

Güncel Bilgilerimiz Doğrultusunda Hepatorenal Sendrom (HRS)

İsmail Hakkı KALKAN, Erkin ÖZTAŞ, Dilek OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Son dönem karaciğer yetmezliği olanlarda böbrek fonksiyon bozukluğu sıktır. Hepatorenal sendrom (HRS), ileri siroz ve ciddi sistemik dolaşım fonksiyon bozukluğu olanlarda gelişen fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. İki tip HRS vardır. Tip 1 HRS’de prognoz çok kötüdür (median survival oranı < 2 hafta), tip 2 HRS’de ise sürekli bir dolaşım ve böbrek fonksiyon bozukluğu söz konusudur. Farmakolojik tedaviler, karaciğer transplantasyonuna köprü oluşturmak amaçlı kullanılan vazokonstriktör ilaçlara dayanmaktadır (Terlipressin, midodrin, oktreotid veya noradrenalin). Transjugular intrahepatik portosistemik şant ve albumin diyalizi gibi tedavi yöntemleri etkili görülmekle birlikte, bu tedavi yöntemleri ile ilgili deneyim kısıtlıdır. Bu makalede, HRS’e güncel yaklaşım ve renal fonksiyonların yeni belirteçlerinin karaciğer yetmezlikli hastalarda potansiyel kullanımını özetlenmiştir.

HRS TANIMI VE SINIFLAMASI

İleri KC yetmezliğinde böbrek yetmezliğine neden olan sıvı açığı, hipovolemik şok, nefrotoksik ilaçlar v.b. söz konusudur. Ancak KC sirozunda bu faktörlerin yokluğunda KC yetmezliği ile birlikte, portal hipertansiyona eşlik eden fonksiyonel böbrek yetmezliğine HRS denir. HRS esas olarak KC sirozunda görülmekle birlikte, alkolik hepatit ve akut KC yetmez-

liğinde de görülür. Ascit, belirgin su ve sodyum tutulumu, dilusyonel hiponatremi ve arteriyel hipotansiyonu olan olgularda HRS gelişme riski yüksektir (1).

Klinik pratikte 2 tip HRS tanımlanmıştır (2, 3).

Tip 1 HRS

- Agresif form, kötü prognoz
- Renal fonksiyonlarda hızlı düşüş
- 2 haftalık süreçte başlangıç Cre düzeyinin >2,5 mg/dl olacak şekilde ikiye katlanması veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR)’in <20ml/dk olacak şekilde %50 azalması

Presipite edici faktörler

- Spontan bakteriyel peritonit
- Majör cerrahi girişim
- Alkolik Hepatit
- Oligüri, ensefalopati ve belirgin hiperbillirubinemi
- Gelişiminden 1 ay sonra ölüm

Tip 2 HRS

- GFR’de haftalarca-aylarca devam eden sabit bir düşüş
- Diüretiklere dirençli ascit ve sodyum retansiyonu

HRS PATOFİZYOLOJİSİ

HRS patofizyolojisindeki esas mekanizma, renal dolaşımdaki ciddi vazokonstriksiyondur. Altta yatan mekanizmalar komplekstir (sistemik arteriyel dolaşımdaki değişiklikler, artmış portal basınç, vazokonstriktör maddelerin aktivasyonu, vazodilatör maddelerin supresyonu).

HRS patofizyolojisinde rol alan vazodilatörler

- Prostaglandin E2
- Nitrik oksit
- Atrial natriüretik peptid
- Kallikrein-kinin sistem

HRS patofizyolojisinde rol alan vazokonstriktörler

- Anjiyotensin II
- Norepinefrin
- Nöropeptid Y
- Endotelin-1
- Adenozin
- Tromboksan A2
- Sisteinil lökotrienler
- F2-isoprostanlar

Lokal vazodilatör maddelerin (esas olarak NO) artışı, yoğun splanknik arteriyel vazodilatasyon ve bunun tetiklediği kompensatuvar vazokonstriktör ve antinatriüretik sistemin (RAAS, Sempatik sinir sistemi, Arjinin-Vazopressin) aktivasyonu söz konusudur. Sonuçta renal vazokonstriksiyon ve beraberinde su-sodyum tutulumu olur (4, 5).

