

# Fonksiyonel Böbrek Yetersizliği (Hepatorenal Sendrom)

Uzm.Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU, Prof.Dr. Atilla Öl , Doç.Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU,

İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

Sistemik bir hastalık dışında, bir organ hastalığının bir başka doku veya oranı etkilemesi, nadir görülen bir olay değildir. Karaciğer ve böbrek gibi, anatomik komşuluktan çok, fonksiyonel yönden de benzerlikleri bulunan 2 hayati organın hastalıklarında, karşılıklı etkileşim geçen asırdan beri bilinmektedir. Bunlar içinde, sirotik karaciğer hastalıklarının belli bir döneminde ortaya çıkan oligürik böbrek yetersizliği önemi, sıklığı ve fizyopatolojisindeki çelişki ve boşluklar yüzünden güncelliğini koruyagelmıştır.

Karaciğer hastalıklarında, organik veya fonksiyonel karakterli çeşitli böbrek bozuklukları meydana gelebilir (Tablo 1) (13). Karaciğer hastalığında, bilinen diğer sebepler olmaksızın gelişen böbrek yetersizliğine fonksiyonel böbrek yetersizliği (FBY) denir (15). Bu tür vakalara ilk dikkati çekenin, 1863 yılında Austin Flint olduğu bildirilmektedir (14). Asrımızın ilk yarısında karaciğer trav-

maları, safra yolları cerrahisi, Weil hastalığı ve biliyer infeksiyonlar ile civalı diüretiklerin kullanılması sırasında oligürik akut böbrek yetersizliği vakaları tanındı. Bu gibi durumlarda hepatorenal sendrom'dan (HRS), safra nefrozu veya kolemik nefroz'dan söz edildi. Son 50 yıl içinde ise bu vakaları, akut tubuler nekroz gibi böbreğin organik lezyonlu hastalıkları ile, anatomik bir lezyon bulunmayan hastalıkları olarak ayırmanın gereği ortaya çıktı. Böbreklerinde herhangi bir lezyon bulunmayan dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda gelişen progresif oligürik böbrek yetersizliği için, 1956'da Hecker ve Sherlock (20), FBY terimini kullandılar. Şimdiye kadar aynı klinik tablo için "hepatorenal sendrom", "hemodinamik böbrek yetersizliği", "hepatik nefropati", "sirozun böbrek yetersizliği" ve "spontan böbrek fonksiyon bozukluğu" gibi değişik isimlendirmeler yapıldı (34). Günümüzde, Epstein başta olmak üzere bazı araştırmacılar HRS terimini kullanıyorlarsa da, biz klinik tablonun fizyopatolojisine uygunluğunu dikkate alarak FBY ismini tercih ediyoruz.

Primer karaciğer hastalığının yokluğunda, birçok sistemik hastalık, toksin ve karsinoma aynı anda karaciğer ve böbrek yetersizliğine sebep olabilirler (Tablo 2). Epstein'ın (14), psödohepatorenal sendromlar diye isimlendirdiği bu klinik tablolar, FBY'nden tümüyle farklı hastalıklardır.

## PATOGENEZ

Fonksiyonel böbrek yetersizliğinin, böbreklerde herhangi bir organik lezyon olmadan meydana geldiğini gösteren çeşitli bulgular vardır. Ciddi azotemiye rağmen, histopatolojik anormallikler minimaldir. Bazı sirozlu hastaların böbreklerinde rastlanan; mezangial matriks genişlemesi, glomerül

Tablo 1. Karaciğer Hastalıklarında Görülebilen Böbrek Bozuklukları

- A- Sodyum ve su ekskresyonunda azalma
- B- Potasyum metabolizmasının bozulması
- C- Konsantrasyon yeteneğinin kaybı
- D- Fonksiyonel böbrek yetersizliği
- E- Prerenal akut böbrek yetersizliği
- F- Akut tubuler nekroz
- G- Glomerülopatiler
- H- Distal renal tubuler asidoz

Geliş Tarihi: 20.8.1990

Kabul Tarihi: 29.9.1990

Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Sabahattin KAYMAKOĞLU  
İst. Tıp Fak. Gastroenterohepatoloji ABD  
34390 Çapa-İSTANBUL

**Tablo 2. Aynı Anda Karaciğer ve Böbrek Yetersizliği Meydana Getirebilen Sebepler**

- A- Sistemik hastalıklar
- a- İnfeksiyöz: sepsis, leptospirozis, san humma
  - b- Hemodinamik: şok, konjestif kalb yetersizliği
  - c- Genetik: polikistik hastalık, orak hücreli anemi
  - d- Kollajenoz: sistemik lupus eritematozus, periarteritis nodoza
  - e- Çeşitli: gebelik toksemisi, amiloidozis, sarkoidozis, Reye sendromu, Waterhouse-Friedrichson sendromu
- B- Toksinler
- a- Direk: karbon tetraklorür, parasetamol, mantar zehirlenmesi
  - b- İdiosinkrazik veya mikst: methoxyflurane, tetrasiklin, sülfonamidler
- C- Tümörler
- a- Metastatik
  - b- Hipernefroma

