

Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal Syndrome

Ayhan Dođukan

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Elazığ

2006;15 (Ek / Supplement 1) 56-60

Giriş

Hepatorenal sendrom (HRS), genellikle ilerlemiş karaciğer hastalığı (siroz, şiddetli alkolik hepatit veya daha az sıklıkla metastatik tümöre bağlı) olan bir hastada akut böbrek yetersizliği gelişimi olarak tanımlanır. Aslında o anda başlamış bir hastalık değildir; genellikle şiddetli hepatik hasarın giderek artmasının neden olduğu böbrek perfüzyonunda azalmalar sonucu oluşan bir durumdur.

HRS'nin ilk detaylı tanımı 1956'da Hecker ve Sherlock tarafından yapılmıştır. Yazarlar, siroz veya akut hepatiti olan 9 hastada proteinürisiz ve idrarla sodyum atılımının düşük olduğu böbrek yetersizliği saptamışlar ve bunların otopsilerinde böbrek histolojisinin normal olduğunu gözlemişlerdir (1). Daha sonra HRS'li hastalardan alınan böbreklerin sirozsuz hastalara nakli ile tekrar fonksiyon gördükleri gösterilmiştir (2).

1996'da Uluslararası Asit Kulübü HRS'yi iki gruba ayırmıştır (3).

- Tip 1 HRS: Böbrek fonksiyonlarında hızlı bir azalma ile karakterizedir. Bu bozulma; 2 haftada kreatininin 2.5 mg/dL'den daha fazla artması veya kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nın altına inmesi şeklindedir. Klinik görünüm akut böbrek yetersizliği tablosudur.
- Tip 2 HRS: Böbrek fonksiyonları daha yavaş olarak bozulur. Klinik görünüm dirençli asiti olan bir hastada stabil böbrek yetersizliği şeklindedir.

Epidemiyoloji

Asitli sirotik hastalarda yapılan geniş, prospektif bir çalışmada 1 yılda %18, 5 yılda %39 hastada Tip 1 HRS geliştiği bildirilmiştir. HRS gelişimi için önceden belirleyici faktörler hiponatremi, plazma renin yüksekliği ve hepatomegalinin olmayışıdır. Yeni geliştirilen efektif tedavilerden önce tip 1 HRS'de ortalama sağkalım 1.7 hafta idi ve hastaların sadece %10'u 10 haftadan fazla yaşıyordu. Tip 2 HRS'de ise sağkalım oranı 5 ayda %50, 1 yılda %20'dir (4).

Patogenez

Siroz ve portal hipertansiyonlu hastalarda sistemik ve renal hemodinamiklerde bozukluklar söz konusudur. Dolaşımdaki fonksiyon bozukluğunun şiddetinin siroz şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kompanse sirozda (asitsiz siroz) sistemik hemodinamikler, ayakta normalken, yatar pozisyonda hiperdinamik olur. Yani, kardiyak output artar ve sistemik damar direnci düşer. Bunun dikey pozisyonda sodyum retansiyonuna sekonder volüm genişlemesine bağlı olduğu düşünülür. Böbreklerde sıklıkla vazodilatasyonla birlikte hiperfiltrasyon vardır.

Hastalık ilerledikçe dolaşım fonksiyonları kötüleşir; vazodilatasyon ve nispi bir intravasküler doluluk azlığı olur. Hemodinamik dengeyi korumak için sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin sistemi aktivitesi artar. Natriüretik maddelerde artışa rağmen sodyum retansiyonuna bağlı olarak periferik ödem ve asit olabilir. Çeşitli vazokonstriktör sistemler aktive olsa da, asitin erken dönemlerinde prostaglandinlerin renal yapımının artışına bağlı olarak, renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon hızı normaldir veya hafif azalmıştır. Nitrik oksit ve prostasiklin de renal perfüzyonu korumak için vazokonstriktörlerle etkileşime girmektedir. Hastalı-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Ayhan Dođukan
Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Nefroloji Bilim Dalı
23119 Elazığ
Tel: 0 (532) 687 34 80
Faks: 0 (424) 218 19 49

ğın bu evresinde ADH sekresyonu serbest su atılımının azalmasına neden olur. Aynı zamanda, top-layıcı tübüllerde sentezi artan prostaglandin E2 ADH'yi antagonize eder ve serbest su atılımını ko-rumaya çalışır. Dolayısıyla asitin erken dönemlerin-de hiponatremi sık değildir.

