

Hepatorenal Sendrom

Dr. Gökçen GÖKCAN (1) , Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (2) , Dr. Hayri POLAT (3), Dr. Sedat İŞİK (1)

ÖZET

Hepatorenal sendrom (HRS), akut veya kronik karaciğer hastalığında klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği olmasıdır. Siroz ve portal hipertansiyon nedeniyle splanchnik alanda vasküler direncin azalması ve vazodilatasyon, dengelemeye yönelik olarak sistemik ve renal vazokonstriksiyon, HRS'nin temel patogenetik nedenidir. Renal vazokonstriksiyona bağlı perfüzyon azalması, GFR'de azalma, sodyum retansiyonu, serbest su atılımında bozulma başlıca renal fonksiyon bozukluklarıdır. Bu bulgular, karaciğer hastalığının evresine göre ilerleyici özelliktedir. **Anahtar Kelimeler:** Hepatorenal sendrom, sodyum retansiyonu, renal dolaşım, vazokonstriksiyon.

SUMMARY

Hepatorenal syndrome

Hepatorenal syndrome (HRS) is the development of renal dysfunction in patients with severe acute or chronic liver diseases in the absence of any other identifiable causes of renal pathology. Renal and systemic vasoconstriction could be due to amplified splanchnic reduced vascular resistance vasodilatation resulting from portal hypertension and cirrhosis appear to be primary factors in pathogenesis. Sodium retention, impaired free water excretion, decreased GFR and renal perfusion due to renal vasoconstriction are the main renal function abnormalities in cirrhosis. The onset of each abnormality differs in time and follows a progressive course.

Key words: Hepatorenal syndrome, vasoconstriction, renal circulation, sodium retention.

GİRİŞ

Hepatorenal sendrom (HRS), akut veya kronik ağır karaciğer hastalığında klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği gelişmesidir. HRS'da temel bulgu, böbreğin tübül fonksiyonlarında etkilenme perfüzyonun azalmasıdır. HRS'da böbrek yetmezliği fonksiyonel olup, karaciğer yetmezliğinin tedavisi veya karaciğer transplantasyonu yapıldığında böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaktadır(1-4).

Hepatorenal Sendrom Tanımlaması

1996 yılında HRS tanımlaması için uluslararası asit kulübü (The International Ascites Club) gerekli kriterleri tanımlamıştır(6). Bu kriterler:

1. Major Kriterler

- GFR düşüklüğü (serum kreatininin 1.5 mg/dl üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/dk'nın altında),
- Şok bulgularının, altta yatan bakteriyel enfeksiyonun, sıvı kaybının ve nefrotoksik tedavi kullanımının olmaması,

- Diüretik tedavinin sonlandırılmasından veya plazma volüm desteğinden (1.5 L) sonra renal fonksiyonlarda düzelme olmaması,

- Proteinürünün 500 mg/gün altında olması ve ultrasonografide obstruktif veya renal parankimal hastalık bulgusunun olmamasıdır.

2. Ek Kriterler

- İdrar volümünün 500 mg/günün altında olması,
- İdrar sodyumunun 10 mEq/L'nin 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.

Hepatorenal Sendrom Patogenezi

Hepatorenal sendromda böbrek yetmezliği iki hipotezle açıklanmaya çalışılmaktadır. İlk hipoteze göre, renal hipoperfüzyon karaciğer hastalığının kendisine bağlı gelişmektedir. Karaciğer hastalığında bu organdan köken alan renal vasodilatör etkili faktörlerin sentezinin azalması renal hipoperfüzyona yol açmaktadır(1-4).

İkinci hipotez, arteryel vazodilatasyon hipotezidir. Bu hipoteze göre, yetersiz arteryel dolum vardır. Arteryel

yetersiz dolun, intravasküler volümün azalmış olmasından değil, başlıca splanknik alan olmak üzere sistemik arteriyel vazodilatasyona ve sistemik vasküler dirençte azalmaya bağlıdır. Bunun sonucunda baroreseptör bağımlı sistemik vazokonstriktör etkili faktörler aktive olur. Renal vasküler yatak ve tüm sistemik dolaşımda vazokonstriksiyon gelişir. Ancak splanknik alandaki güçlü lokal vazodilatörlerin etkisi devam eder (1,5).

HRS oluşumunu başlatan temel etken, karaciğer disfonksiyonudur. çoğu kez hastalarda HRS'nin ortaya çıkmasına yardımcı olan diğer faktörler eşlik etmektedir. Tablo 1'de HRS gelişimi için yüksek risk oluşturan faktörler görülmektedir.

Sirozlu hastalarda başlıca renal disfonksiyon sodyum retansiyonu, serbest su atılımının bozulması, GFR'nin ve renal perfüzyonun azalmasıdır. HRS'nin geliştiği son evrede genellikle tüm renal fonksiyon bozuklukları yerleşmiştir(5).