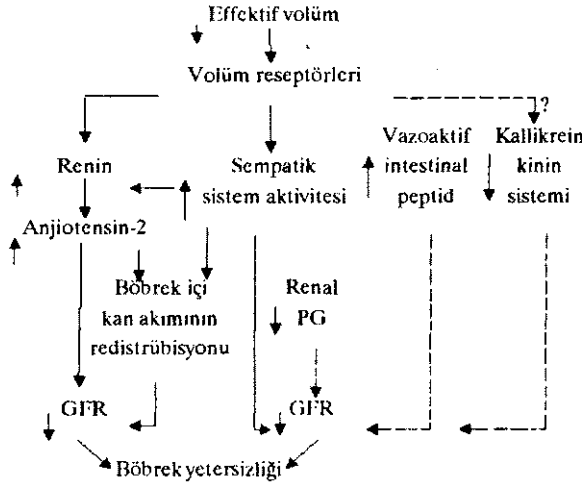
bazal membranının kalınlaşması, tubuler dilatasyon ve interstisyel serpintili iltihabi reaksiyon ile FBY arasında ne sebep ne de derece ilişkisi vardır (34). Mevcut hiperosmolar idrar ve düşük idrar sodyumu, tubuler fonksiyonel bütünlüğün korunduğunu gösterir (1). Ayrıca, FBY'li hastaların böbrekleri transplante edildiğinde (24) veya bu hastalara başarılı karaciğer transplantasyonu yapıldığında böbrek fonksiyonları düzelmektedir (22). O halde, organik hiçbir lezyonu bulunmayan bu böbrekleri, ağır karaciğer hastalığına bağlı hangi sebep ve mekanizmalar fonksiyonel yetersizliğe itmektedir? Son yarım asırda, sayısız araştırmacı bu sorunun cevabını arıyor.

Fonksiyonel böbrek yetersizliğindeki asıl patoloji, böbrek iskemisidir. Böbrek kan akımında azalma, renal arterioler vazokonstriksiyon ve böbrek içi kan akımının redistribüsyonu iskemiden sorumlu başlıca faktörlerdir (34). Epstein ve ark. (14) FBY'li vakalarda yaptıkları araştırmalarda, "xénon washout" tekniği ile kalb debisinden bağımsız olarak bütün hastalarda kortikal alanda daha belirgin olmak üzere total böbrek kan akımının azaldığını, selektif renal anjiyografide de kortikal dalların dolmadığını ve nefrogramın oluşmadığını tespit etmişlerdir. Böbrek biyopsilerini de tamamen normal bulmuşlardır. Fernandez-Seara ve ark. (18), FBY'li ve normal böbrek fonksiyonlu olmak üzere 2 gruba ayırdıkları 20 dekompanse karaciğer sirozunda hemodinamik değişiklikleri araştıran bir çalışma

yapmışlardır. FBY'li seride daha belirgin olmak üzere her 2 grupta da kalb debisi ve plazma renin aktivitesi artmış, kan basıncı ve periferik vasküler direnç azalmıştır. Böbrek fonksiyonları normal olan grupta renal kan akımında azalma ve femoral kan akımında artma varken, FBY'li grupta her ikisi de düşük bulunmuştur. Femoral ve renal vazokonstriksiyona rağmen hiperdinamik sistemik dolaşımın sürmesi, FBY gelişmesinde ileri derecedeki splanknik vazodilatasyonun en önemli rolü oynadığını düşündürmüştür. Cade ve ark. (10), asit sebebiyle artmış periton içi basıncının böbrek venöz sistemine baskı yaparak renal iskemi meydana getirdiğini ileri sürmüşlerse de, böbrek venöz basıncındaki yükselmenin yoğun renal vazokonstriksiyonun bir sonucu olduğuna inanılmaktadır (14).

Fonksiyonel böbrek yetersizliği patogenezindeki tartışmaların odak noktasını, böbrek iskemisine yol açan mekanizmalar teşkil etmektedir. Bu konuda, araştırmacılar arasında halâ tam bir fikir birliği mevcut değildir. FBY'nin meydana gelmesinde rol oynayan faktörlerle, böbrek sodyum ve su ekskresyonunda azalma ve asit oluşumuna sebep olan faktörler iç içe girmiş durumdadır. Asit patogenezinde ileri sürülen "underfilling", "overflow" ve "periferik vazodilatasyon" teorilerinin ortak noktası, karaciğer sirozunda ister primer, ister sekonder olsun efektif plazma volümünün azalmış olduğu gerçeğidir (11). Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda kalb debisi, gerçek plazma hacmi ve pressor sistemlerin aktivitesindeki artışa rağmen, kan basıncı ve periferik vasküler dirençte azalma gözlenir (7,23,33). Splanik, deri ve pulmoner dolaşımında meydana gelen arteriovenöz santiarla birlikte, vazoaktif intestinal polipeptid, glukagon ve "substance P" gibi güçlü vazodilatatör aminler, özellikle splanknik alanda vazodilatasyon yaparak, total periferik vasküler direnci düşürürler (4,6,21). Genişleyen damar yatağı nedeniyle, karaciğer sirozunda total plazma hacmindeki artışa rağmen, efektif plazma hacmi azalmıştır. Etkif plazma volümünün düşüşü, sonuçta glomerül filtrasyon hızı (GFR) ve böbrek kan akımında azalma meydana getiren çeşitli mekanizmaları aktive eder (Tablo 3) (16). Vazokonstriktör ve vazodilatatör güçler arasındaki denge, böbrek kan akımı ve GFR'mn idamesinde çok önemlidir. FBY'nde vazokonstriktör etkili anjiyotensin-2, katekolaminler ve arginin-

