'den düşüken). Yapılan bir çalışmada her iki özelliği de taşıyan hastalarda tedavi başarısının %100 olduğu bulunmuştur (38). Sadece biliurubin koşulunu sağlayanlarda başarı %53, ortalama arter basıncı artışının karşılayanlarda %25, kalan hasta grubunda başarı %10 olarak bulunmuştur (38). Tedavi yanıtı alınmadığında altta yatan HRS'den başka renal hastalık olabileceği düşünülmelidir.

#### **Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant (TIPS) yerleştirilmesi**

TIPS uygulamasının renal fonksiyonlardaki iyileşmeyi sağlayan mekanizması tam olarak bilinmemektedir. TIPS ile sirotik hastalarda portal dekompresyon yapılır. Portal basınç düşer ve splanknik dolaşımında göllenmiş kanın sistemik dolaşıma geçmesini sağlar. RAAS ve sempatik sinir sisteminin aktivitesi baskılanır, renal vazokonstriksiyon düzelir. TIPS ile renal fonksiyonlarda düzelleme yavaş olarak gerçekleşmektedir.

Hepatik fonksiyonların görece olarak korunduğu seçilmiş tip 1 HRS hasta grubunda yapılan pilot çalışmada transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilmesinin tip 1 HRS'de etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların yaklaşık %50'sinde HRS'nin düzeldiği ve sağ kalımın 3 aydan fazla uzadığı gösterilmiştir (42,43).

TIPS uygulamasının ardından hepatik ensefalopati gelişmesi sık bir olaydır ama medikal tedaviye yanıtı iyidir. Terlipresin ve albümin infüzyon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda TIPS takılması alternatif bir tedavi yöntemi olabilir (kanıt düzeyi evre B1). Tip 2 HRS'de TIPS yerleştirildiğinde asit kontrol altına alınmış. Tüm kohortun %70'nin takip eden bir yıllık sürede hayatta olduğu görülmüştür (43,44).

#### **Renal Replasman Tedavisi**

Hemodiyaliz sürekli hemofiltrasyon sirozlu hastaların akut böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır. Bu konuda basılmış bilgi kaynağı azdır ve çoğu çalışmada tip 1 HRS ve ATN ayrımı yapılmamıştır. Albümin diyalizinin faydalı olduğuna dair yapılan birçok pilot çalışmada kanıtlar vardır (3,45). Randomize kontrollü bir çalışmada tip 3-4

hepatik ensefalopatide hastalarının yönetiminde albümin diyalizinin moleküler adsorban resirkülasyon (MARS) sisteminin kullanılmasının standart medikal tedaviden daha güvenli ve efektif olduğu gösterilmiştir (3,45).

### HRS' un Önlenmesi

Sirozu ve spontan bakteriyel peritonit olan olgularda HRS albümin infüzyonu ile önlenebilir. Başlangıçta 1.5 mg/kg albümin enfeksiyon tanısı anında verilir, ardından 48 saat sonra 1 gr/kg olarak infüzyon tekrar edilir (3).

### SONUÇ

HRS'de böbrek dolaşımının ciddi olarak bozulmasıyla fonksiyonel böbrek yetmezliği gelişir. HRS Kötü prognozu nedeniyle sirozun en korkulan komplikasyonudur.

Patoloji fonksiyoneldir, morfolojik olarak böbrekler sağlamdır. Böbrek yetmezliğinin gelişmesinden sonra tip 1 HRS' da medyan yaşam beklentisi 1-3 hafta iken tip 2 HRS' da 4-6 aydır. Tip 2 HRS'de yavaş ilerleyen refrakter asit ile karakterize ileri derecede bozulmuş renal ve sistemik dolaşım söz konusudur. Tip 1 çoklu organ ve sistem yetmezliğinin eşlik ettiği ani, hızlı ilerleyici tetikleyici olayın eşlik ettiği fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. Günümüzde karaciğer nakli her iki tip HRS içinde kesin tedavidir. Tip 1 HRS vazokonstriktör ilaçlar ve albumin infüzyonu gibi farmakolojik ajanların kullanımı ile % 50 hastada geri döndürülebilir. Tip 2 HRS geniş hacimli tekrarlayan parasentezler ile tedavi edilir. Organik renal hastalıkların ilerlemiş karaciğer hastalarında yüksek olduğu bilgisi HRS tanısı koyarken göz önünde bulundurulmalıdır. Yapay karaciğer destek sistemleri tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hasta grupları için önemlidir. Gelecekte yapılacak çalışmalar tedavi başarısızlığını tahmin etmemizi sağlayacak öngörü belirteçleri bulmaya ve tip 1 HRS tanısını doğru ve hızlı koyduracak yeni tanısal biyolojik belirteçleri ortaya koymaya yönelik olmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Arroyo, V. & Colmenero, J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J. Hepatol* 2003; 38 (Suppl. 1): S69-S89.
2. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.