Tablo 1. Asidi olan ve non-azotemik sirozlu hastalarda HRS için yüksek risk oluşturan parametreler

- Daha önceki asit epizotları,
- Hepatomegalinin olmaması
- GFR'de ılımlı azalma olması
- BUN'da ılımlı yükseklik
- Serum kreatininde ılımlı yükseklik
- Düşük serum sodyumu
- Yüksek serum potasyumu
- Kötü beslenme
- Düşük idrar sodyumu
- Başlangıç plazma osmolalitesinin düşük olması
- Başlangıç idrar osmolalitesinin yüksek olması
- Yüksek plazma renin aktivitesi
- Düşük arter basıncı
- Su yüklemesinden-sonra serbest su atılımının azalmış olması
- Yüksek plazma norepinefrin düzeyi
- Ösefagus varislerinin olması.

Hepatorenal Sendromun Klinik Tipleri

HRS, böbrek yetersizliğinin ortaya çıkış şekline ve şiddetine göre iki tipte sınıflandırılır. Tip 1 HRS, iki haftadan daha kısa bir süre içinde 2.5 mg/dl düzeyinin üzerine çıkan serum kreatinin artışı ile tanımlanan şiddetli ve hızla ilerleyen böbrek yetmezliği ile karakterizedir(5,6). Tip 1 HRS spontan şekilde gelişebilmesine karşın, sıklıkla ağır bakteriyel enfeksiyon, gastrointestinal kanama, major cerrahi girişim veya siroz üzerine eklenen akut hepatit gibi presipitan faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar(7-9). Tip 1 HRS, başlangıcından itibaren ortalama yaşam süresi yalnızca iki hafta olan en kötü prognoza sahip siroz komplikasyonudur(10).

Tip 2 HRS, böbrek fonksiyonlarında orta derecede ve sürekli azalma ile karakterizedir (serum kreatinini <2.5 mg/dl) Tip 2 HRS'li hastalar karaciğer yetmezliği ve arteriyel hipotansiyon bulgularını gösterir ancak bu, tip 1 HRS'li hastalardan daha hafif düzeydedir. Tip 2 HRS'li hastalar enfeksiyonlardan veya presipitan olaylardan sonra tip 1 HRS gelişimine eğilimlidirler (7-9).

Hepatorenal Sendrom Tedavisi

HRS'lu olguların kötü prognozu karaciğer yetmezliğinden kaynaklandığından, böbrek fonksiyonlarında sağlanacak herhangi bir düzelme yaşam süresi üzerine daha az etkili olacaktır. Karaciğer transplantasyonunun yaygınlaşması ve özellikle de canlı vericiden karaciğer transplantasyonuna başlanması sayesinde HRS'nin prognozu değişmiştir.

1) Karaciğer Transplantasyonu

HRS ileri karaciğer hastalığının fonksiyonel bir bozukluğu olduğu için, karaciğer transplantasyonu HRS'li hastalarda ideal tedavidir. HRS, artmış morbidite ve mortalite ile birliktedir. Ancak karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilen sirozlu HRS'lu hastaların sonuçları genellikle iyidir. Ancak hastaların 1/3'ünden fazlasında halen hemodializ gereksinimi devam eder. %5'lik küçük bir bölümü de son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. HRS'suz transplante hastaların yalnızca %5'inde dializ gereksinimi vardır(11). Karaciğer transplantasyonu yapılan HRS'li hastaların transplantasyon sonrası üç yıllık sağ kalım oranları oldukça iyi olup, %60 civarındadır(12-14).

2) Vazokonstriktörler ve Volüm Ekspansiyonu

Vazokonstriktör ilaçların kullanım amacı sistemik vasküler direnci arttırmak, endojen vazokonstriktörlerin aktivitesini baskılamak ve böylece renal perfüzyonu düzeltmektir. HRS'li hastalarda ideal vazokonstriktör, iskemik komplikasyonlardan -- korunmak için ekstrasplanknik dolaşımda ve renal sirkülasyonda herhangi bir etkisi olmayan, splanknik arterlerde selektif etkili bir ilaç olmalıdır. Bu gereksinimleri karşılamaya en yakın olan ilaç grubu vasopressin V1 agonistleridir (esas etkisini V1 reseptörü üzerinde gösteren, V2 reseptörü üzerinde daha az etkili olan vazopressin analoglar). Ornipressin ve terlipressin gibi V1 reseptör agonistlerinin uygulanması endojen vazokonstriktör sistemlerin aktivitesinin baskılanması, renal perfüzyon ve GFR'nin belirgin düzelmesi, pek çok hastada serum kreatinin düzeylerinin normale dönmesi ile beraberdir(15-16). V1 agonistleri, renal fonksiyonlardaki düzelmenin yavaş olması nedeniyle 7-15 günlük sürelerle verilmelidirler(17). Ornipressin 16 IU/saat dozunda sürekli intravenöz infüzyon olarak verilirken, terlipressin 0.5-2 mg/4 saat şeklinde intravenöz bolüs dozlarla verilir(18). Eş zamanlı albumin uygulaması, etkin arteriyel kan volümünün daha da düzeltilme-

sinde yardımcıdır. Ornipressinde ilacın kesilmesini gerektirecek önemli iskemik yan etkilerin sıklığı yüksektir. Terlipressinle tedavi edilen hastalarda iskemik komplikasyonlar daha az görülmüştür(19).