Tablo 3. Fonksiyonel böbrek yetersizliğinin patogenezi



vazopressinin çok yüksek, buna karşılık vazodilatör prostaglandinler ve kininlerin düşük olması, renal vazokonstriksiyondan sorumlu faktörler olarak gözükmemektedir (18). Ancak, renal arterioller vazokonstriksiyon sebebiyle meydana gelen kortikal iskemili renal hipoperfüzyon ve düşük GFR'ni sürdüren mekanizmalar, kesin bir şekilde ortaya konamamıştır. Bu konuda hormonal, nöral ve hemodinamik çeşitli faktörler suçlanmaktadır (14):

a) Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu: Böbrek hipoperfüzyonu veya efektif plazma hacminin azalması, RAAS'nin aktivasyonuna sebep olur. Dekompanse karaciğer sirozunda (FBY'li veya FBY'siz) plazma renin aktivitesi, anjiotensin-2 ve aldosteron düzeyleri yüksek bulunmuştur. Artmış anjiotensin-2 renal vazokonstriksiyon ve GFR'nda azalmaya, aldosteron ise su ve sodyum retansiyonuna sebep olmaktadır (7). Effektif volümü arttıran "head-out water immersion" testi ve peritoneovenöz şant gibi uygulamaların, aldosteron düzeyini azaltarak, idrar miktarı ve idrarla sodyum atılımında artış meydana getirdiği gösterilmiştir (14). Dopamin infüzyonu ile plazma renin aktivitesi süprese edildiğinde, böbrek kan akımı artmakta, fakat GFR ve sodyum-su ekskresyonu çok az değişmektedir. Bu nedenle, plazma renin aktivitesindeki artışın, sebepten ziyade azalmış renal perfüzyondan dolayı olduğu ileri sürülmüştür (5). Cade ve ark. (10), FBY'nde düşük renin substrat düzeylerine dikkati çekmişler

ve taze dondurulmuş plazma ile renin substrat seviyesi normale getirildiğinde, kan basıncı ve filtrasyon fraksiyonunun yükseldiğini tesbit etmişlerdir.

b) Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış: Sirozlu hastalarda efektif plazma hacmi ve kan başındaki düşme, renal ve sistemik sempatik aktivitede artışa sebep olur. Nitekim, sempatik sinir sistemi aktivitesini gösteren plazma norepinefrin düzeyi, dekompanse karaciğer sirozunda yüksek bulunmuştur (31). FBY'nde artmış sempatik aktivite, GFR'nı azaltan renal vazokonstriksiyona ve proksimal tubuler sodyum reabsorbsiyonunda artışa sebep olan önemli bir mekanizmadır (30). Effektif plazma hacmini yükselten "head-out water immersion" testi sırasında, kreatinin klirensinde artışla birlikte hastaların yaklaşık yarısında norepinefrin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (14). Kostreva (34), böbrek ve karaciğeri birbirine bağlayan bir refleks arkın varlığına dikkati çekmiştir. Deneysel olarak yaptığı araştırmalarda, sinüzoidal basınç yükseltince hepalik efferent ve aynı anda böbrekte vazokonstriksiyona sebep olan renal afferent sempatik sinir aktivitesinde artış meydana geldiğini göstermiştir.

c) Endotoksemi: Karaciğer sirozunda, portal kandaki enterik endotoksinlerin karaciğer tarafından temizlenememesi, sistemik dolaşıma karışmalarına sebep olur (34). Endotoksinler böbrekte vazokonstriksiyon, diğer damar yataklarında ise vazodilatasyon yaparlar. Değişik çalışmalarda, FBY'li hastalarda endotokseminin varlığı gösterilmiştir. Ancak, endotokseminin böbrek yetersizliğine bağlı retansiyon sonucu da  $\alpha <$  taya çıkabileceği ileri sürülmektedir (14).

d) Böbrek prostaglandinleri: Fonksiyonel böbrek yetersizliğinde vazodilatör prostaglandinlerin salınımı azalmakta, vazokonstriktör prostaglandinlerin salınımı ise artmaktadır. Prostaglandinlerin, FBY patogeneziinde önemli bir rol oynadıklarına inanılmaktadır (17). Vazodilatör prostaglandinler böbrek kan akımı ve GFR'nı artırır, antidiüretik hormon sekresyonunu inhibe ederler. Nitekim, dekompanse karaciğer sirozlu hastalara nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAÜ) verilmesi, böbrek kan akımı ve GFR'nı önemli derecede azaltır (8). Son çalışmalarda, vazodilatör prostaglandin E2'nin azalmasının, FBY'ndeki renal vazokonstriksiyon ve böbrek içi kanlanmanın redistribüsyonundan sorumlu olduğu

bildirilmektedir (14,30). FBY'li hastaların idrarında vazodilatatör prostaglandin E2 seviyeleri düşük, buna karşılık vazokonstriktör tromboksan A2'nin metaboliti olan tromboksan B2 seviyeleri ise yüksek bulunmuştur (4,38). Ancak, prostaglandinlerdeki bu değişikliklerin, böbrek iskemisinde sebep mi yoksa sonuç mu olduğu sorusuna henüz bir açıklık getirilememiştir.

e) Kinin-kallikrein sistemi: Proteolitik bir enzim olan kallikrein, plazma kininojenlerinden, vazodilatatör ve natriüretik etkili bradikinin meydana getirir. FBY'nde, plazma prekallikrein (kallikreinin prekürsörü) ve bradikinin düzeyleri ile idrarla kallikrein ekskresyonu düşük bulunmuştur (29). Renal vazokonstriksiyonda, böbrek kallikrein sentezindeki eksikliğin önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (14).

i) Atrial natriüretik hormon (ANH): Kuvvetli natriüretik ve renal vazodilatatör etkileri olan ANH'un plazma düzeyleri, dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda normal veya yüksek bulunmuştur (30). Tözün ve ark. (35), "gergin" asitli ve hafif FBY'li 3 hastada, ANH'un belirgin yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir. Ancak, FBY'li geniş vaka gruplarına dayanan ANH düzeylerinin tayin edildiği çalışmalar yoktur.