Sistemik vazodilatasyon ilerledikçe, sistemik ar-teriyel basınç düşer. Renal perfüzyon da azalır ve re-nal kan akımı düşer. Böbrek dolaşımı çeşitli vazo-konstiktörlere daha duyarlı hale gelir. Vazokonstrik-törler, vazodilatörlerin kompansatuar etkilerine bas-kın hale gelince, renal vazokonstriksiyon olur ve GFR düşer.

Sirozun en son fazında HRS gelişir ve dolaşım bozukluğunun son hali olarak değerlendirilir. GFR 40 mL/dk'nın altındadır. Renin ve anjiyotensin II dı-şında; adenozin, endotelin, lökotrienler ve F2-izop-rostanlar mezangiyal kontraksiyon yoluyla GFR'yi daha da azaltırlar.

Renal hemodinamikleri etkileyen bir diğer faktör sinüzoidal portal hipertansiyondur. Bu bulgu, sinü-zoidal basınçta akut artışın böbrek plazma akımında azalmaya, azalmanın ise renal hemodinamiklerde ve fonksiyonlarda düzelmeye yol açması gerçeği ile desteklenmektedir.

HRS'de idrar sodyumunun çok düşük olmasının nedeni filtrasyonun azalması ve proksimal tübülde reabsorpsiyonun artmasıdır. Bu nedenle Henle kul-pu ve distal nefronlara gelen sodyum miktarı azalır. Diüretiklerin de renal tübüllere ulaşımının azalması natriüretik etkilerini azaltır. Hiponatremi sıkır ve da-ha çok ADH'deki non-ozmotik artışa ve ayrıca pros-taglandin E₂ aktivitesindeki artışa bağlıdır (5,6)

Tetikleyici Faktörler

HRS insidansını ve mortaliteyi azaltmak için tetikleyici faktörleri bilmek gerekir. En sık görülen predispozan faktörler, bakteriyel infeksiyon (%48), gastrointestinal kanama (%33) ve yoğun parasentez-dir (%27) (7).

Spontan Bakteriyel Peritonit

Daha çok önceden böbrek yetersizliği olan has-talarda böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine ne-den olur. Fonksiyonlarda bozulmanın nedeni, muh-temelen endotoksin ve çeşitli sitokinlere bağlı ola-rak sistemik hemodinamiklerin daha da bozulması sonucu vazodilatasyonun artışıdır. Serum bilirubin >4 mg/dL ve kreatinin >1 mg/dL ise böbrek fonksi-yonlarında bozulma çok daha belirgindir.

Gastrointestinal Kanama

Akut kanamaya bağlı volüm kontraksiyonu so-nucu renal perfüzyon azalır. Böbrek yetersizliğinin gelişimi asıl olarak kanamanın şiddeti ve bazal kara-ciğer fonksiyonları ile ilişkilidir.

Yoğun Parasentez

Sirotik hastalarda parasentez efektif arteriyel vo-lümü azaltır ve vazokonstriktör sistemleri aktive ederek renal vazokonstriksiyonun artmasına neden olur. Total parasentez ile tedavi edilen asitli hastala-rın %10'unda HRS gelişir.

İlaçlar

Çeşitli ilaçlar HRS'yi tetikleyebilir. Diüretiklerin aşırı kullanımı böbrek yetersizliğine neden olabilir; ancak bu durum genellikle geri dönüşlüdür. Asiti olup ödemi olmayan hastalarda günde 1 litreden da-ha fazla diürez olabilir; ancak volüm kontraksiyonu ve böbrek yetersizliği gelişebilir. Sirotik hastalarda aminoglikozitler, NSAİİ'ler ve anjiyotensin dönüştü-rücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II antago-nistleri kullanılırken dikkat edilmelidir.