Sirozun erken evrelerinde, renal kan akımı normal sınırlarda tutulabilir. Lokal vazodilatörler, renal kan akımı üzerine sistemik vazokonstriktörlerin etkilerini antagonize eder. Endojen vazokonstriktörlerin stimülasyonu durumunda renal kan akımının ve glomerüler filtrasyonun temini için ayrıca renal vazodilatörlerde de aktivasyon olur.

HRS'si olmayan sirozlu ve asciti olan olgularda renal prostoglandin ve dolaşımdaki natriüretik peptid

düzeyi artmıştır. Ancak hastalık ilerledikçe; dolaşımdaki vazokonstriktörler, renal vazodilatörlerin etkisini baskılar. Ciddi renal vazokonstriksiyon ve GFR'de düşüş gerçekleşir. Spontan bakteriyel peritonit gibi presipitan faktör varlığında renal vazokonstriksiyon daha da belirginleşir (6, 7).

Arteriyel Vazodilatasyon Teorisi

Splanknik vasküler yatakta belirgin vazodilatasyona bağlı arteriyel yetersiz dolun ile açıklanmaktadır. Arteriyel yetersiz dolunuma bağlı arteriyel hipotansiyon sonucu baroreseptör aracılı RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renal dolaşımda ve diğer tüm vasküler yataklarda vazokonstriksiyon, ilerlemiş hastalığı olanlarda aşırı arteriyel dolun yetersizliğine bağlı olarak vazokonstriktör sistemlerde maksimum aktivasyon ve renal vazodilatörler aktivitesinde azalma görülmektedir. İşte bu kritik noktada HRS gelişmektedir (4).

HRS'DE KLİNİK VE LABORATUVAR

HRS'ye spesifik bir klinik bulgu yoktur.

- İleri KC hastalığı bulguları
- Hiperbillirubinemi
- Uzamış PT
- Trombositopeni
- Hepatik ensefalopati
- Hipoalbuminemi
- Aşırı ascit
- Azalmış arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler rezistans
- Taşikardi
- Artmış kardiyak output
- Özellikle spontan bakteriyel peritonitin tetiklediği HRS'de sol ventrikül sistolik-diyastolik disfonksiyonuna neden olan sirotik kardiyomiyopati (klinik olarak sessizdir, ancak HRS'deki hemodinamik değişiklikleri açıklar) (8).

HRS'deki böbrek yetmezliği; ciddi oligüri (<500 ml/24h), yoğun üriner Na retansiyonu (<10mEq/l) ve

spontan dilusyonel hiponatremi (serum Na < 130 meq/L) ile seyretmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi Tip 1 HRS renal fonksiyonlarda hızlı ve progressif bozulma, Tip 2 HRS’de ise daha yavaş seyir vardır. Tip 2 HRS’de serum kreatin değerleri 1.5–2.0 mg/dl civarındadır, diüretiğe dirençli ascit ve Tip 1’e göre daha uzun survey vardır (9, 10).

Tip 1 HRS bazı olgularda spontan olarak gelişirken, sistemik bakteriyel enfeksiyon (özellikle spontan bakteriyel peritonitte, yeterli tedavi ve enfeksiyonun rezolüsyonuna rağmen %20 görülmektedir) zemininde, akut alkolik hepatitte ve albumin uygulanmadan yapılan yüksek volümlü parasentez durumunda da ortaya çıkabilir (11).

Asciti olan sirotik hastalarda yüksek HRS gelişimi riski ile ilgili birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerin çoğu dolaşım ve renal fonksiyonlarla ilişkilidir [Ciddi üriner Na retansiyonu, spontan dilusyonel hiponatremi, düşük ortalama arteriyel kan P (<80 mmHg)]. KC yetmezliğinin derecesinin, KC fonksiyonlarının klasik parametrelerinin (serum bilirubin, albumin, protrombin zamanı) ve Child-Pugh sınıflamasının HRS gelişim riski ile ilişkisi yoktur (12, 13).

HRS’DE PROGNOZ

Sirozun tüm komplikasyonları içerisinde en kötü prognozlu olanıdır. Tedavisiz Tip 1 HRS’de median survey süresi <2 hafta olarak belirtilmektedir. Böbrek yetmezliği geliştikten sonra pratik olarak 8-10 hafta içinde tüm hastalar ölmektedir. Tip 2 HRS’de ise median survey süresi yaklaşık 6 aydır (12).