Sonuç olarak, FBY'nin patogenezi bugün için kesin olarak bilinmemekle birlikte, karaciğer hastalığında efektif plazma hacminin azalmasının, çeşitli pressör sistemlerin aktivitesinin artmasında tetiği çeken bir faktör olduğu görülmektedir. Vazodilatatör etkili prostaglandinler ve kininlerde de kompensatuar bir artışın olmaması, böbrek üzerine etkili vazokonstriktör güçlerin hakimiyetini iyice belirginleştirmektedir. Neticede, böbrek iskemisi ve GFR'nda düşme meydana gelmektedir.

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Fonksiyonel böbrek yetersizliği, genellikle dekompanse karaciğer sirozu ve fulminan karaciğer yetersizliği zemininde görülür. Akut hepatit, habis karaciğer tümörlü vakalarda da meydana gelebilir (15,16). FBY'li hastaların çoğunda asit, hatta "gergin" asit vardır. Hastaneye yatırılan karaciğer sirozlu hastalarda, genellikle asit bulunur. Kliniğimizin 100-vakalık karaciğer sirozu serisinde, hastaların %70'inde asit mevcuttur (26). Bu hastalarda FBY gelişme riski, minimal karaciğer disfonksiyonlu ve asitsiz vakalara göre daha yüksektir. Retrospektif

çalışmalarda fulminan karaciğer yetersizlikli hastaların %38'inde, dekompanse karaciğer sirozlu hastalar hastaneye yatırıldıklarında %17'sinde, öldüklerinde ise %50'sinde FBY varlığı tesbit edilmiştir (32). FBY, genellikle efektif kan hacmini azaltan aşırı parasentez, diüretik tedavi ve gastrointestinal sistem kanaması gibi olayları takiben görülmektedir. Tablonun gelişmesinde yatroyenik sebepler ön planda rol oynadığından, sıklıkla hasta hastaneye yatırıldıktan sonra ortaya çıkmaktadır (14).

Klinikte FBY'ne özgü bir semptom yoktur. Hastaların halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, uyuklama, bulantı ve kusma gibi şikâyetleri olabilir. Bunlar ani veya tedrici ortaya çıkabilir (34). Serum bilirubin seviyeleri ile FBY arasında bir ilişki yoktur. Fakat, genellikle hiperbilirubinemi vardır (14). Sistolik kan basıncı sıklıkla 100 mmHg'nın altındadır, oligüri sık, anüri nadirdir. Çoğu hastada, hepatik ensefalopali de mevcuttur (15).

## LABORATUAR BULGULARI

Serum albumini %3 gr'ın altındadır ve protrombin zamanı uzamıştır. Hiponatremi kuraldır. Serum sodyumunun 120 mEq/L'den daha düşük olması, vakanın terminal olduğunu gösterir. Diğer sebeplere bağlı böbrek yetersizliklerinde sık görülen hiperpotasemi, FBY'nde nadirdir. Hatta, başlangıçta serum potasyumu düşük bile olabilir. Terminal dönemde, asidozla birlikte hiperpotasemi meydana gelir (34). Papadakis (27), BUN ve kreatinin seviyelerinin, kronik karaciğer hastalarında böbrek bozukluğunun gerçek seviyesini yansıtmadığını bildirmiştir. Protein alımının kısıtlanması, adale kütesinin bariz azalması yanında karaciğerin üre sentezindeki hipofonksiyonu yüzünden, serum üre ve kreatinin düzeyleri, olması gerektiğinden daha düşük tesbit edilir. Ayrıca, otoanalizörlerin kullanıldığı laboratuvarlarda teknik sebeplerle, çok yüksek bilirubinemi durumlarında, serum kreatininini %57'ye varan oranlarda düşük bulunabilir (19). Yorumda, bu noktalara dikkat edilmelidir.

İdrar genellikle asiddir ve orta derecede konsantredir (500-700 mOsm/kg su), sedimenti özellik göstermez, eser proteinüri olabilir. İdrar, hemen hemen sodyumsuzdur (<10 mEq/L). Bazen 20-30 mEq/L civarında sodyum bulunabilir. İdrar sodyumunun artması, akut tubuler nekroz veya aşırı kusmalar sebebi ile akut metabolik alkalozün ilâve olduğunu gösterir (16). Buna karşılık Dudley ve ark. (12), alkolik karaciğer hastalıklı, idrar sodyumu

yüksek, fakat akut tubuler nekroz, 8 FBY vakası bildirmişlerdir. İdrar sodyumunu düşük olanlara kıyasla ödem ve asiti daha geri planda, hiponatremisi daha hafif olan bu hastalardaki yüksek idrar sodyumunun, proksimal tubuler sodyum reabsorbsiyonunda artış olmamasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. FBY'nde idrarda lizozim ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri, tubuler fonksiyon bozulmadığı için, düşük olarak tesbit edilir (14).

### PROGNOZ

Fonksiyonel böbrek yetersizliğinin prognozu kötüdür. Hastaların çoğu, azoteminin başlangıcından sonraki 2-3 hafta içinde ölür, %5-10'u birkaç ay yaşayabilir. İlerlemiş böbrek yetersizliği olanlarda, düzelme nadirdir. 62 hastalık bir seride %13, 200 vakalık bir başka seride ise %1 oranında spontan iyileşme bildirilmiştir (14). Prognozu tayin eden faktör, karaciğerin fonksiyonel rezervidir. Ölüm genellikle karaciğer yetersizliği, gastrointestinal sistem kanaması veya infeksiyondan olmaktadır. Gerçek üremik ölüm nadirdir (16,34).