3)Transjuguler intrahepatik Portokaval Şant

Sirozdaki dolaşım sal fonksiyon bozukluğunun ilk bulgusu portal hipertansiyon olduğundan, portokaval anastomoz ile portal basıncın azaltılması, HRS'nin tedavisi için akılcı bir yaklaşımdır. Portokaval şant operasyonu sonrasında HRS'nin düzeldiği gösterilmiştir(20-21). Bu nedenle transjuguler intrahepatik portokaval şant uygulaması baskılanmış olup, oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır(22-23).

KAYNAKLAR

1. **Hand MM ,Alexander SR,Harman WE.** intensive Care In:Barrat TM,Avier ED,Harmon WE(eds),Pediatric Nephrology.4. th edition.lippincottWilliams Wilkins,Baltimore 1999.,pp 1135-1150.
2. **Epstein M.** Hepatorenal Syndrome:emerging perspectives of pathophysiology and therapy.J Am Nephrol1994;4:1735-1753.
3. **Epstein M,Berk DB,Hollenberg NK,et al.** Renal failure in the patient with cirrhosis.The role of active vasoconstriction.Am J Med 1970;49:175-185.
4. **Bateller R,Sort P,Gines P,Arroyo V.** Hepatorenal Syndrome:Definition,pathophysiology,clinical features and management.Kidney Int 1998;53:S 47-S 53.
5. **Arroyo V,Guevara M,and Gines P.** Hepatorenal syndrome in cirrhosis:Pathogenesis and treatment. Gastroenterology 2002; 122: 1658-1676.
6. **Arroyo V,Gines P,Gerbes A,et al.** Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis.Hepatology 1996;23: 164-176.
7. **Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al.** Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis:predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. Hepatology 1993; 17: 251-257.
8. **Follo A, Lovet JM, Navasa M, et al.** Renal impairment following spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. incidence,clinical course,predictive factors and prognosis.Hepatology 1994;20:1495-1501.
9. **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.
10. **Gines A, Escorsell A, Gines P, et al.** incidence,predictive factors and prognosis of heparorenal syndrome-in cirrhosis.Gastroenterology 1993; 1 05:229-236.
11. **Ganwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husbert BS, Klintman GB.** Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients.Transplantation 1991 ;91 :428-430.
12. **Lerut J, Goffette P, Larterre PF, Danataccio M, Reynaert MS, Otte JB.** Sequential treatment of hepatorenal syndrome and posthepatic cirrhosis by intrahepatic portosystemic shunt(TIPS) and liver transplantation .Hepatogastroenterology 1995;42:985-987.
13. **Gonwa TA, Klintmahn GB, Jennings IS, Goldstein RM, Husberg B.** Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation.Transplantation 1995;59:361-365.
14. **Seu P, Wilkinson AH, Shaked A, Busuttil BW.** The hepatorenal syndrome in liver transplant recipients.Am Surg 1991 ;57:806-809.
15. **Lenz K, Harnatgl H, Dreml W, et al.** Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Gastroenterology 1991; 10 1: 1 060-1 067.
16. **Guevara M, Gines P, Fernandez-Espraroch G, et al.** Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. Hepatology 1998; 28: 416-422.
17. **Arroyo V, Bataller R.** Historical notes on ascites in cirrhosis.In:Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease:Pathogenesis,Diagnosis and Treatment.Arroyo V,Gines P,Rodes J,Schrier RW,Malden MA(eds).Blackwell Science,New York,1999 pp 3-13.
18. **Papper S.** Hepatorenal Syndrome. In:The Kidney in Liver Disease.Epstein M(ed),Elsevier Biomedical,New York 1978,pp 91-112.
19. **Gines P, Rodes J.** Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites.In:Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease :Pathogenesis,Diagnosis and Treatment.Arroyo V,Gines P,Rodes J,Schrier RW,Malden MA(eds),Blackwell Science,New York 1999,pp 36-62.
20. **Schraeder ET, Numann PJ, Chamberlain BE.** Functional renal failure in cirrhosis.Recovery after portocaval shunt.Ann Intern Med 1970;72:293-298.
21. **Ariyan S, Sweeny T, Kerstein MD.** The hepatorenal syndrome recovery after portocaval shunt.Ann Surg 1975; 181 :847-849.

22. **Breising KA, Textro J, Perz J, et al.** Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant patients with hepatorenal syndrome:a phase 2 study.GUT 2000; 47: 288-295.
 23. **Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al.** Transjugular İntrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome effects on renal function and vasoactive systems. Hepatology 1998;28:416-422.
-