HRS’DE TANI

HRS tanısı esas olarak serum Cre düzeyine bağlıdır. Ancak serum Cre değeri sirozda GFR’in gerçek göstergesi olamamaktadır. Bunun sebepleri, kronik KC hastalığında Cre endojen yapımında azalma ve sirozlu olgularda azalmış kas kitlesi olmasıdır.

HRS Tanı Kriterleri*

Majör Kriterler**

- Düşük GFR, serum Cre >1.5 mg/dl
- Şok, sıvı açığı, bakteriyel enfeksiyon, nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması

- Diüretik kesilmesi ve 1.5 lt salin solüsyonuna rağmen renal fonksiyonlarda düzelme olmaması
- Proteinüri olmaması (<500mg/gün) veya USG’de obstrüktif veya renal parankimal hastalık bulgusunun olmaması

Minor kriterler

- İdrar volümü <500 ml/gün
- İdrar Na <10 mEq/L
- İdrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi
- İdrarda eritrosit <50 (büyük büyütmede)
- Serum Na < 130 mEq/L

*Uluslararası Ascit Kulübü HRS Tanı Kriterleri

**HRS tanısı için sadece majör kriterler faydalıdır (13).

HRS’Lİ HASTAYA YAKLAŞIM

Genel Ölçümler

Tip 1 HRS ilerlemiş KC yetmezliğinde meydana gelebileceği gibi akut KC yetmezliğinde de ortaya çıkabilir. Her iki hasta grubunun da yoğun bakım ünitesinde takibi gereklidir. Vital bulguların, sıvı alımının, günlük kilo takibi, günlük biyokimya takibi, idrar çıkışı takip edilmelidir. Volüm durumunun tespiti için santral venöz P takibi gereklidir. Bu hastaların çoğu malnutrisyonda olduğundan tuzdan fakir diyet desteği önemlidir. Dilusyonel hiponatremili olgularda günlük 1 lt alım olacak şekilde sıvı kısıtlanması gerekmektedir.

Çoğu hastada ascit bulunduğundan SBP’yi ekarte etmek için diyagnostik parasentez yapılmalıdır. Diüretik tedavisi kesilmelidir (renal yetmezliği kötüleştirebilir, spirinolaktone bağlı hiperkalemi olabilir). Gergin asciti olanlarda 6-8 g/l albumin infüzyonuyla beraber, 5 lt’e kadar terapötik parasentez uygulanabilir.

Esas önemli olan hastayı KC transplantasyonuna uygun durumda tutabilmektir. KC transplantasyonundan iyi verim alabilmek için böbrek fonksiyonlarının mümkün olduğunca korunması önemlidir (14).

Tip 1 HRS için splanknik vazokonstriktörler ve Transjuguler Porto-sistemik Shunt (TIPS) uygun te-

davi seçenekleridir. Tip 2 HRS'li olguların ise refaktör ascitleri vardır. Bu olgulara albumin ekspansiyonu ile birlikte geniş volümlü parasentez uygulanmalıdır. Uygun durumda olan vakalar KC transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir (15).

Vazokonstriktör Tedavi

HRS tedavisinde çeşitli ilaçlar denenmiştir.

- Dopamin ve PG gibi renal vazodilatörler: Yan etkileri ve faydalarına yönelik yeterli bilgi olmadığından kullanılmıyor.
- Endotelin blokerleri (BQ123) ve N-asetilsistein: Kontrollü-kontrolsüz geniş kapsamlı çalışmalarla faydaları konfirme edilmeli.

Plazma genişleticilerle birlikte kullanılan sistemik vazokonstriktörler şu an için en faydalı medikal tedavi olarak görülmektedir. HRS patogenezindeki başlangıç olayı endojen vazokonstriktör sistemlerde aktivasyon ve efektif arteriyel kan volümünde azalmaya neden olan arteriyel splanknik vazodilatasyondur. Bu tedavi yaklaşımı ile patogeneze bahsi geçen sistemlerde supresyon ve renal vazokonstriksiyonun tersine çevrilmesi ile renal fonksiyonda düzelmeye sağlanabilir (16).

HRS İçin Kullanılan Vazokonstriktörler

- Vazopressin analogları
 - Ornipressin, Terlipressin
- Somatostatin analogları (Oktreotid)
- α -Adrenerjik agonistler
 - Midodrine, Noradrenalin (13).