### AYIRICI TANI

Fonksiyonel böbrek yetersizliği, birçok yönleri ile prerenal akut böbrek yetersizliğine benzer. Her ikisinde de böbrek kanlanması ve idrar sodyumunu azalmıştır, idrar konsantredir. Bununla birlikte, aralarında 2 önemli fark vardır. Prerenal akut böbrek yetersizliğinde kalb debisi ve plazma hacmi düşüktür, volüm genişleticilerle tedaviye olumlu cevap alınır. Halbuki, FBY'nde kalb debisi ve gerçek plazma hacmi sıklıkla artmıştır ve plazma genişleticilerle düzelme olmaz (30).

Karaciğer hastalarında akut tubuler nekroz, FBY'ne kıyasla daha sık görülür (16). Akut tubuler nekroz sıklığı, bu hastaların klinik seyirlerini komplike eden hipotansiyon, infeksiyon ve çeşitli metabolik bozukluklarla (serum bilirubin ve safra tuzlarında artışlar) ilişkili olabilir (14). Akut tubuler nekrozda, GFR'ndeki azalma daha ciddidir. Özellikle idrar bulguları, FBY ile ayrılmasında çok önemlidir (Tablo 4). Fraksiyonel sodyum ekskresyonunun %1'den az olması, her zaman akut tubuler nekrozu reddettirmez (37). Ayrıca Epstein (14), FBY olarak başlayan akut böbrek yetersizliğinin, fraksiyonel sodyum ekskresyonunun %2'den fazla olması ile karakterli akut tubuler nekroza ilerleyebileceğini bildirmektedir. Bu nedenle, doğru

Tablo 4. Karaciğer Hastalığında Meydana Gelen Akut Azoteminin İdrar Bulgularına Göre Ayırıcı Tanısı.

	Prerenal azotemi	Fonksiyonel böbrek yet.	Akut tabuler nekroz
İdrar Na konsantrasyonu: (mEq/l)	<20	<10	<40
Fraksiyonel Na ekskresyonu :	<%1	<%1	<%2
İdrar/plazma kreatinini :	>40/1	>40/1	<20/1
İdrar/plazma osmolalitesi :	>1.2	>1.2	1 ± 0.1
İdrar sedimenti :	normal	önemsiz	silindir, hücre

Tablo 5. Dekompanse Karaciğer Sirozundaki Böbrek Yetersizliğinin İatrojenik Sebepleri

- a— Yoğun diüretik verilmesi
- b— Aşırı parasentez
- c— Aminoglikozid antibiyotikler
- d— Nonsteroid antiinflatuarlar
- e— Demechlorycline
- f— Laktüloz
- g— Angiotensine Converting enzyme inhibitörleri

tanı için, diğer laboratuvar bulguları ve hastanın klinik seyri birlikte değerlendirilmelidir.

Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda, diüretiklere bağlı olarak da azotemi gelişebilir. Furosemid ve/veya potasyum tutucu diüretiklerle tedavi edilen 85 vakalık bir seride, %26 oranında azotemi geliştiği bildirilmiştir (14). Diüretiklere bağlı gelişen azotemi genellikle reversibldir, ilaç kesilince düzelir. Patogeneizde, intravasküler volüm kaybı ve peritoneal kompartmandan genel dolaşıma geçen sıvı arasındaki dengesizlik rol oynar. Asit reabsorbsiyon hızı, günde 100 ml ile 1000 ml arasında değişir. Bu sınırın üzerindeki sıvı kaybı, dolaşan plazma hacmini azaltarak GFR'nı düşürür. Diüretiklerce bağlı azotemi, ödem daha kolay rezorbe olduğu için ödemsiz asitli vakalarda, ödemli asitli göre daha sık görülür (2).

### TEDAVİ

1) Genel Tedavi: Fonksiyonel böbrek yetersizliğinin sıklıkla hastanede yatmakta olan karaciğer hastalarında görülmesi, tablonun meydana gelmesinde yatrogenik faktörlerin ön planda rol oynadığı

ğını düşündürmektedir (Tablo 5). Hastalığın kesin tedavisinin olmayışı, "önce zarar verme" prensibini, tedavinin birinci ilkesi haline getirmektedir (14).

Dekompanse karaciğer sirozunda, çok yüksek dozlarda ve sık aralıklarla diüretiklerin verilmesi hipovolemi, renal vazokonstriksiyon ve azotemiye sebep olabilir (15). İntravenöz albumin verilmeden yapılan aşırı parasentezin de, bazı zararlı sonuçları olmaktadır. Arroyo ve ark. (3), "gergin" asitli 76 karaciğer sirozlu hastada, 4-6 L/gün parasentez + İntravenöz albumin ve sadece parasentezin etkilerini karşılaştırmışlar, tek başına parasentez yapılan grupta, azotemi ve hiponatreminin anlamlı olarak daha fazla geliştiğini bulmuşlardır.

Dekompanse sirozlu hastalarda aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisite oranı, genel popülasyondan (%3-11) yaklaşık 4 kat yüksek (%32) bulunmuştur. İdrar beta-2 mikroglobulin düzeyleri, normal ve karaciğer sirozlu (FBY'li veya FBY'siz) kişilerde çok düşük olduğu halde, aminoglikozidlere bağlı akut tubuler nekroz geliştiğinde yükselmektedir (9). Ancak, idrar beta-2 mikroglobulin ölçümleri, terminal karaciğer ve böbrek yetersizlikli hastalarda, aminoglikozid nefrotoksisitesinin tanısında faydalı olmayabilir (2). En doğrusu, aminoglikozid grubu antibiyotikleri, dekompanse karaciğer sirozunda zorunlu durumlar dışında kullanmamaktır.