Diğer

Cerrahi girişim, akut alkolik hepatit ve kolestaz da HRS'yi tetikleyebilir.

Tanı Kriterleri

Sirozlu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu sık-lıkla gözden kaçır. Kas kitesindeki azalmadan dolayı GFR düşük olsa bile serum kreatininini normal sınırlarda olabilir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için ürenin kullanılması daha az güvenilir sonuçlar verir.

HRS klasik olarak oligüri, benign idrar sedimen-ti, çok düşük sodyum atılımı ve kreatininde ilerleyi-ci yükselme ile belirgindir. Kreatininde aralıklı stabi-lizasyon dönemleri, hatta hafif düzelmeler olabilir.

HRS tanısında aşağıdaki tanım ve kriterler öneril-miştir (3):

- İleri derecede karaciğer yetmezliği ve portal hi-pertansiyonun olduğu kronik veya akut karaci-ğer hastalığı.
- Günler-haftalar içinde ilerleme gösteren plazma kreatinin yüksekliği (>1.5 mg/dL).
- Böbrek hastalığı oluşturabilecek başka bir sebe-bin olmaması (şok, süregelen bakteriyel infeksi-yon, nefrotoksik ilaçlar) ve ultrasonografide obstrüksiyon veya parankim hasarına ait bulgu-ların olmaması. Spontan bakteriyel peritonitin

dışlanması özellikle önemlidir, çünkü hastaların %30-40'ında geri dönüşlü olabilen akut böbrek yetersizliği görülebilir.

- İdrar sodyum konsantrasyonunun düşüklüğü (diüretik kullanımı olmadan $Na < 10$ mEq/L), idrar ozmolalitesinin plazmanınkinden düşük olması ve protein atılımının 500 mg/gün'den az olması.
- 1.5 litre izotonik salin ile volüm genişletilmesi ve sorumlu olduğu düşünülüyorsa diüretiklerin kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaması.

Ayırıcı Tanı

HRS tanısı, diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. En çok akut tübüler nekroz (ATN) ve diğer pre-renal azotemi nedenleri ile karışır.

Akut Tübüler Nekroz

Sirozlu hastalarda aminoglikozitlere, radyokont rast maddeye veya sepsis ya da kanama epizotlarına bağlı olarak ATN gelişebilir. Genellikle anamnez ve kreatininde hızlı yükselme durumunda ATN'den şüphelenilir. Hepatorenal sendromda devam eden renal iskeminin ATN'ye ilerleyip ilerlemediği konusu tartışmalıdır (3,5).

Karaciğer hastalığı varlığında, prerenal azotemi ile ATN'nin ayırımında kullanılan alışılmış bazı laboratuvar yöntemleri yarar sağlayamayabilir. Örneğin, ATN'de genellikle fraksiyone sodyum atılımı (FeNa) %2'nin üzerindedir, idrar sedimentinde granüler ve epitelyal hücre silendireleri vardır. Ancak, karaciğer hastalığının sebep olduğu dirençli renal iskemiyeye bağlı olarak FeNa %1'in altında kalabilir. İdrar analizi de yanıltıcı olabilir; granüler ve epitelyal silendireler tek başına hiperbilirubinemiye de (sebebi tam anlaşılacakla birlikte) gözlenebilir. Bu nedenle ATN için tanısal değildir.

Prerenal Azotemi

HRS prerenal bir hastalıktır. Çünkü böbrekler histolojik olarak normaldir ve renal transplantasyon için başarı ile kullanılmaktadır (8). Bununla birlikte, gastrointestinal kayıplar, kanama, diüretik veya non-steroid antiinflatuar ilaç tedavisi de renal perfüzyonu bozabilir. Bundan dolayı, HRS tanısı, olası nefrotoksiklerin kesilmesi ve sıvı replasmanına rağmen böbrek fonksiyonlarında bozulmanın olmaması durumunda koyulmalıdır. Ayırıcı tanı klinik olarak çok önemlidir, çünkü prognozda belirgin bir farklılık söz konusudur. ATN ve diğer prerenal azotemi nedenle-

ri çoğunlukla geri dönüşlü iken, HRS'de prognoz kötüdür. Karaciğer nakli yapılmaz veya etkili bir tedavi uygulanmazsa, hastalar haftalar içinde kaybedilirler. Birlikte hepatik ensefalopati siktir ve ölüm genellikle karaciğer hastalığının bir komplikasyonuna (gastrointestinal kanama gibi) bağlıdır.