Çoğu çalışmada tedavinin etkinliğini arttırmak için vazokonstriktörler albumin ile kombine verilmektedir. Vazopressin analogları splanknik dolaşımda belirgin bir vazokonstriktör etkiye sahiptir. Ornipressin HRS'de etkin olmasına rağmen ciddi iskemik yan etkileri nedeni ile artık kullanılmamaktadır. HRS'de en çok çalışılmış olan vazopressin analogu terlipressin'dir. Terlipressinin albumin ile uygulanması, hastaların %65-70'inde GFR'de anlamlı düzelmeye ve serum Cre değerinin 1.5 mg/dl altına düşmesi ile sonuçlanmıştır. 150 olguluk çalışmalarda iskemik yan

etki <%5 olarak bulunmuştur (17, 18). Terlipressine albumin eklenmesinin daha etkili olacağını gösteren çalışmalar mevcuttur. Non randomize 6 Tip 1 HRS'li, 3 Tip 2 HRS'li olgunun incelendiği bir çalışmada; Terlipressin 0.5-2.0 mg/4h dozda ve albumin 1g/kg ilk gün, sonrasında 20-40 mg/gün, serum Cre değeri 130 μ mol/l altına düşünceye kadar uygulanmıştır. Tedaviye yanıt vermeyenlerde de 15 gün boyunca tedavi verilmiştir. Bu olgularda serum Cre değerleri 345 ± 62 μ mol/L'den 115 ± 9 μ mol/L'e düşmüştür (19). Non randomize başka bir çalışmada ise sadece terlipressin uygulanan 8 olgu ile terlipressin ve albumin kombine uygulanan 13 olgu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre terlipressin grubunda tedavi sonrası serum Cre değerinde anlamlı değişiklik olmazken (318 ± 53 μ mol/L / 301 ± 62 μ mol/L), terlipressin + albumin grubunda anlamlı Cre düşüşü saptanmıştır (310 ± 44 μ mol/L/ 133 ± 9 μ mol/L) (18).

Child-Pugh skoru>13 olanlar ve albumin ekspansiyonuna yanıt vermeyenlerde tedaviye yanıt kötüdür. Tedaviye yanıt verenlerde; GFR'deki artışa ve serum Cre'in normale yakın-normal değerlere ulaşmasına rağmen GFR hala normal değerlerin altında seyrediyor. Tedavi kesildikten sonra rekürrens yaygın değildir (<%15) ve albumin+terlipressin tekrarı genellikle etkilidir. Terlipressin'in sakıncalı olduğu durumda, α -adrenerjik agonistler alternatif olarak kullanılabilirler (20).

Midodrine, oktreotid, albumin ve diğer vazodilatör peptidlerin kombinasyonunun da HRS'li olgularda renal fonksiyonlarda düzelmeye yaptığı gösterilmişse de bu terapötik yaklaşımın uygulanması ile ilgili veriler sınırlıdır. Yakın zamanlı bir çalışmada; 14 Tip 1 HRS'li olgu midodrine, oktreotid ve albumin ile tedavi edilmiştir. 10 olgu tedaviye iyi yanıt vermiştir (serum Cre değeri <1,5 mg/dl, 3 gün boyunca sabit kalmıştır). INR'si <2.0, serum bilirubini <5 mg/dl ve Child-Pugh skoru <12 olan 5 olgu TIPS'e gitmiştir. TIPS'e giden 5 olgu ile ilgili yüzdüdücü sonuçlar elde edilmiştir, 1 olguya canlı donörden KC transplantasyonu yapılmıştır. TIPS yapılamayan 5 olgudan ikisi ise başarılı KC transplantasyonuna gitmiştir. Kalan 3 olgu ise KC yetmezliği, sepsis ve

aritmi yüzünden ölmüşlerdir (21). Noradrenalin ve intravenöz albumin kombinasyonunun değerlendirildiği Tip 1 HRS'li 12 olguluk bir çalışmada renal fonksiyonlarda anlamlı düzelme tespit edilmiştir (22).

Farmakolojik tedavinin esas amacı; renal fonksiyonları başarılı olarak geri döndürerek hastaların en az morbidite ile KC transplantasyonuna hazırlanması ve HRS'si olmayan hastalarla benzer surveyeye sahip olmalarını sağlamaktır. Yakın zamanlı bir çalışmada KC transplantasyonu öncesi vazopressin analogları ve albumin ile başarılı bir şekilde tedavi edilen HRS'li olguların HRS'si olmayan olgularla benzer posttransplant dönem surveyeyine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu çalışma; HRS'in KC transplantasyonu öncesi agresif tedavisinin önemini desteklemektedir. Transplantasyon yapılamayan olgularda da morbidite ve mortaliteyi azaltmak için benzer şekilde agresif tedavinin önemini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. Üç ayrı çalışmada terlipressin, albumin, oktreotid ve albumin tedavisine yanıt verenlerde, tedaviye yanıt alınamayanlara göre surveyede uzama tespit edilmiştir (21, 23).