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar vazodilatör prostaglandinlerin sentezini azalttıkları için, karaciğer sirozlu hastalarda böbrek yetersizliği, su retansiyonu, dilüsyonel hiponatremi ve diüretiklere karşı dirence yol açabilirler (2). Dekompanse karaciğer sirozundaki dilüsyonel hiponatreminin tedavisinde bir dönem kullanılan, antiüretik hormonun tubuler etkisini inhibe eden demechlocline'in, sıklıkla böbrek yetersizliğine sebep olduğu tesbit edilmiştir (14). Hepatik ensefalopati tedavisinde kullanılan laktüloz da, meydana getirdiği diareye bağlı olarak gelişen hipovolemi nedeniyle azotemiye sebep olabilir (15). Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda kan basıncının idamesi, aktive olmuş RAAS ile mümkün olmaktadır (4). "Angiotensine converting enzyme" inhibitörleri, kan basıncını düşürerek ve efferent glomerüler arteriolde vazodilatasyon yaparak, böbrek kan akımı, filtrasyon fraksiyonu, GFR ve sonuçta idrar debisini azaltırlar (30). Bu nedenlerle, yukarıda sözü edilen ve FBY meydana getirme riski taşıyan tüm ilaçlar, karaciğer sirozunda çok dikkatli kullanılmalıdır.

2) Temel Tedavi: Fonksiyonel böbrek yetersizlikli hemen hemen tüm hastalarda asit, ödem ve dilüsyonel hiponatremi üe karakterize aşırı sıvı retansiyonu bulunduğu için tedavide ilk yapılacak iş, sodyum ve sıvı alımının kısıtlanmasıdır (13). Hastaya, ortalama 20 gr protein ve 200 gr karbonhidrat içeren düşük proteinli bir diyet verilir (34). Mevcut hepatik ensefalopati ve infeksiyon, uygun şekilde tedavi edilmelidir. Bu hastaların çoğunda, diüretiklere dirençli bir asit vardır. Klasik furosemid + spironolakton kombinasyonu yerine etakrinik asid, bumetanid, triamterene, amiloride gibi değişik loop ve distal etkili diüretiklerle yapılan kombinasyonların etkinliği arasında bir fark yoktur (4).

Plazma genişleticiler: Fonksiyonel böbrek yetersizlikli hastalarda efektif plazma hacmini genişleten dekstran 70, plazma, tuzsuz albumin gibi ajanlar ve asit reinfüzyonu, böbrek hemodinamiğinde geçici bir iyileşme sağlayabilirler de, sonucu çok fazla değiştirmezler (14). Cade ve ark. (10), anjiotensinojen içerdiği için, taze dondurulmuş plazmanın olumlu etkilerinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. FBY'li 11 hastaya 7-18 gün süreyle 1000 ml/gün taze dondurulmuş plazma vererek aldosteronun azaldığını, GFR ve böbrek kan akımının arttığını, sodyum ve potasyumun idrarla atılımının normalleştiğini tesbit etmişlerdir.

Vazodilatör ilaçlar: Fonksiyonel Böbrek yetersizliğinin patogeneğinde renal kortikal iskeminin önemli bir yeri olduğunun belirlenmesinden itibaren, böbrek kan akımını arttırmaya yönelik, çeşitli vazodilatör ilaçlar tedavide denenmiştir. Asetilkolin, papaverin, fenoksibenzamin, fentolamin ve isoproteronol infüzyonları ile böbrek kanlanmasında kısmen iyileşme olmasına rağmen, GFR'nın etkilenmediği görülmüştür. Sentetik lysine vasopressin analogu olan octapressin ile yapılan bir çalışmada, bu ilacın selektif renal vazodilatasyon yaparak böbrek kan akımını artırdığı, böbrek içi damar direnci ve kortikal iskemiye azalttığı bildirilmiştir. Octapressinin bu özellikleriyle FBY tedavisinde uygun bir ajan olduğu düşünülmeye karşılık, daha sonraları yeterli araştırmalar yapılmamıştır (14). Vazodilatör prostaglandin A ve E infüzyonlarıyla da böbrek fonksiyonlarındaki düzelmelerin, geçici olduğu görülmüştür (14). Çeşitli vazodilatörler arasından sadece dopamin, pratikte kullanılması önerilecek kadar, faydalı

bulunmuştur. Maksimum 5 mikro gr/kg/dakikaya kadar oları dozlarda verilen dopamin, böbrekteki dopaminerjik reseptörleri uyarak, vazodilatasyon yapar ve kan akımını artırır. Buna rağmen, 24 saatlik infüzyonlarda GFR ve idrar debisinde bir artış olmadığı tesbit edilmiştir. Ancak, kontrolsüz bazı çalışmalarda, daha uzun süre yapılan dopamin infüzyonlarının, idrar debisi ve sodyum ekskresyonunu orta derecede arttırdığı bildirilmiştir (34).

**Porta-kaval şant:** Uç-yan veya yan-yana yapılan porta-kaval şantın, FBY'li hastalarda, böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiğini belirten çalışmalar vardır. FBY olan hastaların çoğunda, cerrahi girişim öncesi ileri derecede karaciğer yetersizliği bulunduğu için, ancak seçilmiş bazı vakalarda porta-kaval şant yapılabilir (2).