Önleme ve Tedavi

Önleme

Bakteriyel infeksiyon profilaksisi: Gastrointestinal kanaması veya spontan bakteriyel peritonit anamnezi olan hastalarda önerilmektedir. Kısa süreli antibiyotik profilaksisi, gastrointestinal kanamalı sirotik hastalarda sağkalımı artırır.

Volüm genişletilmesi: HRS gelişimini önlemede albümin kullanımı tartışmalıdır. IV albümin ile volüm genişletilmesinin renal disfonksiyon insidansını ve mortaliteyi azalttığı ileri sürülmüştür. Özellikle ardışık yüksek volümlü parasentez ile tedavi edilen hastalarda endojen vazoaaktif sistemlerin aktivasyonunu önleyebilmektedir.

Akıcı diüretik kullanımı: Asitli hastaların %20'sinde diüretige bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu olur. Bunun nedeni, diürez hızının asitin reabsorpsiyon hızını aşması ve intravasküler volüm azlığının gelişmesidir. Diüretiklerin kesilmesiyle böbrek yetersizliği hemen daima düzelir. Asiti olup ödemi olmayan hastalarda >1 L/gün diürez sağlanabilir; ancak volüm kontraksiyonu ve böbrek yetersizliği gelişir. Periferik ödemi olan hastalarda ise ödemin daha hızlı mobilizasyonu ile daha hızlı bir diürez (>2 kg/gün), başarılı bir şekilde uygulanabilir.

Nefrotoksik ilaçlardan kaçınma: Bu tür hastalar aminoglikozidlere bağlı ATN gelişimi açısından hassas olduklarından, bu ilaçlar kullanılmamalıdır. NSAİİ'lere bağlı böbrek yetersizliği genel popülasyonda %3-5 iken, bu hastalarda %33 civarındadır. NSAİİ'ler intrarenal prostaglandinlerin oluşumunu inhibe ederek böbrek fonksiyonlarında ve sodyum atılımında azalmaya neden olur. Kısa süreli selekoksik kullanımı da asitli sirotik hastalarda GFR'de azalmaya neden olmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri de sirotik hastalarda prerenal yetersizliğe neden olabilir.

Tedavi

Erken dönemde presipite edici faktörler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Subklinik hipovolemiyi tedavi etmek ve cevabı gözlemek için sıvı tedavisi denenmelidir.

Böbrek yetersizliğinin düzelmesi için ümitler, primer hastalıkta kısmi düzelme veya başarılı karaciğer nakline bağlıdır. Altta yatan karaciğer hastalığında kısmi düzelme daha çok alkolik karaciğer hastalığı (özellikle şiddetli alkolik hepatit) veya hepatit B'ye bağlı dekompanse sirozu olan ve lamivudin ile tedavi edilen hastalarda görülebilmektedir.

Farmakolojik tedavi: Erken dönemde sempato-litik bir ajan olan klonidin ile renal sempatik tonusun ve renal damar direncinin düşürülmesi GFR'yi %25 oranında artırılabilir. Ancak, bu yarar, kronik oral tedavi ile sempatik aktivite baskılansa bile, devamlı olmamaktadır (8).

Midodrin ve oktreotid: Yapılan çalışmalar, midodrin (selektif α -1 adrenerjik agonist) ve oktreotid (somatostatin analogu) kombinasyonunun son derece etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Bu kombinasyonda amaç; midodrinin sistemik vazokonstriktör etkisi ve oktreotidin endojen vazodilatör salınımını inhibe etmesi ile renal ve sistemik hemodinamiklerin birlikte düzelmesidir. Oktreotid tek başına bu yararı sağlayamamaktadır (9). Bu rejimle bazı hastalar hastaneden taburcu edilebilmektedir.