Tip 1 HRS'de Vazokonstriktörlerin Kullanımı

Tedavide amaç: Serum Cre değerini <1.5 mg/dl'e çekmektir. Önerilen tedavi süresi 1-2 haftadır.

Önerilen İlaçlar ve Dozları

- Terlipressin 0.5 mg intravenöz 4 saatte 1; doz 2-3 gün aralıklarla önce 1 mg/4h'e, Cre değerlerinde düşme olmayanlarda 2mg/4h'e çıkılabilir.
- Midodrine 2.5–7.5 mg oral olarak günde 3 kez, ihtiyaç halinde günde 3 kez 12.5 mg'a çıkılabilir.
- Oktreotid 100 ug s.c, günde 3 kez, ihtiyaç durumunda 200 ug s.c., günde 3 kez dozuna çıkılabilir.
- Noradrenalin 0.5–3 mg/h s.c, sürekli infüzyon
- Eş zamanlı albumin infüzyonu (1 g/kg ilk gün, sonrasında 20-50 g/gün) (13).

Transjugular İntrahepatik Portosistemik Shunt (TIPS)

TIPS, endoskopik veya medikal tedaviye yanıt vermeyen özofageal veya gastrik varis kanaması olan sirotik hastalarda portal dekompresyon için kullanılan alternatif bir tedavi yöntemidir. Portal basıncı azaltır ve splanknik dolaşımında göllenmiş olan bir miktar kanın sistemik dolaşıma geçmesini sağlar. Bu süreçte RAAS ve sempatik sinir sisteminin aktivitesinde baskılanma olur ve bu sistemlerin renal vazokonstriktör etkisi ortadan kalkar. Küçük ölçekli, kontrolsüz çalışmalarda TIPS'in Tip 1 HRS'de renal fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Tek başına TIPS ile renal fonksiyonlarda düzelme yavaştır. TIPS'in etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar sorunludur. Çünkü KC yetmezliğinde kötüleşmeyi ve hepatik ensefalopati gelişimini önlemek için TIPS uygulanan Tip 1 HRS'li olgular seçilmiş olgulardır (Child-Pugh skoru <12). Oysa Tip 1 HRS gelişen olgular genellikle Child-Pugh skoru >12 olan olgulardır. Tip 2 HRS'li olgularda, TIPS renal fonksiyonları düzeltmekte ve asciti azaltmaktadır. Ancak geniş sirotik hastalı serilerde, Tip 2 HRS'de refrakter ascite yönelik yapılan TIPS'te komplikasyon oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (15).

Diyaliz

Küçük-kontrolsüz çalışmalarda hemodiyaliz ve peritoneal diyalizin yan etkileri (arteriyel hipotansiyon, koagülopati, gastrointestinal kanama, artmış morbidite-mortalite) nedeniyle etkisiz oldukları tespit edilmiştir.

Hemodiyaliz rutin olarak önerilmese de TIPS ve vazokonstriktör tedaviye yanıtı olmayan veya volüm yükü-metabolik asidoz-refrakter hiperkalemisi olan hastalarda KC transplantasyonu öncesi köprü görevi görebilir (13).

Ekstrakorporal Albumin Diyaliz Sistemi

Child C sirozlu 13 Tip 1 HRS'li hastaya uygulanmıştır. Albumin içeren diyalizat sayesinde KC yetmezliğinde biriken ve albumine bağlanan maddelerin uzaklaştırılması amaçlanmaktadır. Çalışmada 5 olgu standart medikal tedavi (düşük doz dopamin-albumin) ve hemodiyaliz ile tedavi edilmiştir. 8 olgu ise aynı teda-

vi + ekstrakorporeal albumin diyaliz sistemi ile tedavi edilmiştir. Çalışma sonucunda Cre ve bilirubin değerlerinde anlamlı düşme, serum Na değerinde yükselme, idrar volümünde, ortalama kan basıncında düzelme, mortalitede azalma tespit edilmiştir (24).