3. Arroyo V, . & Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat. Rev. Nephrol* 2011;7: 517-526.
4. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151- 1157.
5. Arroyo V, Clària J, Saló J, et al. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 44- 58.
6. Iversen, P, Sørensen M, Bak LK, et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2009;136: 863-871.
7. Moore K. Arachidonic acid metabolites and the kidney in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden ( MA): Blackwell Science, 1999: 249-272.
8. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-501.
9. Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M et al. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology* 1995;108: 1152-1158.
10. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42: 439-447.
11. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34: 671-676.
12. Ginés P, Arroyo V, Quintero E et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93: 234-241.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatol* 2010; 53: 397-417.
14. Moore KP, Wong F, Gines P et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.
15. Navasa M, Follo A, Filella X et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27: 1227-1232.
16. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223-229.
17. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164- 76.
18. Wong F. Liver and kidney diseases. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 981-1011.
19. Arroyo V, Cardenas A, Campistol JM et al. Acute renal failure in liver disease. In: Davison A, Stewart CJ, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. *Oxford textbook of clinical hepatology*. London: Oxford Press, 2005: 1564-79.
20. Salerno F, Gerbes A, Ginès P et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318.



21. Duseja A, Chawla YK, Dhiman RK et al. Non-hepatic insults are common acute precipitants in patients with acute on chronic liver failure (ACLF). *Dig. Dis. Sci* 2010; 55: 3188-3192.
22. Lata J. Hepatorenal syndrome *World J Gastroenterol* 2012; 28: 18(36):4978-4984.
23. Gonwa, TA, Morris, CA, Goldstein RM et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51: 428-430.
24. Gonwa, TA, McBride MA, Anderson K, et al. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am. J. Transplant* 2006; 6: 2651-2659.
25. Crawford, DH, Endre ZH, Axelsen RA et al. Universal occurrence of glomerular abnormalities in patients receiving liver transplants. *Am. J. Kidney Dis* 1992; 19: 339-344.
26. Portal AJ, Austin M, Heneghan MA. Novel approaches to assessing renal function in cirrhotic liver disease. *Hepato Res* 2007; 37: 667-72.
27. Orlando R, Mussap M, Plebani M et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 2002; 48: 850-8.
28. Gerbes AL, Gulberg V, Bilzer M, et al. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002; 50: 106-10.
29. Lluch P, Mauricio MD, Vila JM et al. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 70-5.
30. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F517-29.
31. Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-43.
31. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta<sub>2</sub>-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982; 82: 97-105.
32. Malyszko, J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm? *Kidney Blood Press. Res* 2010; 33: 368-382.
33. Ginès, P, Titó L, Arroyo V et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493-1502.
34. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-1010.
35. Runyon, BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
36. Solanki P, Chawla A, Garg R et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Gastroenterol. Hepatology* 2003; 18: 152-156.
37. Glud LL, Christensen K, Christensen E. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576-584.
38. Nazar A, Pereira GH, Guevara M et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 219-226.
39. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2012; 16: R23.
40. Gines P. Pharmacological management of hepatorenal syndrome: lessons from nonresponders. *J Hepatol* 2011; 55: 268-269.
41. Sharma P, Kumar A, Shrama BC et al. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am. J. Gastroentero.* 2008; 103: 1689-1697.
42. 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.
43. Brensing KA, Textor J, Perz J 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: 288-295.
44. Testino G, Ferro C, Sumberaz A et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1753-1755.
45. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853-1862.