**Peritoneovenöz (LeVeen) şant:** Fonksiyonel böbrek yetersizliğinin en etkili tedavilerinden biri, peritoneovenöz şanttır. Amaç, yerleştirilen bir tüp vasıtasıyla asiti santral dolaşıma geri döndürerek, ekstrasellüler sıvı dağılımını normalleştirmektir (14). LeVeen şant etkili plazma hacmi ve kardiyak indeksi artırır; renin, aldosteron, antidiüretik hormon ve norepinefrini süprese eder. Sonuçta idrar debisi, sodyum ve su ekskresyonunda artışa sebep olur (2). Linas ve ark. (25), 20 FBY'li alkolik siroza peritoneovenöz şant takmışlar, kreatinin seviyelerindeki düşmeye rağmen yaşam süresinin uzamadığını görmüşlerdir. Peritoneovenöz şantla tedavi edilen FBY'li hastaların yaşam süresi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesi ile ters orantıdır. Yaygın damar içi pıhtılaşması, sepsis ve tıkanma gibi komplikasyonların çok sık görülmesi, LeVeen şant kullanımını sınırlandırmıştır (2). Yine de Epstein (15), hemodinamik olarak stabil FBY'li vakaların tedavisinde, peritoneovenöz şantın iyi bir seçenek olduğunu bildirmektedir.

**Parasentez:** Fonksiyonel böbrek yetersizliğinin tedavisinde parasentezin yeri tartışmalıdır. Karın içi basıncı azaltarak, böbrek fonksiyonlarında kısmen düzelmeye meydana getirebilir. Ancak, asit oluşumunu sürdüren anormal hidrostatik basınçlar parasentezle değişmediği için, iyileşme geçici olmaktadır (14).

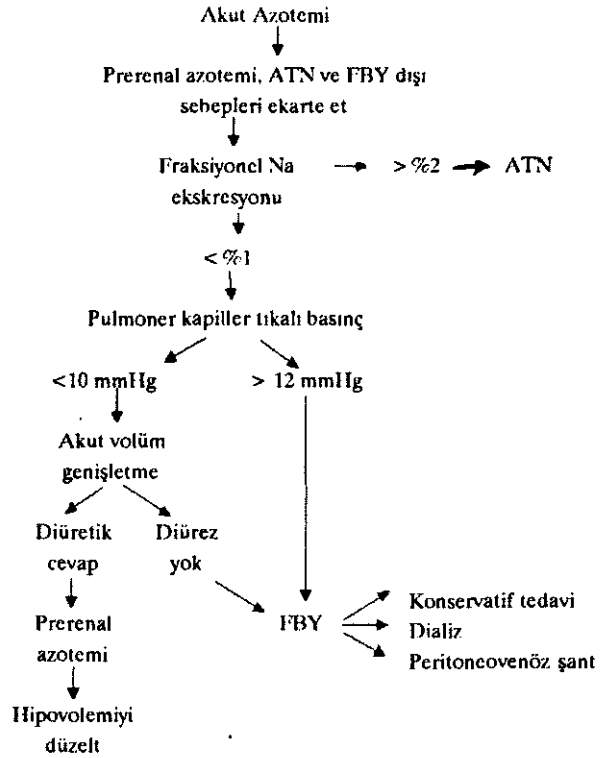
**Dializ:** Kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen FBY'nin tedavisinde etkisizdir (28). Periton dializi ve hemodializ, serum kreatinin düzeylerini azaltarak sadece "kozmetik" etki yapar, yaşam süresini iyileştirmezler. Üstelik hemodializin, gastrointestinal kanama ve derin hipotansiyon gibi ciddi komplikasyonları da olabilir (36). Ancak,

fülminan karaciğer yetersizliği gibi, potansiyel olarak karaciğer ve böbrek lezyonlarının reversibl olduğu akut karaciğer hastalığında meydana gelen FBY, dializden yararlanabilmektedir (34).

**Karaciğer transplantasyonu:** Çeşitli karaciğer hastalıklarında transplantasyon, gittikçe daha sık yapılmakta ve hastalar için önemli bir tedavi umudu olarak gözükmektedir. Fakat, FBY gelişmiş karaciğer sirozu vakaları, transplantasyon için uygun aday değildir (34). Preoperatif böbrek yetersizliğinin varlığı, ortotopik karaciğer transplantasyonunun erken postoperatif dönemi sırasında yüksek mortalite oranı ile birliktedir. Yapılan bir araştırmada, FBY'li hastalar arasındaki mortalitenin %58, bu komplikasyonun bulunmadığı vakalarda ise sadece %14 olduğu tesbit edilmiştir (2). Bu nedenle, karaciğer transplantasyonu FBY gelişmeden önce düşünülmelidir.

Fonksiyonel böbrek yetersizliğinin tanı, ayırıcı tanı ve tedavi özelliklerini içeren algoritım, Tablo 6'da gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, FBY

Tablo 6. Karaciğer Hastalığında Meydana Gelen Böbrek Yetersizliğinin Teşhis ve Tedavisi (Algoritim)