KC Transplantasyonu

Siklosporin ve FK506 tedavisi, postoperatif dönemde böbrek yetmezliği yapabileceğinden, diğer ajanlar kullanılmaktadır. Azatiyopürin, steroidler, IL-2 reseptör antagonistleri, anti-lenfosit ajanlar, transplantasyon sonrası 2-4 günlük süreçte diürez sağlanıncaya ve renal fonksiyonlarda düzelme sağlanıncaya kadar kullanılabilirler. Öncesinde albumin+terlipressin ile tedavi edilmiş olup transplante edilen hastaların 3 yıllık surveyi %100'dür. Hatta bu oran HRS'si olmayıp transplante edilen sirotik hastalardan hafif yüksektir (%83) (23).

HRS'in Önlenmesi

HRS iki klinik durumda önlenabilir.

1. Spontan Bakteriyel Peritonit: SBP'li olgularda 1.5 g/kg enfeksiyon tanısı anında ve 48 saat sonrasında 1 g/kg albumin uygulanması dolaşım disfonksiyonunu ve sonrasında HRS gelişimini önlemektedir. SBP'de albumin uygulanması yetersiz arteriyel dolumu önler ve enfeksiyon sırasında oluşan vazokonstriktör sistem aktivasyonu engellenir. Antibiyotik+albumin alan SBP'li olgularda HRS oranı %10, albumin almayanlarda %33, antibiyotik+albumin alan SBP'li olgularda mortalitede oranı %10, albumin almayanlarda ise %29 olarak bildirilmiştir (25).

2. Akut Alkolik Hepatit: Pentoksifilin ve TNF inhibitörü birlikte kullanılabilir. Pentoksifilin 400 mg günde 3 kez, 28 gün kullanımı ile HRS oranında %35'ten %8'e düşüş, mortalitede ise %46'dan %24'e düşüş belirlenmiştir. Sadece albumin ve pentoksifilin kullanan merkezler de bulunmaktadır (26).

SİROTİK KC HASTALIĞI OLANLARDA RENAL FONKSİYONLARI DEĞERLENDİRMEDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Kreatinin'in KC hastalığı olanlarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanımı güvenilir

değildir. Bunun sebebi kronik KC hastalığı olgularında düşük kas kitlesi olması ve Cre'in azalmış hepatik sentezinin olmasıdır. Bu nedenle kronik KC hastalığı olanlarda cre, böbrek yetmezliği öngörüsünde yetersizdir. Bu nedenle Cre dışında, kronik KC hastalığında böbrek yetmezliği belirteci olabilecek maddeler araştırılmaktadır (27).

Cystatin C

Cystatin C protein yapıda, 13 kDa ağırlığında ve sistein proteaz inhibitör ailesine ait bir maddedir. Glomerülden serbest filtre olur, sekrete olmaz, tubullerde reabsorbe olup metabolize edilir. Bu son özelliğine bağlı olarak Cystatin C serum konsantrasyonu ölçülebilirken, klirens düzeyi ölçülememektedir. Dekompanze sirozlu olgularda Cystatin C ve serum Cre'in GFR belirteci olarak karşılaştırıldığı çalışmada (İnülin klirensi kullanılarak), Cystatin C'in düşük GFR'yi belirlemede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Cre klirensi 40-69 ml/dk altında olan ve >70 ml/dk olan toplam 97 sirotik olgunun karşılaştırıldığı çalışmada Cre klirensi 70 ml/dk altında olanları belirlemede Cystatin C'in üre ve Cre'e göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (28, 29).

Cystatin C düzeyini etkileyen faktörler

- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Uzun boy, fazla kilo
- Sigara içimi
- C-reaktif protein
- Gebelik
- Steroid-siklosporin kullanımı (27).

Kidney Injury Molecule-1 (KIM1)

Proksimal tubulde bulunan bir transmembran proteindir. Proksimal tubul iskemik hasara çok duyarlıdır. KIM-1 ile ilgili hayvan modellerine sınırlı çalışmalarda proksimal tubuldeki bu iskemik hasarın iyi bir belirteci olabileceği gösterilmiştir (30).

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

Lipokalin protein ailesine ait bir maddedir. Normalde böbrek, kolon, mide, akciğer ve trakeada ekspres olur. İskemi durumunda böbrekteki sekresyonunda up-regülasyon tespit edilmiştir (31).