Diğer Medikal Tedaviler

- Vazopresin analogları (ornipresin, terlipresin): Splanknik vazodilatasyonu azaltarak albümin veya peritoneovenöz şantla (vazokonstriktörlerin salınımını azaltırlar) birlikte GFR'de artışa neden olurlar. Ancak bu tedavi ile belirgin iskemi oluşabilir (10). İskemi komplikasyonu terlipresin kullanımında daha az olmaktadır.
- Prostaglandin analogu (mizoprostol): Albümin ile birlikte kullanıldığında yüksek doz mizoprostol (günde 4 defa 0.4 mg) ile renal vazodilatasyon sağlanmaktadır. HRS'de önerilmesi konusunda yeterli veri yoktur.
- N-asetilsistein (NAC): Deneysel akut kolestaz ve böbrek yetersizliği modellerinde böbrek fonksiyonlarını düzeltmektedir. HRS'li 12 hastada sistemik kan basıncını değiştirmeksizin kreatinin klirensini, idrar miktarını ve sodyum atılımını artırdığı gösterilmiştir. NAC nitrik asit oluşumunu ve splanknik vazodilatasyonu azaltabilir (11).
- Norepinefrin ve albümin.
- ADE inhibitörleri: Renal iskemiye geri çevirebilmek için kullanılan ilaçlardır. Ancak, iki önemli zararlı etkileri olabilir: Yüksek dozlarda sistemik hipotansiyona neden olabilirler; daha düşük

non-hipotansif dozlarda bile eferent arteriyoler dilatasyon ile GFR'yi azaltabilirler.

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS): Kendiliğinden açılabilen metal bir stent, portal venin intrahepatik kısmı ile hepatik ven arasına transjuguler yolla yerleştirilir; portal basınç azaltılır. TİPS ile asit kaybolmakta, sodyum atılımı artmakta ve böbrek fonksiyonları düzelmektedir. Tip 2'den Tip 1'e ilerleme riskini azaltabilmektedir. Ancak işlemin riskleri de (özellikle ensefalopati) göz önüne alındığında, sadece karaciğer nakli için aday olmayan hastalarda son seçenek olarak önerilmektedir (12).

Peritoneovenöz şant: Peritoneovenöz şant sistemik hemodinamikleri düzeltebilir, plazma kreatinin konsantrasyonunu azaltabilir. Bununla birlikte, sağkalım düzelmekte ve işlemin komplikasyonları kullanımını sınırlamaktadır (13).

Diyaliz: Sıklıkla karaciğer nakli bekleyen hastalarda kullanılır. Diyalizde sağkalım karaciğer yetersizliğinin şiddeti ile sınırlıdır. Hemodinamik denge-sizlikten dolayı bu hastalarda hemodiyaliz yapmak sıklıkla sorunludur. Sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon gibi daha stabil modalitelerle başarı sağlanabilir. Asitin infüzyon pompası ile arteriyel hatta verildiği bir diğer diyaliz tekniği (asit reinfüzyon diyalizi) bazı hastalarda yararlı olabilir.

Kaynaklar

1. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;2:1221-1225.
2. Koppel MH, Coburn JN, Mims MM, et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-71.
3. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
4. Gines A, Escorsell, Gines P, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
5. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122:1658-76.
6. Badalamenti S, Graziani G, Salerno F, Ponticelli C. Hepatorenal syndrome: New perspectives in pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med* 1993;153:1957-67.
7. Watt K, Uhanova J, Minuk GY. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy clinical features, and outcome in a tertiary care centre. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2046-2050.
8. Esler M, Dudley F, Jennings G, et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1992;116:446-55.
9. Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, et al. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus

- midodrine on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2005;100:879-85.
10. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
 11. Holt S, Goodier D, Marley R, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999;353:294-5.
 12. Brensing KA, Textor J, Strunk H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 1997;349:697-698.
 13. Linas SL, Schaefer JW, Moore EE, Good JT. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986;30:736-40.