tedavisinde şimdiye kadar önerilen yöntemlerin hiçbirinin başarı şansı yüksek değildir. Asıl problem, böbrekteki iskemiyi düzeltmektir. Renal vazokonstriksiyonla karakterize deneysel çalışmalarda, kalsiyum antagonistlerinin afferent arteriol direncini azaltarak, GFR'm arttırdıkları tesbit edilmiştir. Ancak, kalsiyum antagonistleri FBY'ndeki yoğun böbrek iskemisini düzeltmelerine rağmen, sistemik hipotansiyona yol açtıkları için kullanımları sınırlanmıştır (15). FBY tedavisi için ideal olan ilaç, sadece böbrek seviyesinde vazodilatasyon yapabilmelidir (14). Bu nedenle FBY'nin yüz güldürücü tedavisi, gelecek yıllarda periferik vazodilatasyon ve renal vazokonstriksiyon çıkmazını aynı anda düzelterek ilaç veya işlemlerin geliştirilmesi ümitlerine kalmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Schrier RW, Rodes J: Pathophysiology of ascites and functional renal failure in cirrhosis. *J of Hepatology* 1988; 6: 239-257
2. Arroyo V, Gines P, Planas R et al: Management of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 353-67
3. Arroyo V, Gines P, Planas R et al: Paracentesis in the management of cirrhotics with ascites. *The Kidney in Liver Disease*, Ed: Epstein M, Third edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1988; 578-92
4. Arroyo V, Rimola A, Rodes J: Pathogenesis and treatment of ascites. *Recent Advances in Hepatology*, Ed's: Thomas H C, Jones EA, Churcill Livingstone 1986; 155-74
5. Barnardo DE, Baldus WP, Maher FT: Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1970; 58:524-31
6. Benoit JN, Granger N: Splanchnic hemodynamics in chronic portal venous hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 287-98
7. Bosch J, Gines P, Arroyo V: Hepatic and systemic hemodynamics and neurohumoral systems in cirrhosis. *The Kidney in Liver Disease*, Ed: Epstein M, Third edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1988; 286-305
8. Boyer TD, Zia P, Reynolds TB; Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 215-22
9. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta A, et al: Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary B2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982; 82: 97-105
10. Cade R, Wagemaker H, Vogel S, et al: Hepatorenal syndrome. *Am J M* 1987; 82: 427-38
11. Çakaloğlu Y, Ökten A, Özel E: Karaciğer sirozunda asit ve böbrek fonksiyon bozukluklarının patogenezi ve tedavisi (I). *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, baskıda.
12. Dudley FJ, Kanel GC, Wood IJ, Reynolds TB: Hepatorenal syndrome without avid sodium retention. *Hepatology* 1986; 6: 248-51
13. Epstein M: Renal functional abnormalities in cirrhosis: Pathophysiology and management. *Hepatology: A Textbook of Hepatic disease*, Ed's: Zakim D, Boyer TD, WB Saunders Company, Philadelphia 1982; 446-464
14. Epstein M; Hepatorenal syndrome. *The Kidney in Liver Disease*, Ed: Epstein M, Third edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1988; 89-118
15. Epstein M: The hepatorenal syndrome. *Hospital practice* 1989; 15: 65-76
16. Epstein M: Liver disease. *Textbook of Nephrology*, Ed's: Massry SG, Glasscock RJ, Williams and Wilkins, Baltimore 1989; 966-77
17. Epstein M, Lifschitz M: Renal eicosanoids as determinants of renal function in liver disease. *Hepatology* 1987; 7: 1359-67
18. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al: Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with or without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 1304-12
19. Halstead AC, Nanji AA: Artefactual lowering of serum creatinin in the presence of hyperbilirubinemia, a method dependent artefact. *JAMA* 1984; 251: 38-39
20. Hecker R, Sherlock S: Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956; 2: 1121-25
21. Hörtnagl H, Singer EA, Lenz K: Substance P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma. *Lancet* 1984; 1:480-83
22. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, et al: Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Eng J Med* 1973; 289: 1155-59
23. Kontos HA, Shapiro W, Mauck HP, Patterson JL: General and regional circulatory alterations in cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1964;37:526-35
24. Koppel MH, Coburn JW, 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 Eng J Med* 1969; 280: 1367-71
25. Linas SL, Schaffer SW, Moore EE, et al: peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986, 30:73640.
26. Ökten A, Yalçın S, Ulagay İ, et al: The peculiarities of liver cirrhosis in Turkey. VII. International Congress of Liver disease, 1986; October 16-18, Basel 59



27. Papadakis M, Arieff AI: Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: A Prospective study. *Am J Med* 1987; 82: 945-52
28. Perez GO., Epstein M, Oster RJ: Role of dialysis and ultrafiltration in the treatment of the renal complications of liver disease. *The Kidney in Liver Disease*, Ed: Epstein M, Third editon, Wiliams and Wilkins, Baltimore 1988; 613-24
29. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, et at: Renal kallikrein excretion in cirrhotics with ascites relationship to renal hemodynamics. *Hepatology* 1984; 4: 247-52
30. Ring-Larsen H, Henriksen JH: Pathogenesis of ascites formation and hepatorenal syndrome: Humoral and hemodynamic factors. *Semin Liver dis* 1986; 6: 341-352
31. Ring-Larsen H, Henrikson JH, Christensen NJ: Increased sympathetic activity in cirrhosis. *N Eng J Med* 1983; 308-1029
32. Rodes J, Bosch J, Arroyo V: Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgrad Med J* 1975; 55:492-97
33. Schrier RW, Caramelo C: Hemodynamics and hormonal alterations in hepatic cirrhosis. *The Kidney in Liver disease*, Ed: Epstein M, Third edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1988; 265-85
34. Swainson CP; Renal dysfunction in chronic liver disease. *Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver*, Ed's: Sherman DJC, Finlayson NDC, Carter DC, Second edition, Churchill Livingstone, Edinburg 1989; 879-888
35. Tozun N, Taga Y, Kalayci C, Ulusoy NB, Okten A, Berkman K Plasma atrial natriuretic factor in chronic liver disease. *Marmara Med Journal* 1989; 2: 82-85
36. Wilkinson SP, Weston MJ, Parsons V, Williams R Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease. *Clin Nephrol* 1977; 8: 287-92
37. Zarich S, Fang LS, Diamond JR: Fractional excretion of sodium. Exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med* 1985; 145:108-12
38. Zipser RD, Radvan GH, Kronborg KJ, et al: Urinary thromboxane B2 and prostaglandin E2 in the hepatorenal syndrome: Evidence for increased vasoconstrictor and decreased vasodilator factors. *Gastroenterology* 1983; 84: 697-703