NGAL'in renal hasar belirteci olarak avantajları

- Serum Cre'den günlerce önce saptanabilir
- Non-invaziv olarak idrarda saptanabilir
- İdrar ölçümlerinde belirgin yükselmesi, tubuler hasar belirteçidir
- Oligürik veya anürik olgularda serum değeri ölçülebilir (27).

NA+/H+ Exchanger Isoform 3 (NHE3)

NHE3, filtre edilen Na'un %60-70'ini absorbe eden, proksimal tubulde ve henlenin çıkan kalın kolundaki

apikal hücrelerde en yoğun miktarda bulunan Na transportörüdür. Böbrek yetmezliğinin etyolojisine yönelik karşılaştırmalarda prerenal azotemiye bağlı ATN'yi intrinsek renal yetmezlikten ayırmada kullanılabilirliği iddia edilmektedir. KC yetmezlikli olgularla ilgili yeterli bilgi yoktur (32).

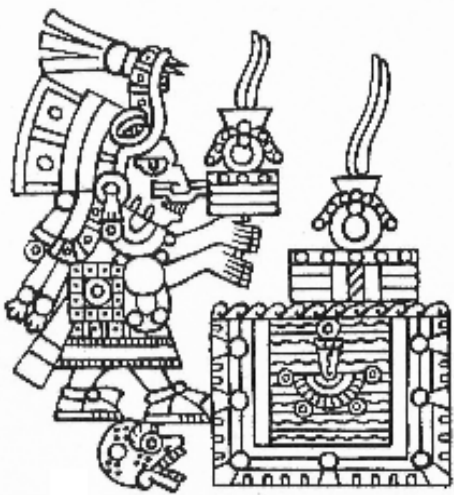
Simetrik Dimetil Arginin (SDMA)

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) NO sentetazın endojen bir inhibitörüdür. SDMA ise ADMA steroizomeridir. NO sentetaz üzerine direkt inhibitör etkisi yoktur. İndirekt olarak hücre membranından transport için L-Arjinin ile yarışır. HRS'si olan 11 olguda (7 tip 1 HRS, 4 tip-2 HRS) hem SDMA hem de ADMA sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek saptanmıştır. Ancak sadece SDMA HRS'li olgularda normal böbrek fonksiyonu olan sirozlu olgularla karşılaştırılınca yüksek bulunmuştur (34).

KAYNAKLAR

1. Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome. *Dig Dis* 2005; 23: 47-55.
2. Wong F. Liver and kidney diseases. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 981-1011.
3. Arroyo V, Cardenas A, Campistol JM, Gines P. 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.
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: 1151-7.
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. 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: 249-72.
7. 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.
8. Lee SS. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: A manifestation of cirrhotic cardiomyopathy? *Hepatology* 2003; 38: 1089-91.
9. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 201-5.
10. 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.
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: 671-6.
12. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-36.
13. Cárdenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 460-7.
14. Cárdenas A, Ginès P. Pathogenesis and treatment of dilutional hyponatremia in cirrhosis. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodés J, eds. *Progress in the treatment of liver diseases*. Barcelona: Ars Medica, 2003: 31-42.
15. 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: 288-95.
16. Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Malden (MA): Blackwell Science, 1999: 492-510.
17. 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.

18. Uriz J, Gines P, Cárdenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43– 8.
19. Hadengue A, Gadano A, Moreau R. et al. Beneficial effects of the two-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. 1998; 29: 565-70
20. Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome. Results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941– 8.
21. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and Type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55-64.
22. Duvoux, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenaline and albumine in patients with type I hepatorenal syndrome. A pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374-80.
23. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004; 40: 140– 6.
24. Mitzer SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277– 86.
25. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J M* 1999; 341: 403-9.
26. Akriviadis E, Botla R, Briggs W. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 116: 1637-48.
27. Portal AJ, Austin M, Heneghan MA. Novel approaches to assessing renal function in cirrhotic liver disease. *Hepatol Res* 2007; 37: 667-72.
28. 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.
29. 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.
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.
32. du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J et al. Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 497–506.
33. Lluch P, Mauricio MD, Vila JM et al. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 70–5.



1



2



3

KOLOMB ÖNCESİ AMERİKA TIBBI

1) Tlazolteotl (aynı zamanda Toci ve Teteuhainan), hekimlerin kraliçesi. *Eski Codex*

2) Quetzalcatl, bereket ve yaşam tanrısı. *Eski Codex*

3) Tzapotlatenan, ilaçların kraliçesi. *Eski Codex*